



№ 1 (52) 2020 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37638

# Педіатрія



Доктор медичних наук,  
професор  
**Маргарита Денисова**

**Виразковий коліт  
і діти – складні  
питання діагностики  
та лікування**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Тетяна Марушко**

**Системні васкуліти:  
принципи діагностики  
та лікування**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Олег Шадрін**

**Стан гепатобіліарної  
системи  
при муковісцидозі  
у дітей раннього віку**

Читайте на сторінці **20**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Юрій Марушко**

**Порушення ритму  
і провідності серця**

Читайте на сторінці **30**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Андрій Дорофєєв**

**Сучасні аспекти використання  
про- та пребіотиків  
у контексті доказової  
медицини**

Читайте на сторінці **24**



## Отривін

**ДІЄ ЗА 2 ХВИЛИНИ  
ТА ПРОТЯГОМ  
12 ГОДИН\***



**ЗАКЛАДЕНІСТЬ  
НОСА**



**АЛЕРГІЧНИЙ  
РИНІТ**



**СИНУСИТ**

- Полегшує дихання **НА 50%** протягом декількох хвилин<sup>1</sup>
- Не зафіксовано випадків медикаментозного риніту при використанні під час застуди протягом 10 днів<sup>2</sup>
- Містить охолоджувальні ароматичні речовини, які допомагають покращити відчуття прохідності повітря через ніс<sup>3-5</sup>



**ШВЕЙЦАРСЬКА ЯКІСТЬ**

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією до медичного застосування лікарського засобу. \*Дія препарату розпочинається протягом 2 хвилин після застосування та зберігається до 12 годин згідно з інструкцією до застосування. ОТРИВІН З МЕНТОЛОМ ТА ЕВКАЛІПТОМ, спреї назальний, дозований 0,1%, Р.П. МОЗ України №UA/5416/01/01, Наказ №273 від 28.03.2016. 1. ECCLES R, ET AL. AM J RHINOL 2008;22:491-496. 2.GRAFF, ECCLES R, CHEN S. EFFICACY AND SAFETY OF INTRANASAL XYLOMETAZOLINE AND IPRATROPIUM IN PATIENTS WITH COMMON COLD. EXPERT OPIN PHARMACOTHER. 2009;10(5):889-908. 3. EUCALYPTUS. EHRLICH S, 2011. AVAILABLE AT: HTTP://AVERAORG.ADAM.COM/CONTENT.ASPX?PRODUCTID=107&PID=33 &GID=000241 [LAST ACCESSED 4 APR 2012]. 4. CERPELLI C, FABIO A, FABIO G, QUAGLIO P. EFFECT OF EUCALYPTUS ESSENTIAL OIL ON RESPIRATORY BACTERIA AND VIRUSES. CURR MICROBIOL 2008; 56:89-92. 5. BURROW A, ECCLES R, JONES A. THE EFFECTS OF CAMPHOR, EUCALYPTUS AND MENTHOL VAPOUR ON NASAL RESISTANCE TO AIRFLOW AND NASAL SENSATION. ACTA OTOLARYNGOL 1983; 96(1-2):157-161. Імпортёр та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Тел. (044) 585-51-85, e-mail: oax70065@gsk.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній GSK. ©2018 група компаній GSK або їх ліцензіар. Інформаційний матеріал PM-UA-OTRI-20-00001. Дата виготовлення матеріалу: лютий 2020 р.

**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В РАМКАХ СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ЗАХОДІВ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ**



# 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**

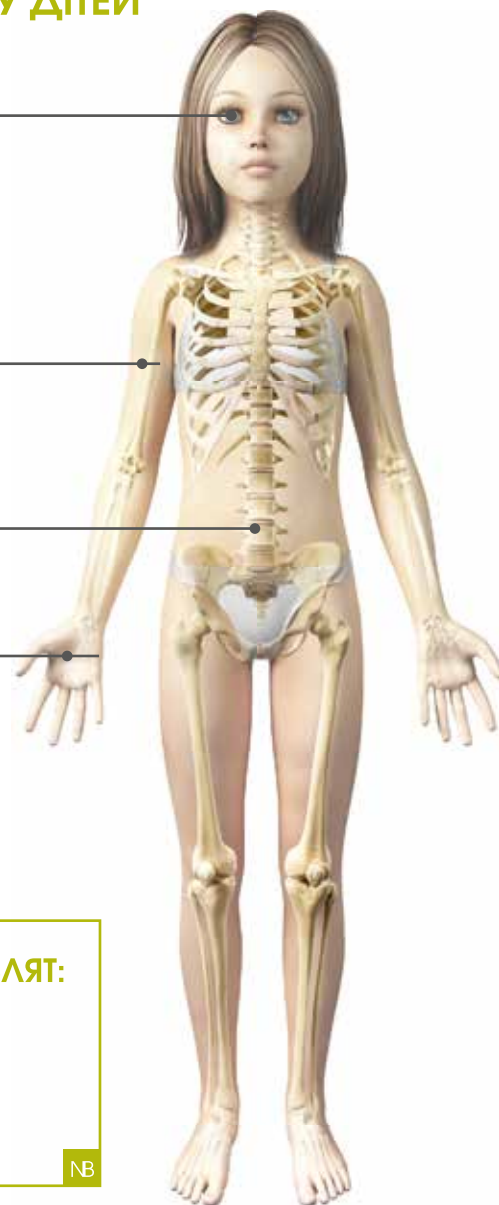
## СИМПТОМИ ЛЕГКОЇ ФОРМИ МПС І У ДІТЕЙ\*

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

**Тугорухливість суглобів**  
Біль у суглобах

**Рецидивуючі грижі**

Кістеподібні кисті,  
**контрактура пальців**  
**у вигляді спускового гачка**  
Синдром зап'ястного каналу



### ТЯЖКА ФОРМА ЗАХВОРЮВАННЯ У НЕМОВЛЯТ:

Кіфоз/Дисплазія скелету  
Гідроцефалія  
Когнітивні порушення

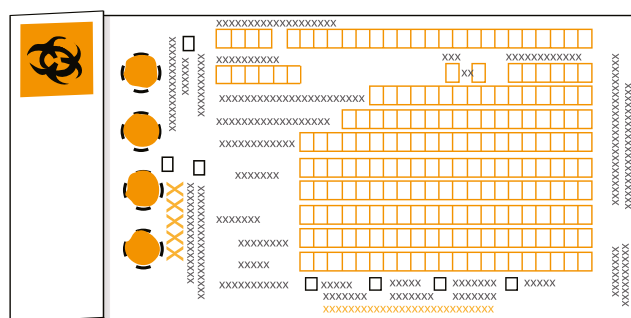
NB

\*Відсутність одного із наведених симптомів не виключає ймовірності 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.



З М І С Т

| МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ                                          |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| Виразковий коліт і діти – складні питання діагностики та лікування |       |
| М.Ф. Денисова . . . . .                                            | 10-11 |
| Системні васкуліти:                                                |       |
| принципи діагностики та лікування                                  |       |
| Т.В. Марушко . . . . .                                             | 16-17 |
| Вплив кишкової мікрофлори                                          |       |
| на роботу жовчовивідної системи                                    |       |
| О.А. Опарін . . . . .                                              | 22-23 |
| Сучасні аспекти використання про- та пребіотиків                   |       |
| у контексті доказової медицини                                     |       |
| А.Е. Дорофеев, І.М. Скрипник, О.В. Швець та ін. . . . .            | 24-25 |
| Синдром сухого ока у дітей. . . . .                                | 26-27 |
| Порушення ритму і провідності серця                                |       |
| Ю.В. Марушко, О.В. Доронін, Т.В. Гищак . . . . .                   | 30-32 |
| ПЕДІАТРІЯ                                                          |       |
| Тактика ведення дітей з гострим риносинуситом                      |       |
| Л.В. Беш, Ф.Б. Юрочко . . . . .                                    | 9     |
| Лечение хронических аденоидитов препаратом Синупрет®               |       |
| С.М. Пухлик, А.П. Щелкунов, О.В. Титаренко и др. . . . .           | 13-14 |
| Антибактеріальна терапія цефалоспоринами III покоління             |       |
| при інфекціях сечовивідних шляхів у дітей                          |       |
| О.О. Добрик . . . . .                                              | 15    |
| Обґрунтованість та оптимізація антибіотикотерапії                  |       |
| при інфекціях органів дихання у дітей:                             |       |
| практичні рекомендації                                             |       |
| С.П. Кривопустов . . . . .                                         | 19    |
| Стан гепатобіліарної системи                                       |       |
| при муковісцидозі у дітей раннього віку                            |       |
| О.Г. Шадрін, В.П. Місник . . . . .                                 | 20-21 |
| Актуальні питання дитячої гастроентерології                        |       |
| М.Ф. Денисова, О.Г. Шадрін, О.Ю. Белоусова та ін. . . . .          | 28-29 |
| ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я                                                   |       |
| Дізнайся про свою суперсилу . . . . .                              | 35    |

АНОНС

16

КВІТНЯ

2020

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ

ДИТЯЧОЇ НУТРИЦІОЛОГІЇ

Вітаміни та дієтичні добавки в раціоні дитини.  
Дієтичне харчування:

- ▶ при захворюваннях печінки,
- ▶ при ожирінні,
- ▶ при алергії,
- ▶ при цукровій хворобі,
- ▶ при залізодефіциті.

ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦІЯ

Місце проведення:  
Конференц-Хол ДЕПО, м. Київ, вул. Антоновича, 50



Згідно з Постановою Кабінету Міністрів про обмеження проведення масових заходів і конференцій більше 10 осіб, формат науково-практичної конференції змінюється.

Ви матимете змогу долучитися до конференції в режимі **онлайн-трансляції**.

Запис конференції буде доступний для перегляду протягом 5 днів після закінчення заходу.

Всі учасники отримають стандартний сертифікат – 20 балів.

АНОНС



І МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС

«ВІД НАРОДЖЕННЯ

3–5 КВІТНЯ 2020 РОКУ

ДО ЗРІЛОСТІ:

Міждисциплінарний підхід в збереженні здоров'я людини»

У зв'язку з протиепідемічними заходами, що вживаються в Україні для запобігання поширенню вірусу COVID-19, Всеукраїнська асоціація безпервної медичної освіти лікарів та фармацевтів повідомляє всіх учасників конгресу, що захід буде проводитись у режимі **ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦІЇ**.

Захід акредитовано Європейською акредитаційною радою з безпервної медичної освіти (UEMS-EACCME®). Учасники Конгресу отримають сертифікати НМАПО ім. П.Л. Шупика від 20 до 40 балів, а також додатково отримають міжнародний сертифікат EACCME 12 European CME credits.



Bionorica®

# Кашель? Бронхіт? Бронхипрет®



-  полегшує відкашлювання<sup>1</sup>
-  усуває запалення<sup>2</sup>
-  зменшує напади кашлю<sup>3</sup>

## Розкриваючи силу рослин

**Бронхипрет®. Показання для застосування:** лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. **Дозування:** Бронхипрет® сироп 50мл., 100 мл. Діти від 2 років до 5 років – 3,2 мл. 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 4,3 мл. 3 рази на день. Діти від 12 років та дорослі 5,4 мл 3 рази на день. Бронхипрет® табл. № 20, № 50. Діти від 12 років та дорослі приймають по 1 таблетці на 3 рази на день. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у поодиноких випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції.

1. Новітні дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, №7/2011 стр. 23-26. Ізмаїл та інші співавтори, Бронхипрет при гострому бронхіті, 2003, 171-175; Нові можливості застосування секретолітиків в комплексній терапії гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку (В.Дуднік), «Сучасна педіатрія» 2 (42) / 2012.

2. Дані наукової брошури, озвучені на Європейській конференції «Запальні захворювання», Регенсбург, 1998 р.

3. Новітні дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, № 7/2011 стр. 23-26.

**Бронхипрет® таблетки:** Р.П. № UA/8674/01/01 від 07.09.2018 р. **Бронхипрет® сироп:** Р.П. № UA/8673/02/01 від 24.01.2019 р.

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

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



корінь  
первоцвіту



трава  
чабрецю



листя  
плюща



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. Пасечнікова**, 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. Феценко**, 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](http://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 «ПРИНТ МЕДІА»  
04053, м. Київ, вул. Вознесенський узвіз,  
буд. 14, офіс. 16/50

Підписано до друку 24.03.2020 р.  
Замовлення № 0162. 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.

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](mailto:podpiska@health-ua.com)

|              |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                         |                                            |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| ПОВІДОМЛЕННЯ | Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»<br>Код ЄДРПОУ 38419785 П/р UA 253510050000026007628853200<br>Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005<br>Платник: П.І.Б.<br>Почтовий індекс та адреса платника | Вид платежу<br>Період<br>Сума<br>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України»<br>Тематичний номер «Педіатрія»<br>(передплатний індекс – 37638)<br>12 місяців<br>(2020 р.)<br>380,00 | Підпис платника<br>Дата «___» ____ 20__ р. |
|              | Касир                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                         |                                            |
| КВИТАНЦІЯ    | Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»<br>Код ЄДРПОУ 38419785 П/р UA 253510050000026007628853200<br>Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005<br>Платник: П.І.Б.<br>Почтовий індекс та адреса платника | Вид платежу<br>Період<br>Сума<br>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України»<br>Тематичний номер «Педіатрія»<br>(передплатний індекс – 37638)<br>12 місяців<br>(2020 р.)<br>380,00 | Підпис платника<br>Дата «___» ____ 20__ р. |
|              | Касир                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                         |                                            |



# Здоров'я<sup>®</sup> України<sup>®</sup>

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

**www.health-ua.com**

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

## НОВИНИ



29 ЛЮТОГО

ДЕНЬ РІДКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ



### День рідкісних захворювань: які зміни чекають на пацієнтів з орфаними хворобами?

Щороку в останній день лютого у світі згадують людей із рідкісними захворюваннями для того, щоб підвищити поінформованість про проблему серед населення, науковців та представників влади. Цього року День рідкісних захворювань припав на 29 лютого.

Орфанні хвороби – це вроджені або набуті захворювання, що трапляються рідше ніж один випадок на 2000 населення країни, з них 80% генетично зумовлені. Більшість орфанних захворювань діагностують у ранньому віці; у 35% випадків вони стають причиною смерті малюків до року, в 10% – дітей віком до 5 років, у 12% – віком від 5 до 15 років. У світі визнано до 8 тисяч нозологій, проте свій шифр у Міжнародній класифікації мають лише 250. В Україні затверджено 275 нозологій (<https://bit.ly/381unx6>).

Питання розробки і реалізації дієвого, фундаментального та, головне, системного механізму підтримки пацієнтів із рідкісними захворюваннями є пріоритетним завданням для Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України. Зокрема, на базі МОЗ України створено робочу групу, яка розробляє Концепцію розвитку системи медичної допомоги громадянам, що страждають рідкісними (орфаними) захворюваннями.

28 лютого відбувся публічний діалог «Державна стратегія з рідкісних захворювань» за участі першого заступника Міністра охорони здоров'я України Андрія Семиволоса. Обговорювалися питання розширення доступу до лікування для орфанних пацієнтів – так звані договори про доступ. Вони дозволять МОЗ України та виробникам лікарських засобів ініціювати перемовини й укласти договори, що будуть визначати особливі умови закупівлі препаратів.

Вже прийнятий у першому читанні законопроект № 2538 «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України, спрямованих на підвищення доступності лікарських засобів, медичних виробів та інших товарів, які закуповуються Особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я». Саме він дозволить розширити доступ до лікування.

«Я переконаний, що державна політика підтримки людей з рідкісними захворюваннями, як і будь-якими іншими хворобами, має багато компонентів, які для ефективності мають узгоджуватися між собою. Ми маємо створити дієву стратегію, і багато кроків вже зроблено: сьогодні закінчується робота з Концепцією розвитку системи медичної допомоги громадянам, що страждають рідкісними (орфаними) захворюваннями, над якою працювали пацієнтські організації, експерти, лікарі, різні громадські організації. Держава вже передбачила збільшення коштів на закупівлю ліків у 2020 році порівняно з попереднім роком. Потужна робота відбувається й в інших напрямках, які суттєво вплинуть на ефективність державної політики щодо підтримки пацієнтів з орфаними захворюваннями», – зазначив Андрій Семиволос під час публічного діалогу.

Пріоритетними цілями в рамках реалізації Концепції розвитку системи медичної допомоги громадянам, що страждають рідкісними (орфаними) захворюваннями, стануть:

- 1) розробка прозорого та неупередженого підходу до процедури прийняття рішень щодо державної підтримки пацієнтів з рідкісними захворюваннями;
- 2) регулярне отримання актуальних епідеміологічних даних про рідкісні захворювання в Україні;
- 3) покращення доступу до методів раннього виявлення рідкісних захворювань генетичного походження;
- 4) забезпечення справедливого доступу пацієнтам із рідкісними захворюваннями до лікарських засобів, медичних виробів та продуктів спеціального лікувального харчування;
- 5) удосконалення надання медичної допомоги пацієнтам з рідкісними захворюваннями;
- 6) забезпечення координації допомоги (медичної допомоги, соціальної інтеграції тощо) пацієнтам з рідкісними захворюваннями та членам їх сімей;
- 7) підвищення кваліфікації фахівців у галузі ранньої діагностики, профілактики та лікування рідкісних захворювань;
- 8) збільшення участі громадських об'єднань пацієнтів із рідкісними захворюваннями у реалізації Концепції;
- 9) сприяння соціальному захисту пацієнтів із орфаними захворюваннями та членів їхніх сімей;
- 10) підвищення обізнаності населення щодо проблем рідкісних захворювань та їх профілактики;
- 11) розвиток міжнародного співробітництва в сфері рідкісних захворювань;
- 12) здійснення моніторингу за дотриманням Концепції за допомогою показників виконання окремих цілей та заходів, щорічне звітування перед урядом про досягнення результатів.

<https://moz.gov.ua>



# Тактика ведення дітей з гострим риносинуситом

На початку весни різко збільшується кількість дітей з обструкцією носа та нежитем, які можуть бути проявами гострого риносинуситу як інфекційної, так і алергічної природи. У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «VI академічна школа з педіатрії» у форматі міждисциплінарного дуету тему риносинуситу у дітей обговорили лікар Львівської обласної дитячої клінічної лікарні ОХМАТДИТ, віце-президент Асоціації дитячих оториноларингологів України Федір Богданович Юрочко та завідувачка кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Леся Василівна Беш.

Проф. Л.В. Беш розпочала свій виступ з проблеми гострого риносинуситу на тлі гострої респіраторної інфекції (ГРІ).

— Проблема риносинуситу у дітей знаходиться «на перехресті» декількох медичних спеціальностей, тому є актуальною і для педіатрів, і для алергологів та оториноларингологів. Під гострим риносинуситом слід розуміти стан, який визначається як раптова поява 2 або більше симптомів: закладеності/обструкції носа, набряку слизової оболонки, безбарвних виділень з носа, денного та нічного кашлю. Тривалість симптомів не повинна перевищувати 12 тижнів.

В аспекті гострого риносинуситу педіатри завжди особливо уважно ставляться до дітей, яких раніше називали пацієнтами, що часто хворіють. Сьогодні у міжнародній медичній спільноті використовується термін «рекурентні респіраторні інфекції» (PPI). Зазвичай до цієї категорії пацієнтів належали діти молодшого віку, які мали більше 6-8 епізодів ГРІ на рік. Близько 10-15% дітей мають не менше 12 епізодів ГРІ на рік.

Проте у науковому колі часто дискутують з приводу питання «скільки епізодів ГРІ є допустимими для дитини?». Більшість українських спеціалістів вважають, що до групи дітей, які часто хворіють, слід відносити таких, які мають 4-8 епізодів ГРІ на рік і при цьому не мають проявів хронічної або вродженої патології. На думку деяких авторів, для формування повноцінної імунної відповіді для деяких дітей «достатньо» перехворіти ГРІ 1 раз на рік, для інших — 6-8 разів. Найчастіше на ГРІ хворіють діти 1-5 років, коли відбувається процес становлення адекватної імунної відповіді. Згідно з останніми рекомендаціями, основна терапевтична тактика при неускладненому перебігу ГРІ має бути спрямована на усунення основних симптомів захворювання. Однією з типових ознак ГРІ у дітей є гострий риносинусит.

Для пришвидшення одужання дітей з ознаками гострого риносинуситу, які не входять до групи PPI, достатньо забезпечити сприятливі умови: дотримання режиму дня, часте вживання теплих напоїв, зволоження повітря, поцедура очищення та зволоження носової порожнини, за потребою — застосування назальних деконгестантів. Приймати противірусні лікарські засоби можна виключно за показаннями, а імунотропні препарати у дітей до 3 років взагалі не використовуються, адже втручання у процес формування імунної відповіді може мати негативні наслідки.

Оптимальний догляд за порожниною носа у немовлят можна забезпечити за допомогою системи Отривін Бебі, яка складається з аспілятора та крапель для зрошення носової порожнини. Краплі представлені ізотонічним розчином, рівень рН якого близький до природного секрету слизової носа. Аспіратор допомагає м'яко та безболісно видалити слиз із носових ходів. Система Отривін Бебі спеціально розроблена для зволоження слизової оболонки носа немовляти та очищення носової порожнини від надлишку секретії м'яким природним шляхом.

При ГРІ з проявами гострого риніту для очищення носової порожнини та зменшення закладеності носа слід звернути увагу на засіб Отривін Натуральний з евкаліптом. До його складу входять лише природні компоненти: гіпертонічний 2,2% розчин морської води (сприяє зменшенню набряку слизової оболонки носа та видаленню

слизу і патогенних мікроорганізмів), ефірна олія евкаліпту (надає пацієнту суб'єктивне відчуття прохолоди в носі, сприяє полегшенню проходження повітря), екстракт дикої м'яти. Отривін Натуральний з евкаліптом не містить консервантів.

При веденні дитини з ознаками гострого риніту кожен педіатр стикається з питанням, призначати чи утриматися від застосування назальних деконгестантів. З одного боку, ці засоби швидко знімають набряк слизової оболонки носа та приносних пазух, особливо цей ефект корисний в екстрених ситуаціях (наприклад, при туботиті). З іншого боку, назальні деконгестанти призводять до порушення роботи миготливого епітелію, що супроводжується сповільненням евакуації слизу, при передозуванні мають загальнотоксичний ефект, часто спричиняють медикаментозний риніт.

Враховуючи виражений протинабряковий ефект місцевих судинорозширювальних препаратів, вони часто використовуються у лікуванні гострого риносинуситу у дітей. У педіатрії зазвичай використовуються засоби з меншою концентрацією діючої речовини. Таким препаратом є Отривін, який містить ксилометазолін у концентрації 0,05%, що є вдвічі менше, ніж для дорослих. Назальні краплі мають швидку (ефект настає вже через 2 хвилини після застосування) та тривалу (до 12 годин) дію. Препарат можна застосовувати протягом 7-10 днів. Завдяки наявності двох зволожуючих компонентів — сорбітолу та гіпромелози — засіб перешкоджає пересиханню слизової оболонки носа. Краплі Отривін застосовуються у дітей з 1 року.

**Ф.Б. Юрочко** спростував деякі побічні ефекти назальних деконгестантів при гострому риносинуситі у дітей.

— Твердження про те, що застосування цих засобів призводить до порушення функції миготливого епітелію, є досить суперечливим. Інфекційне запалення слизової оболонки носа спричиняє деструкцію миготливого епітелію. Разом з тим усунення набряку та покращення аерації приносних пазух завдяки застосуванню деконгестантів сприяє регенерації миготливого епітелію. Щодо передозування деконгестантів: більшість зафіксованих випадків токсичності стосується застарілих представників фармакологічної групи. Сучасні судинорозширювальні препарати мають ширше терапевтичне вікно, що дозволяє мінімізувати ризик їх передозування.

Далі експерти розглянули два клінічних випадки.

## Клінічний випадок 1

Пацієнт К., 7 р.

2 тижні тому переніс ГРІ (спостерігалось підвищення температури до 39 °С, виділення з носа, утруднене носове дихання, вологий кашель, переважно вранці, головний біль). Симптоми утрудненого носового дихання продовжують турбувати, є незначні виділення з носа та головний біль.

Об'єктивно: виділення з носа серозні, мацерація навколо носа, дихання через рот, болючість при пальпації гайморових пазух, при огляді ротоглотки помітно розширення судин, «доріжка» слизу з носоглотки. Температура тіла 37,1 °С.

Попередній діагноз: ГРІ, гострий риносинусит.

Тактика лікування пацієнта — погляд оториноларинголога (Ф.Б. Юрочко)

Закладеність носа негативно впливає на якість життя дитини: погіршує сон, ускладнює прийом їжі, спричиняє постійний дискомфорт. У даному клінічному випадку потрібно відновити носове дихання, чого можна досягти завдяки застосуванню судинорозширювального засобу Отривін 0,05% (знімає набряк слизової оболонки), а через 20-30 хвилин промити носові ходи засобом Отривін Натуральний з евкаліптом. При великій кількості виділень спочатку потрібно промити носову порожнину (у деяких випадках цього може бути достатньо), потім застосувати судинорозширювальні краплі для усунення набряку, після чого повторно промити носові ходи.

## Клінічний випадок 2

Пацієнт Н., 5 р.

Скарги на виділення з носа, утруднене носове дихання, переважно зранку. Симптоми турбують вже протягом 3 місяців.

Анамнез: матір пацієнта страждає на бронхіальну астму.

Об'єктивно: виділення з носа серозні, дихання через рот, позитивний симптом «алергічного салюту».

Попередній діагноз: алергічний риносинусит (АР).

Тактика ведення пацієнта — погляд педіатра (Л.В. Беш)

Основною підставою для припущення алергічної природи риносинуситу у дитини є дані анамнезу. Незважаючи на те, що АР не асоціюється з тяжким, життєзагрозливим станом, захворювання негативно відображається на якості життя дитини (порушує сон, сприяє підвищеній втомлюваності, дратівливості, зниженню концентрації уваги та якості навчання). Крім того, наявність АР є фактором ризику розвитку бронхіальної астми (БА), яка вже є серйозним хронічним захворюванням. Так, прояви АР спостерігаються у 85% пацієнтів з БА.

Характерними для АР ознаками є чхання (часто у вигляді нападів); профузна або періодична ринорея з виділенням великої кількості рідкого секрету, яка призводить до подразнення шкіри над верхньою губою і на крилах носа, викликаючи набряк та гіперемію; закладеність носа внаслідок набряку носових раковин (часто є єдиною скарою пацієнта з АР); зниження або повна втрата відчуття смаку та нюху; першіння в горлі та непродуктивний кашель через подразнювальну дію виділень, які стікають з носа по задній стінці глотки; часте тертя кінчика носа рукою знизу вгору як позитивний симптом «алергічного салюту».

При припущенні АР у дитини такі додаткові методи обстеження, як загальний аналіз крові (ЗАК), назоцитограма та визначення рівня загального сироваткового IgE є малоінформативними. Рівень еозинофілів та загального IgE може підвищуватися при багатьох захворюваннях, не пов'язаних з алергією. Крім того, у 20-50% хворих на алергію визначають нормальний рівень загального IgE, при цьому виявляються специфічні IgE до конкретного алергену. Найбільш інформативним методом діагностики АР є шкірні алергологічні проби.

Новим напрямом сучасної алергології є молекулярна діагностика алергії на підставі



Л.В. Беш



Ф.Б. Юрочко

визначення мажорних та міnorних компонентів алергенів, яка дозволяє обрати оптимальний склад алергенів для проведення алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). Слід наголосити на тому, що рутинне застосування молекулярної діагностики алергії є нерациональним, метод необхідний вузькому колу пацієнтів.

Згідно з сучасними рекомендаціями ведення пацієнтів з АР АRIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), основними цілями терапії є контроль симптомів АР (досягнення медикаментозної ремісії), профілактика ускладнень АР, відсутність обмежень у щоденній фізичній активності, відсутність впливу симптомів АР на навчання та працездатність, профілактика АР, відсутність побічних ефектів терапії та забезпечення високої якості життя пацієнта. Для досягнення таких цілей лікувальна стратегія включає: навчання пацієнтів та їх родичів, елімінаційні заходи, дієтотерапію, медикаментозну терапію, АСІТ. Навчання пацієнта та його родичів є першим та найголовнішим кроком у терапії алергії. Лікаря необхідно встановити двосторонній контакт з пацієнтом та його родичами, доступно обґрунтувати цілі лікування, що дозволить підвищити прихильність хворого до терапії. Дієтотерапія є важливим напрямом терапії АР, оскільки між інгалаційними та харчовими алергенами часто присутня перехресна реакція. АСІТ — ефективний напрямок лікування АР, проте цей метод повинен застосовуватися під наглядом вузького спеціаліста (алерголога).

Медикаментозна терапія АР передбачає застосування базисних протизапальних засобів (топічних глюкокортикостероїдів), системних та місцевих антагоністів H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів, антилейкотрієнових препаратів, симптоматичних засобів (деконгестантів, очних крапель тощо). Для усунення симптомів сезонного АР у дітей можна рекомендувати назальний спрей Отривін Екстра, до складу якого входить оригінальний ксилометазолін та іпратропію бромід. Ці два компоненти одночасно зменшують кількість виділень з носа та полегшують носове дихання. Препарат забезпечує швидкий (через 5-10 хвилин) та тривалий (6-8 годин) ефект. Дозований спрей Отривін Екстра гарантує точність дозування та належний розподіл розчину по поверхні слизової оболонки носа.

На завершення обговорення АР у дітей проф. Л.В. Беш виділила основні лікарські помилки у веденні таких пацієнтів: призначення антигістамінних препаратів I покоління, застосування «саморобних» крапель, імунотропних засобів, необґрунтоване призначення антибіотиків, тривале використання деконгестантів, пізнє проведення АСІТ, необґрунтоване хірургічне втручання.

Підготувала Ілона Цюпа





М.Ф. Денисова, д. мед. н., професор, керівник відділення проблем захворювань органів травлення у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

# Виразковий коліт і діти — складні питання діагностики та лікування

Однією з актуальних медико-соціальних проблем дитячої гастроентерології були і залишаються запальні захворювання кишечника, серед яких виразковий коліт і хвороба Крона є найбільш значущими насамперед через відсутність даних щодо етіології захворювань. Виразковий коліт (ВК) — дифузне запальне захворювання товстої кишки, при якому первинно ушкоджується слизова оболонка прямої кишки з подальшим поширенням процесу у проксимальному напрямку.

ВК виявляють у дітей всіх вікових груп, тобто його перебіг припадає на ті періоди, коли відбувається диференціювання будови внутрішніх органів, формуються поведінкові, інтелектуальні та психологічні особливості дитини, відбувається значна перебудова ендокринної системи організму. Виходячи з наведеного, стає зрозумілим залучення у патологічний процес багатьох систем і органів дитини, що істотно обтяжує перебіг самого ВК і чинить негативний вплив на ефективність його лікування.

Перші описи ВК із зіставленням клінічних проявів захворювання і даних аутопсій наведені К. Rokitansky та S. Wilks (1859). Великий внесок у вивчення ВК зробили Г.А. Алексєєв (1927), А.В. Chron (1925) й особливо Zochart-Mummery (1905), який вперше подав прижиттєвий опис структурних змін товстої кишки на підставі ректосигмоскопії, а також Е. Stierlin і R. Kienbock (1913), котрі описали рентгенологічну картину ВК. ВК у дітей вперше охарактеризував Н.Е. Helmholtz у 1923 р. В Україні фундатором вчення про ВК у дітей стала наша вчителька — академік О.М. Лук'янова.

Захворюваність на ВК у дорослих в усьому світі з кожним роком зростає. Поширеність ВК становить 50-230 випадків на 100 тис. населення, вона вища в північних широтах і у Західній Європі. Щорічний приріст хворих на ВК у світі — 5-20 випадків на 100 тис. населення. Останнім часом у деяких країнах відмічена тенденція до збільшення захворюваності на ВК і в дитячому віці. Захворюваність на ВК дітей у Північній Америці та Європі коливається від 1 до 4 випадків на 100 тис. жителів, що становить приблизно 15-20% від хворих на ВК різного віку.

За сучасними уявленнями ВК розглядається як багатofакторне захворювання, у формуванні якого провідну роль відіграють генетична схильність, дефекти вродженого й адаптаційного імунітету, порушення бар'єрної функції кишечника, склад мікробіоти, а також фактори навколишнього середовища.

**Етіологічні фактори.** Досі не встановлено етіологічні фактори, які викликають розвиток ВК. У генезі захворювання обговорювалася роль різних інфекційних агентів. Так, під час епідеміологічних досліджень у Великій Британії виявлено, що епідемічний паротит, перенесений у віці до 2 років, статистично достовірно пов'язаний з більшою частотою пізнішої захворюваності на ВК. Дослідження в Північній Кароліні (США) продемонстрували аналогічні результати: отримана залежність імовірності розвитку ВК від загальної частоти перенесених цими хворими дитячих інфекцій. Вплив різних мікроорганізмів можна розглядати як тригер, що призводить до спотвореної імунної відповіді організму.

**Генетичні фактори.** Роль генетичних чинників у формуванні ВК визначена на підставі відомих даних про сімейні випадки цієї патології, підтверджених епідеміологічними дослідженнями. Показано, що відносний ризик розвитку ВК у дітей із сімей, де хоча б один із батьків має це захворювання, в 10-15 разів вищий, ніж у загальній популяції.

Є всі підстави вважати, що типи класів HLA I і II фенотипічно визначають ВК — його поширеність, позакишкові прояви, відповідь на проведену терапію та ін. Так, встановлено, що у пацієнтів з алеллю HLA DRB1\*0103 діагностуються тяжкі форми захворювання з позакишковими проявами і високим ризиком хірургічного лікування, артропатії I типу асоціюються з HLAB\*27 і HLAB\*35, а 2 типу — з HLAB\*44 і MICA\*008. Визначено гени, які відповідають за розвиток остеопорозу (*IL-b*, *IL-1ra*), за цілість слизової оболонки (*CDH1*, *ECM1*) та імунну відповідь (*IL-10*, *NKX2-3* та ін.).

Більшість клінічних варіантів хвороби пов'язують з генами, що опосередковують імунну відповідь, розпізнавання бактерій, їх процесинг і буферну функцію епітелію. Зокрема, продемонстровано, що варіації генів *NOD2*, *ATG1*, *IRGM* зумовлюють аномалії в розпізнаванні бактерій або їх процесингу, що в свою чергу визначає неадекватність відповіді імунної системи кишечнику і формування в ньому запального процесу.

**Кишковий бар'єр.** Зростання обсягу інформації щодо патофізіології запальних захворювань кишечника свідчить про важливу роль у їх розвитку підвищеної кишкової проникності. Відстоюється точка зору про те, що резистентність слизового бар'єра кишечнику, який забезпечує харчову толерантність і захист проти патогенних мікроорганізмів, — ключова ланка патогенезу цих захворювань.

У проведених в останні десятиліття клініко-експериментальних дослідженнях ролі кишкової цитопротекції в патогенезі запальних захворювань кишечника у дорослих хворих переконливо доведено, що в основі підвищеної проникності слизового бар'єра кишечнику істотна роль належить структурно-функціональним змінам пре- й епітеліального шару бар'єра, зменшенню синтезу слизу, експресії секреторних і мембранозв'язаних муцинів, треоїлового фактора TTF-3, що забезпечують густину та в'язкість слизу.

**Імунні фактори.** На істотну роль імунної системи в патогенезі запальних захворювань кишечника вказують, насамперед, клініко-лабораторні та морфологічні ознаки останніх: хронічний рецидивний перебіг, наявність позакишкових проявів (артрит, еритема, увеїт та ін.), нейтрофільних перинуклеарних антитіл (pANCA), лімфоїдно-плазматичний характер запального процесу в кишечнику, велика кількість клітин, що продукують імуноглобуліни, у власній пластинці слизової оболонки товстої кишки.

Серед причинних факторів дисбіозу кишечника найбільшу роль дослідники відводять поліморфізму генів, зокрема *NOD2*, *ATG1*, *IRGM*, що зумовлюють аномалії процесингу бактерій, які активують імунні клітини кишечника через рецептори їх розпізнавання і запускають цитокіновий каскад.

**Фактори ризику.** 3-поміж тригерних факторів велике значення надають психологічному стресу, стереотипу харчування (переважання в раціоні тваринних жирів, білків, рафінованих вуглеводів), дефіциту вітаміну D, прийому нестероїдних протизапальних препаратів, непереносимості лактози, ранньому штучному годуванні, кишковим інфекціям, патології вагітності тощо.

## Клінічні прояви ВК у дитячому віці

ВК характеризується хронічним рецидивним перебігом і незважаючи на типові клінічні прояви — больовий абдомінальний синдром, діарея, кров у калі — має низку особливостей залежно від локалізації вогнища ураження, його глибини, активності запального процесу, гістоморфологічних змін.

У деяких випадках ВК може починатися із позакишкових симптомів (артрити, афтозний стоматит тощо), які відповідають ступеню активності захворювання і негативно впливають на якість життя хворої дитини. При залученні у патологічний процес шкіри на гомілкях виявляють ділянки червоного або пурпурового кольору (erithema nodosum); у деяких випадках спостерігаються петехії внаслідок порушення цілості або підвищення проникності ендотелію капілярів та діapedезу еритроцитів.

До позакишкових проявів ВК належить гепатит, частота якого, за нашими даними, складає 4%. Клінічно при ураженні печінки у хворих виявляють пальмарну еритему, телеангіектазії, капілярит, жовтяничність шкіри та слизових оболонок, зміни кольору сечі та калу, збільшення розмірів та ущільнення печінки. Із типових біохімічних синдромів найчастіше має місце синдром цитолізу легкого (рівень трансаміназ у 1,5-2 рази перевищує норму) або середньотяжкого (рівень трансаміназ — 5-9 норм) ступеня.

Важливим клінічним проявом ВК може бути затримка у хворих фізичного (25%) та статевого (18%) розвитку внаслідок синдромів мальдігестії та мальабсорбції, впливу медіаторів запалення на зони росту.

Клінічні ознаки ВК пов'язані з тривалістю патологічного процесу та його активністю.

Ступінь активності запального процесу визначається даними бальної шкали педіатричного індексу активності ВК (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index — PUCAI), ендоскопічних, гістологічних досліджень (табл.).

Активність захворювання визначається таким чином:

- тяжкий ступінь (65 балів та більше);
- середній ступінь (35-64 бали);
- легкий ступінь (10-34 бали);
- ремісія (захворювання неактивне; менше 10 балів).

Ускладнення ВК: гостра токсична дилатація товстої кишки (мегаколон); кишкова кровотеча, постгеморагічна анемія; кишкова непрохідність; перфорація; гепатит; перитоніт; рубці, стриктури; малігнізація; парапроктит; первинний склерозивний холангіт.

## Діагностика ВК у дітей

Діагноз ВК ґрунтується на даних анамнезу хвороби та життя дитини, фізикального обстеження, результатах



М.Ф. Денисова

лабораторних, інструментальних (передусім ендоскопічного та морфологічного) досліджень у поєднанні з урахуванням активності запального процесу (рівень гемоглобіну, тромбоцитів, С-реактивного білка, альбумінів, кальпротектину, швидкість осідання еритроцитів).

Найбільш інформативними ендоскопічними ознаками ВК вважаються поширене та безперервне ураження товстої кишки з чіткими межами запалення та залученням прямої кишки; наявність вразливості слизової оболонки та її глибокі дефекти, контактна кровоточивість.

Для оцінювання ступеня активності запального процесу, крім якісної оцінки, може бути вираховано кількісний індекс Rachmilewitz, який включає 4 основних критерії — грануляції, що розсіюють світло, на поверхні слизової оболонки (зернистість); судинний малюнок; кровоточивість слизової оболонки та її пошкодження (ерозії, виразки, фібрин, гній). Бальна оцінка наведених критеріїв дає можливість визначити ступінь активності, а саме — 3 бали відповідають мінімальній, 5 балів — помірній, 10 балів — високій активності запального процесу.

Гістологічними критеріями ураження слизової оболонки товстої кишки є дистрофічні й атрофічні зміни поверхневого епітелію з ділянками виразок, ерозій і мікроерозій, зміна форми крипти, зниження мітотичної активності епітеліоцитів, зменшення кількості чи відсутність келихоподібних клітин, що продукують слиз, нейтрофільна й еозинофільна інфільтрація, зменшення кількості міжепітеліальних лімфоцитів (в основному Т-лімфоцитів).

Мікроскопічні ознаки можуть бути розподілені на архітектонічні ознаки, аномалії епітелію, ознаки запалення. Архітектонічні ознаки включають звивистість крипти, їх деформацію й атрофію, нерівність поверхні слизової оболонки. До аномалій епітеліальних клітин належать зниження вмісту муцину і панетовська метаплазія. Ознаки запалення включають збільшення кількості лімфоцитів, плазматичних клітин у власній пластинці слизової оболонки, базальний плазматитоз, базальні лімфоїдні агрегати й еозинофілі у власній пластинці слизової оболонки.

Ультразвукове дослідження товстої кишки є порівняно новим методом візуалізації кишечника. Зазвичай метод застосовують після проведення рутинного ультразвукового дослідження органів черевної порожнини. Дослідження виконують після шестигодинного голодування з метою зменшення газоутворення у кишечнику. У деяких випадках з метою контрастування й отримання чіткішого зображення дітям віком старше 12 років можна призначати перорально препарати на основі поліетиленгліколю за 30-40 хв до обстеження. Крім того, для детальної візуалізації сигмоподібної кишки можливе застосування гідросонографії з введенням води у пряму кишку. Для отримання адекватного ультразвукового зображення стінок кишечника потрібно використовувати височастотні

| Таблиця. Педіатричний індекс активності виразкового коліту |                                                |      |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------|
| Критерій                                                   |                                                | Бали |
| 1                                                          | Абдомінальний біль                             |      |
|                                                            | • немає болю                                   | 0    |
|                                                            | • біль, який можна проігнорувати               | 5    |
|                                                            | • біль, який не можна ігнорувати               | 10   |
| 2                                                          | Ректальна кровотеча                            |      |
|                                                            | • немає ректальної кровотечі                   | 0    |
|                                                            | • невелика кількість крові у менш ніж 50% калу | 10   |
|                                                            | • невелика кількість крові у більшості калу    | 20   |
| 3                                                          | Кількість дефекацій на добу (24 год)           |      |
|                                                            | • велика кількість крові, перевищує 50% калу   | 30   |
|                                                            | • оформлені                                    | 0    |
|                                                            | • частково оформлені                           | 5    |
| 4                                                          | Консистенція випорожнень                       |      |
|                                                            | • рідкі                                        | 10   |
|                                                            | • 0-2                                          | 0    |
|                                                            | • 3-5                                          | 5    |
| 5                                                          | Епізоди нічної дефекації (за тиждень)          |      |
|                                                            | • немає                                        | 0    |
|                                                            | • є                                            | 10   |
| 6                                                          | Рівень активності                              |      |
|                                                            | • немає обмеження активності                   | 0    |
|                                                            | • часткове обмеження активності                | 5    |
|                                                            | • тяжке обмеження активності                   | 10   |



датчики (10–17 МГц). За допомогою доплерівського дослідження отримують додаткову інформацію щодо запального (підвищення васкуляризації) або стенотичного (відсутність васкуляризації) процесу. Варто зазначити, що ілеоцекальна, висхідна, низхідна та сигмоподібна частини кишечника у більшості дітей добре візуалізуються. Проте ободова кишка через варіації в анатомії та локалізації візуалізується складно. Ще складніше оцінити структуру прямої кишки через її локалізацію у тазі. Ультразвуковими ознаками ВК вважаються потовщення стінки кишки більше ніж 2,5 мм, відсутність або погана візуалізація шарів стінки кишки, підвищена васкуляризація ділянок кишки, відсутність гаустрації. Додатковими ознаками запалення кишечника є збільшення розмірів мезентеріальних лімфатичних вузлів (більше 9×4 мм).

В останні роки з метою діагностики запальних захворювань кишечника педіатри все ширше використовують комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію.

Оцінка клінічної активності захворювання за даними педіатричного індексу активності (PUCAI), на жаль, не корелює з ендоскопічними та морфологічними критеріями, тому вважаємо більш обґрунтованими визначення та аналіз вищенаведених лабораторних показників, якщо ендоскопічне обстеження з якихось причин не може бути проведено.

При встановленні діагнозу слід виключити наявність деяких інфекційних хвороб: ерсинозу, кампілобактеріозу, сальмонельозу, амєбіазу, туберкульозу кишечника, інших запальних захворювань кишечника (хвороба Крона), поліпів та гемангіом товстої кишки, дивертикульозу кишечника, які клінічно мають такі самі ознаки, як і ВК.

### Основні принципи лікування ВК у дітей

Основною метою лікування ВК є регресування клінічних проявів захворювання, зменшення вираженості запальних змін у товстій кишці, а саме:

- швидке купірування загострення хвороби;
- загоєння слизової оболонки товстої кишки;
- запобігання рецидивам хвороби;
- профілактика ускладнень;
- своєчасне хірургічне лікування при неефективності консервативної терапії;
- покращення якості життя хворої дитини.

В основу принципів дієто- та медикаментозної терапії покладені рекомендації ECCO 2014 та ESPGHAN 2018.

### Дієтотерапія (нутритивна підтримка)

Однією з важливих ланок лікування дітей із ВК є корекція метаболічних розладів та адекватне забезпечення енергетичних потреб. При ВК може спостерігатися порушення всмоктування як багатьох нутрієнтів (так звана тотальна мальабсорбція), так і окремих, негативний вплив якого на перебіг захворювання посилює підвищену ексудацію кишечника плазмових білків, запальні й атрофічні зміни слизової оболонки кишечника, порушення моторики, проникність кишкового бар'єра.

З метою нутритивної підтримки пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника розроблено лікувальні суміші, зокрема «Модулен IBD». Лікувальна суміш «Модулен IBD» — це повноцінна збалансована полімерна суміш на основі 100% казеїнового білка, ізокалорійна при стандартному розведенні (1 мл/1 ккал). Жировий компонент суміші на 25% складається із середньооланцюгових тригліцеридів, що сприяє легкості їх засвоєння, а співвідношення  $\omega 6:\omega 3=11:1$  забезпечує протизапальний ефект; суміш не містить лактози, глютену. Особливістю суміші «Модулен IBD» є наявність в її складі протизапального цитокіну — трансформувального фактора росту TGF- $\beta 2$ , який пригнічує продукцію інтерферону- $\gamma$ , регулює запальний процес у кишечнику. Суміш можна використовувати для перорального та зондового харчування і рекомендувати як єдине джерело харчування протягом 8 тижнів з подальшим продовженням її вживання, а також з метою додаткової нутритивної підтримки (1–2 склянки на день) терміном до 6 міс.

Поряд із сумішшю «Модулен IBD» з метою усунення дефіциту білків, жирів, вуглеводів та мінеральних речовин можна використовувати спеціалізовану повноцінну збалансовану суміш «Ресурс® Оптимум». Білковий компонент суміші представлено комбінацією казеїнів і сироваткових білків, які легко розщеплюються та всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, що забезпечує необхідний рівень есенціальних амінокислот.

Жировий компонент включає насичені середньооланцюгові тригліцериди з 25% жирів, рапсову та кукурудзяну олію. Есенціальні жирні кислоти становлять 7,9% загальної енергетичної цінності суміші (співвідношення  $\omega 6:\omega 3=4:1$ ). Вуглеводний компонент представлено здебільшого мальдекстрином.

Суміш містить живі бактерії *Lactobacillus paracasei*, пребіотик (натуральні харчові волокна), вітаміни А, Е, К, С, РР, групи В, біотин, макро- та мікроелементи. Використовується як для зондового, так і перорального харчування дітей старших 7 років, як допоміжне харчування, призначається 2 порції по 250 мл на день.

### Медикаментозна терапія

**Аміносаліцилати.** Перший препарат цього класу лікарських засобів, який був використаний для лікування ВК, — сульфасалазин, синтезований у 1942 р. Сульфасалазин є комбінацією сульфапіридину та 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК). Завдяки фундаментальним дослідженням Arad Khan було показано, що лікувальний ефект сульфасалазину зумовлений дією

5-АСК, а сульфапірин лише забезпечує доставку препарату в товсту кишку.

Механізмом протизапальної дії препаратів 5-АСК є пригнічення синтезу цитокінів (фактора некрозу пухлини — ФНП, інтерлейкінів — ІЛ — ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6), лейкотрієнів, тромбосанів, простагландинів.

Наявність багатьох побічних ефектів сульфасалазину (анемія внаслідок дефіциту фолієвої кислоти, нудота, блювання, гострий панкреатит, олігоспермія, порушення функції нирок та інші), які виникали у 10–50% хворих, спонукали до синтезу «чистих» препаратів 5-АСК, що містили 5-АСК у вигляді мономера месалазину.

За даними експериментальних досліджень, накопичення 5-АСК відрізняється в різних типах клітин товстої кишки. Воно найбільш виражене в епітелії крипт та у 2 рази нижче в ендотелії і клітинах власної пластинки слизової оболонки, включаючи імунні клітини.

Доведено, що пероральний прийом препаратів 5-АСК (месалазину і сульфасалазину) ефективний як терапія першої лінії для індукції при легкій і середньотяжкій активності ВК. Перорально месалазин призначають у дозі від 60 до 80 мг/кг маси тіла на добу (не більше 4,8 г/добу) за 2 прийоми. Ректально препарати 5-АСК призначають у дозі 25 мг/кг до 1 г/добу. Сульфасалазин застосовують у дозі 70–100 мг/кг на добу (максимальна доза 4 г/добу). Максимальна доза пероральних і ректальних препаратів зазвичай не перевищує стандартну дозу для перорального прийому у дорослих більш ніж на 50%, або 6,4 г/добу. Поступове підвищення дози сульфасалазину протягом 7–14 днів може знизити ризик дозозалежних небажаних явищ, таких як головний біль і розлади шлунково-кишкового тракту. Препарати призначають на 8–12 тижнів з поступовим переходом на підтримувальну дозу. Для профілактики рецидивів хвороби залежно від віку рекомендовано не менше 40 мг месалазину на 1 кг маси тіла за 2 прийоми.

**Системні кортикостероїди.** Для синтетичних кортикостероїдів схожа із дією природних кортикостероїдів, але вони володіють різним співвідношенням глюкокортикоїдної та мінералокортикоїдної активності. Для глюкокортикоїдів (ГК) на клітині-мішені реалізується на рівні регуляції транскрипції, що опосередковується взаємодією ГК зі специфічними глюкокортикоїдними рецепторами. Протизапальна дія ГК зумовлена багатьма факторами: пригніченням активності фосфоліпази  $A_2$ , зменшенням експресії гена, що кодує циклооксигеназу-2, стабілізацією клітинних мембран, покращенням мікроциркуляції у вогнищі запалення.

Характерною ознакою ГК є їх імуносупресивна активність, що реалізується шляхом пригнічення різних етапів імунної реакції — гальмування міграції стовбурових клітин кісткового мозку, активності Т- і В-лімфоцитів, інгібування вивільнення цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, інтерферону- $\gamma$ ) із лейкоцитів і макрофагів.

Спектр препаратів ГК достатньо широкий, вони відрізняються за показниками глюкокортикоїдної та мінералокортикоїдної активності, потужністю та тривалістю дії.

**Показання до призначення ГК:** перорально — при середньотяжкій атаці без системних проявів або у пацієнтів, які не досягли ремісії на тлі терапії оптимальною дозою препаратів 5-АСК та у пацієнтів з тяжкою формою ВК.

Доза преднізолону для перорального прийому становить 1 мг/кг і не має перевищувати у більшості дітей 60 мг на добу. Після перших 2–3 тижнів терапії при визначенні PUCAI від 15 до 30 балів рекомендується продовжити прийом преднізолону в тій самій дозі; при PUCAI >35 балів дозу збільшити до такої, яка використовувалася на 1–2-му етапах лікування протягом тижня, потім почати зниження дози з меншою швидкістю; при PUCAI >60 балів або збільшенні PUCAI не менше ніж на 20 балів треба розглянути можливість заміни терапії. Після досягнення малої дози для зниження ризику виникнення небажаних явищ можливий прийом препарату через день. Слід пам'ятати про можливість виникнення недостатності надиркових залоз навіть через багато місяців після відміни ГК.

Виходячи з досвіду відділення гастроентерології, схема призначення системних ГК відрізняється від вищенаведеної схеми європейських експертів. Так, максимальну дозу ГК призначають з розрахунку 1–1,5 мг/кг на 4–6 тижнів з подальшим щотижневим зниженням дози на 2,5 мг до повної відміни препарату. Така схема призначення дозволяє значно знизити ризик розвитку побічних ефектів, досягти більш стійкої ремісії захворювання.

Під час лікування ГК спостерігаються випадки стероїдорезистентності — збереження активності захворювання при прийомі адекватної дози ГК протягом 7–14 днів. Гормональна стероїдозалежність констатується при досягненні клінічної ремісії на тлі терапії ГК і відновленні симптомів захворювання після зниження дози або повної відміни препарату, а також у тих випадках, якщо терапія стероїдами не припиняється протягом 14–16 тижнів, що потребує перегляду тактики лікування.

Прийом ГК може супроводжуватися низкою побічних ефектів — ранніх, пізніх та ефектів від відміни препаратів. Ранні ефекти — «косметичні» прояви, розлади сну, диспепсія, порушення толерантності до глюкози. Пізні ефекти — остеопороз, некроз головки стегнової кістки, підкапсульна катаракта та інші. Ефектами від припинення лікування є гостра адреналова недостатність, артралгії, підвищення артеріального тиску, синдром псевдоревматизму з міалгіями, розвиток інфекційних захворювань.

Побічні ефекти виникають унаслідок порушень водно-електролітного балансу, обміну ліпідів, зниження кишкової абсорбції кальцію, вітаміну D, пригнічення синтезу остеобластів, негативного впливу на головний мозок (гіпокамп).

**Імуносупресори.** Тіопурини (азатіоприн або 6-меркаптопурин) рекомендуються для підтримання ремісії у дітей з непереносимістю 5-АСК чи у пацієнтів з частими рецидивами (2–3 загострення на рік) або розвитком гормонозалежної форми захворювання на тлі терапії в максимальних дозах. Терапевтичний ефект тіопуринів досягається упродовж 10–14 тижнів лікування. Дозу можна коригувати приблизно до 2,5 мг/кг для азатіоприну або 1–1,5 мг/кг для 6-меркаптопурину (приймають 1 раз на добу). Тіопурини рекомендуються для підтримувальної терапії при гострому тяжкому ВК після індукції ремісії за допомогою ГК.

**Біологічна терапія.** Прогрес у галузях біології та медицини розширив можливості фармакотерапії при ВК за рахунок застосування біологічної терапії. Біологічна терапія — метод лікування аутоімунних хвороб із використанням лікарських засобів, які блокують ефекти імунної системи.

Першими біологічними препаратами, які стали широко використовувати в клінічній практиці, були інгібітори ФНП, які блокують біологічну активність цього цитокіну в циркуляції та на клітинному рівні. До цього класу генно-інженерних біологічних препаратів належать химерні (інфліксимаб) і людські (адаліумаб) моноклональні антитіла до ФНП, а також розчинні рецептори до ФНП (етанерцепт).

Можливість призначення інфліксимабу розглядається у пацієнтів із хронічним неперервним або гормонозалежним перебігом ВК, що не контролюється застосуванням 5-АСК і тіопуринів. Сьогодні інфліксимаб є препаратом першої лінії біологічної терапії у дітей з ВК і призначається в дозі 5 мг/кг (3 індукційні дози на 2-му і 6-му тижнях з подальшим введенням по 5 мг/кг через кожні 8 тижнів як підтримувальної терапії). Може знадобитися індивідуальний підбір дози.

Інфліксимаб призначають при гормонорезистентній формі ВК (стійкості як до перорального, так і внутрішньовенного введення препаратів). Якщо інфліксимаб був призначений під час гострої атаки у пацієнта, який раніше не отримував тіопурини, біологічну терапію можна використовувати як допоміжну для переходу на терапію тіопуринами. У цьому випадку терапію інфліксимабом можна припинити приблизно через 4–8 міс.

**Противопоказаннями до призначення інфліксимабу** є гіперчутливість, сепсис, абсцес, туберкульоз, опортуністичні інфекції, серцева недостатність середнього та тяжкого ступеня.

Побічні явища можуть виникнути з боку серцево-судинної, респіраторної систем, органів травлення, шкіри, алергічні реакції, лихоманка, міалгії, артралгії тощо.

Адаліумаб можна застосовувати тільки у пацієнтів із втраченою відповіді або непереносимістю інфліксимабу. Терапію адаліумабом проводять за схемою: індукційна доза на 0 і 2-му тижнях 120 і 80 мг при масі тіла  $\geq 40$  кг або 80 і 40 мг при масі тіла  $< 40$  кг, потім — підтримувальна терапія по 40 мг 1 раз на 2 тижні. Препарат вводиться підшкірно. Може знадобитися індивідуальний підбір дози.

**Хірургічне лікування.** Показаннями до планового хірургічного втручання є:

- тяжкий коліт у дітей 1-го року життя;
- тяжкий і середньотяжкий коліт за відсутності ефекту від базової медикаментозної терапії, в тому числі ГК (гормонорезистентна форма), відсутність відповіді на лікування біологічними препаратами;
- ускладнення ВК (кишкова кровотеча, токсична дилатація ободової кишки, перфорація товстої кишки);
- блискавичний перебіг ВК, тривала атака ВК, ендогенна інтоксикація та крововтрата, які призводять до виснаження хворого, глибоких метаболічних порушень, анемії, загрожують розвитком септичного стану;
- виникнення колоректального раку на тлі ВК.

**Психосоціальна підтримка.** Психологічна допомога показана всім пацієнтам, оскільки вона підвищує якість життя, полегшує адаптацію до захворювань і запобігає розвитку депресії.

**Вакцинація.** У дітей із ВК необхідно провести оцінку графіка щеплень. Імунізація живими вакцинами не рекомендована, лише інактивованими вакцинами проти гепатиту В, грипу, правця. Проведення вакцинацій не має перешкоджати призначенню препаратів, необхідних для індукції захворювання.

### Література

1. Баранов А.А. и др. Язвенный колит у детей: клинические рекомендации. — М., 2016. — 53 с.
2. Валуєвских Е.Ю., Светова И.О. и др. Полиморфизм генов регуляторов воспаления при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите // Бюллетень СО РАМН. — 2009. — 2 (136). — С. 81–88.
3. Вьялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции // Consilium Medicum. — 2018. — 20 (12). — С. 99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062.
4. Габрусская Т.В. Генетические маркеры воспалительных заболеваний кишечника: роль в патогенезе // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2009. — 4. — С. 7–10.
5. Главнов П.В. и др. Язвенный колит и болезнь Крона: современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) // Вестник СПбГУ. — 2015. — Вып. 4. — С. 48–72.

79. Wilks S. Morbid Appearances in the intestines of miss Banks. Medical Times and Gazette. 1859; 2: 264–265.

Повний список літератури знаходиться в редакції.





Bionorica®

Нежить? Синусит?

Синупрет®



-  усуває нежить<sup>1</sup>
-  полегшує носове дихання<sup>2</sup>
-  запобігає ускладненням<sup>3</sup>

## Розкриваючи силу рослин

**Синупрет® сироп. Показання для застосування:** гострі та хронічні запальні захворювання придаткових пазух носа. **Спосіб застосування та дози:** діти віком від 2 до 5 років - 3 рази по 2,1 мл; діти віком від 6 до 11 років - 3 рази по 3,5 мл; дорослі та діти від 12 років - 3 рази по 7 мл. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** При дотриманні режиму дозування і під лікарським контролем препарат можна застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.

**Синупрет® сироп:** Р.П. №UA/4373/03/01 від 24.07.15.

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

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



корінь  
генціани



квітки  
бузини



квіти первоцвіту  
з чашечкою



трава  
вербени



трава  
щавлю



С.М. Пухлик, д. мед. н., профессор, А.П. Щелкунов, О.В. Титаренко, Д.В. Карпович, Одесский национальный медицинский университет

# Лечение хронических аденоидитов препаратом Синупрет®



С.М. Пухлик

**Дети дошкольного и младшего школьного возраста довольно часто страдают аденоидитами (Е.В. Борзов, 2002; Ю.В. Пронина и соавт., 2003). Это одно из наиболее распространенных заболеваний ротоглотки у детей. Аденоиды (аденоидные разрастания, аденоидные вегетации) – это патологическое увеличение (гиперплазия, гипертрофия) глоточной миндалины (ГМ). Аденоидит – это воспаление ГМ. Патология может быть острой или хронической.**

Аденоидные вегетации – одно из патологических состояний ЛОР-органов, распространенность которого растет. Так, если в 1950-1960 годах аденоиды встречались у 4-16% детей (И.И. Щербатов, 1955; К.А. Дренова и соавт., 1961), то в 1970-1980 годах этот показатель увеличился до 9,9-29,2% (Г.С. Протасевич и соавт., 1989), а в 1999 году эта патология была выявлена уже у 37-76% детей (А.П. Давыдова, Т.В. Золотова).

ГМ является одним из структурно оформленных скоплений так называемой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (mucosa associated lymphoid tissue – MALT), и принимает участие в механизмах иммунной защиты. Как и другие образования лимфоидного кольца, ГМ вместе с неспецифическими защитными факторами (мукоцилиарным транспортом, продукцией лизоцима, интерферона и др.) выполняет барьерную функцию слизистых оболочек верхних дыхательных путей (В.П. Быкова, 2000; Д.И. Заболотный и соавт., 2001).

Лимфоэпителиальные образования глоточного кольца выполняют важную функцию в организме – регулируют продукцию секреторного IgA для обеспечения защиты слизистых оболочек верхних дыхательных путей (Г. Моги, С. Кодама, 2000; A. Komorowska et al., 2005).

Сегодня одним из наиболее часто используемых методов лечения при гипертрофии ГМ является хирургический. Однако он не всегда позволяет избавить пациента от патологии; в ряде

случаев возникают послеоперационные рецидивы – гипертрофии и воспаления ГМ. Их частота колеблется от 4 до 75%. Причины рецидивов разнообразны: недостаточно полное удаление аденоидных вегетаций, особенности анатомического строения черепа и носовой части глотки пациента, инфицированность лимфоидной ткани, аллергические реакции. Вместе с тем, учитывая роль ГМ в реакциях общего и местного иммунитета, нельзя признать целесообразным «хирургический радикализм».

Однако риск аденоотомии и возникновения негативных последствий нарушения иммунологического барьера, а также рецидива аденоидных вегетаций может быть в значительной мере снижен за счет консервативной терапии с локальным и/или системным применением фармакологических препаратов. В то же время влияние этих препаратов на воспаленную и увеличенную в объеме ГМ у детей изучено недостаточно и врачи не уделяют консервативной терапии должного внимания. Нарботанный клинко-морфологический опыт должен побуждать оториноларингологов к поиску новых методов консервативного лечения аденоидных вегетаций. Поэтому вопросы применения современных лекарственных препаратов у детей с аденоидными вегетациями и аденоидитом должны активно изучаться и дальше.

Во врачебной практике при лечении риносинусита у детей хорошо зарекомендовал себя комплексный растительный препарат Синупрет®. При выборе лекарственного средства,

подходящего для терапии, должна учитываться его способность моделировать резистентность слизистой оболочки носоглотки, а именно: оказывать выраженное секретолитическое, мукокинетическое, противовоспалительное, противовирусное и иммуномодулирующее действие. Синупрет® снижает вязкость назального секрета, ускоряет мукоцилиарный транспорт. Это свойство препарата в комплексе с носовым душем солевыми растворами (Аква Марис®) подавляет активность инфекционных возбудителей, препятствует их фиксации на слизистой оболочке и в конечном итоге предупреждает патогенное воздействие на поврежденную аденоидную ткань. Кроме того, Синупрет® стимулирует фагоцитарную активность макрофагов, повышает секрецию факторов неспецифической защиты (интерлейкина-1β, интерферона, секреторного иммуноглобулина). Комплекс эффектов препарата Синупрет® препятствует репликации не только респираторных вирусов, являющихся пусковым фактором обострения аденоидита, но и бактериальной патогенной микрофлоры. Прямой противовоспалительный эффект способствует быстрому уменьшению размеров аденоидной ткани и регрессу клинических проявлений заболевания. Такой многофункциональный подход имеет преимущества перед обычной врачебной тактикой, так как позволяет решать главные задачи лечения хронического аденоидита.

Целью нашего исследования было практическое изучение эффективности консервативной терапии при обострении хронических аденоидитов с применением комплексного растительного препарата Синупрет®.

### Задачи исследования

- Проведение комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов;

- мониторинг динамики показателей в процессе лечения;
- динамическое наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев (оценка рецидивов аденоидита, выявление осложнений, потребность в оперативном лечении в связи с неэффективностью консервативной терапии).

Дизайн исследования – постмаркетинговое плацебо-неконтролируемое с активным контролем рандомизированное (методом случайного распределения) моноцентровое открытое проспективное в параллельных группах.

### Материалы и методы

- **Критерии включения:** хронический аденоидит в стадии обострения;
- **критерии исключения:** глистные инвазии и другие паразитарные заболевания, аллергопатология дыхательных путей.

При наличии или присоединении острых воспалительных заболеваний органов слуха, глотки (ангина), тяжелого бронхита и пневмонии дети не включались в исследование или выводились из него.

Всего было обследовано и пролечено 60 детей обоих полов в возрасте 3-10 лет, которых методом случайного распределения разделили на 2 группы. В основную группу включили 30 человек, которые принимали Синупрет® в рекомендуемых возрастных дозировках и местную терапию (Аква Марис®) на протяжении 14 дней. В контрольную группу вошли 30 детей, которым проводилась только местная терапия (Аква Марис®) на протяжении 14 дней (табл. 1).

Оценка самочувствия детей проводилась до и после лечения, а затем через 3, 6 и 12 месяцев после окончания терапии на основании динамики таких параметров: заложенность носа, выделения из носа (ринорея), ночной кашель (postnasal drip syndrome), храп, заложенность ушей (снижение слуха).

Система оценивания была следующей: 3 балла соответствовали нарушениям тяжелой степени, 2 балла – нарушениям средней тяжести, 1 балл – незначительным нарушениям.

В ходе осмотра пациентов учитывали жалобы детей, собирали анамнез; клинические, инструментальные исследования (при необходимости – с помощью фиброскопа), аллергологическое, микробиологическое исследования;

| Таблица 1. Схемы лечения пациентов в основной и контрольной группах |                                                           |                                                       |              |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------|
| Группа                                                              | Лечение                                                   | Кратность и дозировка                                 | Длительность |
| Основная                                                            | • Носовой душ (Аква Марис®)<br>• Синупрет® в форме капель | • Дважды в день<br>• В возрастных дозировках 3 р/день | 2 недели     |
| Контрольная                                                         | Носовой душ (Аква Марис®)                                 | Дважды в день                                         | 2 недели     |

| Таблица 2. Результаты лечения детей с аденоидитом через 2 недели |                   |               |                             |               |                                         |               |                                    |               |
|------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------------------|---------------|------------------------------------|---------------|
| Группа                                                           | Заложенность носа |               | Выделения из носа (ринорея) |               | Ночной кашель (postnasal drip syndrome) |               | Заложенность ушей (снижение слуха) |               |
|                                                                  | До лечения        | После лечения | До лечения                  | После лечения | До лечения                              | После лечения | До лечения                         | После лечения |
| Основная                                                         | 2,73±0,02         | 1,64±0,02     | 2,90±0,02                   | 1,77±0,01     | 2,45±0,03                               | 1,05±0,02     | 2,04±0,05                          | 1,32±0,04     |
|                                                                  |                   |               |                             |               |                                         |               |                                    |               |
| Контрольная                                                      | 2,76±0,02         | 1,94±0,02*    | 2,91±0,02                   | 2,14±0,02*    | 2,33±0,02                               | 1,44±0,03*    | 2,00±0,05                          | 1,54±0,07*    |
|                                                                  |                   |               |                             |               |                                         |               |                                    |               |

\*Разница между соответствующими показателями в основной и контрольной группах статистически достоверна.



# Лечение хронических аденоидитов препаратом Синупрет®

Продолжение. Начало на стр. 13.

проводилась рН-метрия носового секрета; оценивались характеристики отделяемого из носа и носоглотки, показатели мукоцилиарного клиренса, субъективные ощущения, частота осложнений, переносимость и наличие побочных эффектов терапии.

## Результаты и обсуждение

Ведущей жалобой (со слов родителей) было затруднение носового дыхания, которое отмечено (в разной степени тяжести) практически у всех детей (97%); у большинства участников нарушение носового дыхания носило периодический характер и усиливалось при насморке. Пациентов беспокоили слизисто-гнойные выделения из носа, гнусавость голоса (58%), храп во время сна (64%). Нередко имели место общие жалобы: быстрая утомляемость, слабость, потливость (55% случаев), снижение аппетита (65%). Почти у половины детей (45%) с хроническим аденоидитом отмечался беспокойный сон, а в 10% случаев — субфебрилитет.

При объективном обследовании у всех пациентов с хроническим аденоидитом выявлено слизистое или слизисто-гнойное содержимое в общих носовых ходах, синдром постназального затекания. Сочетание с гипертрофией ГМ I степени имело место у 47,9% детей, II степени — у 43,6%, III степени — у 8,7%.

Результаты риноцитогаммы характеризовались наличием нейтрофилии (78,6% случаев), превышающей на 54,4% таковую у здоровых детей, повышенным содержанием эпителиальных клеток (25,2% случаев; превышение на 20,2%). Лимфоциты и эозинофилы были малочисленны (14,3% и 1,7% соответственно).

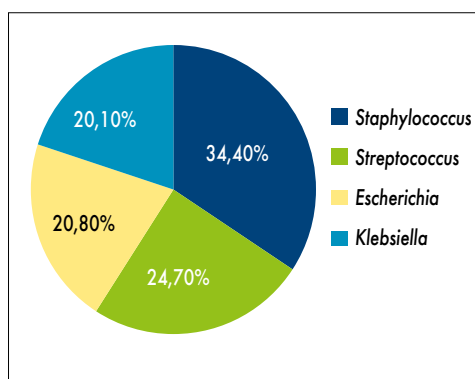


Рис. 1. Спектр исследованных изолированных бактериальных штаммов у детей с аденоидитами (n=60)

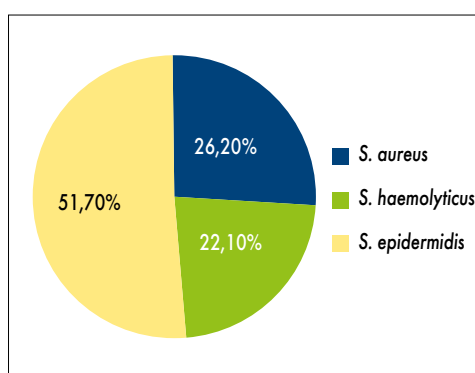


Рис. 2. Виды кокковой инфекции, выделенной из носоглотки детей, которые страдают хроническим аденоидитом

При обследовании у детей с аденоидитами брали мазки из носоглотки. Из них была выделена разнообразная непатогенная микрофлора (рис. 1).

Представители рода *Staphylococcus* как наиболее часто встречающегося были идентифицированы до вида *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* (рис. 2). Независимо от характера возбудителя, лечение всем детям проводилось по приведенной выше схеме.

Как видно по представленным результатам, наиболее часто выделялась стафилококковая флора (доминировал эпидермальный стафилококк), реже — стрептококк, клебсиелла и кишечная палочка.

Эти результаты отражают в целом хороший непосредственный результат лечения аденоидита как в основной, так и в контрольной группах; более эффективной оказалась комбинированная терапия с использованием препарата Синупрет®.

В основной группе выздоровление детей происходило на  $1,9 \pm 0,1$  дня раньше, чем в контрольной.

Количество осложнений аденоидита у пациентов основной группы было в 3 раза меньше по сравнению с таковым в контрольной группе (рис. 3).

Наблюдение за детьми в течение года показало, что количество обострений аденоидита в основной группе сократилось до  $3,4 \pm 0,07$  случая против  $5,5 \pm 0,1$  в контрольной ( $p < 0,01$ ). За период наблюдения 4 детям из контрольной группы была выполнена

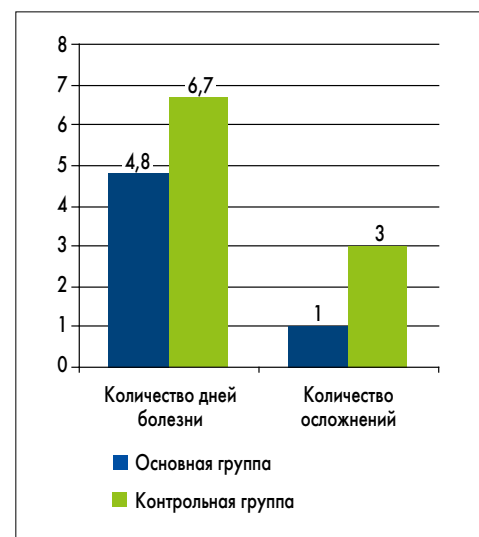


Рис. 3. Средняя длительность настоящего эпизода обострения хронического аденоидита, количество развившихся осложнений во время лечения (отит, бронхит) в основной и контрольной группах

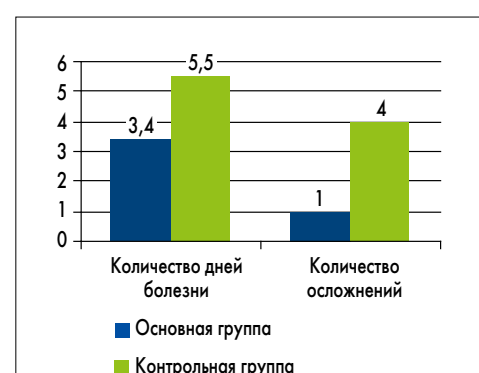


Рис. 4. Количество хирургических вмешательств в основной и контрольной группах в течение года

аденотомия, тогда как в основной — только 1 ребенку (рис. 4).

Посимптомное изучение основных жалоб детей с хроническими аденоидитами показало, что уже через 3 месяца вновь появляются существенные нарушения носового дыхания, выраженность которых на протяжении года практически возвращалась к исходному уровню у лиц контрольной группы и оставалась более стабильной у участников основной группы (рис. 5).

Схожие динамические нарушения отмечены при оценке выделений из носа (рис. 6), ночного кашля, вызванного синдромом постназального затекания (рис. 7), нарушений слуха (рис. 8). Применение препарата Синупрет® оказывало непосредственный терапевтический эффект при обострении хронического аденоидита, что позволило сократить срок лечения, быстро купировать симптомы заболевания уже на 3-й день от начала терапии.

Использование препарата Синупрет® позволило сократить длительность домашнего режима у детей с аденоидитами до 4,8 дня (в контрольной группе этот срок составил 6,7 дня;  $p < 0,01$ ). Предположительно, это связано с комбинированным комплексным механизмом действия препарата, который оказывает противовоспалительный эффект, а также регулирует секрецию и нормализует вязкость слизи. Эти факторы можно отнести к непосредственному результату лечения обострения аденоидита. Отмеченные нами

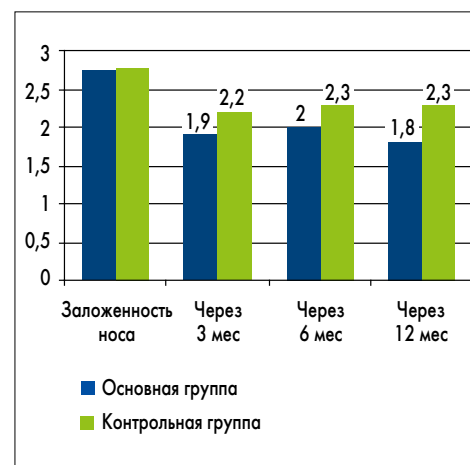


Рис. 5. Динамика нарушений носового дыхания у детей основной и контрольной групп на протяжении периода наблюдения

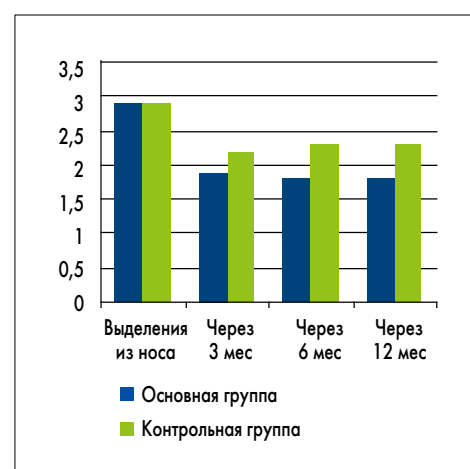


Рис. 6. Динамика ринореи у детей основной и контрольной групп на протяжении периода наблюдения

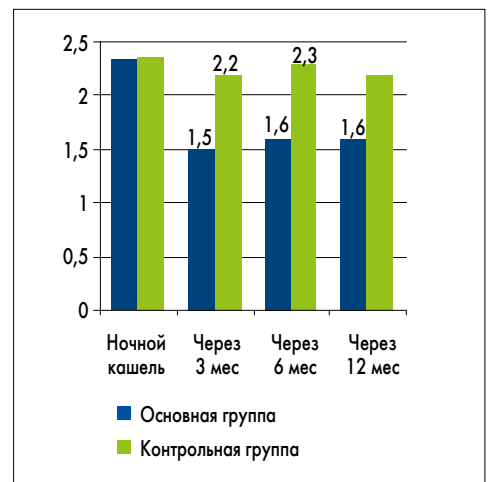


Рис. 7. Динамика ночного кашля у детей основной и контрольной групп на протяжении периода наблюдения

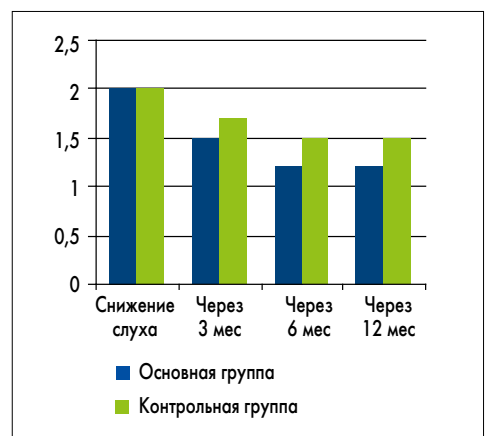


Рис. 8. Динамика нарушений слуха у детей основной и контрольной групп на протяжении периода наблюдения

на протяжении года уменьшение количества обострений аденоидита, снижение выраженности сопровождающих его симптомов (нарушения носового дыхания, ринореи, кашля и прочих) можно объяснить иммунологическим влиянием препарата, что требует дальнейшего изучения.

## Выводы

1. Терапия препаратом Синупрет® в сочетании с препаратом Аква Марис® на протяжении 2 недель значительно эффективнее применения одного лишь носового душа.

2. Проведенное лечение с применением препарата Синупрет® способствует уменьшению количества обострений аденоидита, предупреждению оперативных вмешательств, позволяет сохранить важный иммунный орган — ГМ.

3. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать детям с хроническим аденоидитом без сопутствующих паразитарных, аллергических заболеваний терапию препаратом Синупрет® в сочетании с препаратом Аква Марис®.

4. Для более точной оценки влияния препарата Синупрет® на отдаленный период течения заболевания требуется отдельное исследование с повторными курсами применения препарата при последующих обострениях.

Список литературы находится в редакции. Medical Nature, № 5 (13), 2013 г.



# Антибактеріальна терапія цефалоспоринами III покоління при інфекціях сечовивідних шляхів у дітей

**Вибір оптимальної антибактеріальної терапії є ключовим аспектом в ефективному лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ), які часто розвиваються на тлі гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Призначати дітям антибіотик необхідно з урахуванням чутливості мікроорганізмів до препарату та доведеним високим профілем безпеки.**



**Ольга Олександрівна Добрик (Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького).**

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «V академічна школа з педіатрії» з доповіддю «Нефрологічні проблеми в педіатричній практиці» виступила кандидат медичних наук Ольга Олександрівна Добрик (Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького).

ГРВІ є найпоширенішою патологією у світі, яка складає близько 80% від усієї захворюваності (М.А. Андрейчин, 2011; J.H. Verhagen, 2015). Щорічно в Україні в період спалаху реєструють близько 10-15 млн хворих на ГРВІ, у тому числі й на грип (В.Ф. Марієвський, 2010; О.А. Голубовська, 2012; А.П. Міроненко, 2013; Л.С. Некрасова, 2016). Близько половини з них — діти.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 60% дітей ГРВІ супроводжуються розвитком ускладнень не тільки з боку респіраторної системи, але й з боку інших органів та систем.

Одним із частих негативних наслідків ГРВІ є ураження сечовивідної системи. Це пов'язане з тим, що в процесі фільтрації у нирках при інфекційному захворюванні елімінуються близько 80% мікроорганізмів (збудників захворювання) та токсинів. Тому в основі ураження нирок при інфекційних захворюваннях лежить інтоксикація та її наслідки (розлади гемодинаміки, мікроциркуляції, водно-електролітні, гормональні, порушення нервово-трофічних функцій). Пошкодження ниркової паренхіми відбувається як безпосередньо внаслідок акумуляції та розмноження вірусів у нирковій тканині, так і через дію токсичних продуктів розпаду тканин. Також інфекційні агенти діють як власне антигени або змінюють антигенні властивості тканин, провокуючи розвиток аутоімунних процесів (можуть викликати синтез антитіл, перехресно реагуючих з нирковою тканиною). Крім того, віруси, потрапляючи у тканину нирок, сприяють розвитку бактеріальної інфекції. Саме тому в період високої захворюваності на ГРВІ лікарям не потрібно забувати про можливе ураження нирок у дітей внаслідок інфекційних захворювань.

Згідно з даними ВООЗ, у структурі захворюваності гострий пієлонефрит посідає друге місце після гострих респіраторних захворювань (ГРЗ). У дітей в перші 4 роки життя патологія спостерігається в 3-4 рази частіше, ніж у дітей старшого віку. Згідно з даними Європейської асоціації урології (European Association of Urology — EAU) за 2012, 2015 та 2017 рр., на 1-му році життя від ІСШ частіше страждають хлопчики (3,7 проти 2% у дівчаток), у подальшому спостерігається протилежне співвідношення з переважанням ІСШ у дівчат. Найбільш уразливою категорією є діти 4-7 років та підлітки (критичні періоди розвитку нирок).

Одними із проявів ІСШ у дітей є гарячка та неспецифічні ознаки захворювання. Тож у сезон спалахів особливо важливо проводити диференційну діагностику між ГРВІ й ІСШ, особливо найбільш тяжкою ІСШ — пієлонефритом. Тому європейські асоціації EAU та Національний інститут здоров'я та клінічного вдосконалення

(National Institute of Clinical Excellence — NICE) у разі підвищення температури у дитини рекомендують робити загальний аналіз сечі (ЗАС). Згідно з настановами EAU та Європейського товариства дитячої урології (European Society for Paediatric Urology — ESPU) 2015 р. про ведення дітей із ІСШ, лікарям первинної ланки необхідно проводити огляд статевих органів (на наявність фімозу у хлопчиків чи зрощення статевих губ у дівчат), обстежувати дітей на наявність ознак пієлонефриту, епідидимоорхіту, стигм патології хребта (spina bifida), наприклад ділянок із надмірним оволосінням на шкірі крижів. При оцінці ЗАС виявлення лейкоцитурії (>5 лейкоцитів у п/з для хлопчиків) і бактеріурії є клінічно значущими при встановленні діагнозу ІСШ. Згідно з рекомендаціями NICE (2007, 2012, 2017), у немовлят та дітей з гарячкою >38 °C необхідним є проведення ЗАС протягом 24 год. За неможливості отримання сечі рекомендується проведення катетеризації чи надлобкової пункції. Якщо результати ЗАС у 1-2-гу добу захворювання нормальні, аналіз слід повторити на 5-ту добу, оскільки саме тоді можливе приєднання бактеріальної флори.

При діагностуванні ІСШ необхідно визначити ступінь тяжкості інфекційного процесу і подальшу тактику лікування. При легкій формі захворювання відзначається невисока гіпертермія, наявні незначні прояви зневоднення, дитина випиває необхідний об'єм рідини та добре переносить лікування. При тяжкій формі ІСШ у дітей спостерігається лихоманка >39 °C, виникає блювання, тяжка дегідратація, неможливість прийому ліків через рот. У разі легкого перебігу захворювання рекомендовано дотримуватися постільного режиму у домашніх умовах, дієтотерапії, споживати достатню кількість рідини (під контролем діурезу) та приймати перорально антибіотики (цефалоспорины III покоління), наприклад цефіксим.

На українському фармацевтичному ринку представлений препарат **Сорцеф®** (фармацевтична компанія Alkaloid). У дослідженні J.A. Garcia-Rodriguez (1998) показано, що чутливість цефіксиму до відомих бактерій становила 99,2% порівняно з представниками інших класів антибіотиків. Тому препарат **Сорцеф®** рекомендований як лікарський засіб 1-ї лінії у лікуванні неускладнених ІСШ. У дослідженні E.A. Debbia та співавт. (1992) *in vitro* була виявлена висока чутливість 433 найчастіших збудників інфекційних захворювань респіраторного тракту та сечовивідних шляхів до цефіксиму. Чутливість *Escherichia coli* становила 94%, до *Klebsiella pneumoniae* — 92%, *Proteus mirabilis* — 80%, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* — 100%. Враховуючи отримані результати досліджень, можна зробити висновок, що цефіксим є найбільш дієвим пероральним антибіотиком для лікування інфекційних захворювань респіраторного тракту та сечовивідних шляхів. У дослідженні J. Modai (1989), в якому взяли участь 68 дітей з ІСШ, що приймали цефіксим, було досягнуто клінічного одужання у 90,9% хворих. Небажані побічні ефекти спостерігалися тільки у 2 пацієнтів протягом усього періоду спостереження. Тому препарат **Сорцеф®**

можна вважати безпечним у використанні та ефективним у лікуванні ІСШ у дітей.

Лікарський засіб **Сорцеф®** володіє оптимальними фармакодинамічними властивостями. Препарат швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті незалежно від прийому їжі. Максимальна концентрація цефіксиму в плазмі крові досягається через 4 години. Крім того, лікарський засіб досягає високих концентрацій у піднебінних мигдаликах, приносних пазухах (особливо у верхньощелепній), середньому вусі, слині, легенях, нирках та плаценті. При використанні суспензії пік концентрації цефіксиму на 25-50% вищий порівняно з прийомом таблеток. Виведення цефіксиму в незміненому стані відбувається на 40-50% через нирки та на 50-60% — через біліарний тракт. Ефективність застосування препарату **Сорцеф®** у лікуванні ІСШ пов'язана з тим, що концентрація цефіксиму в кірковому та мозковому шарах нирки зберігається протягом тривалого періоду, в той час як у крові знижується (A. Leroy, 1995).

Доза препарату **Сорцеф®** у дітей віком від 6 місяців до 12 років складає 8 мг/кг маси тіла 1 раз на добу; дітям з масою >50 кг або старшим 12 років призначають 400 мг 1 раз на добу. Препарат випускається у формі гранул для приготування суспензії (5 мл суспензії містять 100 мг цефіксиму тригідрату) та таблеток по 400 мг. Тривалість лікування

зазвичай складає 7-14 днів, залежно від ступеня тяжкості інфекції.

Оскільки *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* та *Enterobacter species* є чутливими до препарату **Сорцеф®**, то показання до застосування цього лікарського засобу є доволі широкими. Тому призначення цього препарату є доцільним не тільки при ІСШ, але й при середньому отиті, інфекціях верхніх (синуситі, фарингіті, тонзиліті бактеріальної етіології тощо) та нижніх (при гострому бронхіті, хронічному бронхіті в стадії загострення та ін.) дихальних шляхів.

Отже, одним із можливих ускладнень ГРВІ є ураження нирок, що зумовлено патогенетичними особливостями захворювання. У період спалаху інфекційних хвороб педіатрам необхідно бути особливо уважними і ретельно обстежувати дітей з ГРВІ та проводити ЗАС на 1-2-гу та 5-ту добу захворювання. У випадку ІСШ важливим є призначення клінічно ефективного та безпечного антибіотика широкого спектра дії, який буде ефективним щодо найпоширеніших збудників. На українському ринку таким препаратом є **Сорцеф®** фармацевтичної компанії Alkaloid, який продемонстрував високу ефективність щодо багатьох штамів мікроорганізмів та безпечність у використанні. Тому його доцільно застосовувати при ІСШ у дітей з 6 місяців.

Підготувала Ірина Неміш



**АЛКАЛОІД  
SKOPJE**

**СОРЦЕФ®**  
ЦЕФІКСИМ  
ВІРНИЙ ВИБІР

**СОРЦЕФ®**  
400 мг таблетки  
100 мг/5мл гранули для приготування суспензії  
коротка інструкція для медичного застосування  
Діюча речовина: цефіксим.  
Лікарська форма: таблетки, гранули для приготування суспензії.  
Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D08.  
Показання. Інфекційно-затяжні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:  
— інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі загострення хронічного риніту, гострий, фарингіт, тонзиліт бактеріальної етіології) у вигляді відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або в разі ризику неефективності лікування;  
— інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);  
— інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистити, некроз епітеліального пієлонефриту).  
Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують перорально. Залежно від способу лікування становить 7 днів, за необхідності — до 14 днів. При лікуванні неускладнених захворювань курс лікування становить 3 дні.  
Дітям /літчим старше 12 років з масою тіла більше 50 кг рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу скаржовано або 200 мг (рівнозначна таблетці) на добу скаржовано за необхідності лікування.  
Підліткам літцям або призначати препарат у рекомендованій дозі для дорослих до 18 років. Слід контролювати функції нирок (округову дозу при токсичній нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»)).  
Уважно зберігати. Зберігати при температурі не вище 25 °C.  
Категорія надруку. За рецептом.  
Виробник. Alkaloid A.S. Скоп'є.  
Місцевоназначення виробника та його адреса місця проведення діяльності.  
Булвар Олександрів Мандицького, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.



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

# Системні васкуліти: принципи діагностики та лікування

**Системні васкуліти – це велика група патологічних станів, при яких уражаються судини організму. Найявні ознаки запалення стінки судин (в основному інтими), утворення тромбів, вторинної оклюзії, порушення кровотоку, а також відбуваються вторинні зміни в органах і системах, клінічні прояви яких залежать від локалізації та калібру уражених судин.**

**У клінічній практиці системні васкуліти зустрічаються досить рідко. За даними D. Cabral та співавт. (2018), щорічна частота виникнення первинного васкуліту у дітей та підлітків у віці до 17 років становить від 12 до 53 випадків на 100 тис. Первинний васкуліт діагностують у 2-10% пацієнтів, що спостерігаються у дитячих ревматологічних відділеннях.**

Етіологія системних васкулітів невідома. Причиною розвитку запального ураження судин можуть бути інфекція або хімічні фактори. У розвитку васкуліту дрібних судин важливу роль відіграє гіперчутливість до лікарських препаратів (антибіотиків, противірусних тощо).

Патогенез системних васкулітів ґрунтується на дефектах вродженого й адаптивного імунітету з порушенням регуляції В-клітин, патогенною продукцією антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА), активацією нейтрофілів та дисбалансом між допоміжними та ефекторними Т-клітинами. Нейтрофіли є основними клітинами, що ініціюють ураження ендотеліальних клітин і тканин, яке призводить до запалення стінок судин. У результаті дії на судинну стінку імунних та неімунних механізмів відбувається активація клітинного імунітету, синтез прозапальних цитокінів, аутоантитіл та молекул адгезії, що супроводжується дисфункцією та ушкодженням ендотелію, розвитком запалення. Запальне ураження стінок судин спричиняє утворення тромбів, ішемічне ураження тканин, у кровопостачанні яких беруть участь ці судини.

Залежно від реакцій, які лежать в основі ураження судин, виділяють клітинні механізми, коли утворюються гранулеми (гігантоклітинний артеріїт, артеріїт Такаюса, гранулематоз Вегенера), та гуморальні механізми – утворення імунних комплексів через імунні, в тому числі й аутоімунні реакції, в результаті чого запускається каскад запальної реакції в стінках судин (більшість васкулітів).

У наш час використовується декілька класифікацій системних васкулітів.

**У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду** системні васкуліти входять до хвороб кістково-м'язової системи (клас XIII), де виділяються такі блоки:

- M30 – вузликковий поліартеріїт та споріднені стани;
- M30.0 – вузликковий поліартеріїт;
- M30.1 – поліартеріїт із ураженням легень (синдром Чарджа – Стросса) та гранулематозний ангіїт;
- M30.2 – ювенільний поліартеріїт;
- M30.3 – слизово-шкірний лімфонулярний синдром (хвороба Кавасакі);
- M31 – інші некротизуючі васкулопатії;
- M31.1 – гіперчутливий ангіїт (синдром Гудпасчера);
- M31.3 – гранулематоз Вегенера, некротизуючий респіраторний гранулематоз;
- M31.4 – синдром дуги аорти (синдром Такаюсу);
- M31.5 – гігантоклітинний артеріїт із ревматичною поліміалгією;
- M35 – інші системні ураження сполучної тканини;
- M35.2 – хвороба Бехчета.

Пурпура Шенляйна – Геноха увійшла до розділу D69 «Пурпура та інші геморагічні стани» класу «Хвороби крові, кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунних механізмів».

**За механізмом розвитку** виділяють первинні системні васкуліти (при патологічному процесі уражається судинна стінка, а потім – органи та системи, що знаходяться в ореолі судинного забезпечення) та вторинні системні васкуліти (при інфекційних, системних захворюваннях сполучної тканини, пухлинах тощо, коли ураження судин є одним із проявів загального захворювання).

**Анатомічна класифікація** системних васкулітів (Chapel Hill Consensus Conference, 2012; Dermatologic Addendum, 2018) має такий вигляд:

- 1) ураження великих судин:
  - гігантоклітинний артеріїт (у дітей не зустрічається);
  - неспецифічний аортоартеріїт (хвороба Такаюсу);
- 2) ураження судин середнього калібру:
  - вузликковий періартеріїт;
  - хвороба Кавасакі;
- 3) ураження судин дрібного калібру з відкладенням імунних комплексів:
  - а) васкуліти, асоційовані з АНЦА:
    - мікроскопічний поліангіїт;
    - гранулематоз Вегенера;
    - еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (синдром Чарджа – Стросса);

- б) імунокомплексні васкуліти:
  - захворювання, асоційовані з антитілами до базальної мембрани клубочків нирок IgA, IgM, IgG (анти-БМК) – синдром Гудпасчера;
  - криоглобулінемічний васкуліт;
  - IgA-асоційований васкуліт (геморагічний васкуліт – ГВ, васкуліт Шенляйна – Геноха);
  - гіпокомплементаційний уртикарний васкуліт (анти-C1q-васкуліт);
- 4) васкуліт судин різного калібру:
  - васкуліт при хворобі Бехчета;
  - васкуліт при синдромі Когана;
- 5) васкуліт з ураженням судин єдиного органа:
  - шкірний лейкоцитокластичний ангіїт;
  - шкірний артеріїт;
  - первинний васкуліт центральної нервової системи;
  - ізольований аортит;
- 6) васкуліт при системному захворюванні:
  - васкуліт при системному червоному вовчаку (вовчаковий васкуліт);
  - ревматоїдний васкуліт;
  - саркоїдальний васкуліт;
  - інші;
- 7) васкуліт імовірної етіології:
  - HCV-асоційований криоглобулінемічний васкуліт;
  - HBV-асоційований васкуліт;
  - сифілітичний аортит;
  - васкуліт, асоційований з відкладенням імунних комплексів;
  - медикаментозний васкуліт;
  - васкуліт, асоційований з новоутвореннями;
  - інші.

У клінічній практиці доцільно використовувати модифіковану класифікацію васкулітів у дітей (EULAR/PReS, Ozen S. et al., 2006).

**Клінічні ознаки системного васкуліту:**

- 1) лихоманка неясного генезу;
- 2) ураження шкіри (пурпура, сітчасте ліведо, підшкірні вузлики, петехії, екхімози, некротичні зміни);
- 3) прояви ішемічного ураження окремих органів (ослаблення пульсу, артралгії, головний біль, артеріальна гіпертензія, ураження легень, серця, нирок тощо);
- 4) прояви мононевриту.

**Лабораторні зміни**, які виявляються при системному васкуліті:

- 1) ознаки системного запалення (анемія, підвищення ШОЕ, лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, тромбоцитоз, підвищення вмісту серомукоїду, СРП, ЦІК);
- 2) сечовий синдром (протеїнурія, гематурія, лейкоцитурія, циліндрурія);

3) при системних васкулітах часто продукуються анти-ендотеліальні антитіла (АЕСА), які пошкоджують клітини ендотелію судинної стінки, тим самим сприяючи розвитку ендотеліальної дисфункції. Особливо велику роль відіграє цей механізм у розвитку хвороби Кавасакі та гранулематозу Вегенера;

4) антинейтрофільні цитоплазматичні (сАНСА, рАНСА) антитіла виявляються у підвищених рівнях при системних і локалізованих васкулітах – гранулематозі Вегенера (васкуліт дрібних судин), вузликковому періартеріїті, синдромі Чарджа – Стросса (еозинофільний гранулематозний ангіїт, васкуліт середніх судин).

**Інструментальні дослідження** при системному васкуліті:

- 1) ангіографія (ділянки звуження просвіту судин, аневризми, синдром чоток);
- 2) доплерографія судин (гіпертрофія інтими судин – збільшення індексу комплексу інтима-медіа на окремих ділянках, нерівномірне зниження швидкості кровотоку, ділянки звуження просвіту судин, визначення аневризми, прохідності судин нижче від ділянки звуження);
- 3) ядерний магнітний резонанс (кровонаповнення органів із чіткою картиною судинного русла).

**Васкуліт дрібних судин** – це група патологічних станів, при яких розвивається ураження артеріол та венул у вигляді лейкоцитокластичного або некротичного васкуліту.



Т.В. Марушко

Морфологічно спостерігається інфільтрація стінок дрібних судин нейтрофілами із подальшим фібриноїдним некрозом лейкоцитів і руйнуванням стінок судин. Причиною розвитку запального процесу стінок дрібних судин може бути як вплив екзогенного антигену (прийом медикаментів, інфекційні захворювання), так і ендогенного або невідомого антигену (пухлини, аутоантигени тощо). У стінках дрібних судин відкладаються імунні комплекси з активацією системи комплементу, що викликає міграцію в цю зону поліморфно-ядерних нейтрофілів, вивільнення лізосомальних ферментів і подальше ураження судинної стінки.

**Геморагічний васкуліт (МКХ-Х Д69.0, анафілактична пурпура, хвороба Шенляйна – Геноха)** – васкуліт дрібних судин у результаті гіперімунної відповіді на бактеріальну або вірусну інфекцію, дію алергенів, лікарських препаратів, вакцинацію, при якому спостерігається ураження шкіри, суглобів, внутрішніх органів. Захворюваність складає 20-25 випадків на 10 тис. населення. Хворіють діти від 2 до 10 років, частіше – хлопчики.

## Етіологія та патогенез

Причини захворювання поліетіологічні. Вплив інфекційних факторів, алергенів, травми, переохолодження та перегріву провокують розвиток гіперергічної судинної відповіді з імунокомплексним ураженням мікроциркуляторного русла, відкладенням гранулярних IgA-депозитів, активацією системи комплементу та гемостазу, порушенням реологічних властивостей крові. Спостерігається розвиток синдрому гіперкоагуляції з асептичним некрозом, деструкцією, тромбозом судин дрібного калібру, геморагічним синдромом.

## Класифікація

- I. Патогенетичні форми:
  - а) базисна форма ГВ:
    - без підвищення рівня імунних комплексів у плазмі;
    - із підвищенням рівня імунних комплексів у плазмі;
  - б) некротична форма:
    - форми з криоглобулінемією
      - з холодовою кропив'яркою і набряками;
      - без холодовою кропив'янки і набряків;
    - в) вторинні форми при лімфомах, лімфогранулематозі, мієломній хворобі, лімфолейкозі, інших пухлинах, а також при системних захворюваннях сполучної тканини;
    - г) змішані варіанти.
  - II. Клінічні форми (синдроми):
    - а) шкірна і шкірно-суглобова форма:
      - проста;
      - некротична;
      - з холодовою кропив'яркою і набряками;

| Таблиця. Класифікація васкулітів у дітей |                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| №                                        | Калібр уражених судин              | Захворювання                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| I                                        | Васкуліти переважно великих судин  | артеріїт Такаюса                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| II                                       | Васкуліти переважно середніх судин | <ul style="list-style-type: none"> <li>• вузликковий поліартеріїт у дітей;</li> <li>• шкірний поліартеріїт;</li> <li>• хвороба Кавасакі</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                    |
| III                                      | Васкуліти переважно дрібних судин  | гранулематозні: <ul style="list-style-type: none"> <li>• гранулематоз Вегенера;</li> <li>• васкуліт Чарджа – Стросса;</li> </ul> негранулематозні: <ul style="list-style-type: none"> <li>• мікроскопічний поліангіїт;</li> <li>• пурпура Шенляйна – Геноха;</li> <li>• ізольований шкірний лейкопластичний васкуліт;</li> <li>• гіпокомплементаційний уртикарний васкуліт</li> </ul> |
| IV                                       | Інші васкуліти                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• хвороба Бехчета;</li> <li>• вторинні інфекційні васкуліти (гепатит-В-асоційований вузликковий поліартеріїт; васкуліти, що виникають внаслідок прийому лікарських препаратів, при пухлинах)</li> </ul>                                                                                                                                        |



- б) абдомінальна і абдомінально-шкірна:
    - з ураженням інших органів;
  - в) ниркова і шкірно-ниркова (у тому числі з нефротичним синдромом);
  - г) змішані форми.
- III. Варіанти перебігу:
- блискавичний, гострий, затяжний;
  - рецидивуючий, хронічний персистуючий із загостреннями (частими, рідкими).
- IV. Ступені активності:
- мала;
  - помірна;
  - висока;
  - дуже висока.
- V. Ускладнення:
- кишкова непрохідність, перфорації, перитоніт, панкреатит;
  - ДВЗ-синдром з тромбоцитопенією, зниженням рівня антитромбіну III, протеїну С і компонентів системи фібринолізу;
  - постгеморагічна анемія;
  - тромбози та інфаркти в органах, у тому числі церебральні розлади, неврити.

Робоча класифікація ГВ у дітей

- I. Фаза хвороби:
- активна;
  - неактивна.
- II. Клінічні форми:
- проста;
  - змішана;
  - змішана з ураженням нирок.
- III. Клінічні синдроми:
- шкірний;
  - суглобовий;
  - абдомінальний;
  - нирковий.
- IV. Ступінь тяжкості:
- легкий;
  - середньої тяжкості;
  - тяжкий.
- V. Характер перебігу:
- гострий;
  - хронічний;
  - рецидивуючий.

Діагностичні критерії

У 2006 р. Європейська протиревматична ліга (EULAR) і Педіатричне ревматологічне товариство (PReS) визначили критерії пурпури Шенляйна — Геноха у дітей. Обов’язковою є наявність пурпури, що пальпується, у поєднанні принаймні з одним із наступних 4 критеріїв:

- 1) дифузний абдомінальний біль;
- 2) переважно IgA-депозити (підтверджені за допомогою будь-якої біопсії);
- 3) артрити чи артралгії;
- 4) ураження нирок (гематурія і/або протеїнурія).

Клінічна картина

Початок хвороби гострий, супроводжується підвищенням температури тіла до фебрильних (рідко — до субфебрильних) показників.

Дебют захворювання характеризується ураженням шкіри, яке проявляється у вигляді пурпури на стопах, гомілкях, сідницях, верхніх кінцівках, тулубі, голові. Висип має геморагічний характер, підвищується над поверхнею шкіри, при надавлюванні не зникає, може супроводжуватися незначним свербіжем, у центрі елемента іноді спостерігається некроз, супроводжується ангіоневротичним набряком.

Ураження суглобів проявляється у вигляді артралгій або артритів великих суглобів нижніх (колінних, надп’яtkово-гомількових) та верхніх кінцівок. Артрит, як правило, симетричний, супроводжується сильним болем, набряками, підвищеною термоактивністю уражених суглобів.

Ураження судин травного тракту клінічно проявляється періодичним різким болем у животі, можлива кишкова кровотеча. Біль посилюється після прийому їжі, при емоційному навантаженні, зміні положення тіла. Може супроводжуватися нудотою, блюванням, рідкими випорожненнями з кров’ю. Часто біль у животі супроводжує появу нового шкірного висипу.

Ураження нирок приєднується до симптомокомплексу ГВ на 10-14-ту добу у вигляді гломерулонефриту, перебіг якого відносно доброякісний. Спостерігається протеїнурія, гематурія. Підвищення артеріального тиску не характерне. Рідко ураження нирок при ГВ може трансформуватися в хронічну ниркову недостатність.

Ураження легень у дітей буває рідко, проявляється кашлем з виділенням мокротиння з кров’ю, задишкою, ступінь якої залежить від масивності ураження судин легень. При аускультатії вислуховуються жорстке дихання, дрібнопухирчасті вологі хрипи. На рентгенограмі спостерігаються легеневі інфільтрати.

Перебіг васкуліту Шенляйна — Геноха може мати *блискавичну форму* із гострим початком, залученням у патологічний процес усіх вищезазначених органів та систем. Клінічну картину блискавичної форми визначають крововиливи в субстанцію головного мозку та надниркові залози з розвитком гострої наднирковозалозової недостатності (синдром Вотерхауса — Фредеріксена). При цій формі можливий несприятливий прогноз захворювання через розвиток тромбеморагічних ускладнень.

Окрім блискавичного, буває гострий, підгострий та хронічний перебіг захворювання. *Гострий* характеризується повним одужанням після розгортання клінічних симптомів захворювання упродовж 2 місяців. *Хронічний перебіг* ГВ характеризується залученням у патологічний процес внутрішніх органів (нефрит). Під час *рецидивуючого перебігу* періоди загострення спостерігаються протягом 6-12 місяців, але можуть виникати й через декілька років.

**Лабораторні дані**

Особливості лабораторних досліджень крові: наявність анемії, ознак запального процесу (підвищення ШОЕ, тромбоцитозу, СРП, нейтрофільного лейкоцитозу). Зміни біохімічних показників, як правило, неспецифічні, залежать від залучення в патологічний процес органів і систем організму. За допомогою загального аналізу сечі необхідно контролювати протеїнурію, лейкоцитурію, еритроцитурію, тому періодично слід визначати добову кількість протеїну, робити аналіз сечі за Нечипоренком, проби Зимницького, уролейкограму.

Лейкоцитокластичний, або некротичний васкуліт дрібних судин, виявляється за допомогою дослідження біопсійного матеріалу. Специфічною ознакою васкуліту Шенляйна — Геноха (методика прямої імуофлуоресценції) є відкладення IgA у стінці уражених судин. Гістологічно це нейтрофільний васкуліт малих судин, що впливає на поверхневе дермальне сплетення. Характерні фрагментовані ядра (каріоректичні уламки) навколо дрібних судин. Зазвичай спостерігається вогнищевий внутрішньосудинний фібрин.

Інструментальні дослідження показані всім хворим. ЕКГ, Ехо-КГ, Доплер-КГ проводяться з метою виявлення ураження серцево-судинної системи. Можливі порушення ритму, провідності (особливо в початковий період), зниження скоротливої функції міокарда, ознаки перикардиту. УЗД суглобів виявляє синовіт, патологічний випіт у порожнину суглоба. УЗД органів черевної порожнини дозволяє візуально дослідити печінку, селезінку, нирки, виявити патологічну рідину в черевній порожнині та легенях. За наявності хрипів у легенях показана рентгенографія органів грудної клітки.

**Ступені тяжкості**

*Легкий ступінь* — прояви шкірного синдрому у вигляді геморагічного висипу, незначний інтоксикаційний синдром (субфебрильна температура тіла, міалгії). Показники периферичної крові у межах норми.

*Середньотяжкий ступінь* — наявність шкірного, інтоксикаційного (головний біль, анорексія, лихоманка, міалгії), помірного суглобового та абдомінального синдромів. У периферичній крові визначається помірний нейтрофільний лейкоцитоз, ШОЕ підвищена до 20 мм/год та більше, диспротеїнемія, тромбоцитоз, позитивний СРП.

*Тяжкий ступінь* — інтоксикаційний, шкірний, суглобовий, абдомінальний синдроми виражені, ШОЕ значно підвищена, визначається нейтрофільний лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемія, підвищений рівень ЦІК, СРП.

**Диференційна діагностика**

У першу чергу необхідно виключити менінгококкемію. У разі її наявності висип має «зіркову» форму, з’являється насамперед на сідницях та животі, при цьому температура тіла значно підвищена, спостерігаються інші менінгеальні ознаки, стан хворого швидко погіршується. Для встановлення діагнозу проводять спинномозкову пункцію та дослідження ліквору. Для тромбоцитопенічної пурпури характерні дрібний петехіальний висип та тромбоцитопенія. Для СЧВ характерні підвищення титрів антитіл до двоспіральної ДНК, нуклеосом. Гострий або хронічний гломерулонефрит відрізняється від ураження нирок при ГВ відсутністю шкірних проявів, які випереджають виникнення нефриту.

Принципи діагностики та лікування пурпури Шенляйна — Геноха наведені у настановах на засадах доказової медицини, створених DUODECIM Medical Publications, Ltd (настанова 00653). Адаптовані для України групою експертів МОЗ України у 2017 р.

**Лікування**

У більшості випадків стан дітей із ГВ спонтанно покращується та не потребує специфічного лікування, окрім симптоматичної терапії. В окремих випадках тактика лікування залежить від типу та тяжкості ураження органів. **Клінічні рекомендації** поки є непогодженими, хоча міжнародні настанови можна брати до уваги:

- 1) постільний режим на період появи нового висипу, артралгій або артритів, болю у животі;

- 2) дієта з виключенням продуктів, що подразнюють кишечник, а також страв, які можуть викликати алергічні реакції;
  - 3) у протоколах та рекомендаціях Організації міжнародних досліджень у галузі дитячої та підліткової ревматології (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO) та Європейського товариства дитячої та підліткової ревматології (Paediatric Rheumatology European Society, PRES) вказано, що більшість пацієнтів із ГВ почуються добре і взагалі не потребують будь-якої терапії.
- Особливості надання медичної допомоги** пацієнтам із васкулітом Шенляйна — Геноха:
- 1) антикоагулянт прямої дії гепарин призначається при абдомінальному синдромі, нирковому, тяжких формах шкірного, а також при наявності гіперкоагуляції за даними коагулограми:
    - при легкому ступені доза гепарину становить 100-200 ОД/кг маси тіла на добу;
    - при середньому — 200-500 ОД/кг на добу;
    - при тяжкому — 500-800 ОД/кг на добу.
- Гепарин не можна вводити двічі або тричі на добу, щоб не спровокувати утворення внутрішньосудинних тромбів. Відмінити його треба поступово, знижуючи саму дозу, а не кількість ін’єкцій.
- Тривалість введення гепарину (протягом 2-4 тижнів) залежить від форми і тяжкості захворювання, клінічної відповіді на проведену терапію та показників аналізу крові;
  - 2) антиагреганти (дипіридабол 3-5 мг/кг на добу, пен-токсифілін 5-10 мг/кг на добу) призначають на 4-6 тижнів із подальшою поступовою відміною;
  - 3) антигістамінні препарати (хіфенадин, ципрогептадин, клоропірамін, клемастин, лоратадин, цетиризин) у відповідних вікових дозах протягом 2-4 тижнів при легкому свербіжі шкіри;
  - 4) глюкокортикоїди призначають при блискавичній формі перебігу, абдомінальному, нирковому синдромах, масивному геморагічному з високим ступенем запальної активності. Преднізолон призначають у дозі 1-2 мг/кг на добу протягом 2-4 тижнів із поступовою відміною. Для зменшення гіперкоагуляційного ефекту глюкокортикоїди призначають разом із антикоагулянтами та антиагрегантами. При високому ступені запальної активності, суглобовому синдромі, за відсутності ознак ураження нирок допускається призначення преднізолону коротким курсом на 5-7 діб для профілактики ураження нирок з подальшою повною відміною;
  - 5) амінохінолінові препарати призначають при середньому ступені тяжкості, невисокій активності та гематуричній формі гломерулонефриту Шенляйна — Геноха (хлорохін 2,5-5 мг/кг на добу) безперервним курсом протягом 12-18 місяців;
  - 6) імуносупресивну терапію призначають при хронічному перебігу з частими рецидивами, високому ступені активності (азатіоприн 1-2 мг/кг на добу за 2-3 прийоми протягом 1-2 років) під контролем показників крові та запальної активності;
  - 7) пацієнтам із гломерулонефритом та нефротичним синдромом, нефротичним синдромом із гематурією преднізолон призначають у добовій дозі 2 мг/кг протягом 4-6 тижнів із подальшим зниженням дози до підтримувальної на період до 1 року.
- При високій активності гломерулонефриту з ознаками порушення функції нирок необхідним є проведення пульс-терапії метилпреднізолоном внутрішньовенно в дозі 10-15 мг/кг на добу протягом 3 днів та циклофосфамідом 10 мг/кг на добу 1 раз на 2 тижні, потім 1 раз на місяць. Сумарна доза циклофосфаміду не повинна перевищувати 200 мг/кг;
- 8) із нефропротективною метою показане призначення блокаторів АПФ.
- Прогноз** сприятливий, більшість пацієнтів одужують за 2-4 місяці. При ураженні нирок показане тривале лікування під контролем дитячого кардіоревматолога та нефролога.
- Діти, хворі на системний васкуліт, повинні перебувати на диспансерному обліку у кардіоревматолога. У разі необхідності їх має оглядати невролог, окуліст, стоматолог, отоларинголог, хірург, гематолог, нефролог. Протягом року після виписки зі стаціонару показані щомісячні огляди кардіоревматолога, після року — через кожні 3 місяці, після 2 років — 1 раз на 6 місяців. Окрім цього, необхідно проводити клініко-лабораторне обстеження для контролю та корекції призначеної терапії та стану дитини. Протягом 3 років протипоказані профілактичні щеплення, туберкулінодіагностика, фізіопроцедури. Варто уникати стресів, перевтоми, активних занять спортом, перебування на сонці. Дієта повинна бути збалансованою, містити достатню кількість білка, кальцію, вітамінів. При глюкокортикоїдній терапії необхідною контролювати вживання солодких та солоних продуктів.
- За наявності інтеркурентних захворювань призначається відповідна терапія, антибактеріальні препарати.



При інфекціях ЛОР-органів  
та дихальних шляхів

Оптимальний<sup>1</sup>

Безпечний<sup>2</sup>

Зручний<sup>3</sup>

Вибір більшості  
лікарів України<sup>4</sup>



<sup>1</sup> С.П. Кривогузов "Цефодокс: 10 років успіху", Здоров'я України, тематичний номер «Педіатрія» №3 (38), вересень 2016 р.

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефодокс

<sup>4</sup> 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: сефродокімі; 1 таблетка містить цефподоксиму (у формі проксетили) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містять цефподоксиму (у формі проксетили) 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 (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 сахарозо-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 дозу 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 призначають 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 грибами роду Candida, нечутливими до цефподоксиму; дуже рідко – коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків. З боку кровотворення: рідко – еозинofilія; 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, погіршення 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, грибовий 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, дисурія, 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, втомированість, астения, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), 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, білірубину, 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 цефподоксиму 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



# Обґрунтованість та оптимізація антибіотикотерапії при інфекціях органів дихання у дітей: практичні рекомендації

За матеріалами Сідельниковських читань 2019 року

Під час XXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання), присвяченої 75-річчю кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, з доповіддю «Обґрунтованість та оптимізація антибіотикотерапії інфекцій органів дихання у дітей: практичні рекомендації» виступив заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ) Сергій Петрович Кривоустов.

— Антибіотики не лікують людину від інфекцій дихальних шляхів, спричинених вірусами. Але як оптимізувати їх використання при респіраторному захворюванні бактеріальної етіології? Цікавим є правило 4D за J. Joseph та K.A. Rodvold (2008): right Drug — оптимальний засіб, right Dose — правильна доза, De-escalation to pathogen-directed therapy — спрямованість терапії на пригнічення конкретного патогена, right Duration of therapy — оптимальна тривалість терапії (хоча воно пропонувалося авторами для нозокоміальної інфекції).

Оптимальний вибір антибіотика в амбулаторній практиці педіатра та сімейного лікаря передбачає обізнаність щодо чутливості до протимікробних препаратів основних збудників позалікарняних інфекцій респіраторного тракту: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Community Associated Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Так, за сучасними даними, при інфекціях верхніх дихальних шляхів (синуситі, отиті), викликаних *Streptococcus pneumoniae*, рекомендують амоксицилін у високих дозах (рівень доказовості ІА), амоксицилін/клавуланат, цефдинір, цефподоксим, цефуроксим, кліндаміцин перорально, за показаннями — цефтріаксон внутрішньом'язово (J.D. Nelson, 2019). При цьому слід підкреслити, що цефіксим і цефтибутен менш активні проти пневмокока, особливо до пеніцилінрезистентних штамів.

За даними річного звіту European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) про спостереження за стійкістю до протимікробних препаратів у Європі за 2017 р., у різних країнах резистентність *Streptococcus pneumoniae* до пеніцилінів коливається від 0,2 до 45,5%, до макролідів — від 3,6 до 36,8%, причому у більшості країн нечутливість до макролідів спостерігається частіше.

Щодо безкапсульних штамів *Haemophilus influenzae*, які спричиняють інфекції верхніх дихальних шляхів, то слід виділяти β-лактамазонегативну та β-лактамазопозитивну гемофільну паличку. Так, при виявленні β-лактамазонегативної *Haemophilus influenzae* рекомендовані ампіцилін внутрішньовенно (ІА) та амоксицилін перорально (ІА). При інфекціях, зумовлених β-лактамазопозитивною *Haemophilus influenzae*, показані цефтріаксон внутрішньовенно або внутрішньом'язово (ІА), цефотаксим внутрішньовенно (ІА), амоксицилін/клавуланат (ІА), цефалоспорины II-III покоління перорально (ІА).

У цілому резистентність *Haemophilus influenzae* до амоксициліну/ампіциліну в деяких регіонах сягає 40%. Так, резистентність *Haemophilus influenzae* до цефалоспоринов III покоління не задокументована (J.D. Nelson, 2016). Тобто особливо важливо пам'ятати про β-лактамазопозитивні штами. У Red Book: 2018-2021 (Звіт комітету з інфекційних хвороб) автори підкреслюють, що 30-40% штамів *Haemophilus influenzae* продукують β-лактамазу (D.W. Kimberlin et al., 2018).

Роль *Haemophilus influenzae* (штами, що не типуються) при інфекціях верхніх дихальних шляхів важлива, вони викликають близько 50% випадків гострого середнього отиту, в тому числі повторного, а також близько 50% випадків синуситу (поширеність у хлопчиків у 2 рази перевищує таку у дівчаток, пік захворюваності — пізньої осені).

При інфекціях, що зумовлених *Moraxella catarrhalis*, використовують амоксицилін/клавуланат, цефуроксим, цефподоксим. 100% *Moraxella catarrhalis* продукують β-лактамазу та резистентні до амоксициліну (J.D. Nelson, 2016).

При інфекціях, спричинених CA-MRSA, використовують ванкоміцин або цефтаролін (ІІВ). Так, ванкоміцин (внутрішньовенно) активний проти 98% штамів CA-MRSA, лінезолід (внутрішньовенно, перорально) — проти 100% штамів, кліндаміцин (внутрішньовенно, перорально) — проти 70-90% штамів (J.D. Nelson, 2019).

До речі, цефалоспорины V покоління цефтаролін належить до проліків. У цілому клінічне використання антибіотиків-проліків є перспективним. До проліків — пероральних цефалоспоринов II покоління належить

цефуроксиму аксетил (наприклад, Цефутил®), III покоління — цефподоксиму проксетил (наприклад, Цефодокс). При надходженні у кишечник проліки не проявляють антибактеріальної активності. Тільки під час всмоктування, після відщеплення неактивної частки, відбувається активація антибіотика (наприклад, цефподоксиму проксетил в тонкій кишці деестерифікується, перетворюючись в активний метаболіт цефподоксим), і таким чином мінімізується ризик порушень з боку мікрофлори кишечника, ризик виникнення антибіотикасоційованої діареї.

При інфекційних хворобах застосовують емпіричну антибіотикотерапію (до отримання відомостей про збудника і його чутливість), що здійснюється з урахуванням найбільш імовірних збудників і передбачуваної їх чутливості, та патогенспрямовану антибіотикотерапію, яку призначають у разі відомого збудника і його сприйнятливості до антибіотиків. При респіраторних інфекціях зазвичай використовують емпіричний підхід. М.М. van der Eerden et al. (2005) довели, що стратегія емпіричного лікування негоспітальної пневмонії антибіотиками має порівнянну клінічну ефективність з патогенспрямованим підходом.

У разі фарингіту, спричиненого стрептококом групи А, рекомендують 10-денний курс перорального застосування амоксициліну або пеніциліну V. Відомий підхід, який передбачає одноразове внутрішньом'язове введення бензатинпеніциліну (ІІА). При алергії на цей препарат призначають макроліди або кліндаміцин. У метааналізі J.R. Casey та M.E. Pichichero (2007) показана ефективність використання цефалоспоринов. Важливо, що 5-денний курс лікування пероральними цефалоспориновими (цефдиніром, цефподоксимом) схвалений Food and Drug Administration.

Н. Munck et al. (2018) показали, що застосування цефподоксиму є ефективним для запобігання епізодам гострого тонзиліфарингіту та для елімінації стрептококів групи А з мигдаликів у пацієнтів з рекурентним гострим тонзиліфарингітом. Антибіотикотерапія фарингіту, зумовленого стрептококом групи А, вкрай важлива з огляду на профілактику гострої ревматичної лихоманки. Так, навіть коли лікування почато до 9-го дня після розвитку гострого стрептококового фарингіту, воно ефективне для запобігання ревматичній лихоманці (M.A. Gerber et al., 2005).

З метою емпіричної терапії при гострому середньому отиті використовують амоксицилін 90 мг/кг маси тіла на добу з клавуланатом або без нього. Випадки неефективності амоксициліну у невакцинованих проти пневмокока осіб переважно пояснюються β-лактамазопозитивними штамми *Haemophilus* або *Moraxella*. Майже 40% пневмококів резистентні до макролідів. При захворюванні, викликаному пеніцилінрезистентним пневмококом, високі дози амоксициліну більш дієві, ніж пероральне застосування цефалоспоринов. При β-лактамазопозитивних *Haemophilus* амоксицилін/клавуланат, цефдинір, цефподоксим, цефуроксим проявляють вищу ефективність, ніж амоксицилін (J.D. Nelson, 2019).

Рекомендації Товариства інфекціоністів Америки (IDSA) та Американської академії педіатрії (AAP) різняться щодо препарату першої лінії для емпіричної терапії гострого бактеріального синуситу. За даними AAP, амоксицилін залишається засобом першої лінії неускладненого синуситу, коли резистентність не підозрюється. Чутливість *Streptococcus pneumoniae* до цефдиніру, цефподоксиму та цефуроксиму становить 60-75%, *Haemophilus influenzae* — 85-100% (E.R. Wald et al., 2005). За даними IDSA, засобом першої лінії є амоксицилін/клавуланат. При алергії на бета-лактами, ризику антибіотикорезистентності, неефективності початкової терапії призначають кліндаміцин + цефіксим або цефподоксим.

Зараз все ширше використовують стратегію wait-and-see prescription, тобто відтермінованого призначення антибіотиків (Cochrane Database Syst Rev., G.K. Spurling et al., 2017). Ця стратегія, зокрема, при гострому середньому отиті, застосовувалася й раніше (D.M. Spiro et al., 2005), однак



С.П. Кривоустов

її актуальність зростає, в тому числі, що надзвичайно важливо, і задля зменшення антибіотикорезистентності.

При емпіричній терапії пневмонії доцільно враховувати регіональний рівень вакцинації проти пневмокока та регіональний рівень стійкості *Streptococcus pneumoniae* до пеніциліну. Так, амінопеніциліни рекомендовані для регіонів з високим рівнем вакцинації або низькою резистентністю (у разі середньотяжкого, тяжкого перебігу — ампіцилін). Цефалоспорины рекомендовані для регіонів з низьким рівнем вакцинації або високою резистентністю (при середньотяжкому, тяжкому перебігу — цефтріаксон або цефотаксим (ІА). Амоксицилін у високій дозі з режимом застосування 3 рази на добу використовують в амбулаторних хворих (рівень доказовості ІІВ). За припущення інфікування CA-MRSA застосовують ванкоміцин або цефтаролін.

При пневмонії, викликаній *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, може бути ефективним пероральне застосування амоксициліну/клавуланату, цефдиніру, цефіксиму, цефподоксиму, цефуроксиму (J.D. Nelson, 2019).

За припущення мікоплазмової етіології пневмонії, особливо у дітей шкільного віку, додають азитроміцин. D.J. Williams et al. (2017) показали, що емпірична комбінована терапія β-лактама + макролід не має переваги перед монотерапією β-лактамом у разі дітей, госпіталізованих з позалікарняною пневмонією.

Доцільно ширше використовувати схему ступінчатої антибіотикотерапії. До речі, вона була запропонована понад 40 років тому (J.D. Nelson, 1978). Сьогодні її використовують у стаціонарних хворих на пневмонію, як, наприклад, перехід від внутрішньовенного введення цефтріаксону на пероральний прийом цефподоксиму проксетилу (Цефодокс) або від внутрішньовенного введення цефуроксиму на пероральне застосування цефуроксиму аксетилу (Цефутил®).

Відомості щодо чутливості збудників до цефподоксиму різняться залежно від досліджень та регіонів. Наприклад, у Туреччині чутливість *Streptococcus pneumoniae* до цього антибіотика сягає 96,1% (згідно з EUCAST), *Haemophilus influenzae* — понад 95% (за CLSI) та 86,4% (згідно з EUCAST) за даними G. Soyletir та співавт. (2016).

Цефподоксим зазвичай використовують в амбулаторній практиці при синопульмонарних інфекціях і середньому отиті (J.D. Nelson, 2016; M.R. Schleiss, 2016). Важливо пам'ятати, що цефподоксиму проксетил високогідрофобний, а це призводить до повільного розчинення і низької біодоступності, отже необхідні спеціальні допоміжні речовини для поліпшення його розчинення. Тому в складі препарату Цефодокс є компоненти, які посилюють розчинність, підвищують біодоступність цефподоксиму проксетилу, — це, зокрема, гідроксипропілцелюлоза.

Таким чином, антимікробна терапія при інфекціях органів дихання у дітей має бути обґрунтованою й базуватися на сучасних даних доказової медицини. Емпіричну стартову антибіотикотерапію слід призначати з урахуванням міжнародних рекомендацій, доступних відомостей щодо чутливості/резистентності збудників та інформації щодо вакцинації дитини. Без сумніву, потрібні подальші регіональні дослідження антибіотикорезистентності провідних збудників респіраторних інфекцій з метою застосування цих даних у клінічній практиці педіатра та сімейного лікаря.



# Стан гепатобіліарної системи при муковісцидозі у дітей раннього віку

**Муковісцидоз (МВ) – одне з найбільш поширених спадкових поліорганних захворювань у дітей раннього віку. Для визначення необхідної терапії дуже важливим є регулярне обстеження пацієнтів із застосуванням моніторингу печінкових маркерів та апаратних візуалізуючих методів з метою виявлення ще доклінічного ураження гепатобіліарної системи. Своєчасне діагностування захворювання надасть змогу сповільнити розвиток патологічного процесу в печінці. У цій статті висвітлюються деякі ланки патогенезу, клінічні прояви та діагностика МВ. Особливу увагу приділено випадкам ураження гепатобіліарної системи при цьому захворюванні, частота яких, за даними різних авторів, складає від 20 до 80%. Також у статті наведено власне клінічне спостереження за дитиною зі змішаною формою муковісцидозу і тяжким ураженням гепатобіліарної системи.**



О.Г. Шадрін

МВ (синоніми – панкреофіброз, кістофіброз, кістозний фіброз підшлункової залози, панкреатобронхопульмональний кістозний фіброз) – одне з найбільш поширених спадкових поліорганних захворювань з аутосомно-рецесивним типом успадкування [1], з вираженою генетичною гетерогенністю та клінічним поліморфізмом.

МВ є важливою медико-соціальною проблемою у більшості розвинених країн світу – по-перше, через ранню інвалідизацію хворих, по-друге, через дороговартісне лікування життєво необхідними медичними препаратами, по-третє, через труднощі діагностики. Захворювання зустрічається на усіх континентах та в усіх етнічних групах, проте частіше все ж таки серед представників білої раси [2]. У більшості країн Європи та Північної Америки поширеність МВ складає від 1:2000 до 1:4000 новонароджених [3], а серед африканців, японців та полінезійців, які населяють Гаваї, його частота становить 1:90-100 тис. [4, 5]. Кількість гетерозиготних носіїв гена, відповідального за МВ, складає десятки мільйонів [6].

Патогенез МВ зумовлений мутацією гена *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), що локалізується на сьомій хромосомі в позиції q31.2, частина якого відповідає за утворення хлоридного каналу [7], а мутації гена *CFTR* порушують не лише транспорт, а й секрецію іонів хлору. Сьогодні виділено більше 2000 мутацій гена *CFTR*, які відповідають за розвиток симптомів МВ та зумовлюють широку варіабельність його клінічних проявів [8]. Це моногенне захворювання характеризується ураженням екзокреторних залоз, які беруть участь у виробленні слизу та поту, а також ранньою маніфестацією клінічних проявів із переважним ураженням органів дихання, шлунково-кишкового тракту та інших органів і систем. Різні варіанти мутації гена *CFTR* призводять або до зниження синтезу білка CFTR внаслідок незавершеності процесингу РНК, або до якісних змін мембранних хлорних каналів. При зміні складу секрету екзокринних залоз при МВ змінюється співвідношення білково-вуглеводних фракцій, знижується активність ензимів, порушується резорбція електролітів (особливо у вивідних протоках потових залоз), підшлункова залоза не утворює необхідну кількість травних ферментів. В'язкий, липкий секрет закупорює протоки залоз, що призводить до їх розширення та утворення кіст, які у подальшому можуть інфікуватися [9].

Перші ознаки захворювання з'являються, як правило, у ранньому віці, хоча описані випадки розвитку клінічної картини МВ у дорослих. Чим раніше проявляється МВ, тим тяжчий його перебіг.

В останні роки увагу фахівців стали привертати фенотипічні прояви «м'яких» мутацій МВ або поєднання «м'яка-жорстка» мутація [4, 5]. У цих випадках перебіг захворювання часто більш легкий, може маніфестувати у підлітковому або молодому віці, насамперед патологією легень; ознаки недостатності підшлункової залози та гепатобіліарної системи з'являються значно пізніше або не з'являються взагалі [10, 11].

Клінічна картина МВ різноманітна і залежить від віку дитини, тяжкості ураження окремих органів та систем, тривалості хвороби та її ускладнень, а також адекватності терапії. Виділяють основні клінічні форми МВ: змішану (ураження бронхолегеневої системи та шлунково-кишкового тракту – 75-80%), переважно легенева – 15-20%, переважно кишкова – 5% [12]. В окремих випадках внаслідок порушення засвоєння вітаміну К МВ у пацієнтів може проявлятися у вигляді дефекту згортання крові [13].

Також існують дані, що характерним проявом мальабсорбції при МВ є дефіцит жиророзчинних вітамінів А, D та Е, з чим пов'язують збільшення частоти загострення захворювань легень; крім того, дефіцит вітаміну А призводить до розладів сутінкового зору, патології шкіри, а дефіцит вітаміну D може впливати на формування остеопорозу та прогресування хронічного запального процесу в дихальних шляхах [14-17].

Тяжкість перебігу та прогноз МВ більш ніж у 90% хворих визначаються легеневидами проявами захворювання – раннім розвитком запальних та бронхообструктивних змін: пневмонії зі схильністю до абсцедування, емфіземи, пневмосклерозу із бронхоектазами, ателектазів внаслідок повного закупорювання бронхів в'язким мокротинням [9, 18]. Проте на стан пацієнтів з МВ та якість їх життя також істотно впливає ураження органів травлення, насамперед підшлункової залози, печінки та жовчних проток [19], а також нутритивний статус. Крім того, у патологічний процес залучаються також потові залози та уrogenітальний тракт [20].

Гастроентерологічні прояви МВ в основному пов'язані з порушенням екзокринної функції підшлункової залози та клітин слизової оболонки кишечника. При цьому морфологічні зміни, які відбуваються в різних секреторних тканинах, мають однаковий характер: внаслідок закупорювання вивідних проток утворюються кісти, запальні інфільтрати, розвивається фіброз. У підшлунковій залозі острівці Лангерганса збільшені [21]. Келихоподібні клітини в кишечнику внаслідок накопичення в них секрету набувають сферичної форми.

Клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при МВ (біль у ділянці пупка, зниження апетиту, метеоризм, рідкі випорожнення, стеаторея, креаторея, нудота, рецидивуюче блювання, загальна слабкість, знижена маса тіла, відставання у рості), за даними різних авторів, мають місце у 85% хворих і зумовлені дефіцитом трипсину та ліпази.

В останні роки у зв'язку зі збільшенням тривалості життя хворих на МВ збільшилася і частота ускладнень з боку гепатобіліарної системи, яка, за даними різних авторів, складає від 20 до 80% [22-24].

Більшість дослідників вважають, що ураження гепатобіліарної системи при МВ є прямим наслідком основного дефекту. Порушення жовчовиділення при МВ пов'язують із електролітними порушеннями у фракції жовчі, що викликає згущення в ній органічних речовин і, як наслідок, розвиток холестазу в печінкових протоках, склерозування жовчного міхура, утворення конкрементів у його просвіті [18, 25, 26]. Крім того, у літературі є дані про формування інших патологічних реакцій, а саме – затримки гепатотоксичних жовчних кислот, продукції медіаторів запалення, вільних радикалів, посилення перекисного окиснення ліпідів, надмірного надходження жовчі в кров та тканини зі зменшенням або навіть відсутністю жовчі у кишечнику [27].

Холелітіаз діагностується у 12-24% пацієнтів з МВ. Частота його розвитку не залежить від статі, але підвищується зі збільшенням віку хворих. Жовчокам'яна хвороба у дітей з МВ має безсимптомний перебіг, а жовчні конкременти виявляються під час проведення ультразвукового дослідження (УЗД) [28]. Деякі автори вважають, що холестаза може призвести до виникнення гепатиту, а далі – розвитку фіброзу та цирозу печінки [18, 25, 26, 29], причому у багатьох хворих на МВ ці процеси тривалий час не супроводжуються клінічною симптоматикою та змінами лабораторних показників. Ці зміни спочатку мають

обмежений (локальний) характер, але потім прогресують і з часом можуть призвести до портальної гіпертензії та печінкової недостатності [30]. У 5-10% дітей, хворих на МВ, до 10 років при прогресуванні залежної від МВ патології печінки біліарна обструкція сприяє розвитку перипортального фіброзу з синдромом портальної гіпертензії у більшості з них. Цироз печінки посідає друге місце серед причин смерті при МВ після бронхолегеневих ускладнень та становить близько 2,5% [31, 32].

Літературні дані стосовно ураження гепатобіліарної системи хворих на МВ стосуються переважно дітей старшого віку та дорослих. Кількість таких спостережень у дітей раннього віку дуже обмежена.

У відділенні проблем харчування та соматичної патології у дітей раннього віку ДУ «Інститут акушерства, педіатрії і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМНУ» протягом 2006-2019 рр. перебували на лікуванні 25 дітей із верифікованим діагнозом МВ віком від трьох місяців до трьох з половиною років, серед яких 15 хлопчиків і 10 дівчаток. Для встановлення діагнозу були використані загальноприйняті клініко-діагностичні та класифікаційні критерії [3, 33] з урахуванням аналізу даних анамнезу, ДНК-діагностики з визначенням генотипу та позитивного потового тесту. Окрім основних досліджень (потової проби, ДНК-діагностики з визначенням генотипу), пацієнтам був проведений комплекс досліджень: соматометрія, рентгенографія органів грудної клітки, УЗД печінки, жовчного міхура та підшлункової залози, біохімічне дослідження показників печінкових маркерів (аспартатамінотрансферази – АСТ, аланін-амінотрансферази – АЛТ, лужної фосфатази, тимолової проби) та загального білка, копрологічне та бактеріологічне дослідження калу, визначення рівня еластази підшлункової залози в калі.

У переважній більшості (22-88%) дітей було діагностовано змішану форму захворювання, яка, за даними ДНК-діагностики, асоціювалася з високою детермінацією трансмембранного регулятора провідності (*CFTR*) F508del 10 Exon. Кишкова форма була у двох пацієнтів (8%), а легенева – у одного (4%). Перебіг захворювання у 15 (60%) дітей був розцінений як середньотяжкий, у 10 (40%) – як тяжкий.

Клінічні прояви МВ у більшості дітей були наявні з перших днів життя. Основні прояви маніфестації захворювання були у вигляді панкреатичної недостатності (нестійкий характер випорожнень, періодична поліфекалія та стеаторея – у 92% хворих), постійного або тривального кашлю (52%), затяжного перебігу і рецидивів бронхіту або пневмонії та гострої респіраторної інфекції (48%), нутритивної недостатності за типом білково-енергетичного дефіциту різного ступеня (48%). Нутритивна недостатність при МВ значною мірою зумовлена порушенням процесів гідролізу та всмоктування харчових інгредієнтів у зв'язку з порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (дефіцитом ліпази, трипсину, амілази), яке має місце в усіх хворих починаючи вже з періоду новонародженості.

Іншими проявами порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та моторики кишечника, пов'язаними із захворюванням, були розлади у роботі кишечника (збільшення частоти дефекації та загального об'єму випорожнень, їх різкий неприємний запах, збільшення частки жиру у випорожненнях), підсилене газоутворення. У більшості хворих частота дефекації коливалася від трьох до п'яти разів на добу, спостерігалася поліфекалія. За даними копрологічного дослідження,



у 92% пацієнтів у калі був виявлений нейтральний жир, у 68% — жирні кислоти, у 44% — неперетравлені волокна та клітковина. В усіх дітей з МВ встановлено зниження вмісту панкреатичної еластази в калі (від 20 до 70 мкг на 1 г).

У динаміці відслідковувалися клінічні ознаки з боку органів дихання — задишка, характер кашлю, стан мокротиння, кількість хрипів.

При об'єктивному обстеженні у 64% дітей було виявлено збільшення розмірів живота, при поверхневій пальпації діти не відчували болю. Збільшення розмірів печінки по середньоключичній лінії від 2 до 3 см спостерігалось у 10 хворих, а від 3 до 5 см — в 11 хворих. Збільшення селезінки при пальпації виявлено не було.

Клінічні аналізи крові та сечі у більшості дітей були без змін. Лише у 6 (24%) хворих на МВ клінічний аналіз крові показав зниження вмісту гемоглобіну, а прискорення ШОЕ мало місце у 4 (20%) дітей.

Бактеріологічне дослідження калу виявило порушення мікроекології кишечника, що, безумовно, негативно впливало на процеси травлення та всмоктування поживних речовин. В усіх дітей кишковий дисбіоз був зумовлений значним зниженням вмісту облігатної мікрофлори (біфідо- та лактобактерій) при достатньому вмісті кишкової палички із нормальними властивостями. Також у 16 (64%) хворих спостерігалася контамінація кишечника умовно-патогенними мікроорганізмами у концентраціях, що перевищували допустимі показники. Провідна роль у зміні структури кишкової мікрофлори належала золотистому стафілококу —  $5,2 \pm 0,1$  lg КУО/г (при нормі 0-4 КУО/г) та клебсієлі  $7,3 \pm 0,3$  lg КУО/г (при нормі 0-3 КУО/г).

Дослідження функціональних печінкових проб встановило у 9 хворих на МВ дітей помірне (в 1,5 разу) підвищення трансаміназ (АЛТ та АСТ) при нормальних рівнях лужної фосфатази, тимолової проби та загального білка. Лише у 2 пацієнтів із тяжким перебігом МВ виявлено підвищення АЛТ у 3 рази, АСТ — у 3,3 разу, що на даному етапі було розцінено як реактивні зміни печінок.

Досить важливе значення на першому етапі обстеження хворих на МВ та у подальшому для динамічної оцінки впливу медикаментозного лікування на стан паренхіми печінки та її гемодинаміку має УЗД [25, 34]. Так, під час УЗД печінки виявлено різні зміни з боку жовчного міхура — збільшення його розмірів, а у 50% дітей старше 1 року — потовщення його стінок, що посилювалося з віком (це було виявлено під час обстеження при повторній госпіталізації), особливо у пацієнтів із тяжким перебігом МВ. Крім того, у просвіті жовчного міхура виявлявся анехогенний вміст (у 36,4% хворих до 1 року і у 57,1% старше 1 року), що за даними деяких авторів є прогностично несприятливим [25, 29, 35]. Також у більшості хворих на МВ дітей (21-84%) при УЗД спостерігалось достовірне збільшення розмірів печінки різного ступеня, в основному за рахунок лівої частки. Серед них у 17 (81%) дітей виявлено збільшення обох часток, а у 4 (19%) — значне збільшення лише лівої частки печінки. Зміни структури печінки були різноманітними — підвищена ехохільність та дрібновогнищева або середньовогнищева дифузна неоднорідність паренхіми, ущільнення стінок внутрішньопечінкових жовчних шляхів, а у 2 дітей старше 1 року з тяжким перебігом МВ виявлена виражена тяжистість печінкового малюнка, що відповідає морфологічній картині фіброзу [25].

При УЗД підшлункової залози у хворих із тяжким перебігом МВ фіксувалося збільшення окремих часток (головки або хвоста), яке, як правило, супроводжувалося підвищенням ехогенності паренхіми та її неоднорідністю за рахунок ізо- та гіперехогенних ділянок.

#### Клінічний випадок

Наведемо такий клінічний випадок. Пацієнт М., 3 роки 7 місяців. Хлопчик народився від п'ятої вагітності, перебіг якої був ускладнений загрозою переривання через виявлене носійство цитомегаловірусної інфекції у матері. Пологи четверті, у строк. Маса дитини при народженні 3 300 г, зріст 52 см, оцінка за шкалою Апгар 8/8 балів. До трьох місяців перебував на природному вигодовуванні.

Матері дитини 42 роки, батьку — 52 роки, вважають себе здоровими. Генетологічний анамнез обтяжений: перша дитина в сім'ї померла від МВ у віці 4 місяці в ОДКЛ (діагноз верифіковано патанатомічно); друга дитина віком 20 років здорова; третя народилася з кишковою

непрохідністю, двічі прооперована, померла у віці 3 тижні (у клініці Польщі, офіційної документації щодо цієї дитини батьки не надали). Четверта вагітність закінчилася медичним абортom.

За даними анамнезу встановлено, що з перших днів життя хлопчик покашлює, наявні поліфекалія та жир у випорожненнях, поганий апетит та відставання у фізичному розвитку. На 2-3-му роках життя декілька разів хворів на пневмонію. Лікування проводилося амбулаторно, був проконсультований у різних клініках — в Україні та за кордоном, але обстеження із застосуванням клініко-діагностичних та класифікаційних критеріїв на МВ не проводилося. Аналіз крові на визначення поширеності мутації гена *CFTR* взято лише за місяць до госпіталізації дитини в нашу клініку.

При об'єктивному обстеженні стан дитини розцінений як тяжкий. Відмічалася виражена блідість шкірних покривів, мрамуровість підшкірного судинного малюнка, підшкірно-жировий шар тонкий в усіх відділах — фактична маса тіла дитини становила 12,5 кг, належна маса — 15,9 кг, дефіцит маси тіла — 22,1%, що розцінено як хронічна білково-енергетична недостатність 2 ступеня. Наявні ознаки хронічної інтоксикації та дихальної недостатності, почалася зміна пальців за типом барабаних паличок і нігтів за типом годинникових скелець, задишка змішаного типу — 32-36/хв. Кашель нечастий, із в'язким мокротинням, яке важко відділяється. При перкусії легень перкуторний звук мозаїчний — ділянки тимпаніту чергуються з ділянками укороченого звуку. При аускультатії дихання жорстке, на висоті вдиху прослуховуються дрібнопухирцеві різнокаліберні хрипи. Межі серця відповідають віковій нормі. Тони серця дещо послаблені, непостійний систолічний шум на верхівці, ЧСС 120 ударів за хвилину. Живіт збільшений в об'ємі, безболісний при пальпації. Виразена венозна сітка на животі та грудній клітці. Печінка +4-4,5 см, праві відділи на рівні пупка, край рівний, щільний. Селезінка пальпується на рівні краю ребрової дуги. Випорожнення регулярні, напівформлені, блискучі, періодично мають неприємний запах. Зберігається тенденція до поліфекалії. Сечовипускання вільне.

Лабораторні дослідження дали змогу виявити: лейкоцитоз ( $14,7 \times 10^9$ ), швидкість осідання еритроцитів 20 мм/год, загальний білірубін — 6,9 мкмоль/л (норма 2,4-20,5), АЛТ — 244 ОД/л (норма <39), АСТ — 131 ОД/л (норма <68), ГГТ — 47 ОД/л (норма <16), лужна фосфатаза — 319 ОД/л (норма <281), тимолова проба — 6 ОД S-H (норма 0-5), загальний білок — 67 г/л. За даними імунологічного дослідження виявлено підвищення рівня IgM до 2,9 г/л (норма — 0,4-1,9), що свідчить про гостру фазу запального процесу. Інші показники в межах норми. Кoproграма показала наявність стеатореї (нейтрального жиру).

При рентгенографії органів грудної клітки зафіксовані зміни: підвищення пневматизації легеневої тканини, дрібні вогнища інфільтрації, посилення легеневого малюнка за рахунок судинного компонента — більше у нижніх відділах, неоднорідне та структурне розширення коренів легень.

Під час УЗД печінки виявлено збільшення розмірів обох її часток. Зміни структури печінки характеризувалися підвищенням ехохільності та дрібновогнищевої дифузної неоднорідності паренхіми, місцями з тяжистістю печінкового малюнка. На межі правої та лівої часток у проекції круглої зв'язки печінки виявлено кістозне утворення  $11,8 \times 5,2$  мм. Жовчний міхур овальної форми, стінки потовщені, у просвіті жовчного міхура — анехогенний вміст. Портальна вена 6,2 мм. Спектр кровообігу в печінкових венах однофазний. Оцінити підшлункову залозу не вдалося у зв'язку з метеоризмом.

За результатами генетичного типування була виявлена мутація гена *CFTR* F508del у гомозиготному стані (генотип p.Phe508del in 10 Exon). Під час тесту хлориди поту склали 92 мекв/л. Дитина була проконсультована генетиком. Діагноз МВ, змішана форма, тяжкий перебіг із ураженням печінки. Кіста круглої зв'язки печінки. Недостатність зовнішньосекреторної функції підшлункової залози. Білково-енергетична недостатність 2 ступеня.

Отже, серед дітей раннього віку, хворих на МВ, зміни з боку гепатобіліарної системи відмічаються вже на ранньому етапі спостереження, але ще не супроводжуються вираженими клінічними ознаками. Поряд зі збільшенням розмірів печінки, розмірів та товщини стінок жовчного міхура у частини дітей були виявлені ознаки холестази. Зважаючи на безсимптомний перебіг протягом тривалого часу навіть виражених змін у гепатобіліарній

системі хворих на МВ, обґрунтованими є щорічний моніторинг печінкових маркерів (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, протромбінового часу, тромбоцитів), апаратних візуалізуючих методів обстеження (УЗД із доплерометрією) з обов'язковим консультуванням у гастроентеролога та зі своєчасним виявленням ознак портальної гіпертензії чи інших ускладнень, а також корекція лікування [28].

#### Література

- Scotet V., Duguéproux I., Saliou P. et al. Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France // *Orphanet J Rare Dis.* — 2012. — № 7. — P. 14.
- Dodge J.A., Lewis P.A., Stanton M. et al. Cystic fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003 // *Eur. Respir. J.* — 2006. — № 20. — P. 4-51.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Тостова В.Д. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение. — М.: Гэотар-Медиа, 2008. — 104 с.
- Cystic Fibrosis Foundation. Why pancreatic enzyme preparations are not interchangeable in the treatment of pancreatic insufficiency of cystic fibrosis. Available at: <http://www.cff.org/legislative-action/special-topics> // *Enzyme* Accessed May 11, 2006.
- Novozymes and Solvay to collaborate on digestive enzymes [press release]. Bagsvaerd, Denmark: Novozymes A/S; November, 200. Available at: <http://www.novozymes.com/cgaibin/bvisapidll/investors/investors.jsp?id=0&langen> Accessed April, 2006.
- Капустина Т.Ю., Чеснокова С.В., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Воронкова А.Ю. Российский регистр больных муковисцидозом. Пульмонология, 2006.
- Lebo R.V., Omlor G.J. Targeted extended cystic fibrosis mutation testing on known and at-risk patients and relatives // *Genet. Test.* — 2007. — Vol. 11. — № 4. — P. 427-444.
- Шерман В.Д., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Раздел «Диагностика муковисцидоза» (печатается в сокращении) // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* — 2017. — 96 (2). — С. 90-98.
- Rowe S.M., Miller S., Sorscher E.J. Cystic fibrosis // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 2. — P. 1992-2001.
- Groman I.D., Karczeski B., Shridan M., Robinson T. Phenotypic and genetic characterization of patients with features of «nonclassic» forms of cystic fibrosis // *J. Pediatr.* 2005. — 140. — P. 675-680.
- McKone E.F., Goss C.H., Aitken M.L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis // *Chest.* — 2006. — 130. — P. 1441-1444.
- Сенаторова А.С., Черненко Л.Н., Муратов Г.Р. и др. Типичные и атипичные формы муковисцидоза у детей // *Детский лікар.* — 2014. — № 2 (31). — С. 10-18.
- Reaves J., Wallace G. Unexplained bruising: weighing the pros and cons of possible causes // *Consultant for Pediatricians.* — 2010. — № 9. — P. 201-202.
- Hakim F., Kerem E., Rivlin J., Bentur L. et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2007. — Vol. 45. — № 3. — P. 347-353.
- Hardin D.S. A review of the management of two common clinical problems found in patients with cystic fibrosis: cystic fibrosis-related diabetes and poor growth // *Horm. Res.* — 2007. — Vol. 68 (Suppl 5). — P. 113-116.
- Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A., Maguiness K., Enders J., Robinson K.A. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* — 2012. — 97 (4). — P. 1082-93. DOI 10.1210/jc.2011-3050.
- Громова О.А., Трошин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. — М.: ТОРУС ПРЕСС, 2017. — 576 с.
- Делягин В.М., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др. Лучевая диагностика поражений печени, желчного пузыря и поджелудочной железы при муковисцидозе у детей // *SonoAce International.* — 2003. — № 11. — С. 48-53.
- Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные вопросы диагностики муковисцидоза // *Практика педиатра.* — 2015. — С. 20-27.
- Амелина Е.Л., Черняк А.В., Черняев А.Л. Муковисцидоз: определение продолжительности жизни // *Пульмонология.* — 2001. — № 3. — С. 61-64.
- Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кусова З.А., Ашерова И.К., Воронкова А.Ю. Поражение гепатобилиарной системы при муковисцидозе // *Педиатрия.* — 2012. — Т. 9. — № 4. — С. 106-115.
- Капустина Т.Ю., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Состояние гепатобилиарной системы у детей, больных муковисцидозом // *Пульмонология (приложение).* — 2006. — С. 22-24.
- Bush A. Cystic fibrosis in the 21st century // *Basel. Karger.* — 2006. — Vol. 34. — P. 251-261.
- Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2007. — Vol. 13. — P. 529-536.
- Дворяковская Г.М., Симонова О.И., Иванов А.П., Дворяковский И.В. и др. Ультразвуковая диагностика в оценке состояния детей при муковисцидозе // *SonoAce — International.* — 2006. — № 15. — С. 48-58.
- Капустина Т.Ю. Изменения печени и их коррекция при муковисцидозе у детей на современном этапе // Автореф. дисс. ... к. мед. н. — М., 2001. — 22 с.
- Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Кусова З.А., Капранов Н.И. Система питания при муковисцидозе — терапия наиболее важных патологических состояний // *Гастроэнтерология.* — Санкт-Петербург. — 2012. — № 1. — С. 2-6.
- Терапия осложненный муковисцидоза у детей: учеб.-метод. пособие / В.И. Бобровникий. — Минск. — БГМУ, 2015. — 28 с.
- Akata D., Akhan O., Ozselic U. et al. Hepatobiliary manifestation of cystic fibrosis in children // *Eur. J. Radiol.* — 2002. — Vol. 41. — № 1. — P. 26-33.
- Nash K.L., Collier J.D., French J., McKeon. et al. Cystic fibrosis liver disease: to transplant or not to transplant? // *Am. J. Transplant.* — 2008. — Vol. 8. — № 1. — P. 162-169.
- Efrati O., Barak A. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 15. — P. 1073-1078.
- Муковисцидоз / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. — Москва: Медпрактика, 2014. — С. 325-345.
- Муковисцидоз. Под ред. О.И. Симоновой, А.Ю. Томиловой, Ю.В. Гориневой, А.Н. Суркова, Е.А. Рославцевой, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ, 2014.
- Dvoryakovskaya G.M., Kutryeva E.N., Dvoryakovskiy I.V., Strokova T.V., Ivleva S.A., Kaganov B.S. Non-alcoholic fatty liver disease in children according to the data of ultrasonic diagnostics. Ultrasonic and functional diagnostics. — 2012; 4. — P. 53-61 (in russian).
- Herzog D., Bouchard G. High rate of complicated idiopathic gallstone disease in pediatric patients of a North American tertiary care center // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — № 10. — P. 1544-1548.



# Вплив кишкової мікрофлори на роботу жовчовивідної системи

**Функціональні розлади травної системи у дітей – це актуальна проблема сучасної педіатрії, яка завжди активно обговорюється в рамках вітчизняних та міжнародних наукових конференцій. Принципи ведення пацієнтів з функціональною патологією періодично переглядаються і відображаються в оновлених настановах та рекомендаціях, зокрема у Римських критеріях. Проте за авторитетністю міжнародних рекомендацій вітчизняні лікарі применшують важливість напрацювань українських науковців, які часто випереджають своїх зарубіжних колег. Така ситуація склалася і з оновленими Римськими критеріями IV, які перегукуються з роботами українських вчених XIX-XX ст. Так, в усьому світі активно обговорювати роль мікробиоти кишечника в забезпеченні нормальної роботи всіх органів та систем стали лише на початку XXI ст., хоча І.І. Мечников про це говорив ще на початку XX ст.**



У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інновації в дитячій гастроентерології та нутриціології в практиці дитячого та сімейного лікаря» доповідь «Захворювання жовчовивідної системи та Римські критерії IV: нові терміни і старі визначення» представив завідувач кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Олексій Анатолійович Опарін.

— В Україні часто прослідковується тенденція, коли міжнародні рекомендації чи критерії сприймаються лікарями як непорушна догма, якою слід керуватися під час лікування тих чи інших захворювань. Після прийняття Римських критеріїв IV пройшло вже декілька років, що дозволяє проаналізувати їх основні переваги та недоліки, а найголовніше — відповісти на питання, чи всі іноземні критерії слід беззаперечно впроваджувати у вітчизняну клінічну практику, тим самим відкидаючи напрацювання власної школи гастроентерологів.

## Коментар 1

**Автори нових Римських критеріїв IV пропонують не використовувати функціональну термінологію всюди, де це можливо.**

Уже кілька десятиліть тривають дебати між експертами щодо цього питання. Проте слово «функціональний» міцно закріпилося в сучасній медичній термінології і знайти йому альтернативу важко. Тим не менше, його застосування має певні обмеження, оскільки термін є неспецифічним.

## Коментар 2

**У Римських критеріях IV були переглянуті діагностичні критерії дисфункції сфінктера Одді (ДСО).**

Згідно з попередніми Римськими критеріями III, при ДСО як діагностичне обстеження проводилася папілосфінктеротомія, однак це втручання підвищує ризик розвитку панкреатиту та кровотечі, тому ця рекомендація була виключена з наступних критеріїв. Слід зазначити, що при прийнятті Римських критеріїв III українські гастроентерологи були

стурбовані включенням цієї інвазивної діагностичної маніпуляції, оскільки її ризики не є виправданими при ДСО. Зарубіжні експерти та автори Римських критеріїв дійшли такого висновку набагато пізніше.

## Коментар 3

**У Римських критеріях IV були запропоновані 12 кроків для посилення терапевтичного впливу, які анонсувалися як нові принципи ведення пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями.**

Перший крок передбачав підвищення задоволеності пацієнта, яке значною мірою залежить від сприйняття лікаря як особистості та компетентного спеціаліста, що цікавиться психологічним станом пацієнта та подає йому достовірну медичну інформацію. Важливою також є невербальна комунікація. Цей алгоритм передбачає збір анамнезу за допомогою інтелегентного інтерв'ю з пацієнтом. Рекомендується уважно слухати скарги хворого, ставити питання стосовно його почуттів, думок та досвіду, оминаючи стандартні «сухі» питання. Завдання лікаря — з'ясувати мету візиту пацієнта: нові чи минулі фактори ризику (похибки в дієті, супутні хвороби), наявність спадкових захворювань у пацієнта та членів його родини, наявність стресових факторів (смерть родича, проблеми на роботі, зловживання алкогольними напоями тощо), виявити погіршення психологічного стану (депресивний настрій, тривожність) та щоденної діяльності (зниження фізичної активності, працездатності). Якщо можливо, лікар повинен встановити зв'язок між симптомами та дією стресового фактора, оскільки більшість хворих не можуть зробити це самостійно, хоча і визнають негативний вплив стресу на емоційний стан.

Слід зазначити, що ці постулати були закладені ще фундаторами сучасної української медицини, котрі сформулювали усім добре відому фразу: «Лікувати потрібно пацієнта, а не хворобу». В той час як автори цих критеріїв оголосили «12 кроків» принципово новим підходом, вітчизняна школа гастроентерологів була знайома з ним уже давно.

## Коментар 4

**Римськими критеріями IV рекомендоване психологічне лікування, що включає когнітивно-поведінкову терапію, релаксацію, гіпноз тощо.**

У деяких пацієнтів з гастроентерологічними симптомами може спостерігатися психопатологічна симптоматика, яка істотно

знижує якість життя та часто є причиною проведення непотрібних діагностичних маніпуляцій та необґрунтованого призначення низки лікарських засобів. У таких випадках лікарю необхідно призначати додаткові методи обстеження відповідно до об'єктивних даних, та терапію з метою покращення якості життя хворого. Зазвичай проводиться психологічна терапія та призначаються трициклічні антидепресанти.

Ця рекомендація об'єднує як сумнівні методи лікування (гіпноз), так і «важку артилерію» (трициклічні антидепресанти). Призначення цієї групи препаратів без урахування першопричини та індивідуальних особливостей формування патології у конкретного пацієнта не вирішить основну проблему. Питання доцільності застосування антидепресантів у цієї категорії хворих є дуже суперечливим.

Таким чином, за 10 років після публікації Римських критеріїв III накопичені нові знання щодо природи захворювань, їх діагностики та нових підходів ведення пацієнтів, які втілені у Римських критеріях IV і одночасно повторюють принципи, закладені ще в теорії нервізму І.П. Павлова.

Сьогодні увага лікарів та науковців світу прикута до порушення роботи осі «головний мозок — кишечник» як основного механізму функціональних розладів шлунково-кишкового тракту. Цей механізм є класичним проявом теорії нервізму І.П. Павлова, яка виникла ще наприкінці XIX ст. Стосовно позитивної ролі мікробиоти у здоров'ї людини та впливу дисбіозу на якість та тривалість життя писав ще професор І.І. Мечников на початку XX ст.

## Патологія жовчовивідної системи та кишкова мікробиота

Одним з найчастіших функціональних розладів жовчовивідної системи є ДСО. Серед лікарів поширена думка, що сфінктер Одді — це окреме анатомічне утворення. Насправді він представляє собою комплекс сфінктерів загальної жовчної протоки, вірсунгової протоки та сфінктера великого дуоденального сосочка (рис. 1). Відповідно, патологія сфінктера Одді може бути зумовлена ураженням будь-якого його компонента

Поряд із вдосконаленням візуалізаційних методів обстеження жовчовивідної системи зростає частота виявлення аномалій форми жовчного міхура у дітей та дорослих. Також збільшилася кількість випадків аномалій розташування жовчної та загальної печінкової проток. Це значно ускладнює диференційну діагностику патології жовчовивідної системи, адже вона супроводжується неklasичними

біліарними симптомами, зокрема наявністю у пацієнта кількох больових точок на поверхні живота, що не збігаються із проєкціями певних анатомічних структур біліарного тракту.

Сучасна ультразвукова діагностика є основним методом виявлення функціональних та структурних уражень жовчовивідних шляхів та жовчного міхура. Сьогодні почастішали випадки візуалізації у підлітків жовчного міхура із сильним потовщенням стінки та зменшенням порожнини органа, що поступово заміщується сполучною тканиною. Такий жовчний міхур називають порцеляновим.

Функціональний та морфологічний стан гепатобіліарної системи значною мірою залежить від мікрофлори кишечника. У нормі шлунково-кишковий тракт має фізичний (кишковий бар'єр та слизовий шар) та хімічний (секреторний IgA та антимікробні пептиди) бар'єри, котрі перешкоджають транслокації бактеріальних агентів та їх токсинів у бік печінки. Лише невелика кількість бактерій потрапляє до портальної вени та досягає печінки, проте завдяки механізму імунотолерантності цей процес не супроводжується імунною відповіддю. У випадку порушення кишкового бар'єра до печінки надходить велика кількість бактерій та їх метаболітів, які здатні потенціювати запалення гепатобіліарної зони та фіброз (рис. 2). Цей принцип лежить в основі гіпотези кишкової проникності. Система портальної вени забезпечує метаболічний зв'язок між кишечником та печінкою. Запальні процеси в кишечнику призводять до порушення кишкового бар'єра (порушення цілості тісних контактів між ентероцитами) та дисбактеріозу, сприяють надходженню до печінки мікроорганізмів та патогенасоційованих молекул RAMPs, які здатні ініціювати ураження гепатобіліарної системи.

У роботі D.M. Giordano і співавт. (2018) показаний зв'язок дисбактеріозу з розвитком та прогресуванням холангіопатій. Виявлено, що у хворих з холангіопатіями склад мікрофлори кишечника істотно відрізняється від такого у здорових людей. У нормальних умовах холангіоцити, які вистилають жовчовивідні шляхи, беруть участь у формуванні кінцевого складу та об'єму жовчі. Під дією певних екзо- чи ендогенних чинників холангіоцити можуть зазнавати деяких фенотипічних змін. Реактивні холангіоцити проковують вивільнення прозапальних молекул та активують вроджену імунну відповідь на дію мікроорганізмів чи продуктів їх життєдіяльності, які надходять до гепатобіліарної системи шляхом ентерогепатичної циркуляції. Дисбіоз кишечника асоційований з розвитком двох найпоширеніших холангіопатій: первинного склерозуючого холангіту та первинного біліарного холангіту.

У дослідженні T. Wu, Z. Zhang та співавт. (2013) було показано, що у хворих з жовчнокам'яною хворобою (ЖХХ) склад мікрофлори кишечника відрізняється від складу мікрофлори у здорових людей. Так, при ЖХХ виявляли збільшення кількості протеобактерій *Escherichia*, *Salmonella*, *Helicobacter* spp. та зменшення *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Roseburia* spp.

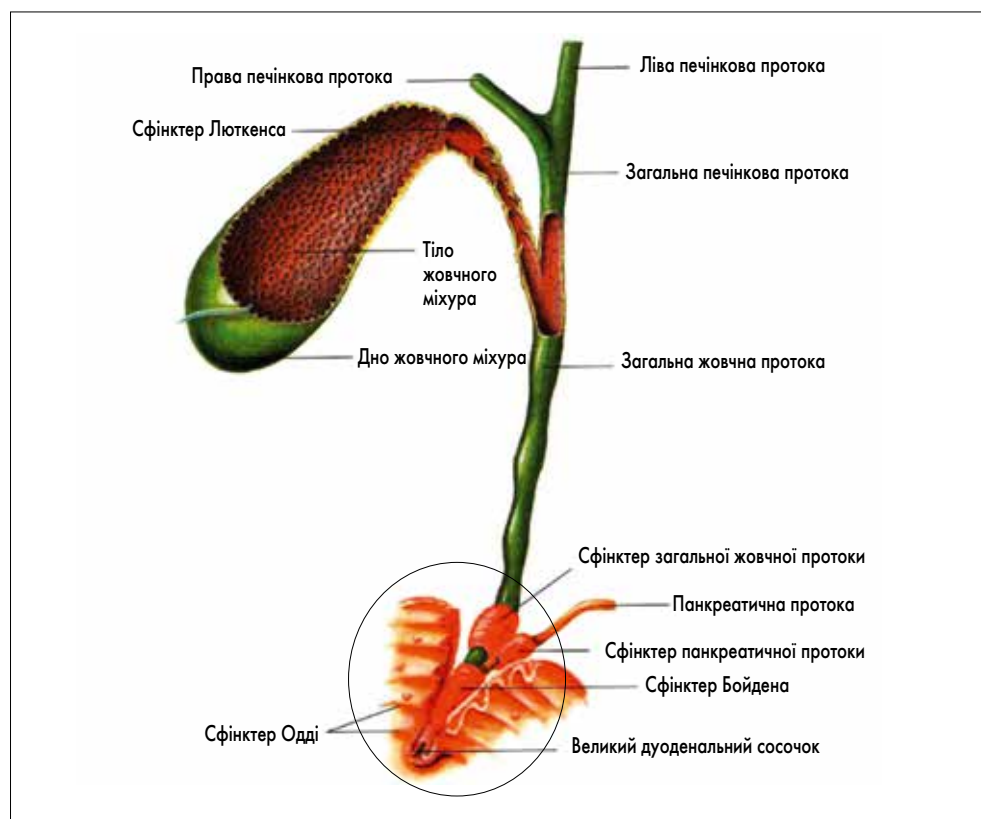


Рис. 1. Жовчовивідні шляхи

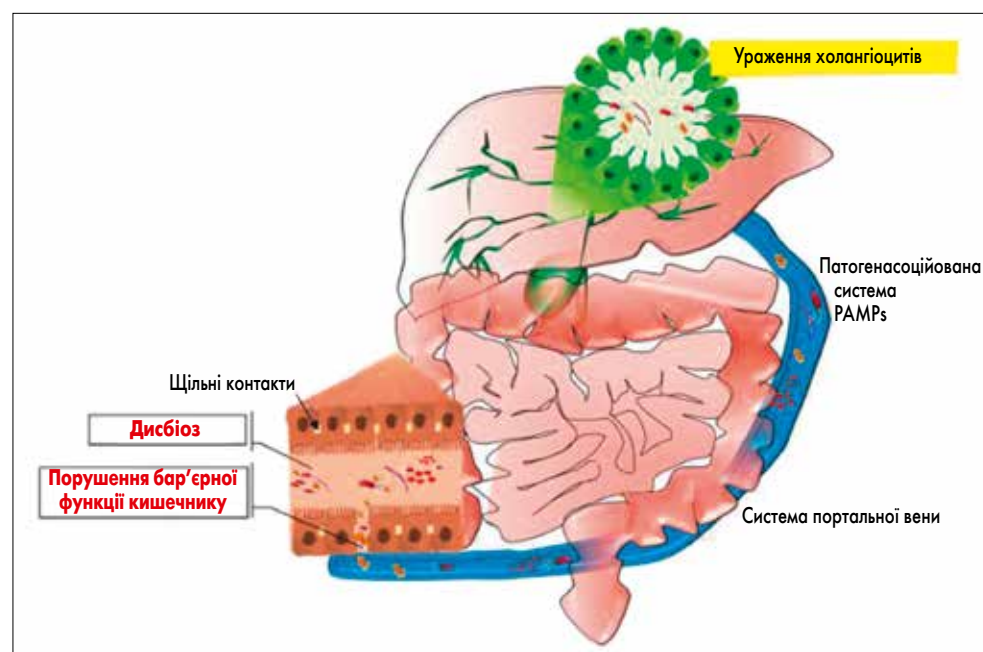


Рис. 2. Гіпотеза кишкової проникності



Точно з'ясувати, є ця відмінність причиною чи наслідком ЖКХ, поки не вдалося.

Таким чином, доведений зв'язок між кишковою мікрофлорою та гепатобіліарною системою відкриває ще одну ціль терапевтичного впливу у складі комплексного лікування осіб з ураженням жовчовивідних шляхів, що спрямована на корекцію дисбіозу.

Сьогодні на фармацевтичному ринку представлено багато бактеріальних препаратів, проте доведеною пробіотичною активністю володіють лише деякі з них. Одним з найбільш відомих та добре вивчених пробіотиків є *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) – непатогенні одноклітинні дріжджові гриби роду *Saccharomyces*.

Мікроорганізми *S. boulardii* мають низку переваг: вони стійкі до дії соляної та жовчної кислоти, не колонізують кишечник (через 2-5 днів після припинення прийому препарату у випорожненнях їх вже не виявляють), не проникають через кишковий бар'єр, володіють природною антибіотикорезистентністю, не пригнічують ріст облігатної мікрофлори кишечника. Ліофілізовані дріжджі *S. boulardii* входять до складу препарату Нормагут. Завдяки стійкості *S. boulardii* до агресивного середовища шлунково-кишкового тракту пробіотики потрапляють до місця призначення у високій концентрації. Препарат можна застосовувати одночасно з антибіотиками.

- S. boulardii* мають такі властивості:
- антимікробні – запобігають адгезії хвороботворних бактерій до слизової оболонки кишечника, інгібують розмноження патогенної та умовно-патогенної флори, не впливають на корисні бактерії кишечника;
  - антисекреторні – шляхом зниження продукції цАМФ в ентероцитах зменшують секрецію води та солей у кишечнику;
  - антитоксичні – розщеплюють бактеріальні токсини завдяки синтезу протеази та фосфатази;
  - ферментативні – сприяють підвищенню активності лактази, сахарази, мальтази;
  - трофічний ефект – завдяки вивільненню поліамінів у тонкій кишці відбувається стимуляція травних ферментів, які сприяють розщепленню та всмоктуванню поживних речовин;

• опосередкований протівірусний ефект, пов'язаний із синтезом поліамінів та антитіл у кишечнику;

• неспецифічний імуномодуючий ефект – пробіотик сприяє підвищенню секреції IgA, зменшенню синтезу прозапальних цитокінів.

Згідно з офіційною інструкцією, препарат Нормагут може застосовуватися у дітей з 2 років, проте у деяких сучасних публікаціях описується досвід застосування пробіотика у недоношених немовлят (O. Serce, 2013). Він значно знижує рівень білірубину в сироватці здорового новонародженого з неонатальною жовтяницею, не викликаючи жодних побічних реакцій (V. Suganthi, 2016).

Проведений метааналіз 21 рандомізованого контрольного дослідження (РКД) показав, що застосування пробіотика *S. boulardii* знижує ризик виникнення антибіотикасоцірованої діареї (ААД) у дітей та дорослих (H. Szajewska et al., 2015). Згідно з висновками мультицентрового РКД, пробіотик *S. boulardii* є одним з препаратів вибору для профілактики ААД у новонароджених та дітей раннього віку (C.M. Wan et al., 2017). Найновіший метааналіз щодо ефективності *S. boulardii* у веденні педіатричних пацієнтів з гострим ентероколітом (H. Szajewska et al., 2020) показав, що порівняно з плацебо чи відсутністю лікування пробіотик знижує тривалість діареї (n=3450; середня різниця -1,06 днів; 95% ДІ -1,32 до -0,79), скорочує час перебування в стаціонарі (n=999; середня різниця -0,85 днів; 95% ДІ -1,35 до -0,34).

Сьогодні сфера застосування пробіотиків набагато ширша, ніж раніше. Корекція мікрофлори кишечника у хворих з патологією жовчовивідної системи є патогенетично обґрунтованою та доречною. Згідно з настановами Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології та Європейського товариства дитячих інфекційних хвороб (ESPGHAN/ESPID, 2014), *S. boulardii* (Нормагут) та *Lactobacillus GG* належать до пробіотиків з позитивною рекомендацією.

Підготувала Ілона Цюпа



# НОРМАГУТ

*Saccharomyces boulardii*

## ESPGHAN / ESPID

Європейське товариство дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів / Європейське товариство із вивчення дитячих інфекційних захворювань) рекомендують у схемах для лікування гострого гастроентериту використання *Saccharomyces boulardii* (з регістрацією)<sup>1</sup>

- Доцільно разом з антибіотиками<sup>2</sup>
- Німецька якість



Зіскануйте смартфоном та дізнайтеся актуальну ціну

<sup>1</sup> Evidence-Based Guidelines for Management of Gastroenteritis (JPGN 2014; 59(1): 132–152)

<sup>2</sup> Згідно з Інструкцією до медичного застосування препарату Нормагут

Нормагут. Лікарський засіб. Виробник Ардейфарм ГмбХ, Лерфельдстраше 20, 58313 Хердек, Північний Рейн-Вестфалія, Німеччина. РП UA/9221/01/01 від 04.04.2019

Нормагут Інста. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Не містить ГМО. Виробник «МЕГА ЛАЙФСАЙЕНСІЗ (Австралія) Пті Лтд», 60 Нешл Авеню, Пакенхем, Вікторія 3810, Австралія. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03/28709 від 02.07.2015

## Анкета читача



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

### 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?



# Сучасні аспекти використання про- та пребіотиків у контексті доказової медицини

21 лютого в Києві відбувся II Міжнародний конгрес Pro/prebiotics, присвячений проблемі мікрофлори організму. Учасниками цієї масштабної події стали більше п'ятисот лікарів, для яких також проводилася онлайн-трансляція. Програма заходу була розділена на кілька секцій: акушерство та неонатологія, фармакологія та мікробіологія, педіатрія, алергологія та пульмонологія, гастроентерологія. Своїм досвідом ділилися не лише вітчизняні фахівці, а й іноземні науковці та лікарі. Зокрема, у секції гастроентерології доповіді представили член та дослідницький менеджер Глобальної організації з вивчення здорового харчування «DuPont. Nutrition and Biosciences» (Фінляндія) Артур Оувехенд («Підтримка та розвиток мікробіоти у немовлят і не тільки»), а також президент Фармацевтичного науково-дослідницького інституту (PRI), науковий директор компанії Yakult Europe, професор Брюссельського вільного університету Бруно Пот («Таксономічне перейменування генів лактобактерій»). Питання використання про- та пребіотиків на конгресі розглядалися лише з точки зору доказової медицини.

Захід став надзвичайно корисним для терапевтів, сімейних лікарів, педіатрів, імунологів, алергологів, дієтологів, акушерів-гінекологів і дерматологів, які мали змогу дізнатися про всі найактуальніші рекомендації щодо підтримання балансу здорової мікрофлори в організмі людини, а також її впливу на розвиток різних видів патологій.



Роботу секції гастроентерології відкрив професор кафедри терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Андрій Едуардович Дорофєєв із доповіддю «Роль мікробіоти у розвитку патології шлунково-кишкового тракту».

— Найчастіше ураження стравоходу спричинені недостатністю головного антирефлюксного бар'єра — нижнього стравохідного сфінктера. Зокрема, його часті транзиторні релаксації, неадекватність хімічного та механічного кліренсів, а також феномен гіперчутливості призводять до порушення балансу між факторами агресії та захисту. Здоровий морфологічний і функціональний стан стравоходу підтримується завдяки оптимальному співвідношенню муцинових і немучинових білків, епідермальному фактору росту, буферній ємності слини. Водночас у формуванні амонієвого буфера відіграє роль *Helicobacter pylori* (HP), тому, згідно з V Маастрихтським консенсусом, ерадикація цієї бактерії не сприяє покращенню перебігу гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

Незмінений стравохід містить багато грампозитивних бактерій, тоді як у разі патології переважають грамнегативні. Збільшення кількості останніх може стимулювати експресію генів, що виявляються в епітелії при стравоході Барретта і аденокарциномі. При цьому також може активуватися система міжклітинних сигнальних шляхів, зокрема NF-kb. Кінцевими ефектами цього може стати каскад реакцій: індукція запалення, трансформація ГЕРХ у стравохід Барретта і канцерогенез.

Найбільше вивченою бактерією шлунка є HP. Проте там можуть міститися представники *Lactobacillus*, *Candida*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Rothia* та ін. Відомо, що HP — це фактор ризику розвитку раку, який можна коригувати. Водночас у пацієнтів зі зловиясними новоутвореннями шлунка обсіменіння HP знижується, а *Fusobacterium* та *Clostridium* — збільшується, тому є припущення, що ці бактерії також можуть брати участь у розвитку онкологічної патології.

Одним із важливих факторів як протекції, так і ризику розвитку колоректального раку є порушення метаболізму кишкової мікробіоти. Важливу роль у цьому процесі відіграють продукти життєдіяльності бактерій — коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК).



Однією з таких речовин є бутират, який проявляє протизапальну активність, пригнічує ріст атипичних клітин і в умовах енергодефіциту сприяє розвитку нормальних клітин кишкового епітелію. Зв'язок бутирату та онкогенезу потребує подальших досліджень і, можливо, стане підставою для розроблення лікарських засобів для профілактики зловиясних новоутворень шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Мікробіом також може впливати на ліпідний обмін (змінювати рівень тригліцеридів і ліпопротеїдів високої щільності в крові), всмоктування холестеролу, печінковий метаболізм і периферичну інсулінорезистентність. Тому зараз активно досліджується взаємозв'язок між порушеннями мікробіоти й ожирінням.

Таким чином, мікрофлора відіграє важливу роль у патогенезі захворювань ШКТ. Її вплив на розвиток функціональних і запальних гастроентерологічних захворювань є очевидним і потребує обов'язкової терапевтичної корекції. Вивчення змін мікробіоти при зловиясних новоутвореннях є особливо актуальним питанням і, можливо, стимулюватиме розроблення нового підходу до покращення медикаментозного лікування таких пацієнтів.



Продовжив тему впливу мікробіому на патологію ШКТ президент Української гастроентерологічної асоціації, заслужений діяч науки і техніки України, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник. Він представив доповідь «Роль *Helicobacter pylori* та мікробіоти в генезі захворювань внутрішніх органів: за матеріалами XXXII Міжнародного симпозіуму EHMSG (м. Інсбрук, 5-7 вересня 2019 р.)».

— Існує низка публікацій, у яких стверджується, що HP має протективний вплив на перебіг ГЕРХ. У дослідженнях, у які

були включені пацієнти із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та шлунка, зафіксовано, що рефлюкс-езофагіт розвинувся у 26% осіб через 3 роки після ерадикації HP та у 2 рази меншій кількості пацієнтів, яким ерадикацію не проводили. Було також доведено, що між розвитком ГЕРХ та антихелікобактерною терапією існує статистично достовірний взаємозв'язок, особливо у пацієнтів з гіперсекреторним статусом.

На противагу цим даним доступні результати досліджень, які заперечують гіпотезу, що наявність HP-інфекції є активним чинником захисту стравоходу. У цілому ерадикація HP не викликає підвищення частоти розвитку рефлюкс-езофагіту і рекомендована хворим, котрі тривалий час приймають ІПП. Однак результати широкомасштабних регіональних досліджень вказують на позитивний зв'язок між HP і розвитком аденокарциноми. Цей мікроорганізм індукує розлади кишкової мікробіоти шляхом розвитку гіпохлоргідрії та хронічного запалення з можливим впливом на патогенез каскаду ГЕРХ — стравохід Барретта — аденокарцинома.

Також досліджується вплив HP на розвиток позакишкових захворювань. Сьогодні вже доступні дані про роль бактерії у виникненні ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, B<sub>12</sub>- та залізодефіцитної анемії, метаболічного синдрому й алергічних захворювань. За деякими даними, інфекція HP причетна до розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету. Водночас ерадикація HP сприяла зниженню рівня глікозильованого гемоглобіну та ліпопротеїдів низької щільності. Одна з причин — підвищення рівня глюкагоноподібного пептиду (GPL-1), викликане змінами мікробіоти після лікування хелікобактерної інфекції.

Взаємозв'язок між ГЕРХ і цукровим діабетом встановлено на підставі того, що поширеність ГЕРХ серед пацієнтів з цукровим діабетом є вищою, ніж у загальній популяції; чутливість до кислотного рефлюксу у пацієнтів з цукровим діабетом нижча, ніж в осіб без нього; частота порушень моторики стравоходу вища серед пацієнтів з цукровим діабетом, ніж

у загальній популяції; нейропатія є фактором ризику порушень моторики стравоходу.

Тому варто дослідити доцільність проведення езофагогастродуоденоскопії у хворих на цукровий діабет, навіть якщо вони не висуюють скарг, пов'язаних із кислотним рефлюксом, особливо при наявності у них нейропатії.

Інфікування HP асоціюється зі зниженням ризику розвитку бронхіальної астми. HP індукує експресію регуляторних Т-клітин, що призводить до формування імунологічної толерантності дендритних клітин легень.

Отже, HP — це мікроорганізм, який спричиняє не лише патологію шлунка. У численних дослідженнях встановлено зв'язок між інфікуванням HP та виникненням інших захворювань.



Тему «Пробіотики та постбіотики у взаємодії харчових речовин мікробіоти» розкрив президент Асоціації дієтологів України, кандидат медичних наук, доцент Олег Віталійович Швець.

— Покращення здоров'я людини через модуляцію мікробіоти — стратегія, яка швидко набуває популярності та є частиною комплексного підходу у формуванні здорового способу життя. Спроможність досягнення змін у композиції мікробіоти та її метаболічних характеристиках завдяки дієтичним та іншим втручанням відкриває багато нових можливостей для збереження здоров'я та лікування різноманітних захворювань.

Пребіотики — це харчові продукти або дієтичні добавки, які стимулюють ріст і розмноження коменсальних кишкових бактерій (переважно лактобацил і біфідобактерій). Основними характеристиками пребіотиків є стійкість до ферментів у тонкій кишці, стимуляція колонізації ободової кишки пробіотичними бактеріями, участь у регуляції важливих для здоров'я функцій.

Пребіотики не повинні абсорбуватися чи гідролізуватися кишковим епітелієм або ферментами. Вони мають селективно стимулювати ріст і розмноження коменсальних або пробіотичних мікроорганізмів. Їх хімічна структура не має руйнуватися при широкому спектрі pH (від шлунка до ободової кишки). Пребіотики також не повинні підвищувати колонізацію бактеріями, які відповідають за утворення великої кількості кишкового газу (до таких не належать біфідо- і лактобактерії, клостридії).

Є різні типи пребіотичних харчових волокон: ферментовані — вуглеводи, що розчиняються у воді (містяться у фруктах, вівсі, ячмені та бобових); нерозчинні, малоферментовані волокна (є у пшеничних, житніх висівках та інших злаках); олігосахариди, що не перетравлюються. Щоденно в середньому 10-60 г вуглеводів потрапляє в ободову кишку, де вони використовуються як основний субстрат для бактеріального росту. Серед них: резистентний крохмаль (становить більшість неперетравлюваних вуглеводів та ферментується майже всіма кишковими бактеріями), неперетравлювані полісахариди, цукри, які не абсорбуються в тонкій кишці.

Пребіотичні вуглеводи також впливають на абсорбцію нутрієнтів. Бактерії ободової кишки, ферментуючи пребіотики,



утворюють КЖК — ацетат, пропіонат і бутират. Вони виконують роль палива для колоноцитів, поліпшують бар'єрну функцію, сприяють позитивним змінам мікробіоти, мають протизапальні та десенсибілізаційні властивості. Ацетат — джерело енергії для організму людини, метаболізується скелетними м'язами, серцем, нирками та головним мозком. Пропіонат зменшує вивільнення глюкози у печінці та печінковий біосинтез холестерину, регулює відкладення запасів жиру. Бутират є джерелом енергії для колоноцитів, модулює їх диференціацію та проліферацію, регулює експресію генів і транскрипцію протеїнів.

Парапробіотики (також відомі як нежиттєздатними мікробними стінками, споживання яких у значній кількості може зумовити корисні ефекти для організму людини. Незважаючи на доведену користь пробіотиків, нежиттєздатні бактеріальні оболонки можуть мати переваги, принаймні з погляду безпеки застосування. Вони не становлять ризику інфекційних і запальних ускладнень в імуноскомпрометованих пацієнтів.

Постбіотики — продукти життєдіяльності бактерій або такі, що утворюються внаслідок лізису мікроорганізмів, — ферменти, білки, КЖК, тейхоеві кислоти, пептидоглікани, поверхневі протеїни бактеріальних клітин, органічні кислоти тощо. Постбіотичні речовини мають різну хімічну структуру, містять багато сигнальних молекул, які здатні зумовлювати протизапальний, імунomodulatory, антигіпертензивний, гіполіпідемічний, антипроліферативний та антиоксидантний ефекти.

Отже, використання пре- та постбіотиків у комплексі з дієтою впливає на мікробіоту ШКТ, а також забезпечує місцеві та системні позитивні для людського організму ефекти.



**Президент ГО «Асоціація педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України», 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** висвітлює на прямих сучасних досліджень мікробіому та ефектів пробіотикотерапії.

— До сприятливих ефектів сучасних пробіотиків належать покращення балансу мікробіоти ШКТ, імунomodulatory властивості, боротьба з небажаними мікроорганізмами. Вплив мікробіому людини на репродуктивну систему здоров'я жінки вивчали у багатьох клінічних дослідженнях.

Так, встановлений взаємозв'язок між порушенням нормальної мікрофлори та перебиванням вагітності, передчасними пологами, смертністю немовлят у перинатальний період. За результатами дослідження Медичної школи Перельмана Університету Пенсильванії та Медичної школи Університету Меріленду, існує 7 типів бактерій і певні імунні фактори мікробіому шийки матки та піхви, які відповідають за ризик передчасних пологів.

Результати клінічних досліджень, організованих V. Taverniti та співавт. із Міланського університету, свідчать, що застосування високих доз лікарських засобів із різними штамами пробіотиків сприяє кращому, швидшому та тривалішому виділенню пробіотиків у калі здорових осіб. Зокрема, під час періоду спостереження, що тривав 2 тижні після припинення прийому цих препаратів, виділення живих клітин було кращим і довшим у тих, хто приймав вищі дози. Такі результати доводять, що більша кількість клітин бактерій у лікарських засобах, які містять пробіотики, дозволяє краще та довше виділяти штами, а також є ознакою того, що такі дози сприяють швидкій та більш стабільній колонізації кишечника.

За даними ВООЗ, антибіотикорезистентність — одна з найбільших світових загроз для здоров'я людини. Необхідність пошуку альтернатив постає гостро як ніколи, адже антибіотики негативно впливають як на шкідливі бактерії, так і на корисні, а їх масове використання поглиблює проблему резистентності. Саме тому зараз активно вивчається новий метод лікування інфекційних хвороб — фаготерапія. Спрямована на ДНК, ця технологія селективно руйнує патогенні бактерії, при цьому не ушкоджуючи інші види мікроорганізмів. Якщо під час клінічних досліджень буде доведена безпека та ефективність цих продуктів, це може стати поворотним моментом у світовій боротьбі з антибіотикорезистентними інфекціями й іншими порушеннями мікробіому людини.

Лізени — ензими, отримані з бактеріофагів, що руйнують важливі зв'язки стінок клітин бактерій, а це дозволяє швидко знищувати цільові мікроорганізми. Технологія використання ендолізинів відкриває нові терапевтичні можливості для лікування хронічних запальних станів, наприклад, atopічного дерматиту, ран, що довго не гояться, у тому числі через мультирезистентний золотистий стафілокок.

Також активно розробляються новітні підходи до протиракової імунотерапії на основі так званої молекулярної мімікрії, згідно з якими отримані з мікробіому антигени бактерій демонструють молекулярну подібність до пухлинспецифічних неоантигенів. На основі цієї подібності антигени бактерій (онкоміміки) імітують

основні антигени пухлини, що можуть викликати специфічну імунну відповідь цитотоксичних Т-клітин.

Хоча ми вже багато знаємо про пробіотики, активно застосовуємо їх у своїй практиці, та нові дослідження свідчать, що перед лікарями й науковцями є ще багато завдань щодо їх вивчення. Це допоможе покращити профілактику та лікування різноманітних захворювань.



**Завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Ольга Юрійівна Белоусова**

представила доповідь «Targeting therapy: Probiotics or something bigger? Ключові положення, що пролунали у рамках 27 Європейського гастроїтижня (Іспанія) та Всесвітнього конгресу з мікробіоти (Бангкок)».

— Ринок пробіотиків росте дуже швидко без тенденції до сповільнення. Водночас дослідження кишкової мікробіоти поставили під сумнів їх користь для здоров'я людини. Зокрема, було опубліковано дані, згідно з якими пробіотики в більшості випадків не здатні до адгезії або лише тимчасово колонізують товсту кишку. Також є інформація про те, що вони порушують баланс, а не сприяють відновленню мікробіоти до початкового рівня після лікування антибіотиками.

Варто розуміти, що пробіотики мають неоднаковий вплив на організм людини. Різні штами можуть бути по-різному корисними для різних органів. Тому дослідники остаточно не вирішили, який із пробіотиків слід використовувати при конкретному захворюванні чи стані. Також поки не відомо, чи безпечні вони для пацієнтів із тяжкими порушеннями функції імунної системи. Необхідні додаткові дослідження перед тим, як можна буде зробити остаточний висновок про безпеку пробіотиків у цілому чи окремих їхніх видів і штамів. У майбутньому буде визначено, чи можна ці препарати використовувати для лікування захворювань, чи є вони безпечними для застосування протягом тривалого часу і чи допустимо приймати занадто багато пробіотиків. Дослідження також дадуть нам змогу розробити рекомендації, які з цих засобів необхідно використовувати при різних проблемах зі здоров'ям, а які є потенційно небезпечними.

У використанні будь-яких препаратів нульового ризику не існує. Сьогодні гастроентерологи Європи розглядають і доводять 4 потенційні побічні ефекти пробіотиків: системна інфекція при тяжкому фоновому захворюванні (розвиток інфекційних ускладнень); метаболічні порушення (активація синтезу жовчі чи слизу, продукція шкідливих метаболітів); імунopatологічні ефекти (алергізація, рецидиви аутоімунних захворювань внаслідок надлишкової імунної стимуляції); перенесення генів від мікроорганізмів на ендогенну флору (трансгенні реакції підвищення резистентності до антибіотиків і вірулентності). Результати досліджень вказують, що деякі пробіотики підвищують ризик розвитку ускладнень у пацієнтів окремих груп, а саме в імуноскомпрометованих пацієнтів, у хворих із катетеризацією центральних вен і тяжким перебігом захворювання (J. Tar et al., 2017; G. Gargami et al., 2018).

У низці досліджень поставлено під сумнів мікробіологічну якість і маркування багатьох пробіотиків: лише деякі з них містять необхідну кількість визначених життєздатних мікроорганізмів, а нерідко до складу цих препаратів входять також інші види бактерій. Для продуктів, що

призначаються для конкретних клінічних ситуацій, мають використовуватися більш суворі процедури контролю якості.

До найбільш часто призначуваних препаратів, котрі негативно впливають на мікробіом ШКТ, належать усі класи ІПП, пероральні цукрознижувальні препарати (метформін), антибіотики та проносні засоби. Таксономічну структуру та метаболічну функцію мікробіоти також порушують антиандрогени та пероральні контрацептиви, інгалаційні бета-адреноміметики, нестероїдні протизапальні препарати, пероральні кортикостероїди, антидепресанти. У рекомендаціях IV Маастрихтського консенсусу підкреслювалася наявність ризику розвитку *Clostridium difficile*-асоційованої хвороби в осіб, які тривалий час приймають ІПП. Тому Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у лютому 2014 р. опублікувало попередження про можливість прямого зв'язку застосування ІПП та ятрогенної діареї. Прийом ІПП збільшує кількість стрептококів і біосинтез жирних кислот. Метформін призводить до посилення росту *Escherichia coli*. Цей препарат, а також антиандрогени і пероральні контрацептиви, інгалаційні бета-адреноміметики, нестероїдні протизапальні препарати сприяють поширенню механізмів антибіотикорезистентності. Пероральні кортикостероїди збільшують кількість метаногенних бактерій, які пов'язані зі збільшенням індексу маси тіла. Використання антидепресантів асоційоване з колонізацією *Eubacterium ramulus*. Зміни мікробіому, пов'язані з фармакотерапією, можуть підвищувати ризик розвитку ентеральних інфекцій та ожиріння.

Ще одним видом пробіотичної терапії, яка широко обговорюється в наукових колах, є трансплантація фекальної мікробіоти. Вона може бути ефективною при лікуванні деяких захворювань: панкреатиту, ожиріння, хвороби Паркінсона, біполярного розладу та інших. FDA повідомило про розвиток серйозних бактеріальних інфекцій у двох пацієнтів і смерті одного з них після пересадки кишкових бактерій. Це перший задокументований летальний результат, пов'язаний із цим методом лікування. В обох випадках інфікування його причиною став супермікроб — штам кишкової палички, який виробляє бета-лактамазу широкого спектра дії. Цей фермент руйнує антибіотики не тільки пеніцилінового ряду (як звичайна бета-лактамаза), а й цефалоспоринони та карбапенеми. Після цього FDA стало вимагати перевірки всіх калових мас, які пересаджуються, на резистентність. Крім того, багато клінічних досліджень, пов'язаних із трансплантацією фекальної мікробіоти, були призупинені доти, доки дослідники не доведуть, що можуть забезпечити виконання цих умов.

Таким чином, при виборі пробіотиків слід розуміти, що в різних ситуаціях є клінічні переваги, але рівень користі у кожному конкретному випадку індивідуальний і дуже варіабельний. Тому значення пробіотиків не можна перебільшувати.

Людський організм населяє багато бактерій, які беруть участь у підтримці гомеостазу наших органів і систем. Їх життєдіяльність сприяє збереженню здоров'я людини, а дисбаланс призводить до розвитку найрізноманітнішої патології. І хоча медицина досягла неймовірного розвитку, зрозуміти та дізнатися до кінця, які процеси ініціюють та підтримують бактерії, а також як ними керувати, поки не вдалося. Саме тому тема про- та пребіотиків досі досліджується та активно обговорюється. І щоб узагальнити наявні знання, поділитися досвідом і думками, вже вдруге для лікарів проводиться Міжнародний конгрес Pro/prebiotics.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**





# Синдром сухого ока у дітей

**Синдром сухого ока (ССО)** – це так зване захворювання цивілізації, розвитку якого сприяють надбання науково-технічного прогресу (тривале користування персональними комп'ютерами, смартфонами), екологічні фактори тощо. Поширеність патології коливається в межах 5-33% (F. Stapleton et al., 2017). Припущення, що ССО є просто наслідком фізичної нестачі сліз, є хибним. Сьогодні існують переконливі докази, що в основі патогенезу ССО лежить запалення, яке призводить до секреції прозапальних цитокінів та активації імунної відповіді. Донедавна вважалося, що найбільш уразливою категорією є люди літнього віку. Це пояснювалося збільшенням частоти хронічних системних захворювань (цукрового діабету, артрити), через які може розвинути ССО. Проте останнім часом почастішали випадки ССО серед людей молодого віку та дітей, зазвичай спричинені надмірним користуванням цифровою технікою, контактними лінзами, проведенням рефрактерних хірургічних втручань.

## Визначення

Згідно із висновком робочої групи Товариства з вивчення слюзової плівки та очної поверхні (Tear Film & Ocular Surface Society, TFOS, 2017), ССО – це мультифакторна патологія поверхні ока (ПО), яка виникла внаслідок порушення гомеостазу слюзової плівки (СП), що супроводжується очними симптомами. У цьому визначенні важливим є окреслення терміна «поверхня ока», яке включає не лише структури передньої ПО та придатків, а й СП, слюзову та мейбомієву залози, рогівку, кон'юнктиву та повіки. Основна етіологічна роль при ССО належить нестабільності СП, гіперосмолярності, на тлі яких розвиваються пошкодження та запалення передньої ПО, нейросенсорні порушення. Це вперше за останні 20 років ССО було ідентифіковано як захворювання з конкретними патогенетичними механізмами.

## Слюзова плівка: будова та функції

СП складається з ліпідного, водного та муцинового шарів (рис. 1). Поверхневий тонкий ліпідний шар забезпечує захист глибших шарів від пересихання, а також створює рівну зовнішню оптичну ПО.

Водний шар містить багато білків (імуноглобулінів, лізоциму, лактоферину) та електролітів. Основною функцією водного шару СП є зволоження ПО, видалення чужорідних часток та пилу, а білкові компоненти СП створюють перший антибактеріальний бар'єр. Муциновий шар надає гідрофобному передньому епітелію рогівки гідрофільних властивостей, завдяки чому СП утримується на поверхні рогівки.

## Етіологія та патогенез ССО

В основі ССО лежить гіперосмолярність, яка ініціює виникнення запалення та призводить до появи патологічного «порочного кола». Виділяють два механізми розвитку гіперосмолярності: надмірне випаровування при нормальній секреції слюзи та недостатню секрецію слюзи при звичайному випаровуванні.

Гіперосмолярність є тригером запуску каскаду реакцій із вивільненням медіаторів запалення та протеаз, порушення функції келихоподібних клітин та пошкодження епітеліального глікокаліксу. Все це призводить до нестабільності СП та порушення її цілісності, що, у свою чергу, посилює гіперосмолярність.

Існують стани, при яких може розвиватися ССО без початкової гіперосмолярності: ксерофтальмія, алергія, застосування офтальмологічних засобів, що містять консерванти, носіння контактних лінз. У таких випадках гіперосмолярність виникає вторинно вже після розриву СП. При дисфункції мейбомієвих залоз причиною нестабільності СП є порушення з боку ліпідного шару.

Недостатня функція слюзової залози може виникати внаслідок порушення іннервації, зловживання місцевими анестетиками, ураження трійчастого нерва, після виконання рефрактерних операцій, при обструкції слюзових проток, застосуванні деяких лікарських засобів (антигістамінних препаратів, β-блокаторів, спазмолітиків, діуретиків, деяких антипсихотичних засобів). Проте найчастішою причиною ССО на тлі недостатньої функції слюзової залози є аутоімунні захворювання (зокрема синдром Шегрена).

Останніми роками зростає поширеність ССО серед дітей. Це пов'язано з підвищенням популярності щоденного використання електронних пристроїв та одночасним впливом інших зовнішніх чинників (Z.G. Liu et al., 2018). Окрім цього, причиною пошкодження СП та розвитку ССО може бути використання контактних лінз для корекції порушень гостроти зору, які сьогодні мають багато дітей. Такий зв'язок був доведений у клінічному дослідженні, в якому взяли участь 68 дітей віком 8-14 років (Z.P. Yan, 2020).

## Діагностика ССО

Симптоми при ССО є неспецифічними, їх характер та інтенсивність варіюють. Дитина з цим патологічним станом може скаржитися на відчуття стороннього тіла в оці, печіння, свербіж, почервоніння очей, боязнь світла. Проте слід враховувати, що інтенсивність симптомів не завжди корелює з тяжкістю ураження ПО. Так, у пацієнта з багатьма скаргами можуть ідентифікувати незначні об'єктивні ознаки ССО, а у хворого з незначним дискомфортом – тяжкі ураження ПО, що загрожують серйозними порушеннями зору.

У 2017 р. TFOS DEWS II розробила оптимальний алгоритм діагностики пацієнтів з ССО (рис. 2).

## 1. Опитування пацієнта.

Спочатку необхідно виключити стани, прояви яких схожі з симптомами ССО. Потрібно з'ясувати, наскільки інтенсивним є відчуття дискомфорту в очах, чи турбує пацієнта сухість в роті, чи є набряк залоз, як довго турбують симптоми і чи можна їх пов'язати з дією якогось чинника, чи є ознаки погіршення зору? Якщо є, чи стосуються ці скарги обох очей чи тільки одного? Чи турбують свербіж, набряк очей, виділення або утворення кірок? Чи користується пацієнт контактними лінзами, чи були раніше діагностовані інші супутні захворювання, чи приймає пацієнт які-небудь препарати?

Крім питань, на цьому етапі проводиться огляд ПО.

2. Аналіз наявності факторів ризику ССО (наприклад, носіння контактних лінз, прийом деяких медикаментів, куріння тощо).

## 3. Діагностичні тести.

Для цього використовують спеціальні опитувальники DEQ-5 (Dry Eye Questionnaire-5), визначають індекс захворювання ПО (Ocular Surface Disease Index, OSDI), проводять додаткові обстеження (визначення часу розриву та осмолярності СП, фарбування ПО та інші функціональні тести).

4. Визначення типу ССО та ступеня тяжкості патології.

Внаслідок підвищення випаровування (ненормальний вміст ліпідів, дисфункція мейбомієвих залоз) або дефіциту водного компонента.

## Принципи лікування ССО

Основною метою ведення пацієнтів із ССО є відновлення гомеостазу СП, відновлення функції ПО та розрив «порочного кола» патології.

У 2017 р. були опубліковані рекомендації TFOS Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS II) по веденню пацієнтів з ССО, які не є жорстким покроковим алгоритмом лікування хворих з ССО, а радше виступають організаційним інструментом для лікарів, який допомагає призначити сучасну та ефективну стартову терапію з визначенням подальшої терапевтичної тактики та переходом на більш специфічну та патогенетично обґрунтовану терапію. Слід також враховувати індивідуальні особливості пацієнта для модифікації терапевтичної стратегії.

TFOS DEWS II (2017) пропонує 4 кроки ведення пацієнта з ССО. Терапевтичний алгоритм починається з базових, малоінвазивних та доступних лікувальних заходів, які поступово доповнюються більш специфічними методами лікування. У випадку, якщо пацієнт не відповідає на терапію

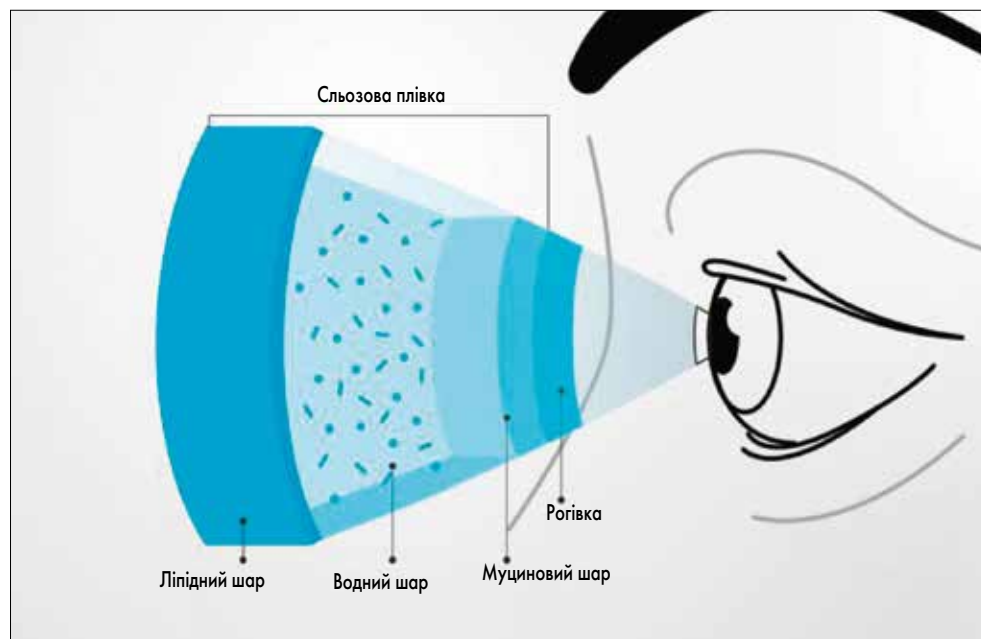


Рис. 1. Будова СП

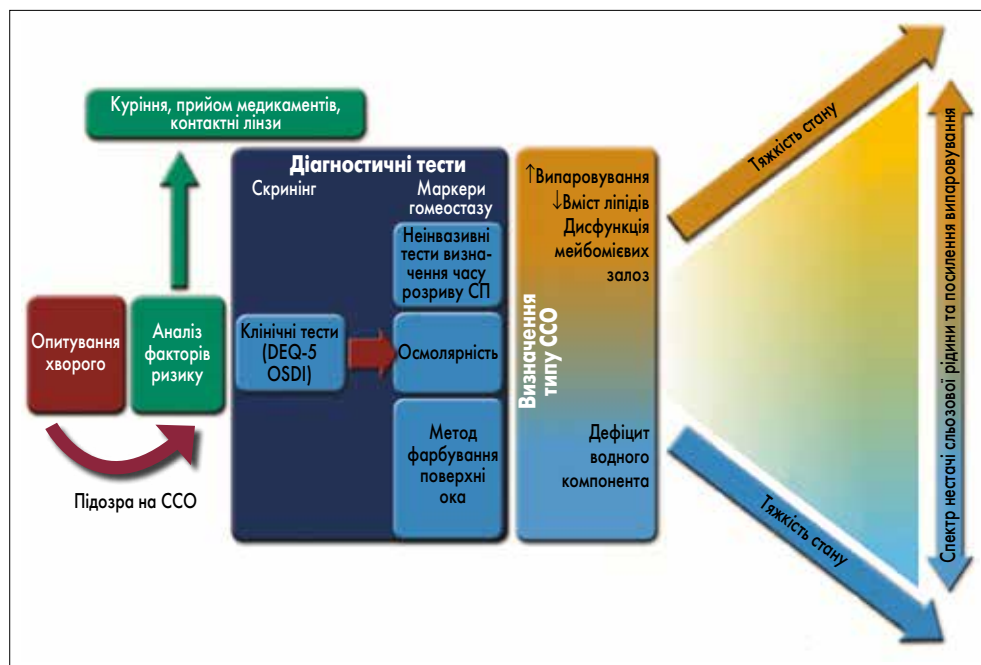


Рис. 2. Алгоритм діагностики ССО (J.P. Craig et al., 2017)

| Ціль                       | Місцева терапія                                                                         |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Ліпідний шар               | Теплі компреси та гігієна повік<br>Низькі дози офтальмологічних мазей<br>Деякі види ОТС |
| Водний компонент           | Штучні слюзи<br>Гіалуронат натрію<br>Діквафосол натрію<br>Оклюзія слюзової точки        |
| Муциновий компонент        | Діквафосол натрію<br>Ребаміпід                                                          |
| Мембран-асоційовані муцини | Діквафосол натрію<br>Ребаміпід                                                          |
| Епітелій                   | Аутологічні сироваткові очні краплі<br>Епідермальний фактор росту<br>Ребаміпід          |
| Запальний процес ПО        | Циклоспорин<br>Стероїди<br>Ребаміпід                                                    |

Рис. 3. Терапія, орієнтована на відновлення СП (TFOT; Tsubota et al., 2017; Yokoi, Georgiev, 2018)



1-ї лінії, рекомендований перехід на наступний рівень або продовження попереднього лікування з доповненням терапевтичної схеми.

Слід зазначити, що патологічних станів, на тлі яких може розвинути ССО, існує дуже багато, тому наведений алгоритм не є універсальним для всіх пацієнтів. Діапазон та перелік лікувальних заходів повинен базуватися на тяжкості та етіології захворювання. Всі опції в межах однієї категорії не відрізняються за своєю значимістю і можуть бути однаково важливими у кожному конкретному клінічному випадку. Також слід враховувати, що доказовість різних варіантів лікування, наведених у переліку, відрізняється.

Рекомендації ведення хворого з ССО TFOS DEWS II (J.P. Craig et al., 2017):

1) оцінити фактори, котрі визначають стратегію ведення пацієнта та прогноз:

- обмежити вплив зовнішніх факторів;
- переглянути режим харчування пацієнта (також слід розглянути можливість застосування харчових добавок, незамінних жирних кислот);
- виявити та обмежити/усунути вплив системного чи місцевого лікарського засобу, який міг спричинити ССО;

• застосовувати різні типи очних лубрикантів (при дисфункції мейбомієвих залоз розглянути можливість застосування ліпідомісних засобів);

• дотримуватися гігієни повік та застосовувати теплі компреси;

2) за низької ефективності наведених вище заходів вдатися до наступних дій:

- застосовувати очні краплі без консервантів для уникнення можливого токсичного впливу;

• при наявності кліщового ураження (Demodex) застосовувати олію чайного дерева;

• за необхідності провести пункційну оклюзію застосовувати спеціальні камерні окуляри для зволоження ПО;

• проводити нічні лікувальні процедури з використанням спеціальних зволожуючих мазей або пристроїв;

• застосовувати фізичне нагрівання та посилювати роботу мейбомієвих залоз (у тому числі завдяки застосуванню спеціальних пристроїв, наприклад LipiFlow);

• проводити інтенсивну імпульсну світлову терапію при дисфункції мейбомієвих залоз;

• застосовувати лікарські засоби для усунення ССО за показаннями: при блефариті — топічні протимікробні засоби чи комбіновані препарати з антибіотиком та стероїдним гормоном, топічні кортикостероїди коротким курсом, топічні секретогогі, місцеві негормональні імуномодуючі препарати (наприклад циклоспорин), топічні інгібітори мембранного білка LFA-1, системні антибіотики;

3) якщо цього недостатньо, розглянути використання таких засобів:

- пероральних секретогогів;
- аутологічних/алогенних сироваткових очних крапель;
- терапевтичних контактних лінз;
- м'яких контактних лінз для бандажного захисту;
- жорстких склеральних лінз;

4) якщо цього недостатньо, розглянути застосування:

- топічних кортикостероїдів тривалим курсом;
- трансплантації амніотичної мембрани;
- хірургічної пункційної оклюзії;
- інших хірургічних методів лікування за показаннями.

Згідно з рекомендаціями Японського товариства з вивчення ССО та Азіатського товариства з вивчення ССО, для лікування пацієнтів із порушенням СП доцільно застосовувати терапію, орієнтовану на відновлення СП — Tear film-oriented therapy, TFOT (Tsubota et al., 2017; Yokoi,

Georgiev, 2018). При дисфункції мейбомієвих залоз TFOT повинна бути спрямована на відновлення їх роботи, при дефіциті водного шару використовують штучні сльози, при глибокому ураженні ПО — інший підхід до лікування (рис. 3).

Важливим методом розірвання «порочного кола» є відновлення цілісності СП та запобігання посиленню гіперосмолярності та запалення. Доцільно застосовувати для цього сльозозамінники, дія яких спрямована на відновлення СП.

Лінійка топічних засобів Систейн (Систейн Ультра, Систейн Аква, Систейн Баланс і Систейн гелевий розчин) фармацевтичної компанії Alcon Pharmaceuticals відновлює цілісність СП та гомеостаз ПО (М.Т. Christensen, 2008). Ці засоби містять пропіленгліколь і гідроксипропілгуар, а також, за винятком

Систейн Баланс, поліетиленгліколь 400. Краплі Систейн є представниками нового покоління штучних сліз. Їх унікальність полягає у двофазному механізмі дії: засіб спочатку зв'язується з ушкодженими гідрофобними ділянками епітеліальних клітин, збільшуючи об'єм СП, а потім реструктурує СП, утворюючи захисний гелевий матрикс (М.Т. Christensen et al., 2004). Високомолекулярний гідроксипропілгуар подовжує затримку інших активних складників на ПО, що забезпечує тривале зволоження і захист від подальшого ушкодження за рахунок відновлення епітеліальних клітин (М.Т. Christensen et al., 2004; J.L. Ubels et al., 2004).

Слід зазначити, що консервантом у краплях Систейн виступає поліквад — бактерицидний четвертинний амін у концентрації 0,001%. Він є цілком

безпечний і не впливає на цитокінітику, морфологію та мітотичну активність клітин епітелію рогики людини (B.J. Tripathi et al., 1992).

Таким чином, ССО — це поширена патологія не лише серед дорослого населення, але й серед дітей. Зважаючи на багатфакторність захворювання, лікування таких пацієнтів передбачає комплексний та індивідуальний підхід. Важливим напрямом комплексного лікування є відновлення цілісності СП. Лінійка топічних засобів Систейн дозволяє підібрати найбільш оптимальний для кожного конкретного пацієнта, враховуючи тяжкість стану та патогенетичні особливості захворювання.

Підготувала Ілона Цюпа



## СІМЕЙСТВО СИСТЕЙН® для кожного пацієнта, який страждає на синдром «сухого ока»

Засоби для зволоження очей Сімейства Систейн® застосовують на основі індивідуальних симптомів синдрому «сухого ока» та відповідно до вимог лікування.<sup>4, 1, 6</sup>



| Сімейство Систейн®                                    | Систейн® Ультра                                                                                                         | Систейн® Аква                                                                                                                     | Систейн® Баланс                                                                                                                           | Систейн® Гелевий розчин                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ступінь тяжкості ССО*                                 | Легкий                                                                                                                  | Середній                                                                                                                          | Для пацієнтів з синдромом сухого ока, викликаним дисфункцією мейбомієвих залоз <sup>6, 7, 8</sup>                                         | Від середнього до важкого <sup>9</sup>                                                                                                             |
| Симптоми синдрому «сухого ока»                        | Турбують втома очей, подразнення, сухість очей, іноді затуманення зору <sup>10</sup>                                    | Сухість і почервоніння очей, протягом усього дня відчуття піску в очах                                                            | Очі «закисають», на вулиці сльозяться, а зранку важко розімкнути повіки від сухості <sup>10</sup>                                         | Постійно турбують виражена сухість очей, вранці зазначають відчуття печіння в очах <sup>10</sup>                                                   |
| Застосування при синдромі «сухого ока»                | Швидко, тривале та стійке зволоження <sup>2</sup>                                                                       | Посилене та більш тривале зволоження порівняно з однією лише ГК <sup>1</sup>                                                      | Зволоження та зниження випаровування слізної рідини                                                                                       | Пом'якшення та зволоження при виражених симптомах. Зручний для застосування на ніч                                                                 |
| Склад                                                 | HP-Guar®                                                                                                                | HP-Guar® + ГК                                                                                                                     | HP-Guar® + LipiTech®                                                                                                                      | Висока концентрація HP-Guar® <sup>11</sup>                                                                                                         |
| Як це працює                                          | Містить у складі HP-Guar®, і ГК сприяє посиленому відновленню водний та муциновий шари слізної плівки <sup>12, 13</sup> | Комбінація HP-Guar® і ГК сприяє посиленому зволоженню <sup>1</sup> Відновлює водний та муциновий шари слізної плівки <sup>1</sup> | На основі мінерального масла з системою LipiTech® Відновлює ліпідний шар слізної плівки та стабілізує природну слізну плівку <sup>3</sup> | Склад із високою концентрацією HP-Guar® забезпечує додатковий захист <sup>11</sup> Відновлює водний та муциновий шари слізної плівки <sup>11</sup> |
| Застосування під час користування контактними лінзами | Так <sup>4</sup>                                                                                                        | Так <sup>5</sup>                                                                                                                  | Не рекомендується застосовувати під час використання контактних лінз <sup>6</sup>                                                         | Не рекомендується застосовувати під час використання контактних лінз <sup>9</sup>                                                                  |
| Використання після відкриття флакона                  | 6 місяців <sup>4</sup>                                                                                                  | 3 місяці <sup>5</sup>                                                                                                             | 6 місяців <sup>6</sup>                                                                                                                    | 3 місяці <sup>9</sup>                                                                                                                              |

\*ССО — синдром «сухого ока»

1. Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson H. Effects of a Hyaluronic Acid/Hydroxypropyl Guar Artificial Tear Solution on Protection Recovery and Lubricity in Models of Corneal Epithelium. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31(8):491-7. 2. Asbel P, Gadaria N, Ogundele. Presented at the 7th International conference on the Tear Film & Ocular Surface; September 18-21, 2013; Taormina, Sicily. 3. Korb DR, Blackie CA, Meadows DL, et al. Evaluation of extended tear stability by two emulsion based artificial tears. Poster presented at: The 6th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface, Basic Science and Clinical Relevance; September 22-25, 2010; Florence, Italy. 4. Systane Ultra. Directions for use Alcon Laboratories, 2012. 5. Systane Hydration. Directions for use Alcon Laboratories, 2015. 6. Systane Balance. Directions for use Alcon Laboratories, 2012. 7. Benelli U. Systane lubricant eye drops in the management of ocular dryness. Clin Ophthalmol. 2011;5:783-90. 8. Labetoulle M, Maurino V, Ogundele A, Maria Rossi GC, Van der Meulen I, Mrukwa-Kominek E, Galarreta DJ, Boehringer D, Baudouin C. Clinical Efficacy of an Oil-Based Lubricant Eye Drop in Dry Eye Patients With Lipid Deficiency. Presented at European Association for Vision and Eye Research; EVER 2015 Congress; October 7-10, 2015; Nice, France. 9. Systane Gel Drops. Directions for use Alcon Laboratories, 2012. 10. Lemp MA, Baudouin C, Baum J. 2007 Report of the International Dry Eye Workshop. Ocul Surf. Volume 5, Number 2, April 2007. 11. Cohen S, Martin A, Sall K. Evaluation of clinical outcomes in patients with dry eye disease using lubricant eye drops containing polyethylene glycol or carboxymethylcellulose. Clin Ophthalmol. 2014;8:157-64. 12. Davitt WF, Bloomstein M, Christensen M, et al. Efficacy in patients with dry eye after treatment with a new lubricant eye drop formulation. J Ocul Pharmacol Ther. 2010;26(4):347-353. 13. Aguilar A. Efficacy of a novel lubricant eye drops in reducing squamous metaplasia in dry eye subjects. Poster presented at: The Pan American Academy of Ophthalmologists; July 7-9, 2011; Buenos Aires, AR.

Сертифікат відповідності №UA.TR.101-15-2015. У разі виникнення будь-яких небажаних явищ при застосуванні продуктів компанії Алкон просимо повідомити про це в офіс компанії за тел. (044) 498-48-81.

ПІБ: Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Ця інформація належить переданню особисто зареєстрованим / ідентифікованим спеціалістам сфери охорони здоров'я в рамках спеціалізованих семінарів, конгресів або симпозіумів із медичної тематики. Поширення цієї інформації будь-якими засобами, що надають доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. KK/SYSTANE/17.04.2020/PR-05

Alcon

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ для ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



# Актуальні питання дитячої гастроентерології

28-29 листопада 2019 р. в м. Київ за підтримки Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та ВГО «Асоціація педіатрів-гастроентерологів і нутриціологів України» відбувся IV Науковий конгрес з міжнародною участю «Актуальні питання дитячої гастроентерології». На освітньому заході в конференц-холі «ДЕПО» зібралися провідні вітчизняні та іноземні спікери, лікарі-практики різних спеціальностей: гастроентерологи, хірурги, ендоскопісти, інфекціоністи, лікарі первинної ланки, педіатри-неонатологи, генетики, дієтологи, імунологи та ін. Спеціальними гостями конгресу стали президент Товариства дитячої гастроентерології Угорщини Gábor Veres та провідний гастроентеролог клініки педіатрії, гастроентерології та харчування Ягеллонського університету (м. Краків, Польща) Malgorzata Sladek. Цікаві питання, які жваво обговорювалися медичною спільнотою протягом двох інформаційно насичених днів, були присвячені діагностиці та лікуванню захворювань кишечника у дітей, функціональній і органічній диспепсії, проблемним питанням дитячої нутриціології, хворобам гепатобіліарної системи, немедикаментозній корекції і особливостям фармакотерапії захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей. Вже традиційно захід проходив під керівництвом президента Асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України, завідувача відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України», доктора медичних наук, професора Олега Геннадійовича Шадріна.



Олег Геннадійович щиро привітав усіх присутніх, побажав плідної праці, приємного спілкування, корисних знань та коротко розповів про головні зміни в структурі асоціації відповідно до нових законодавчих актів МОЗ України. До найкращих побажань учасникам конгресу також приєдналася віцепрезидент Асоціації педіатрів-гастроентерологів та нутриціологів України, керівник відділення проблем захворювань органів травлення у дітей ДУ «ІПАГ НАМН України», доктор медичних наук, професор Маргарита Федорівна Денисова. Вона розповіла про алгоритм діагностики та лікування запальних захворювань кишечника (ЗЗК) у дітей.



— Медико-соціальна значущість ЗЗК на сучасному етапі зумовлена зростанням розповсюдженості цієї патології від 3,4 до 5,1 на 100 тисяч дітей, тенденцією до росту числа тяжких, резистентних до лікування форм хвороби, високим ризиком розвитку ускладнень, оперативних втручань, що призводить до інвалідизації пацієнтів, більш раннім дебютом проявів захворювання у дітей перших трьох років життя, небезпекою трансформації в колоректальний рак. Складність діагностики хвороби Крона (ХК) полягає в тому, що класична клінічна триада — біль у животі, діарея і втрата ваги — спостерігається тільки у 25% пацієнтів. Позакишкові прояви при ХК можуть бути присутніми у 6-23%, частіше у віці після 6 років. Ключовий діагностичний критерій неспецифічного виразкового коліту (НВК) — кривава діарея, часто з домішками слизу, — спостерігається лише у 90% хворих. Приблизно у 10% випадків НВК початок захворювання може маніфестувати як аксіальна або периферійна артропатія, епісклерит або вузлова еритема, що передують кишковим проявам. При аналізі понад 400 історій хвороб пацієнтів з ЗЗК виявлено, що основною скаргою при первинному зверненні до сімейного лікаря/педіатра/гастроентеролога був рецидивуючий абдомінальний біль, зниження апетиту, нудота, метеоризм, запори, нестійка діарея, анемія, субфебрилітет, зниження маси тіла, зрідка — прожилки крові у випорожненнях, артропатії, афтозний стоматит, періанальні ураження. Подібні скарги, окрім ЗЗК, можуть бути також при глістяних інвазіях, лямбліозі, СПК, целиакії, синдромі мальабсорбції, геморої. Точні рекомендації щодо діагностики та лікування ЗЗК у дітей відсутні, тому потрібно використовувати індивідуальний підхід до кожного конкретного пацієнта. На поліклінічному

етапі припустити наявність ЗЗК можливо завдяки ретельному збору анамнезу, виявленню факторів ризику розвитку виразкового коліту або ХК, УЗД органів черевної порожнини та кишечника, стандартним аналізам крові та сечі, копрограмі, дослідженню складу мікрофлори кишечника, додатковому визначенню рівня фекального кальпротектину, атипичних перинуклеарних антинейтрофілних цитоплазматичних антитіл (p-ANCA), антитіл до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA).

Обсяг діагностичних методів для своєчасного встановлення правильного заключного діагнозу у дітей в умовах стаціонару значно ширший і має включати: аналіз анамнестичних даних (обтяжена спадковість у батьків і найближчих родичів, кишкові інфекції до 1 року, частий прийом антибіотиків до 1 року, патологія вагітності у І триместрі, лактазна недостатність), фізикальне обстеження з урахуванням антропометричних вимірювань (зріст, вага, індекс маси тіла, оцінка пубертатного розвитку), лабораторні тести (гемо-, протеїно-, коагулограма, СРБ, концентрація кальпротектину, p-ANCA, ASCA, біохімія крові, антитіла IgM, IgG до цитомегаловірусу), ендоскопію верхніх відділів ШКТ з біопсією, колоноскопію з біопсією, сонографію та доплерометрію товстої кишки, УЗД суглобів, педіатричний індекс активності (PUCAI), електrolіти крові, дослідження складу мікрофлори товстої кишки, мікробіологічні дослідження (*Salmonella enteritidis*, *Shigella sonnei*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*), визначення вмісту вітаміну D, денситометрію, КТ, МРТ. Алгоритм лікування ХК та виразкового коліту у дітей залежить від локалізації та ступеня активності запального процесу, форми захворювання, резистентності до системних кортикостероїдів.



Професор Шадрін представив доповідь «Про вплив антибіотиків на мікробіом: дивимось ширше, ніж антибіотикасоційована діарея (ААД)».

— У листопаді кожного року за ініціатииви Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) проводиться Всесвітній тиждень правильного використання антибіотиків, метою якого є підвищення обізнаності громадськості в усьому світі про проблему стійкості до протимікробних препаратів. Резистентність до антибіотиків виникає природним шляхом, але їх неконтрольоване зловживання людьми та застосування в аграрній галузі інтенсивно прискорює цей процес. На сьогоднішній день важливим завданням для вчених

є розробка нових антимікробних препаратів проти карбапенем-резистентних штамів *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp. (критичний пріоритет) та інших вірулентних збудників, стійких до найбільш вживаних антибактеріальних засобів — *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Salmonella* spp., *Neisseria gonorrhoeae* (високий пріоритет), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella* spp. (середній пріоритет). Ще одним небажаним ефектом антибіотикотерапії є розвиток діареї в ослаблених пацієнтів внаслідок пригнічення росту не тільки патогенних мікроорганізмів, але й симбіотної мікрофлори ШКТ. У 2016 р. у США провели дослідження впливу коротких курсів двох антибіотиків (амоксациліну та азитроміцину), які призначають найчастіше, на мікробіоту людини. Виявлено, що навіть після 3 днів застосування цих лікарських засобів мікрофлора кишечника повністю відновлюється тільки через пів року, та й то у зміненому стані. Першими, зазвичай, відновлюються патогенні мікроорганізми з найбільш стійкими генами. У ході еволюції основним антагоністом росту резистентних бактерій у травному тракті стала нормофлора. Метааналіз рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень підтвердив, що використання пробіотиків протягом всього курсу прийому протимікробних препаратів знижує ризик виникнення антибіотикорезистентності, зменшує частоту ААД на 44% і клостридіальної діареї — на 71%. Згідно з доказовою базою ESPGHAN (2016), Латиноамериканськими рекомендаціями (2016) та даними Всесвітньої організації гастроентерології (2017), для лікування і профілактики ускладнень після антибіотикотерапії у дітей рекомендується застосовувати пробіотики з доведеною ефективністю — *S. boulardii* CNCM I-745, LGG.



Цікаву пам'ятку практикуючим лікарям щодо ведення дітей із гострою діареєю з позиції різних міжнародних настанов надала завідувачка кафедри педіатричної гастроентерології і нутриціології ХМАПО, доктор медичних наук, професор Ольга Юрійівна Белоусова.

— Діарея є однією з найбільш поширених педіатричних проблем та другою причиною смерті дітей до 5 років. Згідно з програмною доповіддю UEGW-25 (м. Барселона, Іспанія, 2017), смертність від гострого





гастроентериту (ГГЕ) серед дітей в усьому світі складає 15% від усіх випадків дитячої смерті, причому більше ніж 98% цих смертей припадає на країни, що розвиваються. ВООЗ пояснює, що діарея — це 3 або більше епізоди рідких або неоформлених випорожнень у порівнянні з попереднім 24-годинним періодом, при цьому епізодом вважаються рідкі випорожнення протягом 1 дня і більше, а його закінченням — принаймні 2 дні після нормалізації випорожнень.

Традиційно визначення типів діареї ґрунтується не на етіології розвитку, а на тривалості симптомів. Розрізняють гостру діарею тривалістю до 7 днів, тривалу (затяжну) — більше тижня, але менше двох тижнів, хронічну (постійну, стійку) — понад 14 днів. Кожен лікар, який обстежує пацієнта з кишковими розладами, повинен визначити тип діареї (гостра/хронічна), виключити хірургічну патологію, виявити наявність і ступінь вираженості інтоксикації, зневоднення та інших станів, що потребують невідкладної терапії. Всесвітньою гастроентерологічною організацією (2012) чітко сформульовані показання до госпіталізації при інфекційних діареях у дітей старше 2 років: неможливість забезпечити належний нагляд вдома, недостатній ефект амбулаторного лікування протягом 48 годин, відсутність ефекту від оральної регідrataції, епідеміологічні показання (діти з закритих установ з цілодобовим перебуванням, з багатодітних сімей), лихоманка  $>38^{\circ}\text{C}$  для малюків,  $<3$  місяців або  $>39^{\circ}\text{C}$  — у дітей від 3 до 36 місяців, домішки крові у випорожненнях, повторне блювання, ознаки зневоднення, виражений діарейний синдром (часті і об'ємні випорожнення), ранній вік пацієнта ( $<6$  місяців або  $<8$  кг маси тіла), обтяжений преморбідний фон (недоношеність, хронічні захворювання), зміна психічного стану, клінічний симптомокомплекс важкого інфекційного захворювання з розладами гемодинаміки. Згідно з рекомендаціями ESPGHAN (2014), дитину необхідно направити на стаціонарне обстеження у випадках, коли: її вік менше 2 місяців, наявні супутні захворювання, стійке блювання, симптоми тяжкої дегідратації, великий об'єм рідких випорожнень ( $\geq 8$  епізодів на день). При веденні пацієнтів з неускладненим ГГЕ для оцінки необхідності відвідування лікаря може використовуватися телефонна консультація. Тактика лікування гострої діареї має певні розбіжності в різних міжнародних настановах, на які рекомендують спиратися лікарям. Так, експерти ВООЗ при ГГЕ вважають абсолютно доведеною (2017) ефективність тільки двох терапевтичних заходів — регідrataції та дієтотерапії.

Під дієтотерапією розуміють добавки цинку (10–20 мг/день протягом 10–14 днів, в ідеалі 6 тижнів) для дітей до 5 років з ГГЕ, що знижує тривалість діареї на 25% і об'єм випорожнень на 30%. Американська академія сімейних лікарів (2012) радить використовувати для лікування діареї виключно регідrataцію, дієтотерапію та пробіотики. Відповідно до консенсусу ESPGHAN (2014), класична терапія доповнюється ентеросорбентами (діосмектит), деякими пробіотиками (LGG, *S. boulardii*, термічно оброблені *L. acidophilus LB*, *L. reuteri*), рацекадотрилом. Спільний меморандум ESPGHAN та ESPID (2019) з лікування гострої інфекційної діареї у дітей основним методом терапії передбачає пероральну регідrataцію гіпоосмолярними розчинами, а також продовження грудного вигодовування, застосування 2 штамів пробіотиків LGG або *S. boulardii* замість 4 для зменшення тривалості кишкових розладів, прийому діосмектиту, рацекадотрилу, цинку. Антибактеріальна терапія показана тільки у тяжких випадках

шигеллозу, сальмонельозу та при інфекції, спричиненій кампілобактером. До жодних сучасних міжнародних протоколів лікування ГГЕ не входять ніфуроксазид, антидіарейні препарати, препарати вісмуту, активоване вугілля, коалін, пектин, пребіотики, желатину тоннат.



Про алгоритми диференційної діагностики лактазної недостатності (ЛН) та харчової алергії у дітей розповів завідувач кафедри педіатрії № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Сергій Леонідович Няньковський.

— За сучасною класифікацією, згідно з рекомендаціями ASCIA (2019), несприятливі харчові реакції поділяються на імунні та неімунні. До останніх належать метаболічні стани (непереносимість лактози внаслідок дефіциту ферментів та порушення всмоктування вуглеводів, включаючи фруктозу, поліолі, сахарозу), фармакологічні реакції (хімічна чутливість до компонентів їжі: кофеїну, глутамату натрію, саліцилатів, вазоактивних амінів), токсичні реакції, інші ідіопатичні несприятливі реакції на штучні консерванти (сульфіти, бензоати). На 52-й щорічній зустрічі ESPGHAN (2019) багато доповідей стосувалося саме ЛН. З'явився новий термін «постбіотики», що означає біоактивні компоненти, які виробляються в процесі ферментації харчових волокон



(у тому числі лактози), включаючи мікробні клітини та продукти їх життєдіяльності.

Вроджена ЛН у дітей старшого віку та дорослих зустрічається у 70% людей у світі та є найбільш частою причиною порушення травлення та мальабсорбції лактози. Це зумовлено аутосомно-рецесивним типом успадкування певних генів та генетичною мінливістю ферментативної активності лактази протягом життя людини. Активність лактази найвища при народженні та знижується після закінчення грудного вигодовування, тому у підлітків та дорослих із вродженою гіполактазією активність ферменту сягає 5–10% від активності в дитинстві. Вік, у якому це починається, залежить від етнічного та географічного походження, а також від кількості молочних продуктів у раціоні населення. Частіше клінічна картина ЛН дорослих розвивається з 3 років. При цьому переважна більшість таких пацієнтів толерантні до 1 склянки молока (приблизно 12 г

лактози) без небажаних наслідків при вживанні малими порціями або з іншими продуктами. Ферментовані кисломолочні продукти містять менше лактози, в йогурті кількість лактози зменшується при зберіганні. Тому не варто повністю виключати з раціону ці корисні продукти, які є джерелом кальцію, калію, магнію, цинку, вітамінів А та В<sub>12</sub>, фосфору). Транзиторна ЛН зустрічається практично в усіх новонароджених дітей, що пов'язано з пізнім стартом синтезу ферменту лактази у ворсинках кишечника, та самостійно проходить після дозрівання ферментативної системи приблизно до 3–4 місяців. Маніфестація клінічних проявів транзиторної гіполактазії частіше припадає на 2–4-й тиждень життя, коли зростає добовий об'єм спожитого дитиною молока, а грудне молоко «дозріває», у ньому збільшується вміст лактози.

Для типової клініки реальної ЛН характерно: значне погіршення стану протягом 30 хвилин після вживання молока (грудного, коров'ячого), гурчання у животі, здуття, неспокій, біль у животі, поява рідких випорожнень, кольки. Діагностика інтолерантності лактози включає: клінічні прояви, рівень рН випорожнень  $\leq 5,5$ , оцінку наявності неперетравлених домішок ( $>0,5\%$ ), збільшення вмісту молочної кислоти, підвищення осмотичності ( $>140$  мОсм/л), елімінаційний та провокаційний тести (виключення лактози з дієти на час від 48 год до 2 тижнів), визначення рівня глюкози в крові при навантаженні лактозою, дихальний водневий тест, оцінку активності лактази у біоптатах слизової оболонки тонкої кишки. Генетичні дослідження проводити недоцільно. Навіть позитивний результат С/С чи С/Т не свідчить про наявність чи відсутність ЛН на даний момент у дітей раннього віку.

Дієтотерапія при транзиторній ЛН дітей раннього віку включає: грудне годування тільки з однієї молочної залози (оскільки переднє молоко багате на лактозу) з додаванням ферменту лактази або переведення на штучні безлактозні/низьколактозні суміші.

Вторинний дефіцит лактази розвивається після гострих кишкових інфекцій, резекції кишечника, при целіакії, харчовій алергії, токсичному пошкодженні слизової травного тракту, ХК, лямбліозі.

Гастроінтестинальні прояви ЛН та харчової алергії на білок коров'ячого молока (БКМ), такі як абдомінальний біль, здуття, діарея, кольки та зригування, є доволі схожими, що призводить до значних труднощів у встановленні правильного діагнозу. На допомогу лікарям приходять діагностичні тести у вигляді елімінаційної дієти з виключенням БКМ на 4–6 тижнів або з виключенням лактози на 48 год. При наявності у дитини раннього віку тільки симптомів ураження травного тракту, не пов'язаних з гострими кишковими інфекціями, у першу чергу припускають наявність ЛН та застосовують елімінаційну дієту з виключенням лактози. Якщо протягом цього часу стан пацієнта покращується, йому встановлюється діагноз ЛН, продовжується безлактозна або низьколактозна дієта. Повернення лактози в раціон малюка є своєрідною провокаційною пробою, під час якої спостерігається повернення відповідних клінічних симптомів. Якщо діагностична елімінаційна дієта з виключенням лактози на 48 год не призвела до позитивної динаміки або у дитини, окрім кишкових проявів, спостерігаються ураження інших органів та систем (шкіри, дихальної системи, системні реакції), необхідно провести диференційну діагностику з алергією на БКМ.

Підготувала Вікторія Бандалетова





**Ю.В. Марушко**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; **О.В. Доронін**, к. мед. н., доцент кафедри дитячої кардіології та кардіохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; **Т.В. Гишак**, д. мед. н., професор кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

## Порушення ритму і провідності серця

Продовження. Початок у № 4 (51) 2019 р. на стор. 62-64.

### Фібриляція (миготіння) та тріпотіння шлуночків

Фібриляція та тріпотіння шлуночків — це вкрай тяжкий вид порушення серцевої діяльності. Тріпотіння шлуночків — це виникнення макро-ге-entrу в міокарді шлуночків із частотою 250–300 імпульсів за хвилину і відсутністю діастолі. Фібриляція (миготіння) шлуночків характеризується хаотичним скороченням окремих ділянок міокарда шлуночків із частотою більше 300 імпульсів за хвилину, що призводить до припинення кровообігу. Причинами можуть бути застійна серцева недостатність, кардіоміопатії, шоківі та гіпоксичні стани, термінальні стадії багатьох соматичних захворювань.

На ЕКГ при тріпотінні шлуночків реєструються пилоподібні хвилі без диференціації звичайних елементів ЕКГ (зубці *P*, *T*, комплекс *QRS* відсутні). Частота імпульсів 200–300 за хвилину. Ізоелектрична лінія відсутня. При фібриляції шлуночків хвилі часті (більше 300 за хвилину), мають мінливу форму, ширину й амплітуду. Діастола цілком відсутня. Тріпотінню і фібриляції шлуночків може передувати АВБ II–III ступеня, ідіовентрикулярні ритми.

Фібриляція і тріпотіння шлуночків потребують реанімаційних заходів. Пацієнта необхідно госпіталізувати у відділення реанімації та інтенсивної терапії.

На тлі первинних реанімаційних заходів (звільнення дихальних шляхів, інтубація трахеї, ШВЛ, закритий масаж серця) пацієнту має бути терміново проведена дефібриляція. Початкова енергія розряду — 2 Дж/кг. За відсутності ефекту енергію наступного розряду можна збільшити до 4 Дж/кг. Далі електрошокотерапію необхідно проводити разом із внутрішньовенним болюсним введенням 300 мг кордарону, далі — 150 мг. За його відсутності або замість нього, або разом з кордароном вводять болюсно 1–1,5 мг/кг лідокаїну, далі — по 0,5 мг/кг до досягнення дози 3 мг/кг. Для оцінки серцевого ритму кожні 2 хвилини масаж серця припиняють.

### Екстрасистолія

За етіологією виділяють функціональні та органічні екстрасистолі. Функціональні зустрічаються в людей з практично здоровим серцем, але з порушеннями у діяльності вегетативної нервової системи. Органічні з'являються при захворюваннях серця, а також під впливом на серце різних токсичних агентів (кофеїну, алкоголю, нікотину, бензолу та ін.).

Розрізняють також механічні екстрасистолі, що мають місце при механічному подразненні міокарда в період його активної діяльності. Таким подразником може бути ендо- чи міокардальний електрод імплантованого кардіостимулятора, протез клапана, стулка атріовентрикулярного клапана, що має місце при синдромі пролабування атріовентрикулярних стулок.

Скарги пацієнтів з екстрасистолією можуть бути різноманітними й залежать від багатьох факторів: індивідуального порога подразливості, стану скоротливої здатності міокарда, частоти базового ритму і ступеня передчасності екстрасистолі.

Існує думка, що яскравіше сприймають наявність екстрасистол пацієнти з гарною скоротливою здатністю міокарда, у яких екстрасистолія має функціональне походження. Навпаки, пацієнти з органічними захворюваннями серця, що мають знижену скоротливу здатність міокарда, часто не помічають екстрасистолію і легше до неї звикають.

До суб'єктивних ознак екстрасистолії належить відчуття удару або поштовху в ділянці серця. Деякий час людина відчуває стиснення у грудях або ниючий біль. Відчуття сильного удару в ділянці серця обумовлено першим скороченням, що виникає після компенсаторної паузи і супроводжується високим ударним об'ємом. Самі екстрасистолі, у зв'язку з коротким періодом наповнення і малим ударним об'ємом, можуть взагалі не відчуватися. Стає зрозумілим зв'язок між довжиною компенсаторної паузи і ступенем суб'єктивних відчуттів. Іноді екстрасистолія викликає запаморочення, слабкість, страх, відчуття нестачі повітря.

За місцем виникнення екстрасистолі поділяють на передсердні, атріовентрикулярні та шлуночкові.

**Передсердні екстрасистолії** виникають з вогнища збудження в передсердях. На ЕКГ вони характеризуються наявністю екстрасистолічної хвилі *P*, як правило, деформованої або зі зміненою полярністю, яка виникає перед основним ритмом. У тих випадках, коли екстрасистола виникає у верхніх відділах передсердь, близько до синусового вузла, зубець *P* у 2-му стандартному відведенні за формою може мало відрізнятися від синусового. Інтервал *PQ*

при передсердних екстрасистолах може бути нормальним, вкороченим або подовженим. Іноді екстрасистолічний імпульс з передсердь не проводиться у шлуночки, зумовлюючи тим появу екстрасистолічного зубця *P* і відсутність шлуночкового комплексу (блоковані екстрасистолі). Комплекс *QRS* при передсердних екстрасистолах у більшості випадків не змінений. Однак якщо під час екстрасистолі одна з гілок пучка Гіса знаходиться в рефрактерному періоді, можлива деформація шлуночкового комплексу. Така екстрасистола носить назву передсердної з aberантним шлуночковим комплексом і спостерігається частіше при порушенні проведення по правій ніжці пучка Гіса. У зв'язку з додатковим часом, який потрібен на розрядку синусового вузла екстрасистолічним імпульсом, при передсердних екстрасистолах частіше спостерігається неповна компенсаторна пауза.

При 24-годинному записі ЕКГ передсердні екстрасистолі реєструють у 14% доношених немовлят. Серед 10–13-річних хлопчиків зі здоровим серцем 13% мали передсердні екстрасистолі, а серед підлітків чоловічої статі — 56%. Частота екстрасистол не повинна бути високою. Максимально допустимою кількістю надшлуночкових екстрасистол, за даними холтерівського моніторингу ЕКГ, вважають 20 екстрасистол за годину.

Якщо екстрасистолія виникає у пацієнта без органічного ураження серця, фізичну активність обмежувати не потрібно.

Призначення бета-блокаторів допомагає зменшити кількість передсердних екстрасистол, проте у 1/4 пацієнтів ці препарати викликають побічні ефекти.

**Екстрасистолі з атріовентрикулярного з'єднання** відрізняються тим, що екстрасистолічний імпульс, який виникає в атріовентрикулярному з'єднанні, поширюється в двох напрямках: антероградно по провідній системі до шлуночків і ретроградно до передсердь, досягаючи і розряджаючи синусовий вузол. Оскільки вектор передсердь спрямований знизу вгору, на ЕКГ передсердний комплекс негативний.

Атріовентрикулярні вузлові екстрасистолі зустрічаються рідше, ніж передсердні й шлуночкові. Так, серед молодих людей чоловічої статі 16–19 років їх виявляють у 0,21% випадків.

Залежно від умов охоплення збудженням передсердь і шлуночків, при екстрасистолії з атріовентрикулярного з'єднання розрізняють кілька електрокардіографічних варіантів:

- 1) з одночасним збудженням передсердь і шлуночків (на ЕКГ відсутній рубець *P*);
- 2) з передчасним збудженням передсердь (на ЕКГ негативний зубець *P* знаходиться на короткій відстані перед комплексом *QRS*);
- 3) з передчасним збудженням шлуночків (на ЕКГ негативний зубець *P* знаходиться позаду комплексу *QRS* на інтервалі *RS-T* або зубця *T*).

Вузлові екстрасистолі можуть супроводжуватися як неповною, так і повною компенсаторною паузою. Комплекс *QRS* також може бути aberантним, як і у випадку передсердних екстрасистол.

**Шлуночкова екстрасистолія** — це передчасне збудження серця, що виникає під впливом імпульсів, які виходять з різних ділянок провідної системи шлуночків.

Шлуночкова екстрасистолія характеризується передчасним виникненням, розширенням комплексу *QRS* більше 0,1 секунди, відсутністю хвилі *P* перед комплексом *QRS*. Оскільки ектопічний імпульс зі шлуночків може не потрапити ретроградно в передсердя і не розрядити синусовий вузол, шлуночкова екстрасистолія може супроводжуватися повною компенсаторною паузою.

У клінічній практиці іноді доводиться оцінювати топіку шлуночкових екстрасистол і співставляти її зі станом серцевих камер. Так, наприклад, екстрасистолія з лівого шлуночка супроводжується відхиленням електричної осі серця праворуч, а у правих грудних відведеннях мають місце високі зі щербинами зубці *R*. У лівих грудних відведеннях відзначаються низькі зубці *R* і глибокі *S*. Екстрасистолі з правого шлуночка відхиляють електричну вісь серця ліворуч. У правих грудних відведеннях — глибокий і широкий зубець *S* з високою і позитивною хвилею *T*. У лівих грудних відведеннях спостерігаються високі, розширені і розщеплені зубці *R* з негативною і асиметричною хвилею *T*.

Шлуночкові екстрасистолі з одного і того ж ектопічного вогнища однакової форми на ЕКГ називають монотипними, а відміну від поліморфної екстрасистолії, що має на ЕКГ різну спрямованість і форму



Ю.В. Марушко



О.В. Доронін



Т.В. Гишак

шлуночкового комплексу. Поліморфний характер шлуночкової екстрасистолії завжди свідчить про більш тяжке ураження міокарда.

За умови уповільнення серцевого циклу і короткого часу зчеплення шлуночкової екстрасистолі імпульс, що зародився в синусовому вузлі, збудивши передсердя, може застати шлуночки вже в стані, коли вони вийшли із рефрактерного періоду, зумовленого екстрасистолю. У такій ситуації компенсаторна пауза може бути відсутня. Шлуночкова екстрасистолія без компенсаторної паузи називається інтерпольованою, або вставною. Іншим різновидом шлуночкових екстрасистол є ранні форми, при яких комплекс *QRS* екстрасистолі нашаровується на хвилю *T* попереднього синусового скорочення — так звані екстрасистолі *R* на *T*. Критерієм ранньої екстрасистолі є відстань менше 0,05 секунди від закінчення зубця *T* синусового скорочення до початку шлуночкового комплексу екстрасистолі.

Шлуночкові екстрасистолі фіксують у 18% новонароджених, 20% дітей до 3 років, 16% дітей шкільного віку, 20–30% підлітків. Після хірургічної корекції тетради Фалло шлуночкові екстрасистолі виявляють у 48% випадків. За результатами холтерівського моніторингу ЕКГ, максимальною допустимою кількістю шлуночкових екстрасистол у здорової дитини вважають 10–15 за годину.

Шлуночкові екстрасистолі часто виявляють при підвищеному тонусі блукаючого нерву, як то у спортсменів, а також у молодих людей під впливом кофеїну, алкоголю і/або нікотину. Проте вони можуть бути й ознакою міокардиту, серцевої недостатності, кардіоміопатії, гіпертрофії шлуночків, інфаркту міокарда.

За відсутності структурних змін з боку серця і безсимптомному перебігу шлуночкової екстрасистолії діти не потребують антиаритмічної терапії.

Несприятливою є шлуночкова екстрасистолія, що виникає при фізичному навантаженні.

Вважалось, що ранні екстрасистолі звичайно органічного походження і мають несприятливий прогноз. Однак у ході досліджень встановлено, що ранні шлуночкові екстрасистолі не частіше, а іноді й рідше, ніж пізні, викликають шлуночкову тахікардію, тріпотіння або мерехтіння шлуночків.

У більшості випадків встановлення діагнозу екстрасистолії не викликає великих труднощів, але іноді доводиться проводити диференційну діагностику між екстрасистолією та синусовою аритмією, мерехтінням і тріпотінням передсердь, САБ і АВБ II ступеня, вислизуючими скороченнями.

Необхідність у диференційній діагностиці при шлуночковій екстрасистолії виникає, якщо у пацієнта присутні передчасні передсердні або вузлові комплекси з аномальною провідністю або суправентрикулярні екстрасистолі з антеградним проведенням по додатковим шляхам.

У лікуванні екстрасистол важливе значення має уточнення етіологічного чинника. При нечастій екстрасистолії у молодих здорових людей немає потреби у протиаритмічній терапії. Такий підхід може бути використаний і у випадках інших доброякісних екстрасистол, при яких достатнім є призначення заспокійливих препаратів.

Дітям, що страждають на функціональну екстрасистолію гіперадренергічної природи, рекомендують впорядкувати



трудоий режим, нормалізувати сон, уникати психоємційного напруження. Слід обмежити вживання міцного чаю і кави, гострих страв, прянощів. Серед лікарських препаратів найефективніші β-адреноблокатори — анаприлін та тразікор. Ефективний також верапаміл. Ці препарати можна приймати разом з настоянкою кореня валеріани, глоду і пустирника.

Екстрасистолія, що виникає на тлі клінічних проявів підвищеного тону парасимпатичної нервової системи і брадикардії, може зникати під впливом препаратів із симпатоміметичними, холінолітичними ефектами. Іноді в таких випадках можна отримати ефект при використанні трициклічних антидепресантів, вживанні кави або препаратів на основі кофеїну.

Необхідність лікування екстрасистолії з’ясовують після виявлення етіології, оцінки стану хворого, особливостей гемодинаміки, уточнення локалізації та частоти екстрасистолії. негайного лікування потребує екстрасистолія при міокардиті, інтоксикації серцевими глікозидами, гіпокаліємії або впливі наркотичних речовин. Обов’язково потрібно лікувати екстрасистолію після операції на серці або при встановленому штучному водії ритму. Необхідно усувати екстрасистолі будь-якої етіології, якщо вони поліфокусні, часті, групові або виникають у пацієнтів із синдромом WPW. При лікуванні екстрасистолії важливо також усувати порушення кислотно-лужної рівноваги, коригувати електролітний дисбаланс, регулювати рівень АТ, лікувати серцеву недостатність. При міокардитах шлуночкові екстрасистолі усуваються за допомогою лідокаїну або тримекаїну шляхом внутрішньовенного струминного введення протягом 2–3 хвилин, далі — краплинне введення зі швидкістю 1–2 мг/хв. При невеликій кількості екстрасистол можна використовувати новокаїнамід, ритмілен, мексилетин. В інших випадках перевагу слід надати кордарону.

У разі екстрасистолії при запальних захворюваннях міокарда необхідно лікувати основне захворювання і провести санацію вогнищ інфекції.

Дія багатьох протиаритмічних препаратів знижується при наявності у пацієнта гіпокаліємії. З метою забезпечення достатнього рівня іонів калію в організмі призначають аспаркам (панангін).

Дія антиаритмічного препарату вважається ефективною, якщо він допомагає зменшити кількість екстрасистол на 75–80%.

Передсердні екстрасистолі не збільшують ризик смерті та вірогідність розвитку серцевої недостатності. За відсутності скарг вони не потребують лікування. Якщо наявні клінічні прояви, пацієнту призначають β-адреноблокатори, верапаміл або дигоксин.

Мономорфні шлуночкові екстрасистолі за відсутності структурної патології міокарда і скарг з боку пацієнта лікування не потребують. Поліморфні та ранні (R та T) екстрасистолі, які з’являються при фізичному навантаженні та викликають погіршення стану, при структурній патології міокарда лікують за допомогою β-адреноблокаторів або кордарону.

При екстрасистолії рекомендоване проведення холтеровського моніторування ЕКГ протягом 24–48 годин. При цьому необхідно оцінити наступне:

- 1) загальну кількість екстрасистол та їх відсоток відносно синусового ритму, розподіл екстрасистол протягом доби, наявність ранніх, спарених, поліморфних екстрасистол, зв’язок зі зміною ЧСС, наявність порушень ритму, які не зафіксовані на звичайній ЕКГ (пароксизми тахікардії, порушення атріовентрикулярної провідності та ін.), у тому числі — під час синкопальних чи пресинкопальних станів;
- 2) варіабельність серцевого ритму за добу (зниження стандартного відхилення інтервалів *RR* протягом доби нижче 50 мс свідчить про наявність дисбалансу нервової системи);
- 3) зміни коригованого інтервалу *QT*;
- 4) ефективність антиаритмічної терапії при повторному моніторуванні після призначення відповідної антиаритмічної терапії.

### Порушення проведення імпульсу (блокади)

Синдром порушення проведення імпульсу включає АВБ, блокаду ніжок пучка Гіса і порушення внутрішньошлуночкової провідності.

За своїм генезом блокади серця можуть бути функціональними (вагусними) — у спортсменів, молодих людей з вегетативною дисфункцією, на тлі синусової брадикардії. Функціональні блокади зникають під час фізичного навантаження або при внутрішньовенному введенні атропіну.

Органічна блокада виникає при ураженні серцевого м’язу. Як правило, вона з’являється в гострому періоді захворювання і в більшості випадків стає постійною.

**Синоатріальна блокада (САБ)** — це уповільнення або припинення проведення імпульсу з синусового вузла через синоатріальне з’єднання. У дітей САБ виникає при міокардитах, артеріальній гіпертензії або внаслідок дії лікарських

засобів (серцеві глікозиди, хінідин, β-адреноблокатори, кордарон, ізоптин). Причиною САБ може бути також підвищений тонус блукаючого нерва.

При САБ на ЕКГ реєструють періодичне випадіння окремих серцевих циклів (і зубців *P*, і комплексів *QRST*). У момент випадіння серцевого циклу формуються паузи між двома комплексами, що дорівнюють двом, трьом, рідко чотирьом нормальним інтервалам *RR*.

САБ бувають трьох ступенів. При САБ I ступеня ніяких змін серцевої діяльності не відбувається і на звичайній ЕКГ нічого не проявляється. Усі синусові імпульси проходять на передсердя.

При САБ II ступеня синусові імпульси через синоатріальне з’єднання часом не проходять. Це супроводжується випадінням одного або кількох поспіль передсердно-шлуночкових комплексів. При САБ II ступеня можуть виникати запаморочення, відчуття нерегулярної діяльності серця або неприємності. У період пауз САБ можлива поява вислизаючих скорочень або ритмів з нижчих джерел (атріовентрикулярне з’єднання, волокна Пуркінє).

При САБ III ступеня імпульси з синусового вузла не проходять через синоатріальне з’єднання, робота серця пов’язана з активацією інших джерел автоматизму.

Тактика лікування САБ полягає у лікуванні основного захворювання, що зумовило порушення провідності. Можна спробувати відновити провідність за допомогою атропіну, ефедрину або алупенту. Поява на тлі САБ нападів втрати свідомості або епізодів клінічної смерті є прямим показанням для електрокардіостимуляції.

**Внутрішньопередсердна блокада** — це порушення проведення електричного імпульсу по провідній системі передсердь.

У дітей причиною внутрішньопередсердної блокади можуть бути мітральна вада серця або міокардит.

На ЕКГ ознакою внутрішньопередсердної блокади є збільшення тривалості зубця *P* більше ніж 0,11 секунди.

**АВБ** — це порушення проведення електричного імпульсу від передсердь до шлуночків.

АВБ I ступеня може виявлятися на ЕКГ у 0,6–8% здорових дітей. У молодшому віці у пацієнтів з нормальним синусовим ритмом транзиторне збільшення інтервалу *PQ* зустрічається в 5% випадків, у старших дітей — у 15%, в основному вночі. Висока частота виявлення АВБ I ступеня у тренуваних спортсменів — у 8,7%. Частота виявлення АВБ I ступеня у дітей при проведенні холтеровського моніторування ЕКГ набагато вища — 10–22%.

Частота АВБ II ступеня в популяції становить 0,003%. Досить висока поширеність (2,4%) АВБ II ступеня типу Мобітц I у тренуваних спортсменів, що проходять рутинну ЕКГ. Середня частота вродженої повної АВБ становить 1 на 22 000 новонароджених і коливається в межах від 1 на 25 000 до 1 на 15 000. Частота розвитку АВБ після хірургічної корекції вроджених вад серця складає від 1 до 17%, що залежить від анатомії вади і виду виконаного кардіохірургічного втручання.

Сповільнення атріовентрикулярного проведення може бути пов’язане як з порушенням регуляції його діяльності

| Таблиця 3. Причини розвитку атріовентрикулярної блокади у дітей                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хірургічна корекція вроджених вад серця                                           | Дефект міжшлуночкової перегородки; атріовентрикулярна комунікація; тетрада Фалло; обструкція вихідного тракту лівого шлуночка; коригована транспозиція магістральних судин; дискордантне атріовентрикулярне з’єднання                                                                                                          |
| Ізольована вроджена атріовентрикулярна блокада                                    | Ушкодження атріовентрикулярного вузла плода материнськими антибіотиками анти-SSA/Ro анти-SSB/La                                                                                                                                                                                                                                |
| Атріовентрикулярна блокада, асоційована із структурними аномаліями розвитку серця | Аномалії розвитку передсердної та міжшлуночкової перегородки, загального артеріального стовбура; коригована транспозиція магістральних судин                                                                                                                                                                                   |
| Інфекційні захворювання                                                           | Бактеріальні та вірусні інфекції, у тому числі внутрішньоутробні (герпес-віруси та ентеровіруси); ревматична лихоманка; хвороба Лайма; хвороба Чагаса; ВІЛ-інфекція                                                                                                                                                            |
| Нейром’язові захворювання                                                         | М’язова дистрофія Емері – Дрейфуса; м’язова дистрофія Дюшена; міотонічна дистрофія                                                                                                                                                                                                                                             |
| Хромосомні і генетичні захворювання                                               | Синдром Холта – Орама; 18-р синдром; синдром Кернса – Сейра; хвороба Фабрі; глікогеноз II і V типу; мукополісахаридоз I H, I H/S і II типу; синдром подовженого інтервалу QT                                                                                                                                                   |
| Дегенеративні захворювання міокарда                                               | Хвороба Лева; хвороба Ленегра                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Інші причини                                                                      | Ушкодження провідної системи серця при катетерних процедурах (ендоваскулярне закриття дефекту міжшлуночкової перегородки, радіочастотна абляція аритмії), порушення метаболізму (карнітинова недостатність), гіпертрофічна кардіоміопатія, захворювання сполучної тканини, саркоїдоз, амілоїдоз, пухлина серця, фармакотерапія |

з боку вегетативної нервової системи, так і з органічними і/або структурними змінами провідної системи серця (табл. 3).

Поява АВБ I ступеня на тлі брадикардії може бути пов’язана з підвищенням тону парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. АВБ I ступеня, що виникають при частому ритмі серця, очевидно, пов’язані з блокадою проведення по швидкому (β) каналу атріовентрикулярного вузла. Ця блокада може зберігатися при проведенні ортостатичної проби, але може проходити після підшкірного введення атропіну. Така реакція дає підставу вважати, що при тахізалежній АВБ I ступеня характер впливу вегетативної регуляції атріовентрикулярного проведення не є головним. АВБ I ступеня може виникати у пацієнтів після застосування блокаторів кальцієвих каналів, β-блокаторів, дигоксину, аміодарону та ін. Причинами розвитку АВБ I ступеня можуть бути запальні захворювання міокарда різної етіології, інфільтративні та дегенеративні захворювання. АВБ I ступеня може виникати також після перенесеної хірургічної або ендоваскулярної корекції вроджених вад серця або при катетеризації правих відділів серця.

АВБ II ступеня нерідко спостерігається при патологічній ваготонії, токсичному ураженні серця, пов’язаному з прийомом препаратів наперстянки, β-блокаторів і блокаторів кальцієвих каналів, а також виникають при аутоімунному ураженні провідної системи з подальшим розвитком кардіосклерозу. АВБ II ступеня спостерігається у дітей після операцій на серці. Іноді АВБ як I, так і II ступеня може бути наслідком аномалії розвитку провідної системи серця при вродженій ваді. Слід мати на увазі, що АВБ I–II ступеня можуть трансформуватися в повну АВБ у дітей з органічною або структурною патологією серця.

Вроджена повна АВБ може бути зумовлена аутоімунним конфліктом або виникнути внаслідок структурного дефекту розвитку.

Морфологічні дослідження свідчать, що на імунні форми повної вродженої АВБ припадає близько 70% усіх випадків. Існує асоціація між вродженою повною АВБ у новонароджених і дифузними захворюваннями сполучної тканини матері. Близько 25% випадків вроджених АВБ III ступеня поєднуються зі структурними аномаліями серця, найбільш часто — з дефектами міжшлуночкової перегородки і транспозицією магістральних судин. Однією з найчастіших причин набутої АВБ III ступеня є запальне ураження міокарда. У ряді випадків набута АВБ III ступеня виникає після операції з корекції вродженої вади серця. АВБ можуть розвиватися при ряді спадкових і нейром’язових захворювань.

АВБ класифікують на основі декількох принципів. По-перше, за стійкістю:

- 1) гострі, мінущі;
- 2) переміжні, транзиторні;
- 3) хронічні, постійні.

По-друге, визначають тяжкість або ступінь АВБ:

- 1) I ступеня;
- 2) II ступеня типів I і II;
- 3) III ступеня (повна).

По-третє, передбачається визначення місця блокування, тобто топографічний рівень АВБ. При порушенні проведення на рівні передсердь, атріовентрикулярного вузла або основного стовбура пучка Гіса говорять про проксимальну АВБ. Якщо затримка проведення імпульсу виникає одночасно на рівні всіх трьох гілок пучка Гіса, це свідчить про дистальну АВБ. Найчастіше зустрічається вузлова проксимальна АВБ.

**АВБ I ступеня** проявляється уповільненням проведення імпульсу від передсердь до шлуночків і подовження інтервалу *PQ* більше 0,18 с (у дітей грудного віку більше 0,15 с).

**АВБ II ступеня** — це періодичне припинення проведення окремих імпульсів від передсердь до шлуночків.

Розрізняють два основні типи АВБ II ступеня — тип Мобітц I (з періодами Самойлова — Венкебаха) і тип Мобітц II.

Основною ЕКГ-ознакою АВБ II ступеня типу Мобітц I є поступове — від циклу до циклу — подовження інтервалу *PQ* з подальшим випадінням шлуночкових комплексів. Після випадіння шлуночкового комплексу знову реєструється короткий інтервал *PQ* і весь цикл повторюється. Ось такі періоди поступового збільшення інтервалу *PQ* з подальшим випадінням шлуночкового комплексу і називаються періодами Самойлова — Венкебаха.

Основною ЕКГ-ознакою АВБ II ступеня типу Мобітц II є стабільність інтервалу *PQ* перед блокуванням імпульсу і випадіння одиночних шлуночкових комплексів.

**АВБ III ступеня (повна АВБ)** — це повне припинення проведення імпульсу від передсердь до шлуночків, внаслідок чого передсердя і шлуночки збуджуються і скорочуються незалежно один від одного.

Основними ЕКГ-ознаками АВБ III ступеня є відсутність взаємозв’язку між зубцями *P* і шлуночковими комплексами;



**Ю.В. Марушко**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; **О.В. Доронін**, к. мед. н., доцент кафедри дитячої кардіології та кардіохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; **Т.В. Гишак**, д. мед.н., професор кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

## Порушення ритму і провідності серця

Продовження. Початок на стор. 30.

інтервали *RR* постійні, завжди більші, ніж *PP*; число шлуночкових скорочень менше 60 за хвилину; періодичні на шарування зубців *P* на комплекс *QRS* і зубці *T* і деформація останніх.

Якщо АВБ І і II ступенів (тип Мобітц I) може бути функціональною, то АВБ II ступеня (тип Мобітц II) і III ступеня розвиваються на тлі виражених органічних змін міокарда і має гірший прогноз.

У диференційній діагностиці функціональної та органічної блокади допомагає проба з фізичним навантаженням, під час якого зменшується тонус блукаючого нерва і підвищується атріовентрикулярна вузлова провідність, тим самим скорочується інтервал *PR*. Якщо затримка відбувається через органічне ураження атріовентрикулярного вузла, провідність погіршується.

Для визначення топіки порушеної провідності використовуються електрофізіологічне дослідження.

Спектр клінічних проявів АВБ широкий і варіює від повної відсутності симптомів до розвитку серцевої недостатності, синкопальних станів і раптової смерті.

АВБ I ступеня може зустрічатися у здорових дітей. Доведено, що АВБ I ступеня не призводить до достовірного збільшення камер серця. АВБ I ступеня протікає безсимптомно, проте діти з АВБ I ступеня, у яких тривалість інтервалу *PQ* (R) від 240 мс і більше, потребують спостереження з метою контролю можливого прогресування блокади. Клінічні прояви захворювання у дітей з АВБ II-III ступеня залежать від величини пауз ритму, вихідної частоти серцевого ритму або активності гетеротопних ритмів.

На сьогодні існують можливості ранньої діагностики вродженої АВБ, у тому числі й у внутрішньоутробному періоді. Внутрішньоутробна АВБ може супроводжуватися генералізованими набряками і мати катастрофічні наслідки. Предикторами розвитку водянки плода та його загибелі є частота скорочення шлуночків менше 55 за хвилину. Плід з повною АВБ і структурною аномалією серця має ризик внутрішньоутробної або перинатальної загибелі 50%. Серед новонароджених з ізольованою АВБ майже у 90% відсутні будь-які клінічні симптоми і збережена функція лівого шлуночка. До факторів ризику несприятливого перебігу АВБ у новонароджених та дітей раннього віку слід віднести частоту скорочень шлуночків менше 55 за хвилину, замісний ритм з широкими шлуночковими комплексами, наявність шлуночкової ектопії.

У пацієнтів з АВБ у подальшому можуть з’явитися скарги на втомлюваність, запаморочення, задишку, зниження толерантності до фізичного навантаження та інші ознаки серцевої недостатності. У частини пацієнтів ізольована вроджена АВБ залишається асимптомною протягом багатьох років.

Напади втрати свідомості (синдром Морганьї — Адамса — Стокса, МАС) є найбільш вираженим клінічним проявом АВБ II-III ступеня. Причиною цього є тривалі періоди асистолії шлуночків, тобто відсутності ефективних скорочень, що виникають у результаті переходу АВБ

II ступеня в повну АВБ, коли ще не почав функціонувати новий ектопічний водій ритму шлуночків, розташований нижче рівня блокади. Асистолія шлуночків може розвинутися і при різкому пригніченні автоматизму ектопічних центрів II і III порядку при АВБ III ступеня. Нарешті, причиною асистолії можуть бути тріпотіння або фібриляція шлуночків, що часто спостерігається при повній АВБ. Таким чином, розвиток синдрому пов’язаний з гіпоксією мозку в результаті нечастого ритму скорочення шлуночків або за його відсутності.

При шлуночкової асистолії напади виникають раптово, повна втрата свідомості спостерігається через 5-10 секунд після зникнення пульсу.

Діагностика яскраво виражених нападів МАС неважка. До клінічних ознак, що характеризує цей напад, належать:

- 1) несподіване виникнення нападу, частіше під час фізичного навантаження. Дитина з повторними нападами в анамнезі може відчувати тривогу і страх смерті;
- 2) втрата свідомості через кілька секунд після зникнення пульсу;
- 3) відсутність пульсу і серцебиття під час всього нападу і, навпаки, припинення нападу з появою перших пульсових ударів і серцевих тонів;
- 4) блідість, а потім синюшність шкірних покривів під час поглиблення нападу;
- 5) м’язові посмикування і клонічні судоми, нетипові для епілептичного нападу; відсутність прикушування язика (у дітей з частими нападами втрати свідомості можливе формування епілептиформних вогнищ у головному мозку, що ускладнює встановлення диференційного діагнозу);
- 6) невелика тривалість нападу (зазвичай не більше 1-2 хвилин при спонтанному його припиненні). Однак кожен напад може стати причиною раптової смерті пацієнта;
- 7) повне відновлення свідомості протягом декількох секунд після нападу, що не супроводжується ретроградною амнезією;
- 8) поява після нападу відчуття слабкості, розбитості, сонливості, головного болю.

Таким чином, при прогнозуванні перебігу повної АВБ і ризиків, пов’язаних з нею, має значення визначення генезу блокади та наявності клінічних проявів, включаючи синдром МАС.

При нападі МАС проводять реанімаційні заходи, при вираженій брадикардії застосовують атропін, під язик треба покласти ізадрин.

Для діагностики форм АВБ використовується добове моніторування ЕКГ. Його результати враховуються при визначенні показань до імплантації електрокардіостимулятора: ЧСС, наявність шлуночкової ектопії та заміщувальних ритмів з широкими шлуночковими комплексами, пауз ритму, що більше ніж в 3 рази перевищують базовий ритм.

Метою проведення ЕКГ при АВБ є діагностика аритмогенної кардіоміопатії. Це вторинна зворотна дисфункція міокарда, що виявляється дилатацією всіх порожнин,

починаючи з передсердних камер, з подальшим зниженням скоротливої здатності міокарда шлуночків, відносно мітральною регургітацією і розвитком застійної серцевої недостатності.

Для визначення етіології АВБ важливе значення мають методи лабораторної діагностики.

При виявленні АВБ у плода і/або при виявленні блокади після народження дитини новонароджений та його мати обстежуються на носійство антитіл класу анти-SS-A/Ro і анти-SS-B/La. На даний час для виявлення материнських антитіл до розчинних ядерних антигенів 48-KD SSB/La, 52-KD SSA/Ro і 60-KD SSA/Ro використовується метод кількісного аналізу радіоліганд, що дозволяє визначити наявність антитіл класу анти-SSA/Ro і анти-SSB/La навіть у тих жінок, у яких раніше були негативні результати. З огляду на те, що виявлені під час дослідження материнські аутоантитіла класу анти-SSA/Ro і анти-SSB/La залишаються довічно у сироватці крові матері, їх визначення, незалежно від термінів виявлення повної АВБ, дозволяє визначити прогноз захворювання і підтвердити вроджений характер порушення серцевого ритму.

У пацієнтів з набутими блокадами серця оцінюється рівень електролітів у сироватці крові, виконуються дослідження для виявлення вірусних і бактеріальних агентів, що можуть бути потенційною причиною розвитку блокади (імуноферментний аналіз, ПЛР та ін.), визначається рівень маркерів ушкодження міокарда в крові (КФК-МВ, тропонін I, міоглобін, ЛДГ), проводиться імунологічне дослідження з визначенням рівня специфічних антитіл до антигенів провідної системи серця, кардіоміоцитів (антифібрилярні, антисарколемні й антинуклеарні антитіла), ендотелію, визначається антинуклеарний фактор.

Застосовуються й інші методи діагностики, спрямовані на виявлення потенційної причини розвитку АВБ, включаючи імунологічний, молекулярно-генетичний і хромосомний аналіз.

При блокадах терапевтична тактика направлена на лікування основного захворювання. Лише при високоступеневих і повних блокадах застосовується терапія, спрямована на усунення блокади, як правило, шляхом тимчасової кардіостимуляції або імплантації постійних штучних водіїв серцевого ритму.

При гострих порушеннях атріовентрикулярної провідності застосовують атропін, проводять реанімаційні заходи, використовують тимчасову стимуляцію серця: зовнішню (за допомогою спеціальних дефібриляторів), епікардіальну або ендокардіальну. При хронічних порушеннях медикаментозне лікування неефективне, розглядається доцільність імплантації електрокардіостимулятора (ЕКС).

У таблиці 4 представлені основні лікарські препарати, що застосовуються у дітей при АВБ, в тому числі і у матерів при внутрішньоутробно діагностованій АВБ плода.

Пацієнтам з АВБ II-III ступеня, зі стійкою АВБ I ступеня (аутоімунною, постміокардитичною або травматичною) і пацієнтам, що мали транзиторну АВБ III ступеня після хірургічної корекції вродженої вади серця протягом 7 днів, необхідне спостереження кардіолога. Первинна госпіталізація в спеціалізоване кардіологічне відділення пов’язана з діагностикою причин виникнення АВБ і проведення етіотропного лікування.

Подальше амбулаторне спостереження включає добове моніторування ЕКГ і ультразвукове дослідження серця не рідше одного разу на рік. При прогресуванні АВБ у ході динамічного спостереження і/або появи симптомів, пов’язаних з брадикардією (стомлюваність, запаморочення, непритомність), проводиться позапланове обстеження в умовах стаціонару.

Госпіталізація здійснюється в спеціалізоване кардіологічне відділення міської/обласної/республіканської дитячої лікарні. Мета: визначити наявність показань до імплантації ЕКС.

Тривалість госпіталізації визначається тяжкістю стану пацієнта, але не повинна перевищувати 14 днів. При наявності показань до імплантації ЕКС пацієнт госпіталізується в кардіохірургічну клініку, що має досвід імплантації епікардіальної та ендокардіальної системи електрокардіостимуляції дітям.

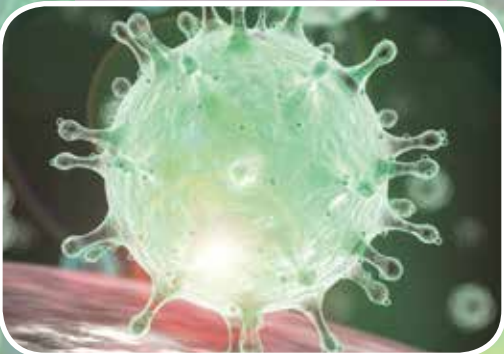
Тривалість госпіталізації при імплантації ЕКС у середньому становить 14-21 день, при імплантації ендокардіальних систем — 10-14 днів.

Пацієнти з ЕКС повинні проходити обстеження через кожні 6 місяців протягом року після операції, далі — раз на рік. Комплекс регулярного обстеження містить: оцінку параметрів ЕКС, ЕКГ, добове моніторування ЕКГ, ультразвукове дослідження серця, пробу з дозованим фізичним навантаженням (за потребою). Терміни спостереження й обсяг необхідного обстеження можуть відрізнятися залежно від того, що спричинило розвиток АВБ.

Продовження у наступному номері.



# Дізнайся про свою суперсилу



## Інформаційна кампанія для дітей щодо коронавірусу

МОЗ України та телеканал «ПЛЮСПЛЮС» створили для наймолодших українців інформаційні ролики та постери, які демонструють прості заходи безпеки проти зараження коронавірусом. У відео популярні анімовані персонажі закликають слухатися порад дорослих і самим допомогти їм.

«Ти можеш озброїтися проти вірусу. Не торкайся очей, носа та рота немитими руками. Мий руки з милом перед їдою та після прогулянки. Поки миєш, рахуй до тридцяти – тоді руки точно будуть чистими! Їж лише приготовану дорослими їжу. До людей, які кашляють, чхають або мають нежить, не підходь ближче ніж на три кроки. А якщо погано почуваєшся – одразу скажи про це дорослим. Чим раніше почнеш лікуватися, тим швидше одужаєш», – розповідають герої у ролику.

Відео та постери вже з'явилися в інтернеті та ефірі каналу.

Якщо хочете роздрукувати інструкції від МОЗ України щодо заходів безпеки під час поширення коронавірусу, ви можете скачати файли за посиланням: <http://bit.ly/2wP103Y>.

МОЗ України вдячне каналу за соціальну відповідальність і піклування про безпеку наймолодших українців.



## ТВОЯ СУПЕРГЕРОЙСЬКА ЗБРОЯ ПРОТИ ВІРУСУ!



МІНІСТЕРСТВО  
ОХОРОНИ  
ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНИ



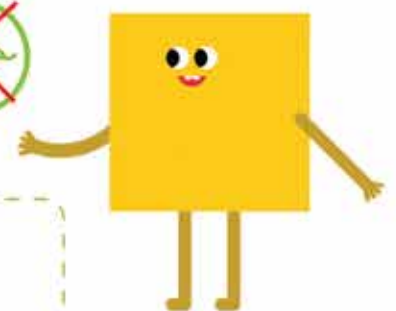
**М**ий руки з милом після прогулянки та перед їжею. Поки миєш, рахуй до тридцяти.



РАХУЙ ДО  
30



**Н**е торкайся обличчя немитими руками.



**3 КРОКИ**



**Н**е підходь ближче, ніж на три кроки, до людей, що кашляють, чхають або мають нежить.

**✗ СИРА ЇЖА**

**✓ ГОТОВА ЇЖА**



**Н**е їж сире м'ясо та яйця. І взагалі їж лише приготовану дорослими їжу.



*Щоб бути хорошим лікарем, треба передусім бути доброю людиною, мати серце, сповнене справжньої чуйності і душевної щирості. Тим більше, коли йдеться про дітей. Адже це – особливий об'єкт наших турбот.*

*В.М. Сідельников*

