



Здоров'я нації – добробут держави

www.health-ua.com



№ 1 (72) 2024 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37638

Педіатрія



Актуально

29 лютого –
Всесвітній день
орфанних захворювань

Читайте на сторінці 3



Зарубіжний досвід

Діагностика та лікування
алергічного риніту
в дітей-астматиків

Читайте на сторінці 18



Центр громадського
здоров'я

Чутливість
мікроорганізмів
до антибактеріальних
препаратів

Читайте на сторінці 14



Зарубіжні рекомендації

Рекомендації
Американської
академії педіатрії
щодо профілактики
та боротьби з грипом у дітей
у сезон 2023-2024 рр.

Читайте на сторінці 12



Стандарти
медичної допомоги

Вроджена дисфункція
кори надниркових залоз
у дітей

Читайте на сторінці 24



НІКСАР[®]

Оригінальний біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,+,2,++,3}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹



1
таблетка
НА ДОБУ
10 мг¹

1
таблетка
НА ДОБУ
20 мг²

Біластин «Уособлює еволюцію досліджень антигістамінних препаратів стосовно їхньої як ефективності, так і безпеки»⁴

Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар[®], Склад. 1 таблетка містить біластин 20 мг. Фармакологічна група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідиопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виявилися приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середнім або тяжким порушенням функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїну застосовувати не слід. Будь-яка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. Місцеваходження. Лейпцигштрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Вза Каледо ді Пале, 67100 П'Авалла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб наміститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР[®] затверджена Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. ІП/UA/13866/01/01. Ніксар[®] 10 мг. Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині. Фармакологічна група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. Показання. Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у складі. Побічні реакції. Близько 12% (12-11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідиопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівняний з відомим плацебо (68,5% проти 67,5%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Спосіб застосування та дози. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь-яка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. Виробник. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. Місцеваходження. Вза Каледо ді Пале, 67100 П'Авалла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб наміститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР[®] затверджена Наказом МОЗ від 16.05.2022 № 814 РП. ІП/UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР[®] 10 мг від 16.05.2022 № 814 РП. ІП/UA/13866/02/01. 3. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР[®] затверджена Наказом МОЗ від 12.01.2023 № 68 РП. ІП/UA/13866/01/01. 4. Ribido E, et al. Bilastine: New insight into antihistamine treatment. Clin Mol Allergy. 2015;13:1. UA_NIX-027-2023_V1_Rev. Затверджено 31.10.2023. Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні: м. Київ, вул. Бєрегівська, 29. Тел: (044) 494 33 88.



Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!



Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



29 лютого – Всесвітній день орфанних захворювань

Рідкісні (або орфанні) захворювання є значною медико-соціальною проблемою в усьому світі. За даними EURORDIS-Rare Diseases Europe, близько 300 млн людей у світі страждають на рідкісні недуги. Попри те, що кожне окреме захворювання вражає невелику кількість людей, сукупно вони мають суттєвий вплив на систему охорони здоров'я та якість життя пацієнтів та їхніх сімей.



У СВІТІ

300 МІЛЬЙОНІВ ЛЮДЕЙ,
ЯКІ ЖИВУТЬ
З РІДКІСНИМИ ХВОРОБАМИ

29 лютого
2024

#RAREDISEASEDAY
RAREDISEASEDAY.ORG

Особливості рідкісних захворювань

Орфанним вважається захворювання, яке зустрічається з частотою менше ніж 1 випадок на 2000 осіб. Ці недуги мають низку спільних характеристик, які ускладнюють їх діагностику та лікування. Зокрема, вони часто дебютують у дитячому віці, мають хронічний прогресуючий перебіг, призводять до інвалідизації та загрожують життю пацієнтів. При цьому 72% орфанних захворювань мають генетичну природу.

Люди з рідкісними недугами стикаються з низкою проблем, серед яких труднощі встановлення правильного діагнозу, обмежені можливості лікування, брак інформації та досвіду у лікарів, висока вартість терапії, відчуття ізоляції. У середньому на встановлення діагнозу витрачається від 2 до 4 років. За цей час стан пацієнтів може суттєво погіршитися, а захворювання призвести до незворотних змін в організмі.

Крім того, орфанні захворювання часто вимагають мультидисциплінарного підходу та залучення різних спеціалістів – генетиків, неврологів, кардіологів, гастроентерологів тощо. Проте навіть у розвинених країнах існує брак експертизи з цих питань, а доступ до необхідних фахівців може бути утрудненим.

Ситуація з орфанними захворюваннями в Україні

В Україні, за оцінками експертів, у приблизно 5% населення діагностовано орфанні захворювання.

В Україні на законодавчому рівні затверджено перелік з 302 рідкісних захворювань. Серед них – муковісцидоз, первинні імунodefіцити, хвороба Гоше, хвороба Помпе, тирозинемія, фенілкетонурія, мукополісахаридоз, легенева артеріальна гіпертензія, бульозний епідермоліз та інші. Проте реальна кількість людей з орфанними

захворюваннями може бути більшою, оскільки не всі хвороби внесені до цього списку, а частини пацієнтів діагноз так і не встановлений.

На жаль, в Україні люди з рідкісними захворюваннями стикаються з численними викликами. Зокрема, у нашій країні бракує комплексної державної стратегії щодо орфанних хвороб, не ведеться їх реєстр, існують перешкоди у доступі до діагностики та лікування. Хоча програма медичних гарантій покриває деякі види допомоги для цих пацієнтів, окремого пакету для орфанних хвороб у ній немає.

Позитивним зрушенням стало розширення неонатального скринінгу у 2022 році, який відтепер включає 21 рідкісне захворювання. Це дає змогу виявити недуги на ранньому етапі та вчасно розпочати лікування, що є критично важливим для багатьох орфанних станів. Водночас забезпечення пацієнтів необхідними препаратами, особливо високовартісними, залишається проблемним питанням.

Ще одним викликом є брак обізнаності про орфанні захворювання як загалом серед населення, так і серед медичних працівників. Це призводить до пізньої діагностики, неадекватного ведення пацієнтів, їхньої стигматизації у суспільстві. Самі ж пацієнти та їхні родини часто відчують брак підтримки й розуміння з боку оточуючих і держави.

Шляхи вирішення проблеми

Одним із ключових заходів для покращення ситуації з орфанними захворюваннями є підвищення обізнаності суспільства і медичної спільноти. Саме з цією метою у 2008 році EURORDIS та її Рада національних альянсів ініціювали щорічне відзначення Дня рідкісних захворювань в останній день лютого. В Україні також проводяться різноманітні інформаційні кампанії та заходи до цієї дати, покликані привернути увагу до проблем таких пацієнтів.

кроком у цьому напрямку, проте скринінгові програми мають охоплювати й інші вікові групи. Необхідним є створення та імплементація комплексної державної стратегії щодо орфанних захворювань, яка б включала заходи з покращення доступу до медичної допомоги, лікарських засобів, психологічної та соціальної підтримки пацієнтів.

Перспективними напрямками є також розробка нових методів діагностики й лікування рідкісних недуг, покращення збору епідеміологічних даних, створення реєстрів пацієнтів, підтримка досліджень у цій сфері. Важливою є співпраця з міжнародними організаціями та експертами, обмін досвідом і кращими практиками. В Україні у цій царині працюють пацієнтські організації, благодійні фонди, медичні заклади, які долучаються до вирішення проблем орфанних хворих.

Висновки

Таким чином, рідкісні захворювання є важливою медико-соціальною проблемою, яка потребує комплексного підходу як на глобальному, так і на національному рівні. Попри певний прогрес, в Україні ще багато питань у цій сфері лишаються невирішеними і потребують консолідації зусиль держави, медичної спільноти, пацієнтських організацій і суспільства загалом.

Відзначення Всесвітнього дня рідкісних захворювань сприяє інформуванню суспільства та пошуку шляхів покращення якості життя пацієнтів. Своєчасна діагностика й забезпечення доступу до лікування здатні суттєво змінити ситуацію на краще. Кожен крок на цьому шляху наближає нас до світу, де люди з орфанними захворюваннями зможуть повноцінно реалізовувати свій потенціал та отримувати необхідну підтримку.

72%
УСІХ РІДКІСНИХ
ХВОРОБ
Є ГЕНЕТИЧНИМИ

**А ІНШІ Є РЕЗУЛЬТАТОМ
ІНФЕКЦІЙ (БАКТЕРІАЛЬНИХ
АБО ВІРУСНИХ), АЛЕРГІЇ
ТА ЕКОЛОГІЧНИХ ПРИЧИН
АБО РІДКІСНОЇ
ОНКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ**

29 лютого
2024

#RAREDISEASEDAY
RAREDISEASEDAY.ORG

Не менш важливим є забезпечення доступу пацієнтів до ранньої діагностики й адекватного лікування. Розширення неонатального скринінгу було важливим

5%

**НАСЕЛЕННЯ МАЄ
ДІАГНОСТОВАНИ ОРФАННІ
(АБО РІДКІСНІ)
ЗАХВОРЮВАННЯ**

29 лютого
2024

#RAREDISEASEDAY
RAREDISEASEDAY.ORG

Лікування алергічного риніту та кропив'янки: огляд новітнього антигістамінного препарату біластину

Поширеність і вплив алергічних захворювань часто недооцінюють [1]. Ключовим фактором алергічної відповіді є імуноглобулін (Ig) E, присутній на поверхні тучних клітин і базофілів. Взаємодія алергену з IgE та його рецепторним комплексом призводить до активації цих клітин і вивільнення речовин, у тому числі гістаміну, які викликають симптоми алергії [2]. Враховуючи ключову роль гістаміну в розвитку алергічних реакцій, при багатьох алергічних станах, включаючи алергічний риніт і кропив'янку, пацієнту призначають антигістамінні препарати [3, 4]. У статті проаналізовано сучасні дані щодо тягаря алергічного риніту і кропив'янки, розглянуто фармакологічні характеристики і клінічні результати застосування біластину – антигістамінного препарату, високобілкового до H₁-гістамінових рецепторів.

Алергічний риніт

Алергічний риніт (АР) – це симптоматичний стан, спричинений впливом алергену та IgE-опосередкованим запаленням. За характером перебігу АР класифікують на інтермітуючий та персистуючий, за тяжкістю виділяють легку, помірну і тяжку форми [5].

АР часто відмічають у практиці первинної медичної допомоги. Пацієнти повідомляють, що АР має помітний негативний вплив на їхній сон, соціальну взаємодію, якість життя, відвідуваність і функціонування у школі й на роботі [6]. Інша проблема полягає в тому, що АР зазвичай співіснує з іншими формами або алергічними захворюваннями. Існують клінічні та епідеміологічні докази щодо зв'язку АР і бронхіальної астми (БА) [7]. Так, до 75% пацієнтів з БА мають АР і приблизно 1/3 пацієнтів з АР мають БА [8, 9]. Задokumentовані коморбідні зв'язки між АР і синуситом, кон'юнктивітом, середнім отитом і поліпозом носа, хоча масштаби цих зв'язків не з'ясовані [10].

АР є проблемою охорони здоров'я в усьому світі, його поширеність становить 10-30% [11]. За оцінками, захворювання впливає на життя >500 млн людей в усьому світі [6]. Тягар особливо великий в Азійсько-Тихоокеанському регіоні, де багато людей живуть у перенаселених містах із високим рівнем забруднення навколишнього середовища [12].

Кропив'янка

Ще одним поширеним захворюванням є кропив'янка. Проявляється пухирями на шкірі, ангіоневротичним набряком тощо [4, 13]. Зазвичай близько половини всіх пацієнтів із кропив'янкою мають асоційований ангіоневротичний набряк [14]. Якщо стан триває ≤6 тиж, його вважають гострим; якщо зберігається протягом 0,6 тиж або рецидує – це хронічне захворювання. Симптоми розладу можуть тривати декілька місяців або років [15]. Найпоширенішими причинами гострої кропив'янки, яка може вражати до 15-25% людей протягом життя, є вірусні інфекції (особливо ті, що вражають верхні дихальні шляхи), харчова алергія та побічні реакції на ліки [13]. Фізичний вплив, системні захворювання або тривала інфекція також можуть призвести до розвитку кропив'янки/ангіоневротичного набряку [15, 16]. У пацієнтів із хронічною кропив'янкою стан часто є ідіопатичним (причина невідома у 55-80% випадків), його визначають як хронічну спонтанну кропив'янку [14]. Її аналогом є хронічна індуквана кропив'янка,

спричинена такими фізичними подразниками, як холод, тепло, сонце або тиск [4].

Поширеність хронічної спонтанної кропив'янки в усьому світі становить 0,5-1,0% [1, 17]. Піковий вік зазвичай припадає на 20-40 років, а типова тривалість захворювання становить 1-5 років, хоча у багатьох випадках може бути більше. Як і у випадку з АР, хронічна кропив'янка може мати серйозний негативний вплив на якість життя пацієнтів. Через емоційний дистрес пацієнти з хронічною спонтанною кропив'янкою часто мають тривогу, депресію та соматоформні розлади. Як наслідок, суспільний тягар захворювання є великим з точки зору як прямих, так і непрямих витрат на охорону здоров'я [17, 18].

Роль гістаміну та H₁-рецепторів у розвитку IgE-опосередкованих алергічних захворювань

Гістамін відіграє ключову роль у патофізіології алергічного запалення. Після контакту з алергеном у генетично схильних осіб виробляються специфічні антитіла типу імуноглобуліну E (IgE), які взаємодіють з рецепторами на поверхні базофілів і тучних клітин. Наслідком цього є серія внутрішньоклітинних реакцій, що завершуються екзоцитозом і вивільненням гістаміну та інших медіаторів запалення, таких як фактор активації тромбоцитів і цитокіни. Наслідки вивільнення гістаміну включають рецептор-опосередковане скорочення клітин гладких м'язів у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та дихальних шляхах, стимуляцію сенсорних нервів, розширення судин, екстравазацію плазми та рекрутування клітин. Ці ефекти призводять, серед іншого, до розвитку еритеми, почервоніння, закладеності носа і свербіжу [4, 19]. Окрім медіаторної активності при ранній алергічній відповіді, гістамін сприяє пізній алергічній відповіді, стимулюючи вироблення молекул клітинної адгезії, антигенів класу II та цитокінів [19].

Існують 4 основних підтипи гістамінових рецепторів: H₁, H₂, H₃ і H₄. Вони передають позаклітинні сигнали через G-білки, що діють як посередники між рецепторами клітинної поверхні і внутрішньоклітинними вторинними месенджерами (рис. 1). Рецептори H₁ і H₂ доволі поширені в організмі, підтип H₃ локалізується переважно в центральній нервовій системі (ЦНС), а підтип H₄ – у кровотворних тканинах [19]. Алергічна відповідь в основному опосередкована підтипом рецептора H₁.

H₁-рецептори є всюдисущими і знаходяться у мозковій речовині надниркових залоз, ЦНС,

ендотеліальних та епітеліальних клітинах, серці, імунних клітинах, сенсорних нервах і гладких м'язах. У ЦНС більшість постсинаптичних дій гістаміну опосередковується H₁-рецепторами. Це призводить до активності в циклах «сон – неспання» і, ймовірно, пояснює седативну дію антигістамінних препаратів I покоління, які перетинають гематоенцефалічний бар'єр. Через H₁-рецептори гістамін також спричиняє скорочення клітин гладких м'язів ШКТ і дихальних шляхів і стимуляцію сенсорних нервів. Наслідки цього включають свербіж, чхання, підвищення проникності судин і набряк [16, 19].

Антигістамінні препарати структурно не пов'язані з гістаміном і не є конкурентними антагоністами зв'язування гістаміну з H₁-рецепторами; скоріше, антигістамінні препарати зв'язуються з іншими ділянками на рецепторі H₁ [20]. Коли H₁-антигістамінні препарати зв'язуються з H₁-рецепторами, вони перешкоджають дії гістаміну на сенсорні нейрони і дрібні кровоносні судини, безпосередньо знижуючи алергічне запалення (рис. 2). Це також відбувається опосередковано через ядерний транскрипційний фактор-κВ і канали іонів кальцію [21].

Властивості «ідеального» антигістамінного препарату

Рекомендації «Алергічний риніт і його вплив на бронхіальну астму» (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA) передбачають, що перш ніж призначити фармакотерапію, слід розглянути наступні відповідні фактори: ефективність, безпеку, економічну ефективність лікування, переваги для пацієнта, цілі лікування, очікуване дотримання лікування, тяжкість захворювання та контроль, а також наявність супутніх захворювань [6]. Рекомендації також надають детальний перелік властивостей, яким повинні відповідати пероральні H₁-антигістамінні препарати. Фундаментальними серед них є сильна та вибіркова блокуюча активність щодо H₁-рецепторів, швидкий початок дії та її тривалість, ефективність при алергічному ринокон'юнктивіті (зняття усіх симптомів, включаючи закладеність носа), відсутність взаємодії з цитохромом CYP450, відсутність седативного впливу, когнітивних або психомоторних порушень, антихолінергічної активності, занепокоєння щодо безпеки з боку серця і відсутність потенціалу тахіфілаксії [6].

Біластин – сучасний H₁-антигістамінний препарат II покоління, який має найбільшу кількість бажаних властивостей серед сучасних антигістамінних препаратів, відповідно до міжнародних рекомендацій ARIA (рис. 3, табл. 1).

Фармакокінетичний профіль біластину

У здорових добровольців, які отримували одноразову дозу біластину 20 мг перорально, середня пікова концентрація препарату в плазмі крові

(C_{max}) становила 220 мкг/л і була досягнута через 1,3 год після прийому (t_{max}). Об'єм розподілу становив 1,29 л/кг, кінцевий період напіввиведення (t_{1/2β}) – 14,5 год, загальний кліренс – 18,1 л/год; біластин зв'язувався з білками плазми крові на 84-90% [22].

Біодоступність біластину при пероральному прийомі становить близько 60% [23]. Однак у здорових добровольців, які отримували разову дозу 20 мг, одночасний прийом їжі знижував біодоступність препарату на 30% (їжа з високим вмістом жиру) або 25% (їжа з низьким вмістом жиру) порівняно з прийомом натщесерце. Одночасний прийом грейпфрутового соку також знижує біодоступність біластину на 30%. Тому препарат рекомендують приймати натщесерце.

Біластин суттєво не взаємодіє ні як інгібітор, ні як індуктор з ферментною системою CYP [24] і не піддається значному метаболізму в організмі людини.

Біластин можна призначати перорально пацієнтам незалежно від швидкості клубочкової фільтрації [25]. Пацієнтам із легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок коригувати дозу не потрібно. Однак пацієнтам із помірно-тяжкою нирковою недостатністю, які отримують лікування інгібіторами P-глікопротеїну (циклоспорином, дилтіаземом та ін.), біластин не слід призначати; ці препарати можуть підвищувати рівень біластину в плазмі крові та ймовірність виникнення побічних ефектів. Корекція дози пацієнтам із порушенням функції печінки не потрібна [26].

Ефективність біластину Сезонний АР

У двох багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях за участю 1402 пацієнтів із сезонним АР ефективність біластину порівнювали з цетиризином [27] і дезлоратадином [28].

В одному дослідженні [27] протягом 2-тижневого періоду лікування пацієнтів біластин і цетиризин продемонстрували однакову ефективність: обидва препарати значно знизили загальну оцінку симптомів порівняно із плацебо. Зниження частоти і вираженості симптомів, а саме закладеності носа, ринореї, чхання та свербіжу, порівняно з вихідним рівнем було достовірно вищим (p<0,001) при прийомі біластину (42,4%) і цетиризину (48,2%), ніж плацебо (26,9%). Те саме було вірно для таких симптомів, як слюзотеча, почервоніння, свербіж: відповідні зміни від вихідного рівня становили 49,8, 51,0 та 27,6%. В іншому дослідженні [28] отримані результати подібні до результатів першого дослідження для біластину і дезлоратадину порівняно із плацебо протягом 2-тижневого періоду лікування. Середнє значення первинної кінцевої точки дослідження – площі під кривою (area under the curve, AUC) за шкалою загальних симптомів (total symptom score, TSS; AUC_{TSS}) було значно нижчим (p<0,001) для біластину (98,4) і дезлоратадину (100,5), ніж для плацебо (118,4).

У дослідженні Vienna Challenge Chamber study, проведеному поза сезоном пілку у 75 осіб із безсимптомним сезонним АР, антигістамінний препарат або плацебо вводили безпосередньо перед провокацією алергеном [29]. Три досліджувані антигістамінні препарати – біластин, цетиризин і фексофенадин – були статистично значуще ефективними (p<0,001) щодо середнього зниження назальних симптомів порівняно із плацебо в усі періоди, включаючи ранні (1-4 год) і пізні (22-26 год) після прийому дози. Проте в останній момент часу біластин (p=0,0012) і цетиризин (p<0,001) були значно ефективнішими, ніж фексофенадин [27]. Це свідчить про те, що біластин і цетиризин мають біль тривалу дію, ніж фексофенадин [29].

Біластин показаний при алергічному ринокон'юнктивіті, у той час як не всі антигістамінні

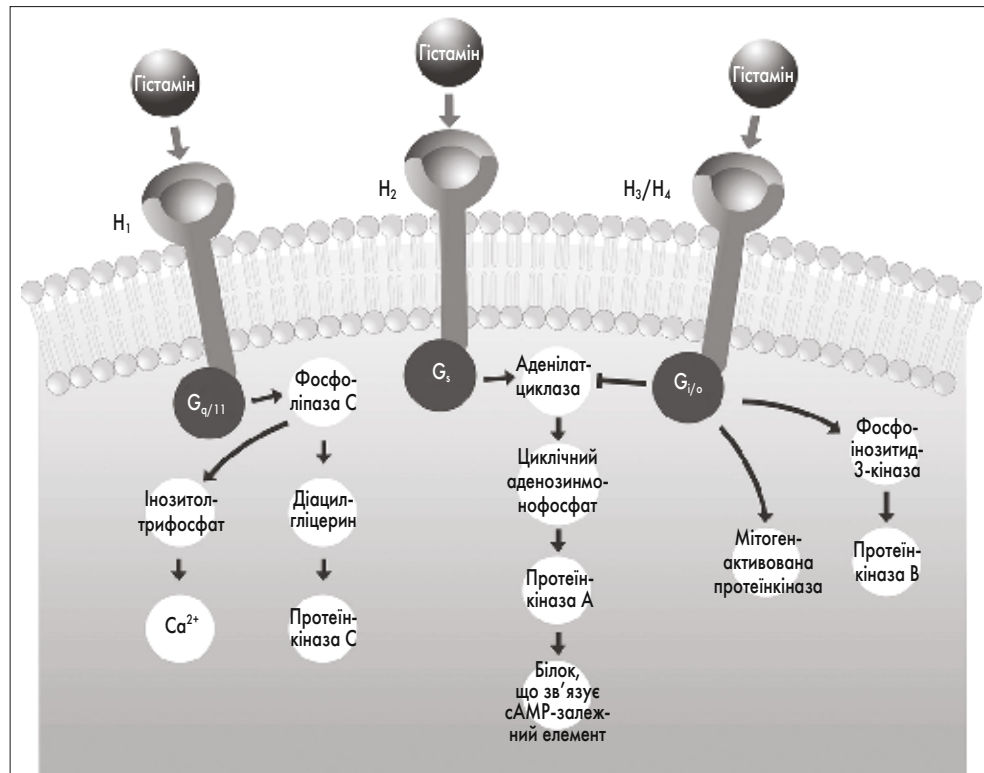


Рис. 1. Внутрішньоклітинні сигнальні процеси, опосередковані G-білками, після взаємодії гістаміну з рецепторами кожного підтипу



Рис. 2. Пряме зниження алергічного запалення H₁-антигістамінними препаратами

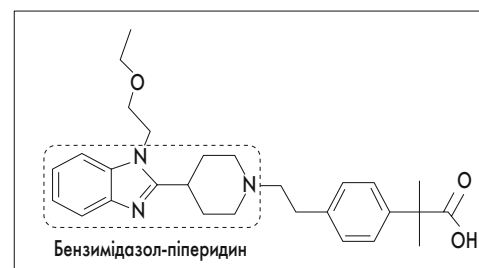


Рис. 3. Хімічна структура біластину

Таблиця 1. Відмінності клінічного профілю між різними H₁-антигістамінними препаратами II покоління

Характеристика	Біластин	Цетиризин	Дезлоратадин	Ебастин	Фексофенадин	Левосетиризин	Лоратадин
Селективність до H ₁ -рецепторів	+++	+	++	++	+	++	+
Спорідненість до H ₂ /H ₃ -рецепторів	±	±	±	+	±	±	±
Метаболізм	Не метаболізується	±	+++	+++	±	++	+++
t _{max} (години)	1,3	1,0	3,0	2,6-4,0 (метаболіт каребастину)	1-3	0,9	1,0-1,5
t1/2β (години)	14,5	10,0	27,0	15-19 (метаболіт каребастину)	11-15	7,9	8,4
Чи показаний при алергічному ринокон'юнктивіті?	✓	✓/X (деякі, але не всі)	X	X	X	X	X
Чи показаний при АР?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Чи показаний при кропив'янці?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Чи показаний в педіатричній практиці?	X (поточні дослідження)	✓ (діти віком 6-12 років)	✓ (діти віком ≥1 року)	✓ (діти віком ≥2 років)	✓ (діти віком ≥3 років)	✓ (діти віком ≥2 років)	✓ (діти віком ≥2 років)
Чи потрібна корекція дози при порушенні функції нирок?	X	✓ (при помірному або тяжкому порушенні)	Обережно (при тяжкому порушенні)	Обережно	X	✓ (при помірному або тяжкому порушенні)	X
Чи потрібна корекція дози при порушенні функції печінки?	X	✓ (при наявності супутньої дисфункції нирок)	Немає згадувань	Обережно (при помірному або тяжкому порушенні)	X	✓ (при наявності супутньої дисфункції нирок)	✓ (при тяжкому захворюванні)
Чи потрібна корекція дози у пацієнтів літнього віку?	X	X (якщо немає порушень функції нирок)	Немає згадувань	X	X	✓ (при супутній нирковій недостатності середнього та тяжкого ступеня)	X
Чи є взаємодія з їжею?	✓ (застосовувати натщесерце)	X	X	X	Немає згадувань	X	X
Чи можливо застосування в період вагітності та лактації?	Обережно (дуже обмежені дані)	Обережно	X	X	X	Обережно	X
Чи є клінічно значущі лікарські взаємодії?	X	X	X	Обережно	Так (антациди)	Малоймовірно (немає доступних даних)	Потенційно (з інгібіторами CYP3A4 і CYP2D6)
Чи є взаємодія з алкоголем?	X	Обережно	X	X	Немає згадувань	Обережно	X
Чи можуть пацієнти керувати транспортними засобами та працювати з механізмами (тобто відсутність седативного потенціалу)?	✓ (обережно: сонливість)	✓ (слід перевірити реакцію на ліки перед тим, як сісти за кермо)	✓ (обережно: сонливість)	✓ (обережно: сонливість)	✓ (порушення малоймовірне)	✓ (слід перевірити реакцію на ліки перед тим, як сісти за кермо)	✓ (обережно: сонливість)
Протипоказання	Немає	Тяжке порушення функції нирок	Немає	Тяжке порушення функції печінки	Немає	Тяжке порушення функції нирок	Немає
Кількість антигістамінних властивостей, рекомендованих ARIA	10	6	6,5	6,5	9,5	6,5	6,5

препарати мають це специфічне показання (табл. 1). Аналіз клінічних випробувань біластину показав, що цей препарат значно ефективніший, ніж плацебо, для полегшення очних симптомів (p<0,001), включаючи такі симптоми, як свербіж, слезотеча та почервоніння кон'юнктиви [30].

Цілодобовий АР

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в Європі, Аргентині та Південній Африці, порівнювали ефективність біластину з цетиризином і плацебо протягом 4 тиж у 651 пацієнта з цілодобовим АР. У відкриту продовжену фазу 513 пацієнтів отримували біластин у дозі 20 мг 1 раз на день протягом 12 міс, що є найтривалішим на сьогодні аналізом будь-якого антигістамінного препарату. Не виявлено статистично значущої різниці між групами в AUC_{TS} від вихідного рівня до 28-го дня. Проте ефект залежав від регіону: первинна ефективність була значно кращою в групах застосування антигістамінних препаратів порівняно із плацебо в Європі та Аргентині (p=0,039). Суттєвої різниці в Південній Африці не виявлено; пацієнти повідомили про відносно високий рівень відповіді на плацебо. При продовженні терміну дослідження продемонстровано, що біластин був безпечним і добре переносився під час тривалого застосування [31]. Доведена ефективність біластину при цілодобовому АР важлива для регіону Південно-Східної Азії, враховуючи велику кількість осіб зі стійким АР у цій частині світу.

Кропив'янка

У 4-тижневому багатодозовому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні порівнювали ефективність біластину і левосетиризину у 525 пацієнтів із хронічною ідіопатичною кропив'янкою [32]. Біластин і левосетиризин були однаково ефективними і значно ефективнішими, ніж плацебо (p<0,001), щодо зниження тяжкості свербіжів, кількості і максимального розміру пухирців протягом 2 тиж і 4 тиж. Більш значні покращення, ніж при прийомі плацебо, відзначені при оцінці дерматологічного індексу якості життя (Dermatology Life Quality Index): 9,45, 8,94 і 5,93 для біластину, левосетиризину та плацебо відповідно.

Біластин є більш ефективним, ніж цетиризин, щодо обмеження ранньої алергічної відповіді, згідно з результатами дослідження [33]. У дослідженні добровольці отримували одноразову пероральну дозу біластину 20 мг, цетиризину

10 мг або плацебо до провокування шкірних пухирців та алергічної відповіді. Через 1,5 год після провокації спостерігали значно більше пригнічення реакції серед тих, хто отримував біластин, ніж у тих, хто отримував цетиризин або плацебо (p<0,02).

Спонтанна кропив'янка є найпоширенішою формою, у той час як близько 25% пацієнтів із кропив'янкою мають індуковану форму [34]. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому 7-денному дослідженні біластину оцінювали в різних дозах, від рекомендованої дози 20 мг до 4-кратної (80 мг 1 раз на день), у пацієнтів із набуту холодовою кропив'янкою. Кількість пацієнтів без симптомів становила 60%. Частота побічних ефектів при застосуванні біластину в усіх дозах (20, 40 і 80 мг) була подібною до плацебо, що демонструє, що біластин добре переноситься навіть при застосуванні в дозах, які у 2-4 рази перевищують рекомендовану добу.

Застосування супратерапевтичних доз біластину у пацієнтів із холодовою кропив'янкою відповідає рекомендаціям міжнародних настанов. Спільні рекомендації Європейської академії алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), Глобальної європейської мережі з алергії та бронхіальної астми (Global Allergy and Asthma European Network, GA2 LEN), Європейського дерматологічного форуму (European Dermatology Forum, EDF) і Всесвітньої алергологічної організації (World Allergy Organization, WAO) чітко визначають, що «сучасні H₁-антигістамінні препарати II покоління застосовують як лікування 1-ої лінії кропив'янки» [4]. Крім того, рекомендовано «випробувати до 4-кратної дози сучасних H₁-антигістамінних препаратів II покоління як терапію 2-ої лінії в алгоритмі лікування» з метою досягнення повного контролю над симптомами, оскільки більше однієї третини пацієнтів із хронічною кропив'янкою не піддаються терапії стандартними дозами антигістамінних препаратів [11].

Порівняння даних клінічних випробувань антигістамінних препаратів II покоління при хронічній кропив'янці свідчить, що доза біластину 80 мг/добу значно ефективніша, ніж супратерапевтичні дози дезлоратадину і левосетиризину [35]. Однак застосування цих препаратів у дозах, що в 4 рази перевищують стандартну, безумовно, може викликати занепокоєння щодо безпеки (підвищення седативного потенціалу, подовження інтервалу QTc). У той самий час біластин у терапевтичних і супратерапевтичних дозах у здорових добровольців не мав значного впливу на реполяризацію шлуночків. Не виявлено клінічно

значущого впливу на інтервал QTc при застосуванні препарату у дозах 20 і 100 мг.

Безпека біластину

База даних щодо безпеки біластину включає >5000 осіб, які брали участь у добре спланованих клінічних дослідженнях. Загалом >3000 пацієнтів отримували біластин зазвичай у дозі 20 мг 1 раз на день протягом 2-4 тиж [36]. Частота побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, помітно не відрізнялася між біластином (12,7%) і плацебо (12,8%) та іншими антигістамінними препаратами: цетиризином (14,3%), дезлоратадином (11,6%) і левосетиризином (15,8%). Частота побічних явищ, пов'язаних із лікуванням, з боку ЦНС була подібною між біластином і плацебо. Головний біль і запаморочення показали однаково частоту в усіх групах активного лікування і плацебо. Сонливість виникала з однаковою частотою в отримувачів біластину (3,5%) і плацебо (2,9%). Однак застосування цетиризину асоціювалося з вищою частотою сонливості (7,6%; p<0,001), ніж прийом біластину, а левосетиризину – з вищою частотою (6,1%; p<0,05), ніж плацебо.

У широкомасштабному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 683 пацієнтів із сезонним АР прийом біластину порівняно з цетиризином асоціювався зі значно меншою частотою всіх пов'язаних із прийомом препарату подій (14,5 проти 24,6%; p<0,01), втомлюваності (0,4 проти 4,8%; p<0,01) і сонливості (1,8 проти 7,5%) [27]. Ці дані свідчать про те, що в повсякденній клінічній практиці біластин має кращий профіль безпеки і терапевтичний індекс, ніж цетиризин.

Біластин у високих дозах (40 або 80 мг 1 раз на день), відповідно до рекомендацій EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO 4, продемонстрував ефективність у лікуванні кропив'янки [34]. У пацієнтів із набуту холодовою кропив'янкою біластин добре переносився без збільшення частоти седативних побічних ефектів у дозі до 80 мг/день.

Вплив біластину в дозі 80 мг на ЦНС також оцінювали на здорових добровольцях [37]. Хоча результати об'єктивних тестів виявили незначні порушення, високі дози біластину істотно не змінили суб'єктивні результати. Ефекти біластину в дозі 80 мг були еквівалентними таким стандартної дози гідроксизину.

Відсутність седативності

У кількох дослідженнях з використанням «групи активного контролю», що включала препарат I покоління гідроксизин, біластин у стандартній (20 мг 1 раз на день) і вищій дозі (40 мг 1 раз

Таблиця 2. Зайнятість H₁-рецепторів головного мозку після перорального прийому антигістамінних препаратів за даними позитронно-емісійної томографії

Препарат	Доза, мг	Середня зайнятість H ₁ -рецепторів, %
Біластин	20	-3,92
Фексофенадин	120	-0,1
Ебастин	10	9,9-14,4
Терфенадин	60	12,1-17,2
Азеластин	1	20,3
Цетиризин	20	26,0
d-хлорфенірамін	1	40,4
Гідроксизин	25	53,95
d-хлорфенірамін	2	60,4-76,8
d-хлорфенірамін	5	85,5

на день) в одному дослідженні [38] та разовий дозі 80 мг в іншому [37] не мав значного впливу на психомоторні показники і здатність керувати автомобілем. Крім того, при застосуванні біластину водночас з лоразепамом ступінь психомоторних порушень був подібним до такого, коли лоразепам застосовували окремо [36]. Не виявлено жодної взаємодії між вживанням алкоголю і застосуванням біластину у стандартній дозі.

Дослідження із застосуванням позитронно-емісійної томографії зайнятості H₁-рецепторів головного мозку за участю 12 здорових добровольців показало, що цей параметр був близький до нуля для біластину (-3,92%), отже, подібний до плацебо. Навпаки, препарат I покоління гідроксизин мав значно більшу зайнятість (+54%) [39]. Це підтверджує, що біластин має відносно обмежений потенціал для проходження через гематоенцефалічний бар'єр і взаємодії з H₁-рецепторами ЦНС. Беручи до уваги опубліковані дані щодо інших агентів, виходить, що біластин має найнижчий рівень зайнятості H₁-рецепторів головного мозку з усіх доступних антигістамінних препаратів (табл. 2), тому має мінімальну здатність викликати побічні ефекти з боку ЦНС.

Відсутність подовження QTc

Сьогодні біластин є єдиним комерційно доступним антигістамінним препаратом, який пройшов випробування за суворими критеріями Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до фармацевтичної продукції (International Conference on Harmonization, ICH) щодо впливу на інтервал QT. Підтверджено, що біластин у стандартній дозі має хороший профіль кардіологічної безпеки, а підвищення дози до 220 мг або введення препарату з інгібіторами CYP450 або P-глікопротеїну не змінює цей профіль безпеки [40, 41]. У клінічних дослідженнях застосування біластину не асоціювалося з жодним клінічно значущим подовженням інтервалу QTc [36].

Застосування біластину у дітей

Ефективність і безпека біластину у дітей віком <12 років, які часто мають алергічні розлади, наразі не встановлені. Для реєстрації лікарської форми біластину для дорослих клінічний план розроблений відповідно до рекомендацій Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency), тому граничний вік застосування препарату становить 12 років.

Висновок

Наразі існує низка незадоволених потреб у лікуванні алергічних станів, причому багато пацієнтів відмічають седативність при застосуванні «старих» антигістамінних препаратів. Після того як у 1980-х роках були представлені H₁-антигістамінні препарати II покоління, вони зробили революцію в лікуванні алергічних розладів через відсутність або мінімальний седативний потенціал.

Доведена ефективність і профіль безпеки біластину, його низький потенціал щодо впливу на ЦНС при одночасному застосуванні з алкоголем, метаболічної взаємодії між лікарськими засобами та відсутності необхідності коригування дози підтверджують, що цей препарат посідає перше місце серед H₁-антигістамінних препаратів II покоління в лікуванні кропив'янки та АР, включаючи алергічний ринокон'юнктивіт.

Огляд підготовлено за матеріалами: X.Y. Wang, M. Lim-Jurado, N. Præpgeran et al. Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. Ther. Clin. Risk Manag., 2016; 12: 585-597.
doi: 10.2147/TCRM.S105189.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Віталіна Хмельницька

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- 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, професор кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент 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
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України 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
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України

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

Засновник – **Іванченко Ігор Дмитрович**

Видавництво ТОВ «Рекламна агенція «Медичні видання»

ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

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

Адреса для листів

Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

Редакція a.khyts@health-ua.com
Відділ маркетингу chaplyzhenko@health-ua.com

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com

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

Газету віддруковано: ТОВ «ГЕЛОНА ГРУП»
Вул. Фізкультури, буд. 30В, м. Київ, 03150.

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

Підписано до друку: березень 2024 р.
Замовлення № 2800324.
Загальний наклад **12 750** прим.
Юридично підтверджений наклад.



Дитяча реабілітація в Україні в умовах війни

Кожна дитина в країні повинна отримувати весь комплекс якісної реабілітації та медичної допомоги. А реабілітаційні послуги мають бути якісними, доступними та безоплатними – позиція МОЗ.

Реабілітація в педіатрії – невіддільна складова медичного догляду за дітьми з різними медичними станами і потребами. Сьогодні концепція реабілітації дітей стає все більш комплексною та мультидисциплінарною. Це динамічне й інноваційне поле, яке активно залучає фахівців різних медичних спеціальностей та використовує інноваційні методи і технології, розширюючи можливості для ефективного й доступного реабілітаційного лікування дітей.

Актуальні виклики у дитячій реабілітації на Всеукраїнській конференції обговорили лікарі фізичної та реабілітаційної медицини, фізичні терапевти, ерготерапевти та інші члени мультидисциплінарних реабілітаційних команд з усіх регіонів України. Своім досвідом поділилися експерти з Норвегії, США, Німеччини, Польщі, провели лекції та воркшопи на тему мультидисциплінарного підходу в реабілітації новонароджених, дитячій онкогематології, нейро та ортореабілітації. Фахівці також поділилися знаннями й обговорили реабілітаційний напрям в Україні.

Діти – надзвичайно вразливі пацієнти. Вони потребують не лише ефективного лікування, а й якісної, сімейно-центричної реабілітації, особливо зараз, під час повномасштабної війни. Реабілітація дитини повинна спиратися на сімейно-центричну модель. Робота з батьками є критично важливою. «Реабілітація є нашим пріоритетом. Відновлення дітей суттєво відрізняється від реабілітації дорослих. Тут важливий комплексний підхід та тісна взаємодія з Міносвіти і Мінсоцполітики. Індивідуальний реабілітаційний план (сфера охорони здоров'я), індивідуальна програма розвитку (освітня сфера) та соціальні послуги мають бути скоординовані між собою. До створення та коригування індивідуальної програми розвитку обов'язково мають долучатися фахівці з реабілітації», – зазначив **міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко**.

Міністерство охорони здоров'я України ініціювало розвиток клінічних мультидисциплінарних реабілітаційних центрів досконалості на базі найбільш перспективних реабілітаційних відділень в Україні. Їх першочергова мета – навчання мультидисциплінарних реабілітаційних команд з усієї України задля підвищення якості реабілітаційної допомоги.

Концепція розвитку реабілітації, яка нині втілюється, передбачає її доступність максимально близько до місця проживання. Для цього в кластерних та надкластерних медзакладах по всій країні створюються сучасні безбар'єрні реабілітаційні відділення, в тому числі й дитячі. Перинатальні центри мають налагоджувати з ними тісну співпрацю. Такий підхід дозволяє почати реабілітацію якомога раніше та не переривати її.

Наразі реабілітаційна допомога надається дорослим і дітям безоплатно в межах трьох пакетів послуг: це реабілітація в стаціонарних та амбулаторних умовах, а також реабілітація немовлят. Торік держава виплатила понад 4 млрд гривень медичним закладам за надану людям реабілітаційну допомогу. МОЗ планує посилювати вимоги до медзакладів щодо дитячої реабілітації.

За матеріалами <https://moz.gov.ua>.

Галузьні Експозиції 2024

Львівський медичний форум

21-23 травня
ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА
«ГалMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції.

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VII спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фарм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ:

Інформаційні партнери:

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: **Гал-ЕКСПО** АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

www.galexpo.com.ua/galmed
www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Лікування алергічного риніту	
та кропив'янки: огляд новітнього антигістамінного препарату біластину	4-5
Рекомендації Американської академії педіатрії щодо профілактики та боротьби з грипом у дітей у сезон 2023-2024 рр.	12-13
Діагностика та лікування алергічного риніту в дітей-астматиків	
Laura Tenero, Rachele Vaia, Giuliana Ferrante та ін.	18-19
Сталість та відтворюваність якості фітопрепаратів як сучасне досягнення концепції фітонірингу	
K.O. Зупанець, К.Л. Ратушна	23
Вроджена дисфункція кори надниркових залоз у дітей	
Стандарт медичної допомоги	24-27

ПЕДІАТРІЯ

Повідон-йод: ефективна стратегія вирішення проблем антисептики в практиці педіатра	17
Сучасні можливості для покращення якості життя у дітей з болісним прорізуванням зубів	
H.B. Молочек	20-21

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

29 лютого – Всесвітній день орфанних захворювань	3
Чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів	14-15

РІДКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Хвороба Гоше: нові міркування та проблеми раннього виявлення розладу	8-9
Клінічний перебіг синдрому Хантера: час вирішує все	10-11

НОВИНИ НСЗУ

Медична допомога пацієнтам з орфанними захворюваннями в Україні

1 828 421 людей в Україні мають діагноз, який є рідкісним (орфанним) згідно з Переліком рідкісних захворювань, визначених МОЗ. Хоча у Програмі медичних гарантій немає окремого пакету «Орфанні захворювання», це не означає, що для таких пацієнтів не передбачена медична допомога. Пацієнти, що страждають на рідкісні захворювання, можуть розраховувати на безоплатну медичну допомогу в рамках Програми медичних гарантій та вільно обирати медичний заклад, який має договір із НСЗУ на амбулаторну, стаціонарну чи іншу допомогу, щоб отримати необхідну діагностику й лікування.



Перелік рідкісних захворювань включає понад 300 захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації: <https://cutt.ly/HwNNApQN>. Серед них такі захворювання, як цукровий та нецукровий діабет, а також більш рідкісні – гемофілія, хвороба Віллебранда, муковісцидоз та ін. Нині, за даними електронної системи охорони здоров'я, в Україні такі діагнози встановлено:

- муковісцидоз – 179 особам;
- гемофілія А – 1 638;
- гемофілія В – 313;
- гемофілія С – 62;
- хвороба Віллебранда – 519;
- хвороба Гоше – 927 особам.

Програма медичних гарантій покриває основні види медичної допомоги: первинну, екстрену, спеціалізовану, високоспеціалізовану та паліативну, а також реабілітацію у сфері охорони здоров'я та реімбурсацію ліків і медичних виробів за програмою «Доступні ліки», зокрема, інсулінів. Тому орфанні пацієнти мають доступ до усіх найважливіших видів медичної допомоги.

Електронне направлення від сімейного або лікуючого лікаря – обов'язкова умова для отримання безоплатних медичних послуг.

Амбулаторна медична допомога

У рамках Програми медичних гарантій пацієнти, які мають орфанні захворювання, отримують безоплатні послуги за пакетами мобільної паліативної допомоги, реабілітації в амбулаторних умовах, медичної допомоги в амбулаторних умовах («Профілактика, спостереження, діагностика та лікування в амбулаторних умовах»), медичної реабілітації немовлят, які народилися передчасно та/або хворими, протягом перших трьох років життя, дослідження з гастроскопії тощо.

У межах пакетів на амбулаторну медичну допомогу пацієнт із орфанним захворюванням або підозрою на нього безоплатно отримує такі послуги:

- консультації вузьких спеціалістів;
- необхідні лабораторні та інструментальні дослідження;
- призначення та/або корекцію медикаментозного лікування;
- супровідну медикаментозну терапію;
- лікарські засоби, медичні вироби та витратні матеріали тощо.

Стаціонарна медична допомога

Якщо пацієнт потребує стаціонарного лікування, то за електронним направленням від сімейного або лікуючого лікаря він також отримає цю послугу безоплатно у спеціалізованих закладах, які мають відповідний договір із НСЗУ. Це можуть бути пакети послуг стаціонарної допомоги без або з проведенням хірургічних операцій, послуги з реабілітації, лікування онкологічних захворювань, послуги зі стаціонарної паліативної допомоги тощо.

У межах пакетів на стаціонарну медичну допомогу пацієнт із орфанним захворюванням або підозрою на нього безоплатно отримує такі послуги:

- консультування;
- необхідні лабораторні та інструментальні дослідження;
- лікарське спостереження та цілодобовий медсестринський догляд;
- своєчасне знеболення;
- харчування в умовах стаціонару.

Також пацієнти з рідкісними захворюваннями можуть розраховувати на забезпечення ліками, які закуповуються централізовано МОЗ через ДП «Медичні закупівлі». У 2024 р. у переліку централізованих закупівель наявні 24 напрями лікарських засобів та медвиробів для профілактики, діагностики й лікування хвороб: <https://cutt.ly/lwVmNnEk>.

Хвороба Гоше: нові міркування та проблеми раннього виявлення розладу

Хвороба Гоше (ХГ) є рідкісним тяжким спадковим лізосомним захворюванням накопичення, яке при відсутності своєчасної діагностики й адекватного лікування може призвести до інвалідизації та скорочення тривалості життя пацієнта. Незважаючи на низьку поширеність, ХГ має велике медико-соціальне значення через виражені клінічні прояви, які значно знижують якість життя пацієнтів, і значні фінансові витрати на лікування й реабілітацію. Рання діагностика захворювання є запорукою своєчасного призначення патогенетичної ферментозамісної терапії (ФЗТ), спрямованої на мінімізацію розвитку незворотних ускладнень, досягнення стійкої ремісії та збереження соціальної активності і працездатності. Відповідно, величезне значення має обізнаність лікарів первинної ланки, особливо сімейних лікарів і педіатрів, щодо основних клінічних ознак ХГ для своєчасної діагностики і негайного направлення пацієнтів на консультацію до генетика задля верифікації діагнозу й початку лікування.

Лізосомальні хвороби накопичення (ЛХН) – це група спадкових захворювань, пов'язаних з порушенням функції лізосом, внутрішньоклітинних органел, що перетравлюють екзогенний матеріал або непотрібні органели клітини за допомогою ферментів. Генетично детерміноване порушення синтезу одного або декількох ферментів лізосом призводить до накопичення в них специфічного субстрату цих ферментів. Клінічна картина окремих ЛХН залежить від того, в яких органах і тканинах відбувається накопичення субстрату. Вони часто мають поліорганний характер і потребують диференційної діагностики із захворюваннями нервової системи, нирок, м'язовою дистрофією, скелетною дисплазією, гепатомегалією, спленомегалією, кардіоміопатією тощо.

Однією з найбільш поширених ЛХН є ХГ, відома також як сфінголіпідоз – розлад, спричинений дефіцитом ферменту глюкоцереброзидази (GCase). Згідно з останньою класифікацією спадкових метаболічних розладів [1], ХГ визначається як вроджена помилка метаболізму з аутосомно-рецесивним типом успадкування, яка належить до підкатегорії ЛХН [2]. Дефіцит ферменту призводить до накопичення глюкоцереброзиду в лізосомах і подальшого ураження багатьох органів. Недостатній катаболізм глюкозилцерамідів і накопичення макрофагами цього субстрату призводять до вісцеральних проявів ХГ. Сфінголіпідиди беруть участь у запальних та апоптотичних процесах, а глюкозилцерамід може

мати прямий активуючий або посилюючий вплив на функцію макрофагів, можливо, через селективну дисрегуляцію кальцієвих каналів. Декілька індикаторів активації макрофагів були виявлені у надлишку в плазмі пацієнтів із ХГ [3, 4]. Гістологічна оцінка показала неоднакове збільшення деяких молекул у клітинах селезінки при ХГ [5]. Альтернативним механізмом є аномальне згортання мутантних білків в ендоплазматичному ретикулумі [6], що ініціює реакцію розгорнутого білка і може викликати апоптоз або запалення [7]. Існують докази, що деякі мутації при ХГ можуть призвести до аномально згорнутих чи транспортних білків [8].

Незалежно від основного генетичного дефекту, ХГ призводить до мультисистемного розладу, що характеризується фенотиповою гетерогенністю і широким клінічним спектром. Сучасна література визначає **3 основні фенотипи:**

- **тип 1 (ХГ1 хронічна ненейропатична)** – ненейропатичний варіант із переважним ураженням печінки, селезінки, кісток і гематологічної системи;
- **тип 2 (ХГ2 гостра нейропатична)** – гострий нейропатичний варіант, який виникає в ранньому дитинстві, є найтяжчою формою;
- **тип 3 (ХГ3 хронічна нейропатична)** – підгострий нейропатичний варіант, демонструє клінічний початок частіше в дитинстві або підлітковому віці [2].

Ці 3 основні фенотипи можна додатково класифікувати на підтипи залежно від віку появи симптомів, швидкості прогресування та інших ознак [9]. Найпоширенішою формою в Європі, Ізраїлі, Канаді і США є ХГ1 (94%), в інших країнах частішими є нейропатичні форми [10, 11].

Портрет педіатричного пацієнта з ХГ

ХГ має різноманітні клінічні прояви, добре описані в літературі [14]. Симптоми ХГ збігаються з проявами деяких поширених дитячих захворювань, що призводить до діагностичних помилок і затримки встановлення правильного діагнозу (рис. 1) [15].

У дітей із ХГ1 найчастішими проявами є спленомегалія, гепатомегалія, тромбоцитопенія, носові кровотечі тощо, що значно погіршує якість життя [12, 13]. Середня тривалість життя при ХГ1 на 10 років менша за загальну популяцію. Діти з ХГ2, як правило, помирають до 2 років, тоді як при ХГ3 неврологічні симптоми розвиваються повільніше і хворі часто доживають до зрілого віку [16].

Спленомегалію та цитопенію при ХГ можна сплутати з іншими хворобами [17], зокрема, зі зловідомими гематологічними новоутвореннями. Навіть у разі низької ймовірності раку це припущення розглядають першочергово, що викликає занепокоєння у батьків. Якщо рак виключено, слід розглянути вірогідність наявності ХГ. За даними опитування, 43% пацієнтів із ХГ у США отримали попередній

помилковий діагноз лейкемії, множинної мієломи або раку печінки [18, 19]. Враховуючи це, була визначена низка ознак і параметрів, найбільш характерних для ранніх стадій ХГ1 і ХГ3, щоб полегшити діагностику цих захворювань (табл.) [14].

Загалом усі типи ХГ можуть характеризуватися ураженням внутрішніх органів зі спленомегалією та/або гепатомегалією [21]. Інші результати можуть включати цитопенію з тромбоцитопенією, анемією, лейкопенією, ураження кісток, інфільтрацію кісткового мозку, біль у кістках з остеопенією та системні симптоми, такі як затримка росту або затримка статевого дозрівання [22].

Алгоритм діагностики ХГ

Діагностика ХГ ускладнюється не тільки гетерогенністю і неспецифічністю симптомів, а також географічною та віковою варіабельністю. Неврологічні прояви більш поширені в азіатських та арабських популяціях, ніж у переважно кавказьких (5% ХГ2/ХГ3). Спостерігаються також регіональні варіації: у Швеції 40% випадків ХГ3 діагностують на півночі. Різні симптоми зазвичай з'являються у певному віці. Диференційна діагностика, як правило, охоплює широкий спектр інфекційних, злоякісних і метаболічних захворювань. Ці неспецифічні симптоми, фенотипова неоднорідність і відсутність знань про хворобу часто призводять до затримки діагностики, а іноді й до тривалої діагностичної «одісеї» навіть у дітей з явними клінічними проявами [22].

Враховуючи гетерогенність захворювання, було запропоновано переглянути підхід до алгоритму діагностики ХГ з фокусом на походженні пацієнтів і наявності спленомегалії як ключової ознаки ХГ, оскільки вона присутня у переважній більшості пацієнтів цієї групи [23]. Згідно із сучасними даними, 87% пацієнтів із ХГ мають спленомегалію, що перевищує норму у 5 разів (середній об'єм селезінки 15,2хнорма) [24]. У пацієнтів

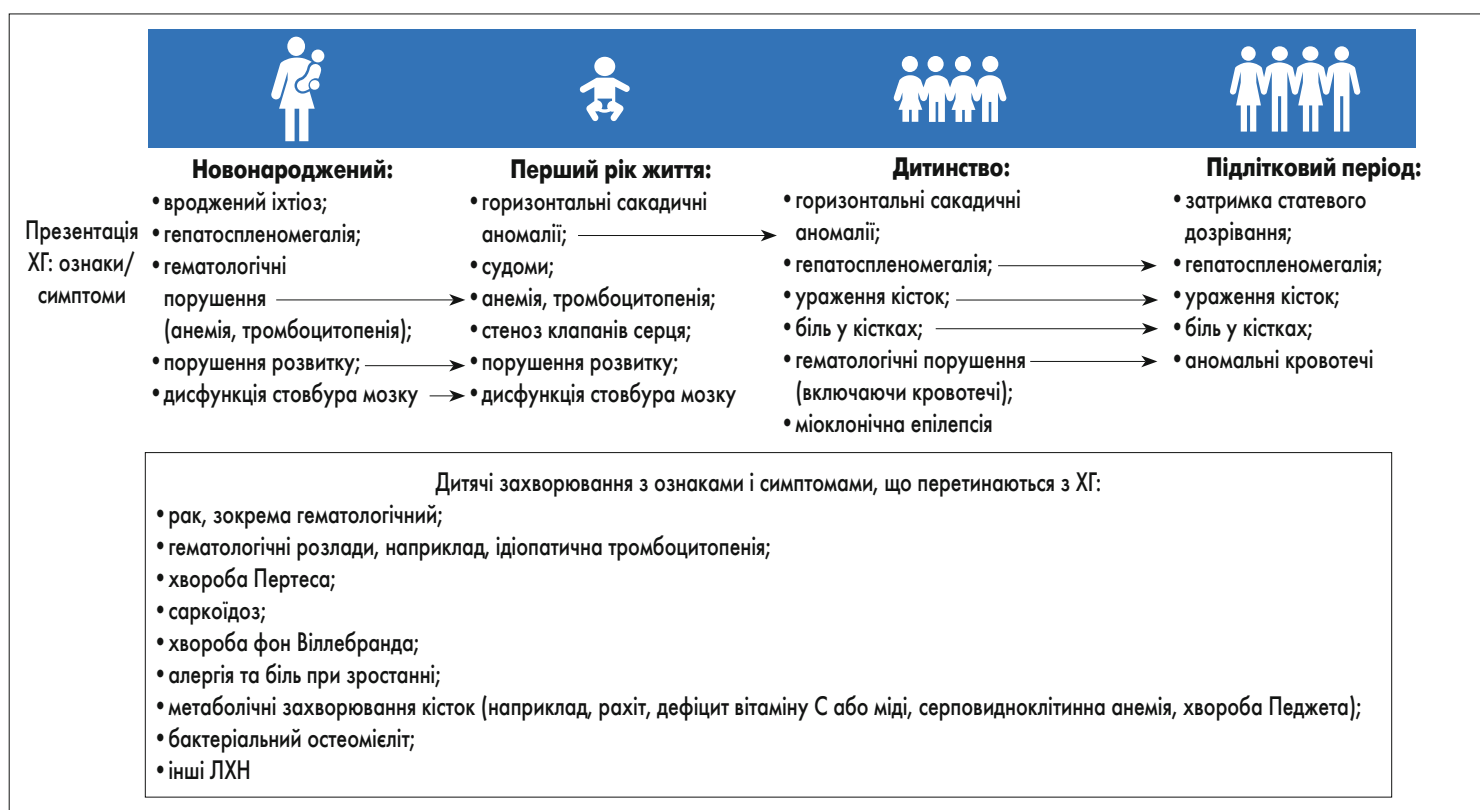


Рис. 1. Хронологія появи ознак і симптомів ХГ у дитячому віці та детальна інформація про інші дитячі захворювання, ознаки і симптоми яких перетинаються з ХГ (N.J. Weinreb et al., 2022)

Таблиця. Основні ознаки, які вказують на те, що ХГ (тип 1 та/або 3) слід включати в диференційну діагностику (N.J. Weinreb et al., 2022)

<p>Гастроентерологічні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • спленомегалія (зазвичай незрозуміле збільшення селезінки щонайменше втричі); • гепатомегалія (найчастіше легке або помірне відхилення від норми)
<p>Ортопедичні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • біль у кістках (або більш серйозні кісткові ознаки/симптоми); • кіфоз (як правило, тільки в ХГ3)
<p>Загальномедичні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гіперферитинемія (найчастіше легке або помірне відхилення від норми)
<p>Гематологічні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • анемія (найчастіше легке або помірне відхилення від норми); • тромбоцитопенія (найчастіше легке або помірне відхилення від норми); • гаммапатія
<p>Неврологічні (тільки при ХГ3, але часто передують чи супроводжуються системними ознаками):</p> <ul style="list-style-type: none"> • повільні горизонтальні сакади з непорушеним зором; • порушення первинного моторного розвитку; • міоклонічна епілепсія
<p>Коваріантні фактори:</p> <ul style="list-style-type: none"> • єврейське походження; • сімейний анамнез ХГ



Рис. 2. Алгоритм діагностики ХГ в осіб ашкеназького походження (Р.К. Mistry et al., 2011)

ашкеназького походження частота ХГ становить приблизно 1:800, тоді як гематологічні злюкисні новоутворення зустрічаються набагато рідше (близько 1:2 500) [25]. Тому в цій етнічній групі доцільно проводити тестування на ХГ як обстеження 1-ої лінії за наявності спленомегалії та цитопенії. Слід врахувати, що найпоширеніший генотип у цій групі часто характеризується легкою цитопенією та спленомегалією, які спочатку можуть залишитися непоміченими. Такі ознаки, як гіперферитинемія, низький рівень ліпопротеїдів високої щільності, жовчнокам'яна хвороба чи остеопороз, мають насторожити щодо можливої ХГ.

У неашкеназьких популяціях ХГ зустрічається рідше (1:40 000) порівняно зі злюкисними гематологічними новоутвореннями. Тому спочатку слід виключити рак, а потім розглянути ХГ. Під час біопсії кісткового мозку варто шукати ознаки як злюкисних новоутворень, так і клітин Гоше. Це обґрунтовує діагностичний алгоритм, стратифікований за етнічною приналежністю (рис. 2, 3).

Діагностичним тестом для ХГ є демонстрація низької активності кислотної β-глюкозидази в лейкоцитах периферичної крові (норма 2,1-5,3 мкмоль/л/год). Дослідження проводять на лейкоцитах з використанням флуоресцентного субстрату [23].

Проведення секвенування всієї кодуючої ділянки гена *GBA1* рекомендовано пацієнтам із високою підозрою на ХГ у разі негативних результатів скринінгу на поширені мутації.

Аналіз мутацій *GBA1* може надати прогностичну інформацію, хоча фенотипічна мінливість серед пацієнтів з однаковим генотипом *GBA1* значна. Визначення мутації *GBA1* у пробанда також полегшує сімейний скринінг для генетичного консультування, оскільки гетерозиготних носіїв неможливо надійно ідентифікувати за допомогою ферментних тестів.

Фармакологічне лікування ХГ у дітей

Раніше пацієнти з ХГ отримували переважно симптоматичне лікування, включаючи спленектомію та ортопедичні операції. Окремим пацієнтам проводили аlogenну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин. Спленектомія була показана за наявності масивної спленомегалії та вираженого гіперспленізму з метою корекції порушень харчування, затримки росту у дітей або усунення механічних чи судинних ускладнень [26].

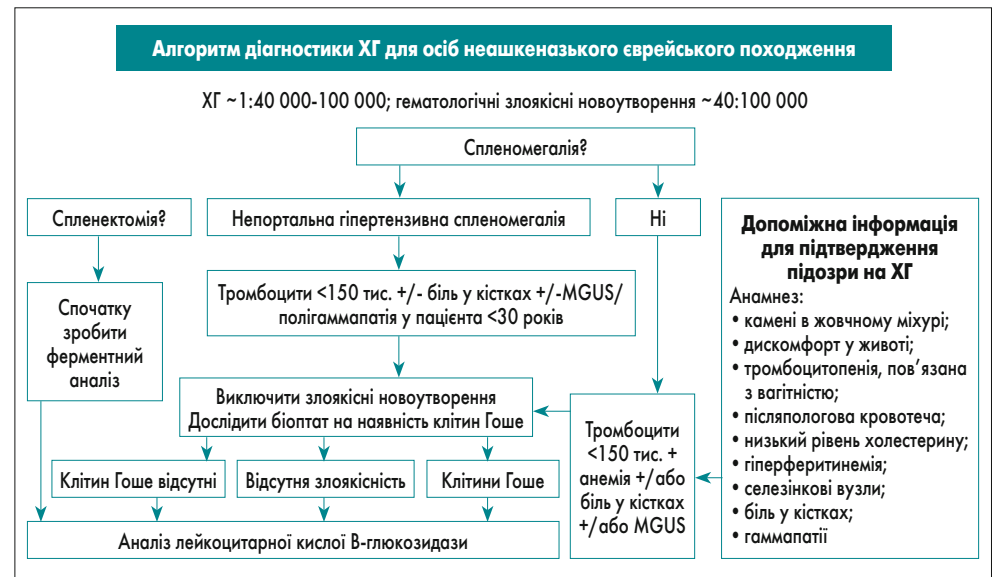
Проте після спленектомії у переважній більшості хворих спостерігали розвиток кісткових ускладнень, таких як остеонекроз великих суглобів, прогресування гепатомегалії з розвитком цирозу печінки та підвищення ризику летальних випадків від септицемії [27]. З впровадженням ФЗТ показання до спленектомії практично зникли [28].

Сучасні підходи до лікування ХГ включають ФЗТ та субстрат-редуючу терапію (СРТ). Метою лікування є запобігання інвалідизації внаслідок ускладнень, таких як масивна фіброзна спленомегалія, аваскулярний некроз, вторинний остеоартрит, компресія хребців та переломи, фіброз печінки чи легень. Окрім специфічного лікування, може знадобитися симптоматична терапія, наприклад, призначення анальгетиків при болю в кістках, препаратів кальцію та вітаміну D при остеопорозі, гемотрансфузії при вираженій анемії чи геморагічному синдромі [19].

Концепція ФЗТ була вперше описана у 1966 р., через рік після встановлення успадкованого дефіциту GCase як етіологічного фактора ХГ [29, 30]. Спроби ФЗТ при ХГ проводилися з середини 1970-х років, але були невдалими до того часу, доки маніпуляції з ферментом не призвели до відкриття внутрішніх залишків манози, що забезпечило спрямування ферменту до макрофагів [31]. ФЗТ вперше була успішно застосована в клініці у 1991 р. як терапія для пацієнтів із ХГ1 і ХГ3 [32]. Пізніше з'явився препарат імглюцераза – рекомбінантний аналог GCase, який продукується в клітинах яєчників китайського хом'ячка. Принцип ФЗТ полягає у заміщенні дефіцитного ферменту GCase у клітинах, особливо в клітинах Гоше [33].

Ефективність і переносимість ФЗТ пацієнтами із ХГ підтверджена результатами клінічних досліджень, даними програм фармаконагляду виробників препаратів, а також інформацією з реєстрів захворювань і лікарських засобів. Не повідомлялося про випадки смерті або незворотного ушкодження внаслідок тяжких побічних реакцій, пов'язаних із препаратом [34].

У відкритому 9-місячному дослідженні взяли участь 12 дорослих пацієнтів (≥18 років) з ХГ1, які раніше не отримували ФЗТ. Велаглюцеразу-α спочатку призначили трьом пацієнтам у зростаючих дозах (15, 30, 60 ОД/кг), іншим 9-ти – одразу по 60 ОД/кг. Вже після 3-х місяців лікування спостерігали клінічно значуще збільшення рівнів гемоглобіну і тромбоцитів, зменшення об'ємів печінки

Рис. 3. Алгоритм діагностики ХГ для осіб неашкеназького єврейського походження (Р.К. Mistry et al., 2011)
Примітки: MGUS – моноклональна гампатія неутонченого генезу.

і селезінки – після 6 і 9 місяців відповідно. Після ≥12 місяців терапії велаглюцеразоу-α у дозі 60 ОД/кг усім зменшили дозу до 30 ОД/кг після досягнення ≥2 із 4-х терапевтичних цілей ФЗТ на першому році. Пацієнти отримували терапію у дозах 30-60 ОД/кг (у середньому 35 ОД/кг) 1 раз на 2 тижні протягом 7 років. Продемонстрована стійка клінічна ефективність у вигляді поліпшення показників крові і зменшення розмірів органів. До 57-го місяця в усіх відмічене зниження навантаження кісткового мозку за даними МРТ, а також покращення мінеральної щільності кісткової тканини [35].

У 12-місячному подвійному сліпому рандомізованому дослідженні з паралельною групою порівняння взяли участь 25 раніше нелікованих за допомогою ФЗТ пацієнтів із ХГ віком від 2 років з анемією, тромбоцитопенією або органомегалією. Їх рандомізували до груп отримання велаглюцерази-α у дозах 45 або 60 ОД/кг внутрішньовенно 1 раз на 2 тижні. Згідно з отриманими даними, введення велаглюцерази-α у дозі 60 ОД/кг продемонструвало клінічно значуще збільшення середніх рівнів гемоглобіну (+2,4 г/дл) і кількості тромбоцитів (+50,9×10⁹/л), а також зменшення об'ємів печінки й селезінки в середньому на 17 та 50% відповідно порівняно з вихідними даними. При дозі 45 ОД/кг також спостерігалося значуще збільшення рівнів гемоглобіну (+2,4 г/дл) і тромбоцитів (+40,9×10⁹/л) та зменшення об'ємів печінки на 6% і селезінки на 40%.

Таким чином, ХГ є прогресуючим мульти-системним захворюванням, яке без адекватного лікування може призвести до розвитку незворотних ускладнень та інвалідизації пацієнтів. Відповідно, своєчасне виявлення цієї патології вкрай важливе для призначення етіопатогенетичної терапії до розвитку незворотних змін і для досягнення оптимального контролю симптомів захворювання. ФЗТ, зокрема, застосування велаглюцерази-α, має на меті зменшення органомегалії, корекцію цитопенії, а також потенційно може чинити позитивний вплив на стан кісткової тканини, що може сприяти профілактиці розвитку ускладнень і збереженню працездатності пацієнтів.

Література

1. Wraith J.E. The clinical presentation of lysosomal storage disorders. *Acta Neurol Taiwan*. 2004 Sep; 13 (3): 101-6.
2. Pession A., Di Rocco M., Venturelli F. et al. GAU-PED study for early diagnosis of Gaucher disease in children with splenomegaly and cytopenia. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 Jun 16; 18 (1): 151. doi: 10.1186/s13023-023-02760-z.
3. Gordon S., Taylor P.R. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*. 2005 Dec; 5 (12): 953-64. doi: 10.1038/nri1733.
4. Brinkman J., Wijburg F.A., Hollak C.E. et al. Plasma chitotriosidase and CCL18: early biochemical surrogate

markers in type B Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28 (1): 13-20. doi: 10.1007/s10545-005-4416-9.

5. Boven L.A., van Meurs M., Boot R.G. et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *Am J Clin Pathol*. 2004 Sep; 122 (3): 359-69. doi: 10.1309/BG5V-A8JR-DQH1-M7HN.
6. Schroder M., Kaufman R.J. ER stress and the unfolded protein response. *Mutat Res*. 2005 Jan 6; 569 (1-2): 29-63. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.06.056.
7. Gargalovic P.S., Gharavi N.M., Clark M.J. et al. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Nov; 26 (11): 2490-6. doi: 10.1161/01.ATV.0000242903.41158.a1.
8. Tessitore A., del P Martin M., Sano R. et al. GM1-ganglioside-mediated activation of the unfolded protein response causes neuronal death in a neurodegenerative gangliosidosis. *Mol Cell*. 2004 Sep 10; 15 (5): 753-66. doi: 10.1016/j.molcel.2004.08.029.
9. Kaplan P., Baris H., De Meirleir L. et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013 Apr; 172 (4): 447-58. doi: 10.1007/s00431-012-1771-z.
10. Tytki-Szymanska A., Vellodi A., El-Beshlawy A. et al. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Aug; 33 (4): 339-46. doi: 10.1007/s10545-009-9009-6.
11. Puri R.D., Kapoor S., Kishnani P.S. Diagnosis and Management of Gaucher Disease in India – Consensus Guidelines of the Gaucher Disease Task Force of the Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr*. 2018 Feb 15; 55 (2): 143-153.
12. Stiememann J., Belmatoug N., Camou F. et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 17; 18 (2): 441. doi: 10.3390/ijms18020441.
13. Remor E., Baldellou A. Health-related quality of life in children and adolescents living with Gaucher disease and their parents. *Health Psychol Behav Med*. 2018 Apr 12; 6 (1): 79-92. doi: 10.1080/21642850.2018.1462705.
14. Mehta A., Kuter D.J., Salek S.S. et al. Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative. *Internal medicine journal*, 49 (5), 578-591. https://doi.org/10.1111/imj.14156.
15. Roshan Lal T., Sidransky E. The Spectrum of Neurological Manifestations Associated with Gaucher Disease. *Diseases*. 2017 Mar 2; 5 (1): 10. doi: 10.3390/diseases010010.
16. Mistry P.K., Belmatoug N., vom Dahl S. et al. Understanding the natural history of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2015 Jul; 90 Suppl 1:S6-11. doi: 10.1002/ajh.24055.
17. Nagral A. Gaucher disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Mar; 4 (1): 37-50. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.005.
- ...
35. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВПІВ (VPRIV). <https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?D1886>.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Сочнева**

Матеріал створений за підтримки компанії «ТАКЕДА». Містить рекламу.
© ТОВ «ТАКЕДА Україна». Всі права захищені.
«ТАКЕДА» та є зареєстрованими торговельними марками компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited

VV-MEDMAT-100538

Клінічний перебіг синдрому Хантера: час вирішує все

Мукополісахаридоз 2 типу (або синдром Хантера) – рідкісне аутосомно-рецесивне лізосомне захворювання, яке характеризується хронічним прогресуючим перебігом та ураженням багатьох органів і систем, зокрема опорно-рухового апарату, дихальної, серцево-судинної та нервової системи. Незважаючи на низьку поширеність, актуальність проблеми зумовлена тяжкістю клінічних проявів та відсутністю можливостей радикального лікування, що вимагає комплексного мультидисциплінарного підходу і своєчасного призначення патогенетичної терапії. Важливу роль у ранньому виявленні синдрому Хантера в дитячому і підлітковому віці відіграють сімейні лікарі та педіатри, яким варто обов’язково звернути увагу на характерну сукупність клінічних ознак (так звані червоні прапорці). Саме рання діагностика і скерування пацієнта до медичного генетика дозволяють своєчасно розпочати патогенетичну терапію та сповільнити прогресування інвалідизації при цьому захворюванні.

Мукополісахаридоз (МПС) 2 типу, відомий також як синдром Хантера (СХ), є рідкісним аутосомно-рецесивним захворюванням, вперше описаним доктором Чарльзом Хантером у 1917 році [1]. СХ спричинений дефіцитом лізосомального ферменту ідуронат-2-сульфатази (ІДС) [2, 3], який відповідає за розщеплення глікозаміногліканів, таких як дерматансульфат і гепарансульфат. Мутації в гені ІДС, розташованому в довгому плечі Х-хромосоми (Хq28), призводять до зниження активності або повної відсутності ферменту ІДС. Внаслідок цього прогресує накопичення глікозаміногліканів у лізосомах різних тканин, що спричиняє клінічні прояви захворювання.

Захворюваність на МПС 2 типу становить приблизно 1,3 випадки на 100 тис. новонароджених чоловічої ста-

ті [4]. Оскільки ген ІДС знаходиться в Х-хромосомі, СХ, як правило, маніфестує у чоловіків, проте описані поодинокі випадки захворювання й у жінок з аномальним набором Х-хромосом [5, 6].

СХ є прогресуючим, багатосистемним, хронічним і загрозливим для життя захворюванням зі значною мінливістю тяжкості симптомів, швидкості прогресування і віку початку у різних пацієнтів. Хоча хвороба традиційно класифікується як легка чи тяжка залежно від тяжкості проявів і наявності чи відсутності ураження центральної нервової системи (ЦНС), СХ слід розглядати як континуум клінічних фенотипів – від досить м’яких до надзвичайно тяжких. Існує значна варіабельність вираженості симптомів, віку маніфестації та швидкості прогресування у різних пацієнтів. Перехід від однієї

«крайньої» форми до іншої є поступовим. Тобто поняття «континуум між двома крайніми формами» означає, що СХ має широкий спектр можливих варіантів перебігу – від відносно легкого (повільна прогресія, переважно соматичні прояви, нормальний інтелект) до надзвичайно тяжкого (швидке наростання симптомів, рання інвалідизація, летальність). Між цими полюсами існують численні проміжні форми різного ступеня тяжкості [7, 8].

Пацієнти з СХ зазвичай народжуються без жодних симптомів та ознак захворювання. Проте з часом, зазвичай між 1,5 та 4 роками, у них починають з’являтися певні прояви, які поступово прогресують [9]. Спочатку це можуть бути неспецифічні скарги на часті респіраторні інфекції, проблеми зі слухом або затримка мовного і психомоторного розвитку. Проте згодом формується характерна клінічна картина. Важливими червоними прапорцями, що мають насторожити лікаря і стати приводом для подальшого дообстеження з метою виключення СХ, є:

- прогресуюча дисморфія обличчя з грубими рисами, широким носом, великими губами, виступаючим лобом;
- відставання у фізичному та розумовому розвитку;
- множинні контрактури суглобів та обмеження рухливості;
- низький зріст для вікової норми;
- збільшення розмірів печінки і селезінки;
- порушення з боку серцево-судинної системи;
- рецидивуючі респіраторні інфекції на тлі порушень легеневої функції (рис. 1) [10, 11].

Наявність комбінації декількох із зазначених проявів має стати приводом для невідкладного звернення до генетика і проведення лабораторної діагностики (визначення рівня глікозаміногліканів, активності лізосомних ферментів, молекулярно-генетичного дослідження) для верифікації або спростування діагнозу СХ. Адже лише своєчасна діагностика і лікування дасть змогу уповільнити прогресування захворювання і покращити якість життя дитини (рис. 2).

Клінічний випадок 1*

Пацієнт чоловічої статі віком 3 роки був госпіталізований з респіраторними симптомами на тлі анамнезу рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів. З акушерського анамнезу відомо, що вагітність ускладнилася гестаційним ЦД і полігідрамніоном. Після народження дитину консультували щодо аномалій зовнішності, проте батьки відмовилися від обстеження. Згодом у віці 6 місяців була діагностована дисплазія кульшових суглобів, а також відзначалося відставання у фізичному і мовному розвитку. Об’єктивно при огляді було виявлено характерні для СХ фенотипові ознаки.

Для уточнення діагнозу було здійснено комплексне лабораторне та інструментальне обстеження пацієнта. Зокрема, проведений аналіз активності основних лізосомальних ферментів методом мас-спектрометрії виявив різке зниження рівня ІДС (0,05 мкмоль/л/год при референтному діапазоні 2,0-20) на тлі нормальних показників інших досліджуваних ферментів (α -ідуронідази, арилсульфатази В, галактозо-6-сульфатази та ін.). Ці прояви стали приводом для подальшого генетичного обстеження, за результатами якого був встановлений діагноз МПС 2 типу (СХ), що підтверджувалося низьким рівнем активності ферменту ІДС.

Отже, фенотипові ознаки у поєднанні з ураженням життєво важливих органів стали тими червоними прапорцями, котрі сприяли своєчасній діагностиці спадкового захворювання та визначення подальшого менеджменту [12].

Клінічний випадок 2

Пацієнт 2 років потрапив до медичного закладу зі скаргами на рецидивуючі інфекції верхніх дихальних



Рис. 1. Клінічні прояви СХ

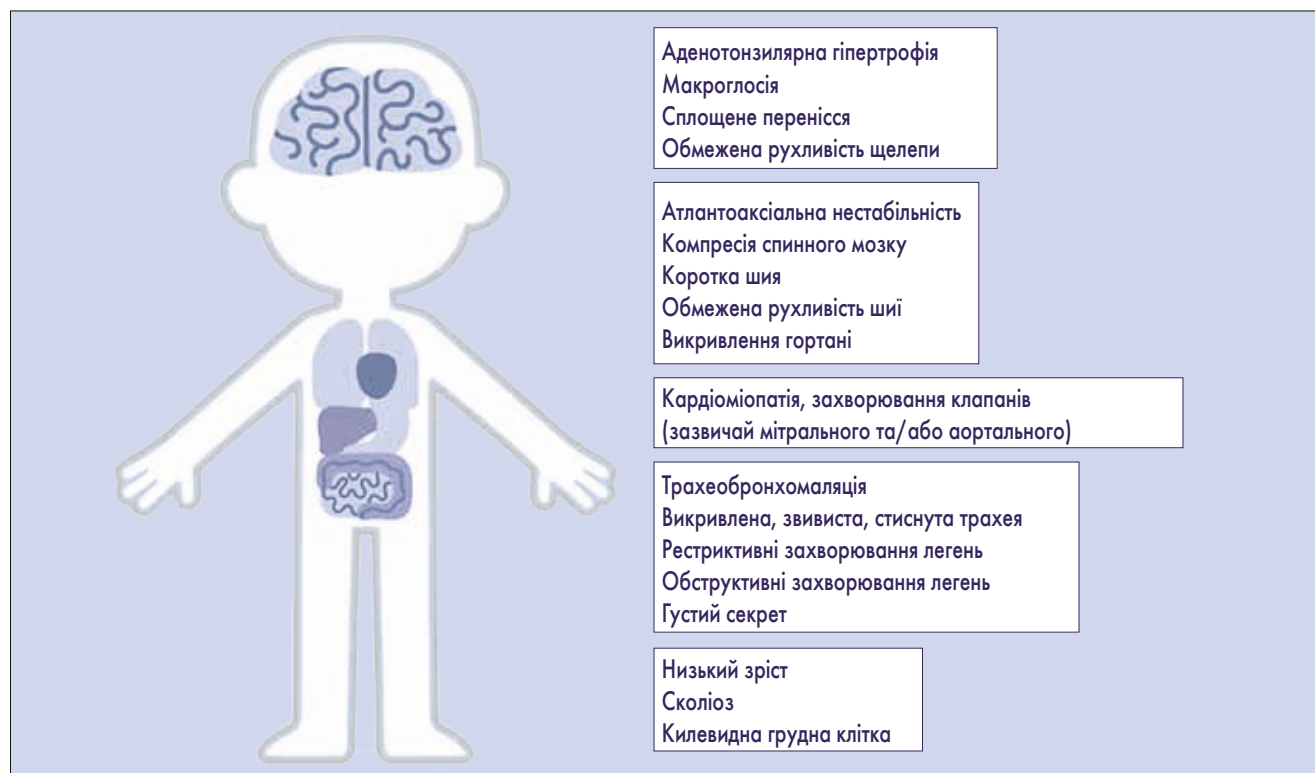


Рис. 2. Дитина з мукополісахаридозом має низький зріст, акроцефальну голову, грубі риси обличчя та вдавнене перенісся

*Клінічні випадки включають реальний досвід пацієнтів із СХ і містять інформацію про клінічний досвід медичних працівників. Індивідуальний досвід може відрізнятися.

шляхів. Об'єктивно: грубі риси обличчя зі збільшеним черепом, гепатоспленомегалія, пупкова та пахова грижі, контрактури суглобів. У пацієнта спостерігалася психомоторна затримка (загальний коефіцієнт інтелекту 79 на основі шкали WPPSI-III), гіперактивність і проблеми з увагою. Об'єктивно при огляді: зріст 85 см (<3 центиля), вага 12 кг (<3 центиля). Спостерігається грубий дисморфізм обличчя: велика голова з виступаючим лобом, гіпертелоризм очей, плоска спинка носа, товсті губи. Деформація грудної клітки. Аускультивно – дихання жорстке, хрипи не вислуховуються. ЧД 20/хв. Тони серця глухі, акцент II тону над легеневою артерією. Живіт збільшений за рахунок гепатоспленомегалії. Печінка +4 см, щільна. Селезінка +2 см. Статико-моторні функції не відповідають віку: дитина не ходить, мовлення відсутнє.

Незважаючи на виражену симптоматику, діагноз було встановлено лише у 4 роки на підставі комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження, що виявило ознаки мультисистемного ураження і підвищення рівня глікозаміногліканів у сечі. Молекулярно-генетичний аналіз підтвердив гомозиготну мутацію в гені ІДС, асоційовану з тяжким фенотипом СХ. Було розпочато патогенетичну ферментозамісну терапію ІДС.

Отже, наявність у 2-річного пацієнта чоловічої статі комплексу симптомів у вигляді рецидивуючих респіраторних інфекцій, краніофасіального дисморфізму, множинних скелетних аномалій, гепатоспленомегалії та затримки психомоторного розвитку стало вектором менеджменту для обстеження в напрямку лізосомних хвороб накопичення, зокрема МПС. Комплексна діагностика із застосуванням лабораторних та інструментальних методів дозволила виявити маркери МПС 2 типу і верифікувати діагноз СХ у 4-річному віці з подальшим призначенням патогенетичної ферментозамісної терапії (ФЗТ) ІДС [13].

Сучасні стратегії лікування: минуле, сьогодення та майбутнє

За останні десятиліття відбувся значний прогрес у лікуванні спадкових лізосомних захворювань, зокрема МПС 2 типу. Сьогодні двома доступними стратегіями цільового лікування є ФЗТ і трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК).

На сьогодні основним методом патогенетичного лікування СХ є ФЗТ – регулярні внутрішньовенні інфузії рекомбінантної ІДС [1]. Впровадження ФЗТ значно змінило природний перебіг захворювання і прогноз для пацієнтів, зокрема її застосування супроводжується покращенням пересування, легеневої функції та виживання [14-16]. Безпека й ефективність ФЗТ ІДС була продемонстрована у трьох клінічних дослідженнях: двох рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (ТКТ008 та ТКТ024) за участю дорослих і дітей віком старше 5 років і одному відкритому дослідженні безпеки (HGT-ELA-038) у дітей віком від 16 місяців до 7,5 року [17-19].

Експертний консенсус Американського коледжу медичної генетики та геноміки (American College of Medical Genetics and Genomics) 2020 р. рекомендував розпочати прийом ІДС під час встановлення діагнозу і до появи симптомів в осіб, у яких за генотипом прогнозується тяжкий перебіг СХ, та усім, хто має симптоми, зумовлені СХ, незалежно від прогнозованого ступеня тяжкості [20]. Ці рекомендації також відображені і в інших літературних джерелах [21]; зокрема, дані сучасних досліджень свідчать, що регулярні інфузії ІДС дозволяють ефективно контролювати більшість проявів СХ: зменшувати рівень глікозаміногліканів,

покращувати функцію легень та опорно-рухового апарату, стабілізувати прогресування неврологічних розладів [22].

ТГСК є альтернативним методом лікування СХ, що базується на трансплантації донорських клітин кісткового мозку чи кордової крові, які здатні продукувати фермент ІДС і мігрувати в різні органи, включаючи ЦНС [23]. Потенційною перевагою ТГСК вважають одноразовість процедури на відміну від тривалої багаторазової ФЗТ [24, 25]. Проте аналіз результатів клінічних досліджень свідчить про відносно високу післятрансплантаційну смертність (до 8%), а також недостатню ефективність ТГСК щодо неврологічних симптомів СХ [26].

Таким чином, ФЗТ рекомбінантною ІДС є основним методом етіопатогенетичного лікування СХ, що базується на регулярних внутрішньовенних інфузіях ферменту для компенсації його дефіциту в організмі. Відповідно до чинних міжнародних рекомендацій, стандартна схема введення ІДС становить 0,5 мг/кг 1 раз/тиждень внутрішньовенно. Доведено, що такий режим ФЗТ асоціюється зі збільшенням виживаності пацієнтів, а також забезпечує регрес багатьох клінічних симптомів, зокрема зменшення контрактур суглобів, помірну редукцію розмірів печінки і селезінки, покращення функції зовнішнього дихання, стабілізацію гіпертрофії міокарда [27-30].

Збільшення досвіду застосування цієї терапії дозволило розширити її показання для педіатричних пацієнтів, включаючи немовлят з 6-місячного віку [31]. Зокрема, результати багатоцентрового клінічного дослідження HGT-ELA-038 (NCT00607386) продемонстрували порівнянну ефективність і безпеку ФЗТ ІДС у дітей із СХ віком від 16 місяців до 7,5 року. Отримані результати продемонстрували, що застосування ІДС забезпечило майже 60% зниження рівня глікозаміногліканів у сечі і зменшення розмірів печінки й селезінки [17]. Постфактум аналіз аспектів імуногенності також не виявив підстав для розгляду змін у веденні пацієнтів цієї групи [32].

Висновок

МПС 2 типу (або СХ) є рідкісним спадковим захворюванням з аутосомно-рецесивним типом успадкування, в основі якого лежить дефіцит лізосомального ферменту ІДС. Це призводить до прогресуючого накопичення глікозаміногліканів у тканинах і розвитку поліорганичних порушень. Перші симптоми СХ зазвичай проявляються у ранньому дитинстві та можуть призвести до інвалідизації пацієнтів, якщо не розпочато своєчасне патогенетичне лікування.

Вирішальну роль у виявленні комплексу характерних червоних прапорців, що можуть вказувати на СХ, відіграють педіатри і сімейні лікарі. Саме рання діагностика та скерування до медичного генетика дають змогу призначити своєчасну ФЗТ, яка є основою етіопатогенетичного лікування цього захворювання відповідно до сучасних рекомендацій. Результати клінічних досліджень підтверджують, що завдяки комплексному мультидисциплінарному підходу можна досягти контролю над клінічною симптоматикою та уповільнити прогресування інвалідизації пацієнтів із СХ. Довготривала ФЗТ у комплексі з іншими підходами (хірургічні втручання, фізіотерапія, гідротерапія та симптоматична терапія) спрямована на зниження вмісту глікозаміногліканів у біологічних рідинах, регресію гепатоспленомегалії, покращення функції зовнішнього дихання і толерантності до фізичних навантажень, уповільнення прогресування скелетних деформацій (рис. 3) [33].



Рис. 3. Терапевтична стратегія ведення СХ [19]

Література


- Hunter C. A rare disease in two brothers. Proc R Soc Med. 1917. 10: 104-106.
- Sestito S., Ceravolo F., Grisolia M. et al. Profile of idursulfase for the treatment of Hunter syndrome. Research and Reports in Endocrine Disorders. 2015. 5: 79-90. <https://doi.org/10.2147/RRED.S64347>.
- Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York. 2001. McGraw-Hill; 3421-3452.
- Beck M., Wijburg F.A., Gal A. Clinical utility gene card for: mucopolysaccharidosis type II. Eur J Hum Genet. 2012. 20 (1): 1.
- Tuschl K., Gal A., Paschke E. et al. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. Pediatr Neurol. 2005. 32: 270-272.
- Pinto L.L., Vieira T.A., Giugliani R. et al. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. Orphanet J Rare Dis. 2010. 5: 14.
- Martin R., Beck M., Eng C. et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Pediatrics. 2008. 121: e377-e386.
- Wraith J.E., Beck M., Giugliani R. et al. Initial report from the Hunter outcome survey. Genet Med. 2008. 10: 508-516.
- Schwartz I.V., Ribeiro M.G., Mota J.G. et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. Acta Paediatr Suppl. 2007. 96 (455): 63-70.
- Wraith J.E., Scarpa M., Beck M. et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. Eur J Pediatr. 2008. 167: 267-277.
- Jones S.A., Almásy Z., Beck M. et al. HOS Investigators. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II – a historical review based on data from the Hunter outcome survey (HOS). J Inher Metab Dis. 2009. 32: 534-543.
- Al-Mashakbeh Y., Heissat N., Al-Shaibei A. et al. Congenital Diaphragmatic Hernia as a Presentation of Mucopolysaccharidosis in a 3-year-old child: A Case Report. Med J Islam Repub Iran. 2022 Oct 24. 36: 123. doi: 10.47176/mjiri.36.123.
- Gragnaniello V., Carraro S., Rubert L. et al. A new strategy of desensitization in mucopolysaccharidosis type II disease treated with idursulfase therapy: A case report and review of the literature. Molecular genetics and metabolism reports, 31, 100878. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr>.
- Burton B.K., Jegu V., Mikl J. et al. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). J Inher Metab Dis. Nov. 2017. 40 (6): 867-874. doi: 10.1007/s10545-017-0075-x.
- Muenzer J., Gucavas-Calikoglu M., McCandless S.E. et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab. Mar 2007. 90 (3): 329-37. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001.
- Muenzer J., Wraith J.E., Beck M. et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med. Aug. 2006. 8 (8): 465-73. doi: 10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb.
- Whiteman D.A., Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. Drug Des Devel Ther. Aug 23. 2017. 11: 2467-2480. doi: 10.2147/DDDT.S139601.
- Puckett Y., Mallorga-Hernández A., Montaña A.M. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in United States: challenges and opportunities. Orphanet J Rare Dis. May 29. 2021. 16 (1): 241. doi: 10.1186/s13023-021-01880-8.
- Nan H., Park C., Maeng S. Mucopolysaccharidoses I and II: Brief Review of Therapeutic Options and Supportive/Palliative Therapies. Biomed Res Int. Dec 4. 2020: 2408402. doi: 10.1155/2020/2408402.
- McBride K.L., Berry S.A., Braverman N. ACMG Therapeutics Committee. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a Delphi derived practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. Nov. 2020. 22 (11): 1735-1742. doi: 10.1038/s41436-020-0909-z.
- Ream M.A., Lam W.K.K., Grosse S.D. et al. Evidence and recommendation for mucopolysaccharidosis type II newborn screening in the United States. Genet Med. 2023 Feb. 25 (2): 100330. doi: 10.1016/j.gim.2022.10.012.
- Yee K.S., Alexanderian D., Feng Y. et al. Impact of the Timing of Enzyme Replacement Therapy Initiation and Cognitive Impairment Status on Outcomes for Patients with Mucopolysaccharidosis II (MPS II) in the United States: A Retrospective Chart Review. J Health Econ Outcomes Res. Aug 29. 2022. 9 (2): 67-76. doi: 10.36469/001c.36540.
- Araya K., Sakai N., Mohri I. et al. Localized donor cells in brain of a Hunter disease patient after cord blood stem cell transplantation. Mol Genet Metab. Nov. 2009. 98 (3): 255-63. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.05.006.
- Taylor M., Khan S., Stapleton M. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. Biol Blood Marrow Transplant. Jul. 2019. 25 (7): e226-e246. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012.
- Tanaka A., Okuyama T. et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. Mol Genet Metab. Nov. 2012. 107 (3): 513-20. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.004.
- Guffon N., Bertrand Y., Forest I. et al. Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. J Pediatr. May. 2019. 154 (5): 733-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.11.041.
- Pollard L.M., Jones J.R., Wood T.C. Molecular characterization of 355 mucopolysaccharidosis patients reveals 104 novel mutations. J Inher Metab Dis. Mar. 2013. 36 (2): 179-87. doi: 10.1007/s10545-012-9533-7.
- Stapleton M., Kubaski F., Mason R.W. et al. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). Expert Opin Orphan Drugs. 2017. 5 (4): 295-307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761.
- Grant N., Sohn Y.B., Ellinwood N.M. et al. Timing is everything: Clinical courses of Hunter syndrome associated with age at initiation of therapy in a sibling pair. Mol Genet Metab Rep. Feb 2. 2022. 30: 100845. doi: 10.1016/j.ymgmr.2022.100845.
- Tomita K., Okamoto S., Seto T. et al. Divergent developmental trajectories in two siblings with neuropathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) receiving conventional and novel enzyme replacement therapies: A case report. JIMD Rep. Jul 27. 2022. 62 (1): 9-14. doi: 10.1002/jimd.12239.
- Lampe C., Atherton A., Burton B.K. et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients under 1 year of age. JIMD Rep. 2014. 14: 99-113.
- Pano A., Barbier A.J., Bielefeld B. Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7,5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Orphanet J Rare Dis. 2015. 10: 50.
- Celik B., Tomatsu S.C., Tomatsu S. et al. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. Diagnostics (Basel). Feb 10. 2021. 11 (2): 273. doi: 10.3390/diagnostics11020273.

Підготувала Анна Сочнева

Матеріал створений за підтримки компанії «Такеда».

Містить рекламу.

© ТОВ «Такеда Україна». Всі права захищені.

«ТАКЕДА» та  є зареєстрованими торговельними марками компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited

VV-MEDMAT-100539



Рекомендації Американської академії педіатрії щодо профілактики та боротьби з грипом у дітей у сезон 2023-2024 рр.

Американська академія педіатрії (AAP) оновила рекомендації щодо контролю грипу серед дитячого населення під час сезону 2023-2024 рр. Згідно з оновленим керівництвом, для профілактики та лікування грипу в дітей необхідно проводити планову вакцинацію з 6-місячного віку, а також своєчасно застосовувати противірусні препарати за наявності показань. Особливу увагу приділяють вакцинації дітей груп високого ризику розвитку ускладнень, зокрема віком до 5 років, із хронічною патологією, імуноскомпрометованих. Для оптимального захисту частині дітей показане введення двох доз вакцин. Для етіотропного лікування і профілактики грипу рекомендовані противірусні препарати, зокрема озельтамівір як препарат першого ряду. Лікування має розпочинатися якомога раніше після маніфестації симптомів. Реалізація оновлених рекомендацій сприятиме зниженню тягара грипу серед дитячого населення.

Вступ

Під час сезонних епідемій грипу серед дитячого населення реєструють найвищі показники захворюваності з усіх вікових груп: у дітей віком до 5 років, а також з певними фоновими захворюваннями, схильними до грипу, зокрема з розвитком тяжких і летальних форм захворювання. Вищий ризик госпіталізації спостерігають серед дітей, які народилися недоношеними (<37 тиж гестації) або на ранніх термінах (37-38 тиж гестації). Діти шкільного віку також несуть значний тягар захворювання на грип і частіше потребують медичної допомоги порівняно зі здоровими дорослими. Крім того, діти відіграють ключову роль у поширенні вірусу грипу серед членів сім'ї та інших тісних контактів.

AAP з метою профілактики та лікування грипу в дітей рекомендує проведення планової вакцинації проти грипу і застосування противірусних препаратів. Проте рівень охоплення вакцинацією протягом епідсезону 2022-2023 рр. залишався недостатнім. За даними на 15 квітня 2023 р., проти грипу були вакциновані лише 55,1% дітей віком від 6 міс до 17 років. Хоча загалом ці показники відповідають рівням охоплення вакцинацією під час сезону 2021-2022 рр., проте на 7,1% менші порівняно з аналогічним періодом 2020 р. (початок пандемії, спричиненої SARS-CoV-2).

Основні нововведення оновленого керівництва

- Оновлено склад вакцин проти грипу (табл. 1). Для майбутнього сезону визначено новий штам вакцини проти грипу А (H1N1) pdm09. Компоненти проти грипу А (H3N2), Yamagata та Victoria ліній грипу В залишилися попередніми.
- Уточнено рекомендації щодо вакцинації проти грипу осіб з ослабленим імунітетом.
- Приділено особливу увагу рекомендаціям стосовно поліпшення доступності вакцин проти грипу.
- Висвітлено показання до тестування на грип, у тому числі з можливістю тестування вдома.

Групи високого ризику

Діти віком до 5 років, зокрема віком до 2 років, а також із певними фоновими захворюваннями мають підвищений ризик госпіталізації та ускладнень, асоційованих із грипом. Незважаючи на те, що вакцинація проти грипу рекомендована всім дітям

починаючи з 6-місячного віку, особливо важливо забезпечити щорічну вакцинацію дітей груп високого ризику і вразливих із медичної точки зору, а також їх близьких контактів у родині та осіб, які здійснюють догляд за ними. Крім того, необхідно докласти додаткових зусиль для подолання існуючих бар'єрів вакцинації і зниження частоти несприятливих наслідків грипу у відповідних осіб.

Групи високого ризику ускладнень грипу:

- діти віком до 5 років (особливо до 2 років);
- недоношені діти;
- мешканці закладів догляду за хронічно хворими або центрів медсестринського догляду;
- особи з хронічними хворобами легень (бронхіальною астмою, муковісцидозом, бронхолегеневою дисплазією, діти на штучній вентиляції легень, із трахеостомою);
- пацієнти з гемодинамічно значущими серцево-судинними захворюваннями (за винятком ізольованої артеріальної гіпертензії);
- особи з хронічними хворобами нирок, у тому числі на термінальній стадії та гемодіалізі;
- пацієнти з хронічними захворюваннями печінки і цирозом печінки;
- особи з хворобами системи крові (серпоподібноклітинною анемією та іншими гемоглобінопатіями);
- люди з цукровим діабетом;
- пацієнти з ураженням нервової системи (дитячим церебральним паралічем, епілепсією, інсульт, порушеннями розумового і фізичного розвитку, м'язовою дистрофією, ушкодженням спинного мозку);
- особи з вираженим ожирінням (ІМТ >40 для дорослих);
- пацієнти зі зниженим імунітетом;
- особи, які приймають препарати ацетилсалicyлової кислоти;
- вагітні й породіллі (протягом 2 тиж після пологів).

Рекомендації щодо вакцинації проти грипу

- AAP протягом епідемічного сезону 2023-2024 рр. рекомендує вакцинувати проти грипу всіх осіб, починаючи з віку 6 міс, у тому числі дітей і дорослих.
- AAP рекомендує будь-яку ліцензовану противірусну вакцину, що відповідає віку і стану

здоров'я, і не надає переваги жодному конкретному препарату, у тому числі інактивованим і живим атенуйованим вакцинам. Для осіб старше 18 років додатково рекомендована рекомбінантна вакцина проти грипу.

- Живу атенуйовану вакцину не слід застосовувати в осіб з імунодефіцитом і певними хронічними захворюваннями.
- Рекомендована кількість доз вакцини проти грипу для дітей у сезоні 2023-2024 рр. залишається незмінною і залежить від віку дитини та історії попередніх щеплень (рис.).
- Слід вводити загальну кількість повних доз, що відповідають віку. Якщо дитина випадково отримала дозу вакцини для старшої вікової групи, її вважають дійсною.
- Якщо дитині рекомендовано 2 дози вакцини за сезон, вони можуть складатися з комбінації інактивованої і живої атенуйованої вакцин, залежно від віку і стану здоров'я.
- Вакцинацію слід розпочинати якомога раніше, особливо тим, кому показані 2 дози. Оптимально вакцинуватися до кінця жовтня.
- Інактивовану вакцину можна вводити одночасно з іншими інактивованими або живими вакцинами. Між введенням живої атенуйованої та інших живих вакцин має пройти щонайменше 4 тиж.
- Дітям зі злоякісними новоутвореннями вакцинацію слід проводити між циклами цитотоксичної хіміотерапії, якщо це клінічно можливо.
- Дітям після анти-В-клітинної терапії вакцинацію відкладають до відновлення В-клітин. Контактним особам рекомендована щорічна вакцинація проти грипу.
- Реципієнтам трансплантатів інактивовану вакцину можна призначати через 3-6 міс після трансплантації, залежно від її типу.

Таблиця 1. Склад чотиривалентної вакцини проти грипу для сезону 2023-2024 рр.

Специфічний штам	
Грип А	
H1N1	A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09-подібний вірус (на основі курячих ембріонів) ^a
	A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09-подібний вірус (на основі культури клітин або рекомбінантний) ^a
H3N2	A/Darwin/9/2021 (H3N2)-подібний вірус (на основі курячих ембріонів) ^b
	A/Darwin/6/2021 (H3N2)-подібний вірус (на основі культури клітин або рекомбінантний) ^b
Грип В	
Victoria	B/Austria/1359417/2021-подібний вірус (лінія В/Victoria) ^b
Yamagata	B/Phuket/3073/2013-подібний вірус (лінія В/Yamagata) ^b

Примітка: ^a Новинка цього сезону. ^b Залишився незмінним у цьому сезоні.

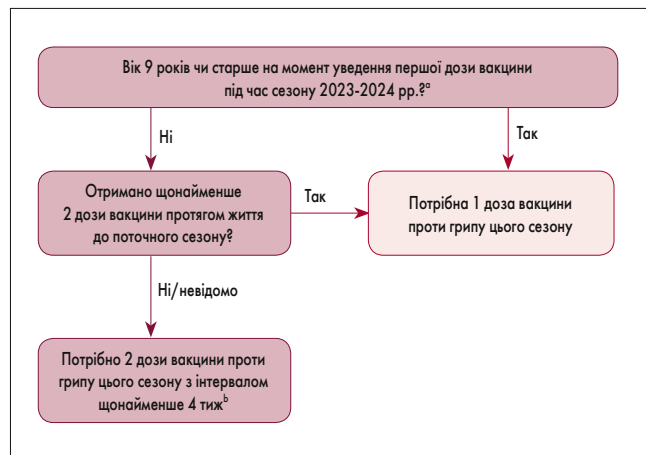


Рис. Кількість доз вакцини проти сезонного грипу 2023-2024 рр., рекомендованих дітям на основі віку та попередньої історії щеплень

^a Вік дитини має становити щонайменше 6 міс. ^b Друга доза все ще необхідна дітям, яким виповнюється 9 років між першою і другою дозою.

- Вагітні можуть отримувати інактивовану вакцину на будь-якому терміні вагітності. Тим, хто не вакцинувався під час вагітності, рекомендована вакцинація перед випискою з пологового будинку.
- Медпрацівникам, які контактують з вагітними, слід рекомендувати щорічну вакцинацію проти грипу.
- Жінкам у післяпологовому періоді, які не були вакциновані, вакцинацію пропонують перед випискою з лікарні.
- Особам, які подорожують до тропічних країн у період з квітня по вересень, рекомендована вакцинація проти грипу за 2 тиж до від'їзду.
- Вакцинація проти грипу необхідна всім дітям, зокрема віком до 5 років та з груп ризику щодо ускладнень грипу. Для популяризації вакцинації важливо залучати представників місцевих громад.

- Збільшення точок вакцинації, зокрема в школах та аптеках, може підвищити рівень охоплення, однак пріоритетною залишається вакцинація дітей раннього віку вдома разом з іншими необхідними медичними послугами.
- Клініцисти можуть пропонувати вакцинацію проти грипу членам родин пацієнтів і контактним особам.
- Необхідно подолати нерівність у доступності вакцини для пацієнтів державного і приватного секторів.
- Рекомендовано оновити системи оплати та компенсації вартості вакцин для забезпечення належної винагороди медичних працівників, а також мінімізації фінансових бар'єрів для пацієнтів.
- ААР підтримує обов'язкову вакцинацію медичного персоналу як ефективну стратегію профілактики нозокоміального поширення грипу.

Ключові аспекти лікування грипу

Противірусні препарати для лікування і профілактики грипу у дітей наведено в табл. 2. Основні положення:

- противірусні засоби є важливим доповненням у боротьбі з грипом, проте не замінюють вакцинацію. Медичні працівники мають своєчасно виявляти пацієнтів із підозрою на грип задля негайного початку противірусної терапії за наявності показань і за згодою опікунів, що дасть змогу знизити захворюваність і смертність;
- озельтамівір є препаратом вибору для лікування грипу А і В у дітей з огляду на накопичений досвід застосування, доступність і зручність використання;
- найкращих результатів можна досягти у разі початку лікування протягом 48 год від появи симптомів, проте у певних випадках противірусну терапію варто розглядати й пізніше;

- противірусне лікування має бути розпочато якомога раніше для госпіталізованих пацієнтів, у разі важкого чи прогресуючого перебігу, а також дітей групи високого ризику ускладнень грипу;
- необхідно розробити системи оперативного доступу пацієнтів до противірусної терапії;
- амбулаторне лікування може розглядатися для дітей без чинників ризику за умови своєчасного звернення, а також для контактних осіб немовлят і дітей групи високого ризику після консультації з батьками;
- призначення противірусних препаратів має ґрунтуватися на симптомах, характерних для грипу, та епіданамнезі, при цьому позитивний тест на грип не є обов'язковим.

Отже, оновлені рекомендації ААР наголошують на важливості своєчасної вакцинації та раціонального застосування етіотропної терапії для запобігання захворюванню на грип дитячого населення і зменшення тяжких наслідків цієї інфекції.

Рекомендації з хіміопрфілактики грипу

- Озельтамівір є препаратом вибору для противірусної хіміопрфілактики грипу типів А і В.
- Постконтактна хіміопрфілактика має розпочинатися, за можливості, не пізніше 48 год після контакту.
- Противірусна хіміопрфілактика рекомендована після відомого чи підозрюваного контакту з грипом у таких випадках:
 - діти групи високого ризику ускладнень грипу, яким протипоказана вакцинація або які не отримали щеплення поточного сезону;
 - діти групи високого ризику, вакциновані протягом останніх 2 тиж;
 - діти групи високого ризику, в яких вакцина може бути неефективною через імуносупресію;
 - діти групи високого ризику в разі невідповідності циркулюючих штамів вірусу і вакцинних штамів;
 - контактні особи дітей групи високого ризику за наявності вищезазначеної невідповідності штамів;
 - невакциновані контактні особи дітей віком до 2 років або групи високого ризику ускладнень;
 - контакти групи високого ризику ускладнень, незалежно від вакцинального статусу;
 - невакцинований персонал і діти у закритих закладах для догляду за дітьми групи високого ризику ускладнень грипу.

Таким чином, вакцинація і раціональне застосування противірусних препаратів залишаються ключовими стратегіями боротьби з грипом серед дитячого населення. Згідно з оновленими рекомендаціями ААР на сезон 2023-2024 рр., плану щорічну вакцинацію проти грипу слід проводити всім дітям починаючи з 6-місячного віку, а також особам з їхнього оточення. Особливої уваги потребує вакцинація дітей груп високого ризику розвитку ускладнень грипу, зокрема віком до 5 років, із хронічними захворюваннями, імунокомпрометованих тощо. Для оптимального захисту частині дітей показано введення 2 доз вакцини з інтервалом щонайменше 4 тиж.

Отже, своєчасна діагностика, вакцинація та лікування грипу, з акцентом на групи високого ризику, дасть змогу значно зменшити тягар цієї інфекції серед дитячого населення.

Реферативний огляд:

COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES (2023)
Recommendations for Prevention and Control
of Influenza in Children, 2023-2024. Pediatrics.
2023 Oct 1; 152 (4): e2023063773.
doi: 10.1542/peds.2023-063773.

Підготувала **Анна Хиць**



Препарат	Лікування		Хіміопрфілактика		Поширені побічні явища	
	Дозування	Тривалість	Дозування	Тривалість		
Озельтамівір					Нудота, блювання, головний біль, шкірні реакції, діарея (діти віком до 1 року)	
Дорослі	75 мг 2 рази/добу	5 днів	75 мг 1 раз/добу	7 днів		
Діти						
≥12 міс						
≥15 кг	30 мг 2 рази/добу	5 днів	30 мг 1 раз/добу	7 днів		
>15-23 кг	45 мг 2 рази/добу	5 днів	45 мг 1 раз/добу	7 днів		
>23-40 кг	60 мг 2 рази/добу	5 днів	60 мг 1 раз/добу	7 днів		
>40 кг	75 мг 2 рази/добу	5 днів	75 мг 1 раз/добу	7 днів		
Немовлята 9-11 міс	3,5 мг/кг на одну дозу 2 рази/добу	5 днів	3-8 міс: 3,0 мг/кг на одну дозу 1 раз/добу	7 днів		
Недоношені діти						
0-8 міс	3,0 мг/кг на одну дозу 2 рази/добу	5 днів	3-8 міс: 3,0 мг/кг на одну дозу 1 раз/добу	7 днів		
<38 тиж ГВ	1,0 мг/кг на одну дозу 2 рази/добу	5 днів	3-8 міс: 3,0 мг/кг на одну дозу 1 раз/добу	7 днів		
38-40 тиж ГВ	1,5 мг/кг на одну дозу 2 рази/добу	5 днів	3-8 міс: 3,0 мг/кг на одну дозу 1 раз/добу	7 днів		
>40 тиж ГВ	3,0 мг/кг на одну дозу 2 рази/добу	5 днів	3-8 міс: 3,0 мг/кг на одну дозу 1 раз/добу	7 днів		

Примітка: ГВ – гестаційний вік.

Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

ЗУПИНЯТИСЬ НЕМАЄ ПРИЧИН!

БАКТЕРІЇ

ВІРУСИ

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ
- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

ГРИБКИ



БЕТАДИН Супозиторії вагінальні

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бетадин. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. Основні фізико-хімічні властивості: розчин темно-коричневого кольору із запахом йоду. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Зберігається при кімнатній температурі. Показання. Дезінфекція рук та антисептична обробка слизових оболонок. Антисептична обробка ран та опіків. Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бетадин. Лікарська форма. Мазь. Показання. Профілактика інфекцій при дрібних порізах та саднах, невеликих опіках і незначних хірургічних процедурах. Лікування грибкових та бактеріальних інфекцій шкіри, а також інфекцій пролежнів і трофічних виразок. Протипоказання: підвищена чутливість до йоду, або підозра на неї, вузловий колоїдний зоб, ендемічний зоб, тиреоїдит Хашимото, ниркова недостатність та інші. Побічні реакції: Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Р.П. № UA/6807/01/01 від 9.08.2017.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Р.П. № UA/6807/02/01. Виробник. ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Код АТХ G01A X11. Склад: діюча речовина: повідон-йод; 1 вагінальний супозиторій містить 200 мг повідон-йоду (відповідає 18-24 мг активного йоду); допоміжні речовини: макрогол 1000. Показання. Гострі та хронічні вагінальні інфекції (кольпіт): змішані інфекції; неспецифічні інфекції (бактеріальний вагіноз, спричинений Gardnerella vaginalis); грибкові інфекції (Candida albicans); вагінальні інфекції внаслідок лікування антибіотиками та стероїдними препаратами; трихомоніаз (при необхідності слід проводити комбіноване системне лікування). Передопераційна профілактика при хірургічних операціях у піхві або діагностичних процедурах. Протипоказання: підвищена чутливість до йоду, або підозра на неї, вузловий колоїдний зоб, ендемічний зоб, тиреоїдит Хашимото, ниркова недостатність та інші. Побічні реакції: місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання та інші. Умови відпуску. Без рецепта.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



Повідон-йод: ефективна стратегія вирішення проблем антисептики в практиці педіатра

При обробці ран антисептиками слід враховувати потенційні проблеми, зокрема антимікробний спектр та ефективність за реальних умов, стійкість патогенів і перехресну резистентність до антимікробних препаратів, вплив на загоєння ран, переносимість і побічні ефекти. У порівнянні з іншими поширеними антисептиками повідон-йод демонструє значну кількість переваг, що дозволяє широко застосовувати його у педіатричній практиці для профілактики й лікування інфекції ран.

Антисептики і місцеві антибактеріальні засоби: проблема антибіотикорезистентності та біоплівки

Застосування місцевих протимікробних препаратів суттєво сприяє процесу загоєння ран шляхом профілактики й лікування ранових інфекцій [1]. Антисептики мають широкий спектр дії проти бактерій, актинобактерій, грибків і вірусів, тому вони добре підходять для лікування ран і профілактики ранової інфекції [2]. Їхня висока ефективність як проти планктонних бактеріальних спільнот, так і проти стійких «сидячих» форм є особливо бажаною, оскільки загоєння ран часто сповільнюється через утворення біоплівок, які, за даними різних авторів, на 5-35% сформовані бактеріями, толерантними до лікування антибіотиками [3]. Однак використання антисептиків може спричинити багато проблем, включаючи проблеми з переносимістю, інактивцією органічними речовинами та появою антимікробної/перехресної резистентності [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), резистентність до антимікробних препаратів є пріоритетом глобальних дій у сфері охорони здоров'я та однією з найбільших загроз для безпеки популяції [4]. Встановлено, що поширеність резистентності до місцевих антибіотиків зростає через неправильне та надмірне використання цих засобів, зокрема мупіроцину і фузидової кислоти [5]. Головним занепокоєнням у зв'язку зі зростанням поширеності антибіотикорезистентності є поява мультирезистентних нозокоміальних інфекцій. Патогени ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.) є основною причиною внутрішньолікарняних інфекцій в усьому світі [6]. Антисептики як альтернатива місцевому лікуванню ран зазвичай є мікробіцидними і мають ширший спектр антимікробної дії, ніж антибіотики. Крім того, у порівнянні з більшістю антибіотиків антисептики зменшують ймовірність виникнення резистентності через їх численні механізми дії, спрямовані на різні аспекти клітинної біології мікробів [7]. Тому застосування місцевих антибіотиків слід уникати, якщо є відповідні антисептики [8].

Ідеальний антисептик: який він?

Правильний вибір засобу для антисептичної обробки шкіри і слизових перед хірургічними втручаннями, біопсією, ін'єкціями, пункціями, заборою крові, катетеризацією та іншими маніпуляціями визначає успіх у боротьбі з рановою інфекцією. Ідеальний антисептик повинен мати наступні властивості [9]:

- антимікробну активність проти широкого спектру мікроорганізмів, включаючи патогени в біоплівках [7, 10];
- обмежену інактивацию органічними сполуками [11];
- добру проникність, у тому числі в некротичні тканини і струп, із мінімальною системною абсорбцією [12];
- відсутність ризику набутої стійкості мікробів [10];
- хорошу місцеву та системну переносимість [13];
- підтримувальний ефект шляхом супресії надмірного запалення [10];
- полегшення загоєння ран (бажані косметичні та функціональні результати) [12];
- економічні переваги щодо вартості засобу і легкості застосування.

На сучасному фармацевтичному ринку є лише декілька груп антисептиків, придатних для профілактики й лікування ранових інфекцій. Вищеперахованим критеріям ідеального антисептика найбільше відповідають йодофори з полівінілпіролідом (PVP) або повідон-йод (PVP-I).

Повідон-йод: еталонний антисептик із широким спектром дії

R. Barreto та співавт. (2020) розглянули ключові проблеми в антисептиці та порівняли властивості PVP-I з іншими широковикористовуваними антисептиками [14]. Так, серед ключових переваг PVP-I автори виділяють:

- широкий спектр дії проти грампозитивних, грамнегативних бактерій, грибів і вірусів [11];
- ефективність проти всіх збудників ESKAPE [15]. Різниця в спектрі дії антисептиків може бути пов'язана з різними механізмами їхньої дії. У той час як хлоргексидин глюконат (ХГГ), полігексанід та октенідин діють переважно шляхом руйнування клітинної стінки і плазматичної мембрани, PVP-I має кілька доведених механізмів дії [16, 17]. Так, він взаємодіє з певними ферментами, включаючи віруси, такі як гемоглобін, нейрамінідаза і сіалідаза [18]. Інгібування ферментів може бути одним із прикладів того, чому PVP-I ефективний проти широкого спектру вірусів (з/без оболонки), а також бактерій. Натомість ХГГ і полігексанід мають обмежену ефективність проти вірусів без оболонки;
- максимальна ефективність в органічних речовинах (найкоротший час досягнення ефективності проти *S. aureus*, *E. faecium* і *P. aeruginosa* у присутності крові) [19]. На відміну

від ХГГ, полігексаніду та октенідину, які є менш ефективними, ніж PVP-I, у присутності органічних речовин;

- висока ефективність у знищенні біоплівок, включаючи *MRSA*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *C. albicans* [20];
- відсутність антимікробної/перехресної резистентності [21, 18]. На відміну від PVP-I, стійкість до ХГГ спостерігається у *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter baumannii* та *Mycobacterium abscessus* [22]. Крім того, була встановлена знижена чутливість полігексаніду до *MRSA* і пов'язана із цим перехресна резистентність до даптоміцину [23];
- сприяє активному загоєнню ран завдяки посиленню експресії TGF- β , неоваскуляризації та реепітелізації [24];
- високий профіль безпеки і низький ризик алергічних реакцій [25].

Антимікробний і протизапальний механізм дії йодофорів

Клінічна ефективність йодофорів, зокрема PVP-I, у процесі загоєння ран була у фокусі вчених упродовж багатьох десятиліть [26, 27].

Йод, який чинить сильну бактерицидну дію, утворює комплекс із синтетичним полімером-носієм повідон, який сам по собі не має мікробіцидної активності. У водному середовищі вільний йод вивільняється із повідон-йодного комплексу, і встановлюється рівновага, при цьому зі зростанням бактерицидної активності збільшується концентрація йоду, що вивільняється з повідон-йодного резервуару [28].

Відповідно до дефініції Глобальних рекомендацій ВООЗ щодо запобігання інфікуванню місця хірургічного втручання, лікарські засоби, які містять йод у комплексі з солюбілізуючим агентом, таким як поверхнево-активна речовина або повідон (утворюючи PVP-I), відносяться до йодофорів [29].

PVP-I є основним антисептиком, який успішно використовується для лікування ран і шкірних інфекцій з моменту його створення в 1955 р. PVP-I входить до переліку есенціальних, тобто найбільш ефективних, безпечних та економічно ефективних лікарських засобів, визначених ВООЗ [30].

Висновки досліджень *in vitro* свідчать про те, що йод чинить не тільки антибактеріальну дію, але й протидіє запаленню, спричиненому як патогенами, так і реакцією господаря [31]. Ці протизапальні ефекти є багатофакторними (табл.) [10, 32] і клінічно значущими [22].

Таблиця. Механізми реалізації протизапальних властивостей PVP-I

Параметри хазяїна	Параметри патогена
Модуляція окисно-відновного потенціалу (активність поглинання антиоксидантів/вільних радикалів)	Інгібування продукції та вивільнення бактеріальних екзотоксинів, таких як α -гемолізін, фосфоліпаза С і ліпаза
Інгібуюча дія на людські запальні ефektorні клітини та медіатори запалення, такі як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) і β -галактозидаза	Пригнічення бактеріальних ферментів, зокрема еластази та β -глюкуронідази
Зниження активності плазміну	
Пригнічення продукції металопротеїназ	
Посилення сигналів загоєння від прозапальних цитокінів шляхом активації моноцитів, Т-лімфоцитів і макрофагів	

Клінічно доведена ефективність у поєднанні із високим профілем безпеки: повідон-йод *in vitro* та *in vivo*

При порівнянні ефективності PVP-I і ХГГ проти *MRSA in vitro* було виявлено, що йодний антисептик інгібував усі 33 протестовані штами, натомість ХГГ був дієвим лише проти трьох досліджуваних штамів [33]. Т. Kunisada та співавт. (1997) оцінювали *in vitro* ефективність чотирьох антисептиків проти біоплівок, присутніх на тефлонових ціпах. Результати дослідження продемонстрували, що 10%-ий розчин PVP-I сприяв значному зниженню кількості життєздатних клітин після 10-хвилинної експозиції. Натомість застосування інших антисептиків (одним з яких був ХГГ) не призвело до зниження кількості бактерій навіть після 60-хвилинної експозиції [34]. Крім того, застосування ХГГ було асоційовано з розвитком антисептичної резистентності [35].

Щодо застосування PVP-I у сучасній педіатричній практиці, наразі в літературі існує достатня кількість даних, які підтверджують клінічну ефективність і гарний профіль безпеки PVP-I.

При відновленні лікування під час та після пандемії COVID-19 дитячі отоларингологи стикнулися із серйозними проблемами. Більшість амбулаторних маніпуляцій із загальною кількістю 1,5 млн, які щорічно проводять дітям, стосуються слизової верхніх дихальних шляхів [36]. Оскільки вірусне

навантаження SARS-CoV-2 в інфікованих пацієнтів є найвищим у носі та глотці, існує підвищений ризик передачі захворювання медичному персоналу. Необхідність пошуку практичних підходів до зниження цих ризиків сприяла виникненню жвавого інтересу медичної спільноти до користі застосування PVP-I на слизових носа, рота і глотки. Розчини йоду використовуються понад 150 років як антисептики, а молекулярний йод у комплексі з неповерхнево-активним носієм полівінілпіролідом є найпоширенішим йодофором, який використовується на шкірі та слизових [37]. Швидкий антимікробний ефект PVP-I може виникати при низьких концентраціях шляхом атакуювання поверхневих білків вірусів із оболонкою та дестабілізації мембранних жирних кислот за допомогою реакції з ненасиченими вуглецевими зв'язками. Зв'язування йоду з ліпідним компонентом вірусів з оболонкою, до яких належить зокрема SARS-CoV-2, підвищує чутливість до антисептика. Доведено, що PVP-I інактивує вірус *in vitro*, а концентрації 0,23-1% PVP-I знижують інфекційність SARS-CoV нижче рівня, який можна виявити протягом 2 хвилин [38]. 0,23%-ий розчин PVP-I для полоскання рота швидко інактивував SARS-CoV і MERS-CoV після 15 с впливу [39]. Через 30 с було виявлено $\geq 99,99\%$ віруліцидної активності проти SARS-CoV-2 для 1%-го розчину PVP-I для полоскання рота та 0,45%-го спрею для горла [40].

Нещодавно отримані дані *in vivo* у педіатричній популяції показали, що середня кількість пропусків школи через застуду та грип була значно нижчою серед дітей, яких заохочували використовувати рідину для полоскання рота з PVP-I протягом 3 місяців. PVP-I знищив усі досліджувані штами після 30 с експозиції *in vitro*. Середня швидкість зниження кількості бактерій відразу після полоскання горла становила 99,4% для PVP-I порівняно із 59,7% для ХГГ. Крім того, діти відзначили прийнятний смак і запах рідини PVP-I, що додатково підвищує комплайнс [41].

N. Majidpour та співавт. (2013) вивчали вплив ХГГ і PVP-I на зменшення кількості шкірної бактеріальної флори серед госпіталізованих новонароджених. Оскільки шкіра є потенційним місцем для інвазії патогенів і причиною неонатальних інфекцій, будь-яка інвазивна процедура вимагає попереднього нанесення на шкіру антисептичного розчину з метою видалення мікроорганізмів і профілактики бактеріального сепсису. За висновками авторів, ефект 10%-го PVP-I був значно сильнішим порівняно з ефектом від 2%-ого ХГГ (94,9% мікробних культур були знищені після дезінфекції PVP-I) [42]. Bekibele та співавт. (2010) вивчали вплив 5%-го PVP-I на елімінацію бактерій у ділянці верхньої повіки. Результати показали, що середня кількість мікроорганізмів на поверхні повіки значно знизилася (на 82,6%) після обробки йодним антисептиком ($p=0,001$) [43]. Інше дослідження, проведене Garland та співавт. (2009), що мало на меті порівняти ефективність 2%-го ХГГ і 10%-го PVP-I, виявило статистично більш високий рівень колонізації бактерій на кінчику катетерів у групі ХГГ порівняно з групою PVP-I [44].

K. Anderson та співавт. (2020) висунули гіпотезу про те, що застосування місцевого антисептика PVP-I у дітей із перфораним апендицитом може бути корисним щодо зменшення післяопераційного внутрішньочеревного абсцесу (ВЧА). Згідно з результатами байєсівського аналізу, ймовірність зменшення післяопераційного ВЧА при зрошенні шкіри PVP-I становить 89%. Крім того, застосування PVP-I достовірно знижує загальну 30-денну тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі, кількість звернень до відділення невідкладної допомоги і частоту повторної госпіталізації [45].

Повідомлення про несприятливі системні ефекти після короткочасного застосування PVP-I є рідкісними [46]. Справжній алергічний контактний дерматит після використання 1%-го розчину PVP-I був зареєстрований лише в 0,4% випадків [47]. У великому багатоцентровому рандомізованому дослідженні N. Lindert та співавт. (2004) у жодного з 370 новонароджених, яким обробляли шкіру 10%-им PVP-I 1 раз на 2 тижні перед розміщенням катетера, не було виявлено жодних шкірних та алергічних реакцій [48]. При утворенні комплексу із PVP йод значною мірою втрачає місцеву подразнювальну дію, що притаманна спиртовим розчинам йоду, і тому добре переноситься шкірою, слизовими та ураженими поверхнями.

Брендовим препаратом повідон-йоду на українському ринку є Бетадин® компанії «Epic». В епоху зростання стійкості бактерій до антисептиків та антибіотиків ключовою відмінністю PVP-I є відсутність антибактеріальної/перехресної резистентності. Ця властивість робить Бетадин® особливо цінним для застосування у педіатричних пацієнтів, адже дозволяє уникнути проблем резистентності, що є вкрай важливим для дітей з незрілою імунною системою. Крім того, препарат має гарний профіль безпеки і переносимості, завдяки чому може бути рекомендований до застосування як у педіатричній, так і у хірургічній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Дарина Чернікова

Діагностика та лікування алергічного риніту в дітей-астматиків

Алергічний риніт (АР) є поширеним запальним захворюванням верхніх дихальних шляхів (ВДШ), особливо серед педіатричних пацієнтів. Ця патологія може знижувати якість життя, погіршувати сон та щоденну продуктивність. Метою наведеного огляду є надання оновленої інформації щодо епідеміології АР та його діагностики, з урахуванням зв'язку з бронхіальною астмою (БА). Справді, розглядаючи педіатричних пацієнтів із БА, АР, мабуть, є найважливішим чинником ризику та позабронхіальним показником контролю БА. Враховуючи ці дані, завжди слід розглядати проведення алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ), яка надає унікальну можливість специфічно впливати на імунологічне підґрунтя АР, що поліпшує контроль як АР, так і БА, а також запобігає розвитку атопічного маршу. У першу чергу в усіх дітей з АР кожен лікар має оцінювати можливість проведення АСІТ, особливо у випадку його поєднання з БА.

Алергічний риніт: нетривіальна проблема

Для риніту характерні такі типові назальні симптоми, як закладеність/обструкція носа, ринорея, чхання і свербіж. Ці симптоми є проявами запалення та або/дисфункції слизової оболонки носової порожнини [1]. Загалом виділяють 3 підгрупи (фенотипи) риніту: АР, інфекційний риніт і неалергічний (неінфекційний) риніт. В окремих пацієнтів певні фенотипи можуть перехресуватися, поєднуватися та динамічно змінюватися з часом [1, 2].

АР клінічно відображає ІgЕ-опосередковану реакцію на алергени, яка спочатку виникає на слизовій оболонці носової порожнини [3, 4]. Відповідно до рекомендацій ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Алергічний риніт та його вплив на астму), за тривалістю АР можна поділити на інтермітуючий чи персистуючий, а за тяжкістю симптомів – на легкий, середньої тяжкості та тяжкий.

До тригерів навколишнього середовища, які можуть спричинити АР, належить білок пилюк, кліщів домашнього пилю, фекалій комах, шерсті тварин та цвілі, які містяться в повітрі [5]. Клінічні прояви захворювання є результатом складного біохімічного каскаду та біохімічних подій. Після потрапляння до дихальних шляхів алергени спочатку обробляються антигенпрезентуючими клітинами слизової оболонки та передаються CD4+T-лімфоцитам. Останні виробляють так звані Т2-цитокіни (наприклад, інтерлейкін-3 (ІЛ-3), -4, -5, -13, гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор), які активують диференціацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини, а потім – продукцію антигенспецифічного ІgЕ, який зв'язується з Іg-рецепторами на поверхні опасистих клітин і базофілів. Після повторного контакту з алергеном чужорідні пептиди розпізнають специфічні ІgЕ, які зв'язують опасисті клітини та базофіли.

Наступний етап полягає у з'єднанні молекул ІgЕ та активації внутрішньоклітинного сигнального каскаду. Це призводить до дегрануляції біоактивних медіаторів (наприклад, гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів, фактора активації тромбоцитів) [2, 6]. Уповільнене чи персистуюче запалення носа підтримується вивільненням хемокінів та інших хемоатрактантів, які призводять до міграції Th2-клітин, активованих еозинофілів та опасистих клітин до назального епітелію, де вони вивільняють додаткові медіатори, які підтримують алергічне запалення [7]. Комплексний імунологічний фон підтримує системне запалення, яке лежить в основі АР. Це пояснює роль АР як основного чинника ризику виникнення БА.

Поширеність АР у світі становить 10-30% [8], хворіють близько 400 млн осіб [9]. АР є дуже частою патологією, яка значно впливає на якість життя та працездатність пацієнтів. АР також є чинником виникнення інших патологій дихальної системи в дорослих (особливо БА) та зумовлює труднощі в навчанні, погану поведінку і психологічні розлади у дітей [10]. У таких пацієнтів поширені супутні респіраторні захворювання, що пов'язано зі спільним імунологічним патогенезом, фізичним і біологічним зв'язком між ВДШ та нижніми дихальними шляхами (НДШ), що узагальнено в концепцію спільних захворювань дихальних шляхів [11].

Як у дітей, так і в дорослих часто зустрічаються розлади сну. Закладеність носа є дуже частим неприємним симптомом риніту, який вважають головною причиною порушення сну. Ступінь розладів сну прямо пов'язаний із тяжкістю захворювання [12, 13]. Назальна обструкція зазвичай спричиняє деяке збудження, фрагментацію сну та виступає незалежним чинником ризику виникнення обструктивного апное під час сну (ОАПС) [14]. Систематичний огляд статей за останні 25 років виявив статистично значимий зв'язок між АР у дітей і порушенням дихання під час сну, у тому числі хропінням та ОАПС [15]. Також розлади сну є детермінантами погіршення якості життя пацієнтів (QoL) із ринітом [10, 16].

В осіб з АР часто виникають депресивні розлади. Відповідно до нещодавнього огляду, який охопив 14 досліджень та 19,36±1,1 млн учасників, зв'язок між АР та депресією визначався з 1,54 ВШ (відношення шансів; 95% ДІ 1,24 до 1,90; p<0,05) [17]. Поряд із психологічними розладами, пов'язаними зі впливом АР на якість життя, у пацієнтів з алергією появи депресії можуть сприяти інші механізми, зокрема психопатологія може бути одним із проявів нейрозапалення, що зумовлено системним поширенням запальних цитокінів у таких пацієнтів [17, 18].

Крім того, складність АР та його зв'язок із супутніми захворюваннями зумовлює певний економічний тягар. Витрати, пов'язані з АР, можна розподілити на 2 категорії: прямі витрати, зумовлені економічними ресурсами, які витрачаються на лікування та проведення АСІТ [1, 10]; непрямі, «приховані» витрати через пропущені робочі дні та зменшення продуктивності, а також витрати, пов'язані з лікуванням таких супутніх патологій, як синусити чи БА [19].

Поширеність АР у дітей-астматиків

АР є поширеним серед педіатричних пацієнтів у всьому світі, його частота коливається від 0,8 до 14,9% у віці 6-7 років і від 1,4 до 39,7% у віці 13-14 років [19]. Згідно з даними ІІ фази дослідження ISAAC, поширеність АР зростає з 8,5% у дітей віком 6-7 років до 14,6% у дітей 13-14 років. Особливо це спостерігали в країнах із низьким і середнім рівнем доходів, тоді як зміни в країнах Західної Європи були мінімальними [20]. У 80% випадків симптоми АР виникають у віці до 20 років, причому 40% цих випадків дебютують у віці до 6 років [21].

АР часто асоційований із такими атопічними захворюваннями, як БА, алергічний кон'юнктивіт та екзема. Зокрема, більшість пацієнтів із БА мають супутній АР, а близько третини пацієнтів з АР мають БА [22]. Так, дані епідеміологічних досліджень свідчать, що майже у 30% пацієнтів із АР протягом життя виникає БА та майже у 80% осіб з персистуючою БА є супутній АР [24]. Варто зазначити, що зв'язок між цими захворюваннями залишався стійким протягом років, незважаючи на зміни в загальній поширеності [25].

Загалом, із віком захворюваність на АР в осіб з БА зростає. Нещодавно отримані дані показали, що в підлітків із БА частота супутнього АР вища (p=0,02; ВШ=2,07), ніж у дітей молодшого віку [26]. Узгоджуючись із цим, розширені проспективні дані подальшого нагляду з дослідження MAS показали, що у віці 20 років БА частіше виникає разом з АР, ніж окремо [27]. Враховуючи профіль сенсibilізації пацієнта (незважаючи на раніше опубліковані дані частішої асоціації АР із БА, ніж неалергічного риніту й БА [28]), нещодавнє дослідження MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy), яке охопило дані 12 когортних європейських груп, показало, що риніт співіснує з БА частіше, ніж очікували (незалежно від наявності ІgЕ-сенсibilізації). Це свідчить, що в основі цих захворювань лежать механізми, що відрізняються від атопічної сенсibilізації [29].

Існують дані щодо впливу АР на БА, що було показано у великому когортному дослідженні за участю дітей шкільного віку. Повідомляли, що більшість дітей з АР мали вищий ризик розвитку БА. На відміну від дітей без АР, особи з БА та супутнім АР мали менше безсимптомних днів (p<0,001), більше симптомів протягом доби (<0,001), більшу кількість застосування медикаментів для невідкладної допомоги (<0,01) та сильніше обмеження активності через БА (<0,001) [30].

Отримані дані свідчать, що дітей і підлітків з АР слід регулярно обстежувати з метою виявлення осіб з БА для оптимізації терапії та досягнення кращого контролю БА, а також для розрешення симптомів АР.

Об'єднані захворювання дихальних шляхів: вплив риніту на контроль БА

Концепція об'єднаних захворювань дихальних шляхів (United airways disease, UAD) чітко визначає, що ВДШ і НДШ є частиною одного органа. Захворювання ВДШ і НДШ часто виникають одночасно, що відображає наявність спільного імунологічного підґрунтя. До UAD належать риніт, хронічний риносинусит, поліпоз носа та супутні/коморбідні захворювання легень, бронхоекстатична хвороба, муковісцидоз і ОАПС [11].

З епідеміологічної точки зору, існує чіткий перехресний зв'язок між АР та БА. АР є значним чинником ризику виникнення БА (ВШ 3,5). Ризик БА в осіб з АР є очевиднішим у дітей, ніж у дорослих (ВШ 4,1 проти 3,4) [31, 32]. Залучення до процесу як ВДШ, так і НДШ призводить до більшого навантаження на системи охорони здоров'я та потребує складнішого діагностичного й лікувального плану дій [11]. Слід зазначити, що навіть за відсутності симптомів БА в пацієнтів з АР існує гіперреактивність дихальних шляхів (визначена за допомогою позитивного інгаляційного провокаційного тесту та зворотністю обструкції дихальних шляхів). У пацієнтів з АР без БА також наявні запалення дихальних шляхів та певний ступінь їхнього ремоделювання [33, 34].

В основі підвищеної бронхіальної гіперреактивності при порушенні назальних функцій лежать різні механізми. Втрата назальних функцій через набряк слизової оболонки та ретенція носових порожнин утруднює потік повітря через ВДШ на користь дихання ротом, що пов'язано з вищим ризиком виникнення бронхоспазму [35].

Насправді, під час дихання ротом порушується функція носової порожнини, що полягає в зігріванні та зволоженні повітря. Через це повітря досягає бронхів холоднішим і сухішим. Крім того, слизова оболонка носової порожнини та мукоциліарний апарат фільтрують частинки і газоподібні речовини вдихуваного повітря, перш ніж вони досягають НДШ; із функціонального боку носова порожнина містить елементи як вродженої, так і специфічної імунної системи, які разом призначені для запобігання надходженню інфекційних агентів до НДШ [36, 37]. Таким чином, назальна обструкція призводить до того, що алергени чи холодне повітря, які надходять безпосередньо до дихальних шляхів, сприяють виникненню їх гіперчутливості.

Інший механізм, який лежить в основі гіперреактивності бронхів у пацієнтів з АР, – це так званий назобронхіальний рефлекс. Він є частиною пірального рефлексу, який фізіологічно призводить до пригнічення дихання, ларингоспазму та звуження бронхів тоді, коли голова знаходиться під водою [36]. У цьому випадку провідні шляхи блукаючого і трійчастого нервів та аферентні рецептори сприяють виникненню бронхообструкції. Проте достовірність цього механізму в розвитку бронхіальної гіперреактивності в пацієнтів з АР залишається суперечливою [37].

Нарешті, підвищена реактивність НДШ при АР може пояснюватися наявністю Т2-запалення. Добре відомо, що під час проведення назального провокаційного тесту з алергеном у пацієнтів з АР запальна відповідь супроводжується підвищенням кількості еозинофілів у слизовій носової порожнини так само, як і в периферичній крові. Еозинофіли можуть селективно інфільтрувати різні тканини, в тому числі стінку бронхів. Там вони можуть порушувати цілісність епітелію, що призводить до зменшення кількості війкових і щіточкових клітин, секретції опасистими клітинами та впливу нервових закінчень, які зрештою сприяють розвитку бронхіальної гіперреактивності та бронхоконстрикції [38-40].

Sedgwick та ін. в одному з ключових досліджень показали, що рідина, отримана за допомогою бронхоальвеолярного лаважу в осіб з АР, містить значно підвищений рівень гістаміну та триптази в наступні 12 хв після зустрічі з антигеном, потім підвищується концентрація ІЛ-5, яка корелює з наявністю еозинофілів та еозинофільного гранулярного білка протягом 48 год після контакту. Рівні еозинофілів і розчинних медіаторів еозинофілів не були підвищеними у групі здорових осіб [41].

Враховуючи механізми, наведені вище, значення АР у виникненні БА не є сюрпризом. Наявність АР є раннім значущим предиктором погіршення функції легень



Рис. 1. Ведення пацієнтів з АР

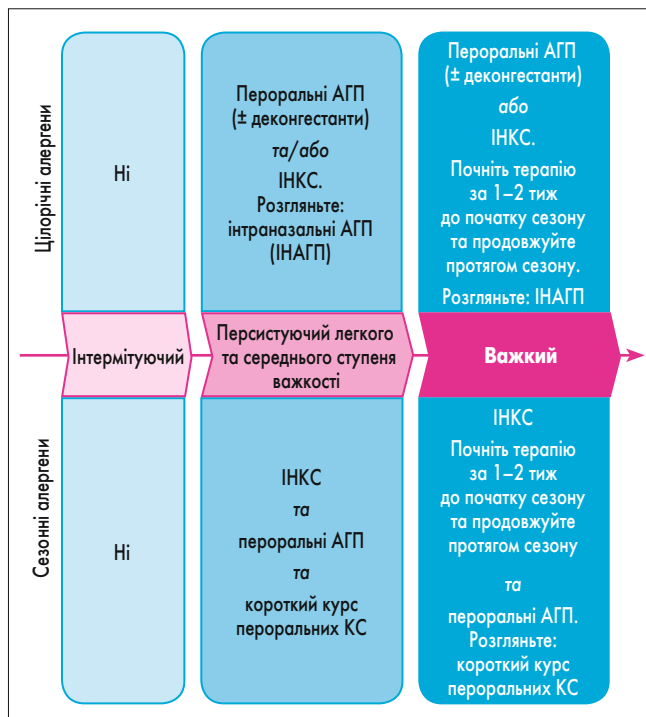


Рис. 2. Підхід до лікування АР залежно від тяжкості та зворотності симптомів

до 6-го десятиліття життя [42]. Пацієнти з АР схильні до розвитку бронхіальної гіперреактивності та БА. Також субоптимальний контроль АР вказує на гірший контроль БА у таких пацієнтів [43]. Зростаюча кількість доказів вказує, що поганий контроль БА та більше використання медичних ресурсів (у тому числі під час загострень БА, звернень до відділень невідкладної допомоги, планових чи позапланових візитів до лікаря і призначення ліків) частіше виникають у пацієнтів із супутнім АР, ніж в осіб без нього [13, 43-45].

Можливості фармакологічної терапії

Протягом останніх років фармакологічне лікування дітей з АР суттєво не змінилося. Незважаючи на це, сьогодні все ще зустрічаються неправильні підходи до терапії, і найчастіше це відбувається у випадках самолікування. Декілька міжнародних консенсусів рекомендують стандартизований підхід, який базується на тяжкості захворювання, гостроті процесу чи відповіді на терапію. Пацієнти з легкими короткочасними інтермітуючими симптомами мають користь від короткочасної періодичної терапії, тоді як пацієнти зі стійкими проявами потребують довготривалого регулярного лікування. Алгоритм ведення пацієнтів з АР наведено на рис. 1 і 2.

Навчання пацієнтів та уникнення алергенів є першочерговим завданням, однак більшість пацієнтів потребують покрокового підходу для контролю симптомів, підтримки якості терапії та уникнення побічних проявів медикаментів.

Пероральні антигістамінні препарати

У клінічній практиці пероральні АГП застосовують як засоби 1-ої лінії терапії протягом останніх 50 років. Пероральні АГП поділяють на I та II покоління, що переважно залежить від їхньої здатності проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Н1-АГП завдяки своїй ліпофільності здатні проникати через ГЕБ і спричинювати седативну дію. У дітей Н1-АГП I покоління не рекомендовані до застосування через здатність порушувати цикли сну та знижувати продуктивність у школі.

Препарат	Рекомендований вік	Педіатрична доза	Початок дії (год)	Седативний ефект	Взаємодія з їжею та препаратами
Біластин	≥ 6 років	10 мг (6–11 років) у формі сиропу чи таблеток 20 мг (≥ 6 років)	< 1	Ні	Так
Цетиризин	≥ 2 років	2,5–5 мг (2–5 років), 5–10 мг (6–11 років) у формі сиропу чи таблеток	0,7	Мінімальний	Так
Дезлоратадин	≥ 6 міс	1,25 мг (1–5 років), 2,5 мг (6–11 років)	1	Ні	Ні
Фексофенадин	≥ 2 років	30 мг, 1 таблетка 2 рази на добу	2	Ні	Так
Левосетиризин	≥ 6 міс	5 мг (> 6 років) 1 раз на добу, 1,25 мг (2–6 років) 2 рази на добу	1	Ні	Ні
Лоратадин	≥ 2 років	10 мг у формі сиропу чи таблеток	1	Ні	Так

Препарат	Рекомендований вік	Педіатрична доза	Початок дії	Вплив на ріст
Беклометазон	≥ 6 років	1–2 впорскування 2 рази на добу	Декілька днів	Так
Будесонід	≥ 6 років	1–2 впорскування 2 рази на добу	Протягом 10 год	Так
Флутиказону фураат	≥ 2 років	1–2 впорскування 2 рази на добу	Протягом 8 год	
Флутиказону пропіонат	≥ 4 років	1–2 впорскування 2 рази на добу	Протягом 12 год	
Мометазон	≥ 2 років	1 впорскування 1 раз на добу	Протягом 12 год	Ні
Тріамцинолон	≥ 2 років	2 впорскування 1-2 рази на добу	Декілька днів	

Н1-АГП II покоління (лоратадин, цетиризин, терфенадин та астемізол) є ефективними й безпечними у дітей з АР (табл. 1). У дітей із легким та середньотяжким сезонним і легким цілорічним АР пероральні АГП рекомендовані як засоби 1-ої лінії терапії. За відсутності ефекту (після 2-4 тиж лікування) слід розглянути застосування ІНКС окремо чи разом з АГП.

ІНКС з чи без ІНАГП

Як зазначалося вище, запальні клітини та медіатори слизової оболонки носової порожнини після впливу алергену сприяють виникненню імунологічного фону для розвитку АР. У цьому запальному каскаді можна виділити 2 фази: першу, що характеризується свербіжем і ринореєю, та другу, яка проявляється закладеністю носа.

ІНКС прямо діють на обидві фази запальної відповіді. Вони мають хороший профіль безпеки з високою афінністю до рецепторів назальних клітин, а їх застосування не супроводжується системним впливом. ІНКС окремо можна використовувати для всіх категорій осіб з АР, тоді як ІНКС у комбінації з ІНАГП рекомендовані для пацієнтів, які не відповідають на монотерапію ІНКС [68]. Комбінація ІНКС/ІНАГП була ефективнішою за окреме застосування ІНКС, що можна пояснити їх синергічною дією. Комбінація ІНКС/ІНАГП рекомендована для застосування при АР середнього чи важкого ступеня, а також пацієнтам із гіперреактивністю НДШ чи рецидивними ускладненнями [50, 59].

ІНКС є ефективнішими за пероральні АГП у лікуванні ринореї, свербіжу, обструкції та постназального затікання, а також у випадках супутнього алергічного кон'юнктивіту та БА. Терапія ІНКС може супроводжуватися появою таких місцевих побічних проявів, як утворення кірок, печіння, носові кровотечі, сухість у роті, подразнення горла чи чхання. Застосування комбінації ІНКС/ІНАГП може супроводжуватися відчуттям сухості та гіркою присмаку. Також дуже важливо призначати ІНКС дітям із дозволеного віку та в рекомендованих дозах, як зазначено в табл. 2. Призначення ІНКС слід уникати в пацієнтів із глаукомою. Правильна техніка застосування інтраназальних спреїв і прихильність до лікування є надзвичайно важливими для досягнення користі від терапії.

Топічні та пероральні деконгестанти

Деконгестанти діють на α -адренорецептори, що стимулює вазоконстрикцію кровоносних судин і зменшує запалення слизової оболонки носової порожнини, приносних пазух та ВДШ. Ці препарати можна застосовувати як місцево, так і перорально. Деконгестанти в пероральній формі спричинюють більше побічних ефектів, ніж форми для місцевого застосування. Використання препаратів довше 10 днів протипоказане через ризик виникнення медикаментозно обумовленого риніту. Пероральні деконгестанти протипоказані в дітей молодшого віку [71] і загалом не рекомендовані для рутинного використання, що зумовлено високою частотою побічних проявів і відсутністю специфічної дії на процеси запалення, які лежать в основі АР.

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів

Лейкотрієни відіграють важливу роль у патогенезі АР, сприяючи виникненню запалення, закладеності носа та назальної обструкції. Монтелукаст є найвивченішим антагоністом

лейкотрієнових рецепторів (АЛР) у разі риніту та показаний при захворюваннях середнього і важкого ступеня [72]. АЛР є ефективними за назальної обструкції у вигляді додаткової терапії до ІНКС і пероральних АГП, особливо в пацієнтів з АР та БА, які мають назальні симптоми вночі. АЛР можна призначати як додаткову терапію до комбінації ІНКС+пероральні АГП у разі неефективності лікування. Їх призначення також можна розглянути при АР із нічними симптомами та значною закладеністю носа [64].

Важливо підкреслити, що FDA (Food and Drug Administration, USA) попереджує про нейропсихіатричні побічні прояви, зумовлені застосуванням монтелукасту, та рекомендує його лише пацієнтам з АР, рефрактерним до іншого лікування.

Кортикостероїди системної дії

Застосування КС системної дії в клінічній практиці значно зменшилося через побічні прояви, пов'язані з їхнім тривалим прийомом. Показання до призначення цих препаратів в умовах вторинної медичної допомоги обмежені важкими формами хвороби та симптомами, стійкими до іншої терапії.

АСІТ є єдиним доступним методом модифікації алергічних захворювань. Цей вид лікування забезпечує формування імунологічної толерантності в сенсibilізованих пацієнтів. Проте АСІТ все ще недостатньо застосовується, особливо в пацієнтів із супутньою БА.

Існують 2 шляхи застосування АСІТ: підшкірний та сублінгвальний. Вони мають однакову ефективність, проте сублінгвальний шлях безпечніше. Побічні прояви зустрічаються рідко й у більшості випадків полягають у виникненні місцевих реакцій (свербіж чи набряк у місці ін'єкції чи в ротовій порожнині). Сублінгвальний шлях – кращий варіант для дітей, оскільки неінвазивний і краще переноситься.

Ефективність і безпечність АСІТ у пацієнтів з АР було підтвержено в багатьох дослідженнях, де спостерігали значне зменшення симптомів і поліпшення якості життя, зменшення застосування медикаментів і витрат системи охорони здоров'я, адже цей метод запобігав переходу АР у БА.

Висновки

АР має значне епідеміологічне значення, особливо в педіатричній популяції. Це захворювання може негативно впливати на якість життя, погіршувати сон і знижувати щоденну працездатність. АР є важливим чинником виникнення БА і найважливішим позабронхіальним показником контролю БА.

Фармакологічне лікування без належного контролю може збільшувати тягар захворювання. Через це слід контролювати виникнення можливих місцевих і системних побічних ефектів, особливо в разі застосування КС.

В усіх пацієнтів слід розглянути можливість застосування АСІТ, яка надає унікальну можливість впливати на імунологічне підґрунтя АР, поліпшувати контроль як АР, так і БА, а також запобігати прогресуванню й еволюції алергічних захворювань.

Адаптований переклад з англ. Валерія Палько

Tenero L., Vaia R., Ferrante G. et al. Diagnosis and Management of Allergic Rhinitis in Asthmatic Children. Journal of asthma and allergy. 2023. N.16, 45-57.
<https://doi.org/10.2147/JAA.S281439>

Н.В. Молочек, к. мед. н., доцент, завідувачка кафедри педіатрії, акушерства і гінекології ННЦ «Інститут біології та медицини»
Київського національного університету ім. Тараса Шевченка

Сучасні можливості для покращення якості життя у дітей з болісним прорізуванням зубів

Прорізування зубів є фізіологічним процесом і певним показником правильного чи порушеного розвитку дитини. Як фізіологічний акт, прорізування зубів не є болючим явищем і не може викликати жодних захворювань. Воно перебуває в прямому зв'язку із загальним станом здоров'я дитини, і своєчасний, у певній послідовності ріст зубів свідчить про нормальний розвиток малюка. У деяких дітей фізіологічний процес прорізування зубів може перейти в патологічний – так зване тяжке (або болісне) прорізування зубів (*dentitio difficilis*). Насамперед таке явище характерне для категорії дітей із невротичними реакціями, аномаліями конституції, що супроводжуються змінами реактивності та адаптації до умов середовища. Та навіть фізіологічний процес прорізування зубів не завжди минає легко і непомітно; він може стати справжнім випробуванням як для малечі, так і для її батьків. Поява нового зуба іноді стає перевіркою на міцність, адже прорізування зуба супроводжується не лише локальними болісними відчуттями. У немовлят процес ушкодження тканин ясен при прорізуванні зубів може супроводжуватися бентежністю, порушенням сну, можливим короткочасним субфебрилітетом, затримкою приросту маси тіла, відмовою від їжі, легкими диспептичними розладами, гіперсалівацією та порушенням сну. Отже, для скорішого покращення стану дитини треба одночасно не тільки зменшити болісні відчуття в яснах, а й стабілізувати температуру, нормалізувати апетит і травлення, усунути дратівливість, неспокій, безсоння. Протягом багатьох років педіатри та батьки намагаються покращити якість життя дітей у період прорізування зубів й особливу увагу приділяють дітям із болісним прорізуванням зубів (БПЗ) за допомогою різних методів і засобів.

Прорізування зубів та БПЗ: сучасні можливості корекції

Традиційно з метою покращення стану при БПЗ педіатри рекомендують використовувати немедикаментозні методи у вигляді м'яких зубних кілець ($p=0,049$), жування твердої їжі

($p=0,016$), а за недостатньої їхньої ефективності призначають фармакотерапію, віддаючи перевагу пероральним знеболювальним ($p=0,01$), протизапальним та седативним ($p=0,04$) препаратам, інколи – лідокаїнвмісним засобам [4]. Як свідчать результати

опитувань, американські лікарі первинної ланки застосовують парацетамол або ібупрофен (80%) для лікування БПЗ [10], але немовлятам і дітям першого року життя радять призначити нестероїдні протизапальні засоби тільки в разі вираженого болювого синдрому та підвищення температури до 38°C [4]. Такий підхід дозволяє запобігти розвитку ймовірних побічних дій парацетамолу й ібупрофену.

Нещодавно широке розповсюдження пероральних лідокаїнвмісних засобів для лікування БПЗ було обмежене появою рекомендації щодо їхнього обережного застосування: зазначені препарати втратили правовий статус «для загального продажу», тому тепер вони мають продаватися лише в аптеках, де фармацевт має змогу надати необхідну консультацію щодо безпеки їхнього використання [8]. Лідокаїнвмісні препарати не рекомендовані як засоби першої лінії для полегшення стану немовлят, у яких прорізується зуби [8]. Наприклад, припис FDA (Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів США) від 04.07.2001 заборонив використовувати локальні препарати, що містять бензокаїн, у дітей віком до 2 років без призначення лікаря.

Застосування топічних засобів із метою лікування БПЗ також має декілька недоліків: по-перше, вони чинять лише місцеву дію та не здатні нівелювати всі симптоми болісної дентації, зменшуючи тільки біль, але на дуже нетривалий час (1-1,5 години); по-друге, топічні гелі характеризуються короткою тривалістю дії: вони швидко змиваються слиною і проковтуються, тому не здатні забезпечити тривалу анальгетичну дію. Крім того, лідокаїнвмісні гелі, а також гелі, які містять саліцилати/трави, підсолоджувачі, можуть сприяти розвитку алергічних реакцій (кропив'янка) та інших токсичних ефектів (брадикардія, порушення ритму серця, пригнічення дихального центру), тому останнім часом усе більше лікарів



Н.В. Молочек

і батьків надають перевагу застосуванню пероральних спеціалізованих натуральних препаратів (СНП) із високим профілем безпеки і системною дією через їхню здатність чинити на організм дитини загальний терапевтичний ефект [6]. Згідно зі статистичними даними, 22% лікарів загальної практики призначають СНП дітям першого року життя при БПЗ. На жаль, значна частка лікарів загальної практики відтермінують призначення СНП, призначаючи їх лише тоді, коли застосування традиційних фармацевтичних ліків не сприяло досягненню позитивного результату (76%) [3]. Наведені дані являють собою певний парадокс, адже переважна більшість лікарів (94%) вважає СНП цілком безпечними, а батьки мають прихильне ставлення до натуральних препаратів загалом і підтримують застосування СНП [3].

СНП: думки батьків, ставлення лікарів і дані доказової медицини

Доцільність використання СНП із метою зменшення хворобливих проявів і симптомів при прорізуванні зубів досліджувалася в багатьох роботах, причому спеціалісти аналізували не тільки дані доказової медицини, а й брали до уваги ставлення батьків і родичів, які доглядають за дитиною. Канадські лікарі встановили, що протягом першого року життя 96,0% дітей приймали щонайменше один фармацевтичний препарат, причому в топ-10 найчастіше застосованих ліків увійшли натуральні засоби [1]. Їх переважно використовують для корекції кишкових кольок, порушення сну та полегшення стану за БПЗ [1]. За результатами опитування індійських батьків також виявлено їхнє позитивне ставлення щодо застосування СНП: 25,8% опитаних використовували ці натуральні ліки для полегшення таких ознак БПЗ, як підвищення температури, діарея, подразнення ясен, бажання кусатися [7]. Одним із головних питань особливостей профілактики і терапії з використанням СНП є їхня безпека, що особливо актуально для дітей першого року життя. Згідно з даними французького дослідження, ефективність застосування перорального СНП перевищує результативність нанесення місцевих гелів/мазей на ясна. Автори випробування підтвердили хорошу здатність СНП нівелювати мукогінгивальні симптоми, лихоманку в немовлят, а також підкреслили задоволеність батьків призначеною терапією та зростання частоти призначення педіатрами СНП

AlpeKid®
АльпеКід Денто
При прорізуванні зубів
60 таблеток

**ЗУБКИ РІЖУТЬСЯ, БОЛЯТЬ?
АльпеКід Денто ДЛЯ НЕМОВЛЯТ!**

АльпеКід ДЕНТО – рішення для зменшення болісних проявів при прорізуванні зубів

Сприяє зменшенню симптомів при прорізуванні зубів:

- Набряк ясен
- Чутливість та біль ясен
- Діарея
- Гіперсалівація
- Лихоманка
- Оталгія

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності.
АльпеКід Денто таблетки: РП UA/5193/01/01, необмежений термін дії з 16.12.2020.
Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перед застосуванням або призначенням препарату. Має протипоказання та побічні ефекти. Якщо Ви хочете повідомити про зникнення побічної реакції (або жодяк заповнити спеціальну медичну інформацію) або скарги на якість лікарського засобу, АльпеКід Денто будь ласка, надіслайте листа на електронну адресу: pharmaco@alpekidpharma.com
Виробник: Др. Густав Клейн ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина. Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія.
Ексклюзивний дистрибутор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пушча-Водича, 04075; телефон: (044) 401-81-03.

Таблиця. Склад і терапевтичні ефекти АльпеКід Денто [11]

Компоненти	Назва	Терапевтична дія
Рослинний комплекс	<i>Pulsatilla</i>	• аналгетична • заспокійлива • нормалізація функції шлунково-кишкового тракту
	<i>Chamomilla</i>	• спазмолітична • зменшує підвищену больову чутливість • знижує занепокоєння та дратівливість
	<i>Belladonna</i>	• знеболювальна та заспокійлива дія • зменшує слиновиділення • знімає запалення, лихоманку, спазм
Мінеральний комплекс	<i>Ferrum phosphoricum</i>	• гальмує розвиток запалення на початкових етапах
	<i>Hepar sulfuris</i>	• протизапальна • аналгетична • зменшує подразнення та чутливість

у разі БПЗ [7]. За результатами систематичного огляду 3-х рандомізованих і 2-х нерандомізованих клінічних досліджень продемонстровано, що застосування СНП допомагає поліпшити апетит, зменшити дискомфорт в яснах, зменшити надмірне слиновиділення при БПЗ [2].

АльпеКід Денто — комплексний СНП для корекції БПЗ

Протягом останнього часу для покращення стану немовлят у разі БПЗ усе частіше використовують комплексні СНП, що характеризуються високою клінічною ефективністю та високим профілем безпеки, майже повною відсутністю побічних ефектів, мінімальним фармакологічним навантаженням на організм дитини.

Вітчизняні лікарі протягом 15 років успішно використовують комплексний СНП Дентокінд німецького виробництва, що входить до лінійки бренду АльпеКід, яка допомагає вирішити типові проблеми зі здоров'ям на початкових етапах розвитку малюка. Дентокінд містить рослинні (*Belladonna D6*, *Chamomilla D6*, *Pulsatilla D6*) та мінеральні (*Ferrum phosphoricum D6 15*, *Hepar sulfuris D12*) складові, які надають йому комплексну протизапальну, аналгетичну, жарознижувальну, заспокійливу дію [5].

Висока ефективність та хороша переносимість дозволили препарату Дентокінд завоювати визнання як серед лікарів, так і з-поміж батьків: згідно з даними незалежної компанії PharmXplorer, Дентокінд — лідер призначень педіатрів. Саме Дентокінд у 2021 р. посів почесне перше місце в номінації «Препарат року при прорізуванні зубів у дітей» за результатами народного голосування в рамках Національного проєкту «Українська народна премія».

Починаючи з 2024 року Дентокінд зазнав декількох змін і набув нових більш сучасних рис препарату: із січня цього року він представлений на фармацевтичному ринку під торговою назвою **АльпеКід Денто** в новій формі випуску та новій упаковці. Відтепер таблетки **АльпеКід Денто** містяться не у флаконі, а в блистерах — зручнішій формі випуску, яка дозволяє взяти препарат на прогулянку, в дорогу, а також надає можливість зберегти гроші, купуючи одразу не 150 таблеток, а 30 таблеток в одному блистері. Новий дизайн упаковки **АльпеКід Денто** підтримує українців у непрості часи (має кольори національного стягу — жовтий та блакитний — на зовнішньому боці).

Незважаючи на вищезазначені значні зміни, **АльпеКід Денто** зберіг надзвичайно важливі характеристики: німецьку якість та оригінальний склад (табл.) [5].

Завдяки такому складу АльпеКід Денто чинить системну дію; він не лише зменшує болісні відчуття під час прорізування зубів, а й знижує температуру, усуває діарею, має протизапальну й аналгетичну дію, зменшуючи чутливість ясен [5]. **АльпеКід Денто** є спеціалізованим для застосування в дітей віком 0–6 років, тому його комфортно використовувати: маленькі таблетки препарату швидко розчиняються у воді чи в слині, яка міститься в ротовій порожнині в під'язиковому просторі, тому батькам дуже легко дати малюкові потрібні ліки — таблетку потрібно розчинити у воді, дати дитині її випити або покласти таблетку під язик. За гострого стану немовлятам від народження до 1 року рекомендують перші 2 дні приймати АльпеКід Денто по 1 таблетці щогодини (але не більше 6 таблеток/добу), при послабленні виразності патологічних ознак дозування зменшують до 1 таблетки 3 р/добу [5]. Дітям віком 1–6 років перші 2 дні призначають по 2 таблетки щогодини (але не більше 12 таблеток/добу) з подальшим переходом на прийом 2 таблетки 3 р/добу. Застосування **АльпеКід Денто** дозволяє уже на 3-й день терапії зменшити вираженість патологічних ознак БПЗ удвічі; батьки, які оцінювали стан своїх малюків на 7-му добу лікування, констатували повне зникнення симптомів або значне поліпшення стану дитини [11].

Педіатри, сімейні лікарі, в т. ч. дитячі стоматологи, та медичні сестри часто мають справу із БПЗ у своїй практичній діяльності; вони рекомендують для його лікування немедикаментозні та фармацевтичні засоби. Пероральне застосування СНП асоційовано з низкою переваг: вони чинять системну дію, допомагаючи нівелювати не тільки біль, а й зменшити виразність інших ознак БПЗ. Комплексний СНП АльпеКід Денто, відомий раніше під торговою назвою Дентокінд, чинить комбіновану аналгетичну, протизапальну, жарознижувальну, спазмолітичну, седативну дію, завдяки чому швидко, ефективно й безпечно нівелює усі ознаки БПЗ: зменшує біль у яснах, стабілізує температуру, нормалізує апетит, травлення, покращує сон і настрої. **АльпеКід Денто** може бути призначений немовлятам від народження для лікування та профілактики БПЗ.

Список літератури знаходиться в редакції. 

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштово відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 316,93 грн
- на 3 місяці – 948,29 грн
- на 6 місяців – 1890,58 грн
- на 12 місяців – 3776,16 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 631,76 грн, на півріччя – 318,88 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хімотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1104,55 грн, на півріччя – 474,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 791,45 грн, на 1 місяць – 156,29 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 949,00 грн, на півріччя – 477,50 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 635,16 грн, на півріччя – 320,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 632,60 грн, на півріччя – 319,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 630,88 грн, на півріччя – 318,44 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 620,80 грн, на півріччя – 310,44 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35
e-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com



www.health-ua.com



Чи можуть електронні медичні записи передбачати неонатальні судоми?

Неонатальні судоми є поширеною проблемою у новонароджених, особливо у дітей з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією (ГІЕ). Рання діагностика та моніторинг судом важливі для запобігання довгостроковим неврологічним ускладненням. Метою цього дослідження було розробити модель прогнозування судом у новонароджених на основі даних електроенцефалографії (ЕЕГ) з електронних медичних записів.

Методи

Дослідники зі Стенфордського університету проаналізували результати понад 42 тис. ЕЕГ 1117 новонароджених. ГІЕ виявили у 150 учасників. Для створення моделі прогнозування використовувалися стандартизовані характеристики ЕЕГ з електронних медичних карт. Спочатку автори застосували традиційну логістичну регресійну модель, а потім алгоритм машинного навчання для побудови нової моделі.

Результати

Традиційна логістична регресійна модель показала точність прогнозування судом лише 84%. Після застосування алгоритму машинного навчання вдалося побудувати нову модель, яка з високою точністю дозволила визначити дітей з високим ризиком судом і, отже, прогнозувати індивідуальні потреби в проведенні ЕЕГ-моніторингу. Точність прогнозування судом за допомогою цієї моделі у новонароджених з ГІЕ перевищувала 90%.

Дослідники підкреслили, що модель можна налаштувати таким чином, щоб уникнути пропуску випадків, забезпечуючи чутливість до 97% у загальній популяції новонароджених і 100% серед новонароджених з ГІЕ. Діагностичний сервіс доступний як онлайн-інструмент.

Висновки

Розроблена модель прогнозування судом у новонароджених на основі даних ЕЕГ з електронних медичних записів показала високу точність, особливо у дітей з ГІЕ. Ця модель дозволяє визначити новонароджених, які потребують ЕЕГ-моніторингу, та уникнути складних і непотрібних процедур в інших випадках. Упровадження цієї моделі в реальну клінічну практику може значно покращити якість та ефективність медичної допомоги в ці критичні перші дні життя дітей. Необхідні подальші дослідження для валідації та оцінки клінічної користі цієї моделі прогнозування неонатальних судом.

Barsh G.R., Wusthoff C.J. Can electronic medical records predict neonatal seizures? *Lancet Digit Health*. 2023 Apr; 5 (4): e175-e176. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00041-9.

Національна ліпідна асоціація виступила проти нових рекомендацій USPSTF щодо скринінгу дітей

Експерти Національної ліпідної асоціації (NLA) за підтримки Американського товариства профілактичної кардіології (ASPC) висловили незгоду з новими рекомендаціями Робочої групи з профілактики захворювань США (USPSTF) щодо скринінгу ліпідів у дітей та підлітків. На сторінках *Journal of Clinical Lipidology* вони опублікували звернення до USPSTF, навівши докази та аргументи проти нових рекомендацій групи.

Проблема

USPSTF раніше вважала наявні докази недостатніми і не підтримала скринінг ліпідів у дітей та підлітків до 20 років. На думку експертів NLA та ASPC, нові рекомендації USPSTF завдають шкоди, оскільки при їх використанні не будуть виявлені вразливі групи населення зі спадковою сімейною гіперхолестеринемією, а не встановлений їм діагноз відтермінує своєчасне лікування.

Докази

Експерти NLA двічі надавали коментарі під час підготовки документа, де наводили докази значної користі скринінгу та подальшого лікування дітей. Докази включають товщину інтима-медіа сонних артерій при призначенні статинів дітям із виявленою сімейною гіперхолестеринемією у віці 8-18 років. Дані отримані

в ході контрольованих досліджень з плацебо-контролем.

Додатковим доказом користі експерти вважають відсутність у дітей серцево-судинних подій після лікування, на відміну від їхніх батьків без раннього початку терапії.

Стандарти USPSTF вимагають необґрунтованого рівня доказів, щоб показати очевидну користь скринінгу у дітей, раннього початку лікування та запобігання серйозним наслідкам, зазначили у листі експерти.

Рекомендації

Експерти пропонують USPSTF утриматися в майбутньому від рекомендацій щодо цього питання, поки не будуть проведені випробування відповідно до стандартів групи. Будь-які порушення національних рекомендацій потенційно шкідливі, вказується у зверненні.

Профільні асоціації підтримують універсальний скринінг рівня ліпідів у дітей і підлітків, який рекомендують Національний інститут серця, легень і крові (NHLBI) та Американська академія педіатрії (AAP). Скринінг проводиться дітям у віці 9-11 років і повторно в 17-21 рік.

Висновки

Експерти NLA та ASPC вважають, що нові рекомендації USPSTF щодо скринінгу ліпідів у дітей і підлітків є потенційно шкідливими для населення. Вони закликають USPSTF переглянути свою позицію, враховуючи наявні докази користі скринінгу та раннього лікування сімейної гіперхолестеринемії у дітей. Необхідні подальші дослідження для визначення оптимальних стратегій скринінгу і профілактики серцево-судинних захворювань у дитячій популяції.

Goldberg A.C., Soffer D., Ballantyne C. et al. (2023) NLA/ASPC response to the USPSTF recommendation statement on screening lipid panel in children and adolescents. *American journal of preventive cardiology*, 17, 100628. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2023.100628>

Застосування допоміжних репродуктивних технологій підвищувало ризик вроджених вад у дітей

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) широко використовуються для лікування безпліддя, однак їх вплив на здоров'я дітей залишається недостатньо вивченим. Метою цього дослідження було оцінити зв'язок між безпліддям, використанням ДРТ і ризиком вроджених вад у дітей.

Методи

Дослідники з Університету Нового Південного Уельсу проаналізували дані 851 984 дітей, народжених в Австралії. Оцінювали ризик появи вроджених вад у дітей молодшого віку (до двох років), зачатих за допомогою інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів та криоконсервації (ІЦПІС/КК) і зачатих природним шляхом у батьків із безпліддям і у батьків без цієї проблеми (контрольна група).

Результати

У дітей від одноплідної вагітності, зачатих за допомогою ІЦПІС/КК, ризик аномалій сечостатевої системи виявився вищим, ніж у зачатих природним шляхом у людей без безпліддя (різниця ризиків становила 19 випадків на 10 тис. пологів). Ймовірність появи вад розвитку залишалася підвищеною порівняно з дітьми від одноплідної вагітності, зачатими природним шляхом, у батьків з безпліддям в анамнезі (різниця ризиків становила 22 випадки на 10 тис. пологів). Так, автори дійшли висновку, що ІЦПІС/КК була незалежним фактором ризику появи вад розвитку у дітей.

ІЦПІС/КК у парах без чоловічого безпліддя була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку серйозних аномалій сечостатевої системи (різниця ризиків становила 47,8 випадку на 10 тис. одноплідних вагітностей). Також виявлено незначне підвищення ризику після перенесення свіжих ембріонів, однак взаємозв'язок виявився не значущим. Підвищеного ризику вроджених вад серед дітей, зачатих з використанням методів індукції овуляції та внутрішньоматкової інсемінації, не спостерігалось.

Висновки

Результати дослідження свідчать, що допоміжні репродуктивні технології є незалежним фактором ризику появи вроджених вад у дітей, особливо аномалій сечостатевої системи після ІЦПІС/КК. Авторі рекомендують лікарям інформувати пацієнтів перед застосуванням ІЦПІС/КК про підвищений ризик вад розвитку та уникати ІЦПІС/КК у парах без чоловічого безпліддя. Необхідні подальші дослідження для з'ясування механізмів, що лежать в основі зв'язку між ІЦПІС/КК і вродженими вадами, а також для розробки безпечніших методів лікування безпліддя.

Venetis C., Choi S.K.Y., Jorm L. et al. Risk for Congenital Anomalies in Children Conceived With Medically Assisted Fertility Treatment: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. Oct 2023; 176 (10): 1308-1320. doi: 10.7326/M23-0872.

Дослідження показало, як імунна система дітей раннього віку приборкує SARS-CoV-2

Діти раннього віку, як правило, переносять COVID-19 легше, ніж дорослі, однак механізми, що лежать в основі цієї різниці, лишаються недостатньо вивченими. Метою дослідження було порівняти імунну відповідь при коронавірусній інфекції у дітей молодшого віку та дорослих.

Методи

Дослідники зі Стенфордського університету та Університету Цинциннаті проаналізували дані 81-ої дитини молодше 4 років, у 44-х з яких була виявлена коронавірусна інфекція. Матері 1 раз/тиждень брали мазки з носа дітей, починаючи з 2-тижневого віку. Крім того, вчені брали у дітей аналізи крові під час інфікування COVID-19 і протягом декількох наступних місяців. Також вчені дослідили мазки з порожнини носа 19-ти матерів із COVID-19 і 19-ти здорових жінок та аналізи крові 89-ти дорослих з коронавірусною інфекцією і 13-ти осіб з контрольної групи.

Результати

У дорослій популяції рівень антитіл до вірусу різко зростає протягом декількох тижнів після інфікування, а потім знижувався, тоді як у дітей, які брали участь у дослідженні, концентрація антитіл різко підвищувалася і залишалася високою протягом усього 300-денного періоду спостереження.

У крові дорослих з інфекцією SARS-CoV-2 вчені зазвичай виявляли високі рівні прозапальних цитокінів, які асоціювалися з тяжким перебігом COVID-19 і смертю. У дітей високі рівні цитокінів виявляли тільки в слизовій носа, але не в крові. При цьому у дітей перебіг коронавірусної інфекції був істотно легше, ніж у дорослих.

Висновки

Результати дослідження свідчать, що у дітей раннього віку стійка гуморальна імунна відповідь зберігається протягом 300 днів після інфікування коронавірусом, на відміну від дорослих, у яких рівень антитіл знижується через кілька тижнів. Крім того, у дітей високі концентрації прозапальних цитокінів виявляли тільки в слизовій носа, але не в крові, що потенційно пояснює легкий перебіг захворювання.

Авторі вважають, що можливо розробити вакцинні ад'юванти, які імітують імунні реакції, що спостерігаються у маленьких дітей, шляхом стимуляції стійко високих рівнів антитіл, не викликаючи при цьому небезпечних рівнів прозапальних цитокінів у крові. Ці результати можуть мати важливе значення для розробки ефективних стратегій профілактики та лікування COVID-19 у різних вікових групах.

National Institutes of Health (2024) Study reveals how young children's immune systems tame SARS-CoV-2 <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/study-reveals-how-young-childrens-immune-systems-tame-sars-cov-2>

Ще більше новин
на Спеціалізованому
медичному порталі



Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

К.О. Зупанець, д. фарм. н., професор; К.Л. Ратушна*, к. фарм. н.,
*кафедра клінічної фармакології і клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Сталість та відтворюваність якості фітопрепаратів як сучасне досягнення концепції фітонірингу

Якість лікарських засобів (ЛЗ) є одним з ключових питань у системі охорони здоров'я. Забезпечення якості ЛЗ має поширюватися значно за межі їхнього виробництва та сприйматися як всебічна концепція, що охоплює увесь життєвий цикл ЛЗ від створення молекули до застосування конкретним пацієнтом. Враховуючи те, що діючою речовиною фітопрепаратів є рослинний екстракт, який, на відміну від синтетичних молекул, є складною сумішшю різних компонентів рослинного походження, проблема належної якості ЛЗ рослинного походження набуває особливого значення. У статті розглянуто та проаналізовано дослідження концепції якості фітонірингового препарату, метою якого є огляд ключових проблем, засад та аспектів якості ЛЗ рослинного походження й узагальнення передових підходів до забезпечення їхньої якості на прикладі фітонірингового препарату **Бронхипрет®** для лікування кашлю при гострому бронхіті та запальних захворюваннях дихальних шляхів.

Сталість і відтворюваність якості фітопрепаратів є однією з найскладніших і найважливіших проблем, вирішення якої потребує впровадження цілої системи контролю численних факторів та процесів. Як відомо, ефективність рослинного ЛЗ зумовлена достатнім і стабільним вмістом ключових біологічно активних речовин (БАР), отриманих із лікарських рослин, що відповідають за їх фармакологічні ефекти й лікарську цінність. Відомо, що більша частина рослинної лікарської сировини для фармацевтичної промисловості збирається саме у дикій природі. З урахуванням колосального біохімічного поліморфізму різних сортів лікарських рослин і варіабельності умов їх росту, досягнати біохімічної сталості сировини, здобутої з дикої природи і, відповідно, кінцевих екстрактів, — неможливо. Це означає, що різні партії сировини будуть мати значні коливання за вмістом БАР залежно від постачальника і року збору. Відповідно, гарантувати стабільні і достатні фармакологічні ефекти ЛЗ із такої сировини проблематично.

Концепція фітонірингу (англ. phyto — рослина, engineering — розробка, технологія) створює засади системи якості, в якій стандартизація рослинної сировини та виробничих процесів посідає центральне місце. Для досягнення біохімічної сталості сировини і забезпечення цього критерію якості фітопрепарату та дотримання концепції фітонірингу компанія «Біонорика СЕ» приділяє увагу **обґрунтованому вибору вихідної рослинної сировини та використаву виключно культивовані у спеціальних стандартизованих умовах власні сорти лікарських рослин із оптимальним та стабільним вмістом ключових БАР, що зумовлюють фармакологічні ефекти.** Це має критичне значення для забезпечення необхідного фітохімічного складу кінцевих екстрактів (рис. 1).

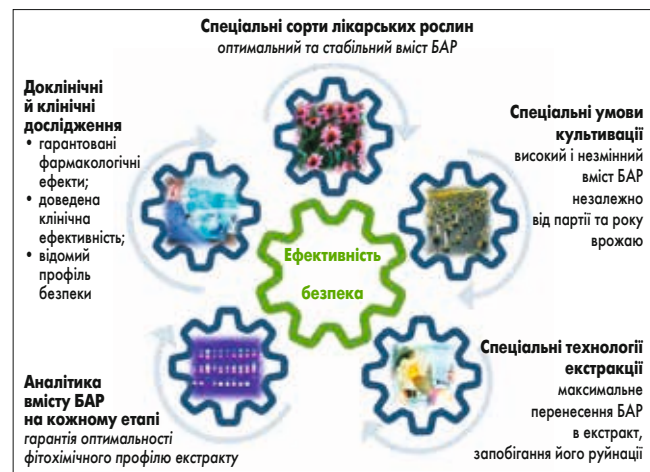


Рис. 1. Складові елементи фітонірингу, що забезпечують якість ЛЗ

Крім цього, якість фітонірингового препарату забезпечується чіткою відповідністю настанові GACP, стандартизованими процесами виробництва відповідно до GMP із використанням спеціальних запатентованих інноваційних технологій, які забезпечують ефективну екстракцію ключових БАР та запобігання їх руйнації. Інноваційні процедури аналізу багатокомпонентних екстрактів забезпечують чіткий контроль якості

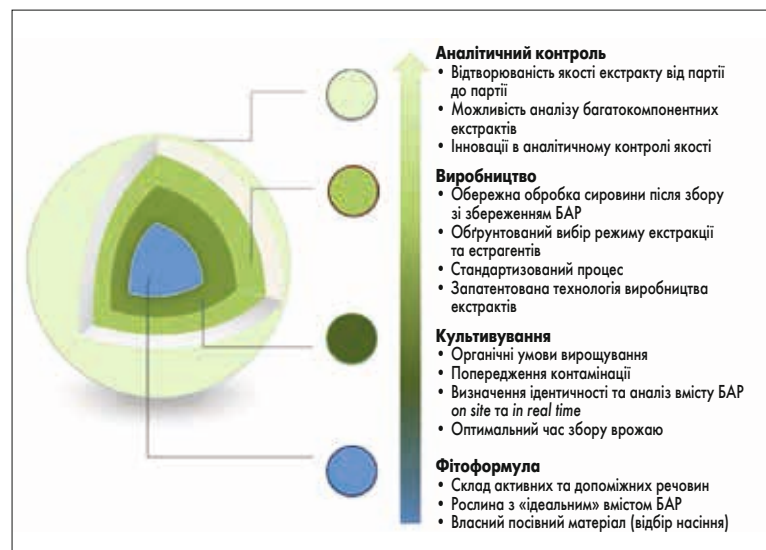


Рис. 2. Модель формування якості фітонірингового препарату — «сфера якості»

на кожному етапі виробництва, гарантуючи досягнення необхідного фітохімічного профілю та відповідність екстрактів і готових лікарських форм усім вимогам. Комплекс таких підходів формує систему якості, яка дозволяє створювати фітонірингові препарати з необхідним і незмінним вмістом ключових БАР незалежно від партії і року збору врожаю. Це стає запорукою прояву терапевтичної цінності рослин у кожній дозі фітонірингового препарату, отриманій пацієнтом. (рис. 2).

Філософія фітонірингу підкреслює важливість якості, заснованої на даних, що повинні ґрунтуватися на достатній доказовій базі ефективності та безпеки фітопрепаратів. Кожен фармакологічний ефект ЛЗ **Бронхипрет®** було доведено у доклінічних дослідженнях на моделях *in vitro* та *in vivo*. Клінічну ефективність спеціальних екстрактів — BNO 1201 (рідкий екстракт трави чебрецю та листя плюща — активна речовина ЛЗ **Бронхипрет®** у формі сиропу); BNO 1205 (сухий екстракт трави чебрецю та сухий екстракт коренів первоцвіту у складі ЛЗ **Бронхипрет®** у формі таблеток) — було доведено на найвищому рівні (Kemmerich та співавт.; сила наукового доказу 1В). У цих рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях **Бронхипрет®** продемонстрував перевагу над плацебо в усуненні симптомів бронхіту вже на 4-ту добу. Примітно, що у зазначених дослідженнях як для ЛЗ **Бронхипрет®** у формі таблеток, так і у формі сиропу зареєстровано зменшення частоти нападів кашлю на 50% від вихідного рівня двома днями раніше порівняно з плацебо. Частка пацієнтів, що не відповіли на лікування на 10-ту добу, у групі прийому ЛЗ **Бронхипрет®** була в 3,5 рази менше, ніж у групі плацебо.

В іншому проспективному постмаркетинговому обсерваційному дослідженні за участю 1234 дітей і підлітків (віком 2-17 років) вивчена терапевтична ефективність ЛЗ **Бронхипрет®** у формі сиропу в лікуванні гострого бронхіту і продуктивного кашлю, що оцінюється за шкалою Bronchitis Severity Score (BSS) як ≥ 5 балів. Лікування ЛЗ **Бронхипрет®** сприяло зменшенню тяжкості симптомів бронхіту за шкалою BSS вже на 4-ту добу на 50%.

Вагомі докази клінічної ефективності зумовили те, що **Бронхипрет®** вже тричі було внесено в Німеччині до національних настанов з лікування кашлю і бронхіту з високим рівнем рекомендації. При цьому в німецьких і польських настановах зазначено, що наукові докази щодо цього ЛЗ не можуть бути екстраповані на інші екстракти від сторонніх виробників на основі тих саме ботанічних видів лікарських рослин, оскільки на фітохімічний склад впливає як походження сировини, так і сукупність виробничих процесів.

Комбінація екстрактів коренів первоцвіту і трави чебрецю описана в Європейській монографії ЕМА, а самі рослини (листя плюща, трава чебрецю, корені первоцвіту) традиційно входять до національних переліків лікарських рослин у фармакопії багатьох країн Європи.

Наступним важливим аспектом якості ЛЗ є безпека його використання. Особливе значення безпеки набуває при використанні у дітей. Відомо, що профіль безпеки рослинного препарату у формі сиропу (традиційно дитяча лікарська форма) визначається профілем переносимості як активного фармакологічного інгредієнта, так і властивостями допоміжних речовин, що

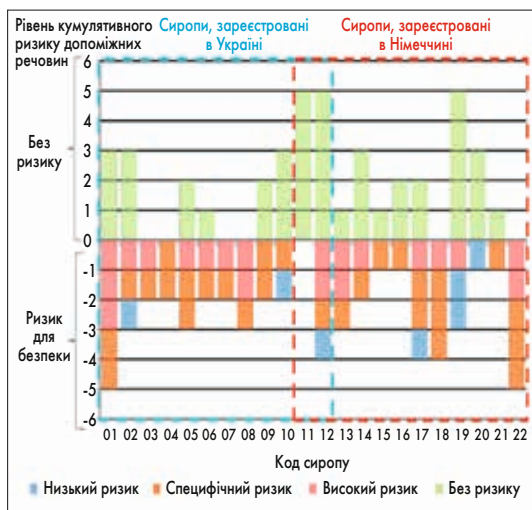


Рис. 3. Кумулятивний ризик допоміжних речовин, що містяться в сиропі від кашлю, зареєстрованих у Німеччині та Україні (n=22)

додаються до складу готового ЛЗ для забезпечення його збереження та біодоступності при пероральному застосуванні, а також для надання йому додаткових споживчих якостей.

Через значний вплив допоміжних речовин на профіль безпеки рослинних сиропів нами було проаналізовано 22 найбільш популярних ЛЗ рослинного походження у формі сиропу на фармацевтичних ринках Німеччини та України на вміст допоміжних речовин, як-то підсолоджувачі, загусники, стабілізатори, антиоксиданти, консерванти. Кожен допоміжний компонент у складі сиропів було класифіковано з точки зору потенційної небезпеки за визначеннями: «не чинить ризику», «малий ризик», «специфічний ризик», «сильний ризик». Кумулятивний ризик найбільш популярних сиропів відображено на кольоровій діаграмі (рис. 3).

Майже усі досліджувані сиропи від кашлю містять від 1 до 5 допоміжних речовин, що були віднесені до категорій великого або специфічного ризику. Один продукт містить компонент малого ризику і лише 1 сироп (**Бронхипрет®**) не має компонентів, які потенційно здатні чинити кумулятивні ризики. Такий профіль безпеки підтверджує, що цьому аспекту якості приділялася особлива увага ще на етапі розробки ЛЗ. Наведені показники якості ЛЗ **Бронхипрет®** співставні з даними клінічних досліджень та багаторічного фармацевтичного нагляду.

Важливо, що при клінічних дослідженнях у 96,5% випадків переносимість лікування ЛЗ **Бронхипрет®** оцінена як добра/дуже добра, а частота побічних ефектів, які усі були незначними, становила 0,2% випадків. Жодних тяжких або серйозних побічних реакцій не зареєстровано. Незважаючи на наявність у складі активного фармацевтичного інгредієнта ЛЗ **Бронхипрет®** у формі сиропу компонентів одразу двох лікарських рослин, частота побічних реакцій при його застосуванні у дітей є порівнянною з монокомпонентними сиропами плюща і значно менша, ніж при використанні синтетичних секретолітиків групи ацетилцистеїну.

Таким чином, концепція фітонірингу, розроблена компанією «Біонорика СЕ», дає ґрунтовну методологічну основу для закладання якості на кожному етапі життєвого циклу ЛЗ і відтворюваності якості екстрактів від партії до серії партій, з року в рік. Разом із ґрунтовною базою доклінічних і клінічних досліджень все це є безумовною конкурентною перевагою фітонірингового ЛЗ **Бронхипрет®** перед іншими фітопрепаратами.

Кашель? Бронхіт? Бронхипрет®

- ✓ полегшує відкашлювання¹
- ✓ усуває запалення²
- ✓ зменшує напади кашлю³

Бронхипрет® сироп Р.Л. № UA/8673/02/01 від 24.01.2019 № 192. Бронхипрет® розчин Р.Л. № UA/8673/01/01 від 23.10.2018, зі змінами від 09.04.2020 № 824. Показання: лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утрудненням надихання та кашлем. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату. Особливості застосування: не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у подібних випадках підвищена чутливість шкіри, шлункової розлади та алергічні реакції.
1. Нові дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, №7/2011 стор. 23-26. Ізміни та інші співатори, 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 «Залучення захворілих», Реттебург, 1998 р.
3. Нові дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, №7/2011 стор. 23-26. Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина), ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Книжний Затон, 9, тел.: (044) 521-66-88, e-mail: info@bionorica.ua. Для розповсюдження спеціалізованих видань, 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.

Вроджена дисфункція кори надниркових залоз у дітей

Стандарт медичної допомоги

Вроджена дисфункція кори надниркових залоз (ВДКНЗ) – це захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування, в основі якого лежить дефект чи дефіцит ферментів або транспортних білків, що беруть участь у біосинтезі кортизолу. Рання діагностика і початок лікування пацієнтів з ВДКНЗ сприяє покращенню показників виживаності та якості життя пацієнтів. Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі інших спеціальностей повинні бути обізнані щодо основних факторів ризику і клінічних проявів ВДКНЗ з метою їх раннього виявлення та скерування пацієнта до закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу, а також сприяють виконанню усіх рекомендацій фахівців. Саме для цього й створені положення Стандарту медичної допомоги «Вроджена дисфункція кори надниркових залоз у дітей».

Загальна частина

Назва діагнозу: Вроджена дисфункція кори надниркових залоз у дітей.

Коди стану або захворювання.

НК025: 2021 «Класифікатор хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я»:

E25 Аденогенітальні порушення;

E25.0 Вроджені аденогенітальні розлади, пов'язані з дефіцитом ферментів;

E25.8 Інші аденогенітальні розлади;

E25.9 Аденогенітальний розлад, не уточнений.

Розділ I. Організація надання медичної допомоги

Положення стандарту медичної допомоги. Медична допомога пацієнтам із ВДКНЗ надається у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу. Забезпечення хворих медичною допомогою потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців.

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі інших спеціальностей повинні бути обізнані щодо основних факторів ризику та клінічних проявів ВДКНЗ з метою їх раннього виявлення та скерування пацієнта до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, а також сприяють виконанню усіх рекомендацій фахівців.

Усі можливі варіанти лікування необхідно обговорювати з пацієнтом у такий спосіб, який буде йому зрозумілим, та з урахуванням його індивідуального культурного й освітнього рівня.

Обґрунтування. Рання діагностика і початок лікування пацієнтів із ВДКНЗ сприяє покращенню показників виживаності та якості життя пацієнтів. Індивідуалізований підхід до лікування, який базується на його призначенні залежно від варіанту захворювання і наявності факторів ризику, корекція лікування на проміжних етапах дозволяє досягти тривалої ремісії.

Ефективна взаємодія між учасниками міждисциплінарної команди вважається найкращою практикою лікування, а також невід'ємною складовою скоординованої допомоги. Заходи з раннього (своєчасного) виявлення цього захворювання дозволяють суттєво покращити життя пацієнта.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Наявність локально узгоджених письмових документів, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення своєчасного обстеження, скерування до спеціалізованого ЗОЗ для проведення лікування пацієнтів із ВДКНЗ і подальшого спостереження.

2. Існує задокументований індивідуальний план медичного обстеження та лікування ВДКНЗ, узгодженого з пацієнтом, членами його сім'ї/особами, які здійснюють догляд.

3. Пацієнти, які перенесли спеціальне лікування, або особи, що доглядають за пацієнтом, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень.

4. Надаються рекомендації щодо способу життя, режиму харчування і фізичних навантажень для пацієнта з ВДКНЗ.

Розділ II. Діагностика вродженої дисфункції кори надниркових залоз

Положення стандарту медичної допомоги. Діагностичні заходи спрямовано на своєчасне встановлення діагнозу ВДКНЗ для вчасного призначення відповідного патогенетичного лікування.

Неонатальний скринінг (НС) на ВДКНЗ має проводитися усім новонародженим відповідно до наказу № 2142 Міністерства охорони здоров'я України від 1 жовтня 2021 року «Про забезпечення розширеного неонатального скринінгу в Україні», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2021 року за № 1403/37025.

Початковим пріоритетом НС є виявлення дефіциту 21-гідроксилази (21-ОН). Найбільш чутливий тест для виявлення ВДКНЗ – вимірювання 17-гідроксипрогестерону (17-ОНП) з нормами, стратифікованими за гестаційним віком.

Обґрунтування. ВДКНЗ майже в 95% випадків є наслідком мутації гена *CYP21A2*, що призводить до зниження або відсутності активності ферменту 21-ОН у надниркових залозах і, як наслідок, до зниження синтезу життєво необхідних гормонів – кортизолу та альдостерону і накопичення попередників їх синтезу. Відсутність вчасного діагностування солевтратної ВДКНЗ призводить до високого ризику ранньої неонатальної захворюваності, затримки розвитку, потенційно смертельної гіповолемії, шоку й смертності.

Діти, яким ВДКНЗ діагностована при НС і вчасно призначено лікування, мають менш серйозну гіпонатріємію та коротший час перебування в стаціонарі, ніж діти з пізнім діагностуванням хвороби. Економічні витрати на проведення НС виправдані тим, що вони значно переважають витрати на надання медичної допомоги особам із ускладненнями внаслідок ВДКНЗ.

Оскільки у новонароджених жіночої статі основною ознакою дефіциту 21-ОН (21-ОНД) є аномальний розвиток зовнішніх статевих органів з різною мірою вірилізації, це часто призводить до хибної реєстрації дитини при народженні в чоловічій громадянській статі. У дітей обох статей із простою вірильною формою ВДКНЗ, яка вчасно не розпізнається і не лікується, виникають ознаки передчасного статевого розвитку.

За допомогою НС можна виявити певну кількість випадків некласичної ВДКНЗ, що є більш легкою формою хвороби і зазвичай не потребує втручання в неонатальному періоді і ранньому дитинстві.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Первинний етап НС здійснюється новонародженим, які досягли гестаційного віку 32 тижні, у терміні 48-72 години життя шляхом дослідження 17-ОНП у сухій плямі крові (панель 1).

2. У разі позитивного результату НС необхідно визначити рівень 17-ОНП у сироватці крові, який буде підвищеним як за 21-ОНД, так і за інших типів ВДКН (дефіцит 11 β -гідроксилази, 3 β -гідроксистероїддегідрогенази та оксидоредуктази цитохрому P450).

3. У немовлят із високим рівнем 17-ОНП проводиться диференціальна діагностика причин неспецифічного підвищення цього показника у недоношених дітей, дуже ранньому постнатальному періоді, пухлинах надниркових залоз і синдромах із надмірним ростом.

Панель 1

Неонатальний скринінг на ВДКНЗ

1. Первинний етап НС проводиться новонародженим, які досягли гестаційного віку 32 тижні, у терміні 48-72 години життя шляхом дослідження 17-ОНП у сухій плямі крові.

2. НС проводиться у передчасно народжених дітей:

- з гестаційним віком 22-32 тижні та/або з низькою масою тіла, та/або які хворі в неонатальному періоді, оскільки можуть мати хибнопозитивний результат НС, тому їм слід проводити повторний скринінг:

- первинне дослідження проводити у постконцепційному віці (гестаційний вік + календарний вік) 31-32 тижні за умови стабільного стану пацієнта;

- вторинне – у постконцепційному віці 36 тижнів або у разі підготовки дитини до виписки зі стаціонару (за 2-3 дні до запланованої виписки);

- у дітей із гестаційним віком 33-36 тижні – взяття зразків крові проводять на 48-72 годинах життя, якщо дитина в стабільному стані; у дитини в нестабільному стані (шок, крововтрата тощо) – одразу після стабілізації стану.

3. При отриманні дитиною парентерального харчування (внутрішньовенних розчинів амінокислот і ліпідів, лікарських препаратів), компонентів крові – первинний забір крові у терміні 48-72 години життя, а повторний забір не раніше, ніж через 3 доби після відміни цих розчинів і після трансфузії.

4. У доношених новонароджених у нестабільному стані (шок, крововтрата, анемія, асфіксія з лікувальною гіпотермією тощо) первинний забір крові у терміні 48-72 години життя, а повторний забір після стабілізації стану дитини.

5. У разі виявлених підвищених показників 17-ОНП на першому етапі НС лікар-координатор скринінгу в регіоні скерує дитину до дитячого ендокринолога.

6. Якщо під час НС рівень 17-ОНП перевищує порогове значення, для негайного обстеження слід провести детальне ендокринологічне обстеження новонародженого у дитячого ендокринолога (зокрема визначення у сироватці крові вмісту 17-ОНП, електролітів), незалежно від наявності чи відсутності клінічних симптомів, таких як атипові зовнішні геніталії, гіперпігментація шкіри або симптоми чи ознаки надниркової недостатності.

Діагностика солевтратної форми у немовлят із високим рівнем 17-ОНП

7. У немовлят із високим рівнем 17-ОНП необхідне ретельне обстеження загального стану і перебігу хвороби, включаючи симптоми надниркової недостатності. Важка втрата солі, тобто Na<130 мекв/л або K>6,0 мекв/л, зазвичай виникає протягом другого тижня життя.

8. Рівень альдостерону може бути підвищений у пацієнтів із погано контрольованими або нелікованими захворюваннями. Ці результати лабораторних досліджень використовуються як допоміжні дані для діагностики 21-ОНД і диференціації форми захворювання, наприклад, солевтратної або простої вірильної форми.

4. Незалежно від результатів НС слід запідозрити ймовірність ВДКНЗ внаслідок 21-ОНД у разі наявності у дитини симптомів надниркової недостатності, таких як погане годування, втрата маси тіла, блювання.

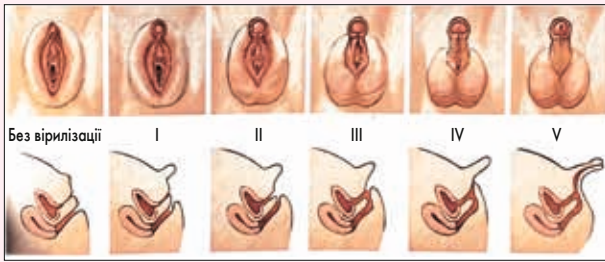
5. Оцінити ознаки втрати солі та дегідратації для діагностування солевтратної форми у немовлят із високим рівнем 17-ОНП:

- ретельне обстеження загального стану і перебігу хвороби, зокрема симптоми надниркової недостатності;

- враховувати, що важка втрата солі (Na<130 мекв/л або K>6,0 мекв/л) зазвичай виникає протягом другого тижня життя. Виміряти адренкортикотропний гормон (АКТГ) у плазмі крові, сироваткові електроліти,

Панель 2

Оцінка ступеня вірилізації зовнішніх статевих органів у дівчат за шкалою Прадера



Хоча у деяких дітей із каріотипом 46, XX зовнішні статеві органи чоловічого типу, такі випадки можна відрізнити від випадків 46, XY за відсутністю яєчок у скроталабіальних складках. У 46, XX випадках гонадами є яєчники, розташовані в черевній порожнині. Розтягнута довжина пеніса не є відповідним показником для ідентифікації вірилізації зовнішніх статевих органів у 46, XY випадках.

глюкозу, альдостерон і ренін плазми й газу крові. Рівень альдостерону може бути підвищений у пацієнтів із погано контрольованим або нелікованим захворюванням. Ці результати лабораторних досліджень використовувати як допоміжні для діагностики 21-ОНД і диференціації форми захворювання, наприклад, солевтратної або простої вірильної форм.

6. Проведення фізикального обстеження для оцінки наявності і ступеня вірилізації зовнішніх статевих органів здійснюється за шкалою Прадера (панель 2).

7. В усіх новонароджених з атипичними зовнішніми статевими органами незалежно від результатів НС проводиться вимірювання рівня 17-ОНР у сироватці крові, а також з метою визначення статі дитини і диференційної діагностики з іншими розладами статевих диференціювання як причини такої аномалії – визначення каріотипу та УЗД для візуалізації статевих залоз, а також розміру і форми внутрішніх статевих органів (у пацієнтів з каріотипом 46, XX із дефіцитом 21-ОН або 11 β -гідроксилази яєчники диференціюються нормально, знаходяться у черевній порожнині).

8. Визначити наявність гіперпігментації шкіри і слизових (можна виявити на зовнішніх статевих органах, пахвовій западині, губах та у ротовій порожнині), що у пацієнтів із каріотипом 46,XY із правильними зовнішніми статевими органами за чоловічим типом може бути єдиним проявом ВДКНЗ. Гіперпігментація швидко зникає після початку терапії глюкокортикоїдами (ГК).

Бажані

9. Для підвищення специфічності НС на ВДКНЗ в усіх випадках підвищення рівня 17-ОНР у сухій плямі крові на первинному етапі НС, для виключення хибно-позитивних результатів проводити вторинний тест з тієї ж плями крові з дослідженням стероїдного профілю методом рідинної хроматографії – тандемної мас-спектрометрії (РХТМС).

10. Дослідження стероїдного профілю методом РХТМС також проводити незалежно від результатів первинного НС у дітей із симптомами, що виникли в пізньому неонатальному періоді і подальшому дитячому віці.

11. Дослідження стероїдного профілю методом РХТМС слід проводити в зразках сироватки, отриманих до 8 ранку. У дівчат, які менструують, забір крові проводити у ранню фолікулярну фазу менструального циклу.

12. Новонародженим з позитивним результатом комплексного обстеження щодо ВДКНЗ (позитивні результати НС і дослідження рівня 17-ОНР у сироватці крові та/або позитивний результат визначення стероїдного профілю методом РХТМС) проводиться молекулярно-генетичний аналіз для виявлення перебудов у генах, що зумовлюють дефіцит ферментів стероїдогенезу 21-ОН (ген *CYP21A2*), 11 β -гідроксилази (ген *CYP11B1*), 3 β -гідроксистероїддегідрогенази (ген *HSD3B2*) і 17-альфа-гідроксилази (ген *CYP17A1*).

13. У разі відсутності переконливих ендокринологічних даних для підтвердження 21-ОНД, для розрізнення неklasичних і класичних форм у хлопчиків, а також для надання інформації щодо генетичного консультування

Таблиця 1. Рекомендоване дозування ГК і МК для початкової і підтримувальної терапії

	Вікова категорія	Гідрокортизон (мг/м ² /добу, за 3 прийоми)	Флудрокортизон* (мг/добу, за 1-2 прийоми)	Натрію хлорид* (г/кг/добу, за 3-8 прийомів)
Початкова терапія	Новонароджені	25-100 **	0,025-0,2	0,1-0,2
	Новонароджені, немовлята	10-20	0,025-0,2	0,1-0,2
Підтримувальна терапія	Раннє дитинство Дошкільний вік Школярі Підлітки	10-15	0,025-0,2***	

*Флудрокортизон і натрію хлорид завжди необхідні при солевтратній формі 21-ОНД. Їх доза обирається на основі рівнів калію і натрію в крові, активності реніну плазми або концентрації активного реніну, прибавці маси тіла та артеріального тиску.

** Доза корегується на основі тяжкості клінічних симптомів чи ознак. Якщо є підозра на адреноаловий криз, необхідно негайно зробити внутрішньовенно ін'єкцію ГК (25-50 мг/м²). Підтримувальна доза ГК (10-20 мг/м²/добу) може бути прийнятною для початкової терапії, якщо у пацієнта немає солевтратної форми ВДКНЗ або затримки росту.

*** Необхідну дозу з віком можна зменшувати і флудрокортизон може бути відмінений.

проводиться генетичне дослідження мутації в гені *CYP21A2*. Інші показання до генетичного тестування наведені у панелі 3.

Розділ III. Лікування класичної та неklasичної ВДКНЗ

Положення стандарту медичної допомоги. Призначення ГК і мінералокортикоїдів (МК) за потреби є патогенетичним лікуванням ВДКНЗ і дозволяє поповнити недостатність ендogenous кортизолу та альдостерону, пригнітити надлишкову продукцію АКТГ, щоб зменшити синтез надниркових андрогенів.

Обґрунтування. Метою лікування є пригнічення надлишкової секреції надниркових андрогенів за допомогою найнижчої ефективної дози ГК, як правило, гідрокортизону, оскільки надмірне лікування ГК пов'язане з пригніченням росту, збільшенням маси тіла і зниженням мінеральної щільності кісткової тканини. Адекватні дози і схеми лікування дітей із ВДКНЗ запобігають розвитку надниркової кризи і вірилізації, дозволяють досягти майже нормального росту та розвитку в дитинстві, а також фертильності у дорослому віці.

Діти з класичним 21-ОНД потребують тривалого замісного лікування ГК. Терапія пацієнтів із ВДКНЗ є складним процесом, що полягає в постійному балансуванні між ризиком медикаментозного гіперкортицизму і недостатньої дози препаратів і, як наслідок, гіперандрогенією. Погана медична прихильність до лікування серед дорослих із ВДКНЗ сприяє депресії та підвищенню смертності. У чоловіків і жінок із ВДКНЗ часто страждає фертильність. До загальних факторів, що

Таблиця 2. Підтримувальна терапія, рекомендована пацієнтам із завершеним ростом

ГК тривалої дії	Рекомендована доза (мг/добу)	Розподіл дози за добу
Гідрокортизон	15-25	2-3
Преднізолон	4-6	2
Метилпреднізолон	4-6	2
Дексаметазон	0,25-0,5	1
Флудрокортизон	0,05-0,2	1-2

спричиняють безпліддя у чоловіків, належать наявність пухлини яєчок з адреноалової тканини (testicular adrenal rest tumor, TART), пригнічення гонадотропінів і тестикулярна недостатність.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Лікування ГК слід розпочати ще до підтвердження діагнозу 21-ОНД, якщо на підставі клінічних симптомів і звичайних лабораторних результатів, зокрема гіпонатріємії, гіперкаліємії або метаболічного ацидозу, є обґрунтована підозра на 21-ОНД і виявляються ознаки надниркової недостатності.

2. Для лікування використовується найнижча ефективна доза ГК, як правило, гідрокортизону, яка забезпечує пригнічення надлишкової секреції надниркових андрогенів, оскільки надмірна доза ГК пригнічує зріст, провокує збільшення маси тіла і зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

3. У неонатальному періоді початкова доза ГК становить 25-100 мг/м²/добу, а у разі ризику або підозри на наднирковий криз – 100 мг/м²/добу. Після медикаментозного пригнічення продукції андрогенів наднирковими залозами або збільшення маси тіла, що очікуване після початку лікування, дозу ГК швидко знижують кожні 5-7 днів до підтримувальної, яку продовжують до досягнення віку 3-4 тижнів із наступним корегуванням відповідно до клінічної картини і рівня 17-ОНР (табл. 1).

4. Для немовлят доза гідрокортизону становить 10-20 мг/м²/добу, для інших вікових груп – 10-15 мг/м²/добу. Приймати препарат бажано за 3 прийоми (кожні 8 годин). Дозу та спосіб введення слід підбирати індивідуально залежно від стану пацієнта.

5. Новонародженим і дітям раннього віку до схеми лікування додається флудрокортизон і натрію хлорид у дозах, наведених у табл. 1.

6. Дітям із класичною ВДКНЗ, які зростають, рекомендується підтримувальна доза ГК. Не рекомендується постійне застосування ГК тривалої дії.

7. У підлітків із завершеним ростом і дорослих із класичною ВДКНЗ рекомендовано використовувати щоденно гідрокортизон і/або ГК тривалої дії разом із МК (за клінічними показаннями) у дозах, наведених у табл. 2.

8. Пацієнтам із ВДКНЗ, які потребують терапії ГК, під час хвороби з гарячкою (температурою тіла вище 38,5 °C), при гастроентериті з дегідратацією, великих хірургічних втручаннях, що супроводжуються загальною анестезією та серйозною травмою, рекомендовано збільшувати дозу ГК (табл. 3).

9. При важких фізичних навантаженнях, таких як марафон або триатлон, дозу ГК слід збільшувати, але

Панель 3

Показання для проведення *CYP21A2*-генотипування у разі підозри на ВДКНЗ за результатом обстеження дитини дитячим ендокринологом

Для обох статей

Підвищені рівні 17-ОНР, виявлені під час неонатального скринінгу на ВДКН.

Втрата солі та затримка розвитку.

Передчасне статеве дозрівання.

Прискорене зростання в дитинстві, зниження прогнозованого дорослого зросту.

Підвищені концентрації андрогенів (тестостерону), 17-ОНР і 21-дезоксикортизолу.

Виявлення носійства у родичів групи ризику та партнерів хворих на ВДКНЗ або носіїв мутації гену *CYP21A2*.

Пренатальна діагностика вагітної з групи ризику.

Гіперплазія надниркових залоз (пухлини).

Для дівчат

Явна клінічна симптоматика, надто вірилізація зовнішніх статевих органів.

Значні ознаки вірилізації, включаючи гірсутизм або аспе vulgaris.

Диференційна діагностика у хворих із синдромом полікістозних яєчників.

Безпліддя, повторні викидні, порушення менструального циклу.

Для хлопців

Набряк яєчок, що відображає зростання залишків надниркових залоз у тканині яєчок (пухлини яєчок з адреноалової тканини).

Продовження на стор. 26.

Вроджена дисфункція кори надниркових залоз у дітей

Стандарт медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 24.

Таблиця 3. Пропоновані стресові дози ГК у лікуванні адреналової кризи

Вік пацієнта	Початкова парентеральна доза ГК
Новонароджені і діти дошкільного віку	25 мг
Діти шкільного віку	50 мг
Підлітки і дорослі	100 мг

Надалі внутрішньовенний ГК можна вводити в дозі, яка складає 1/4 початкової парентеральної дози ГК, введеної кожні 6 годин

під час щоденних розумових та емоційних стресів і нетяжких захворювань та/або перед звичайними фізичними вправами пацієнтам із ВДКНЗ не рекомендовано збільшувати дозу ГК.

10. Терапія ГК показана дітям і підліткам із неklasичною ВДКНЗ із передчасним і швидким прогресуючим пубархе або кістковим віком, а також підліткам, які мають явні ознаки вірилізації.

11. Безсимптомним пацієнтам із неklasичною ВДКНЗ, у тому числі невагітним жінкам, терапія ГК не рекомендована.

12. Хворим із неklasичною ВДКНЗ, які в минулому отримували лікування, після досягнення ними росту дорослої людини або коли усунуті інші симптоми, спробувати припинити терапію.

13. Дорослим чоловікам із неklasичною ВДКНЗ щоденна терапія ГК зазвичай не призначається. Виключення становлять пацієнти з безпліддям TART або пухлинами надниркових залоз, а також із фенотипами, проміжними між класичною і неklasичною ВДКНЗ.

14. Пацієнтам із неklasичною ВДКНЗ під час великих операцій, травм чи пологів застосовується стресове дозування ГК лише в тому випадку, якщо пацієнт має субоптимальну секрецію кортизолу або ятрогенне пригнічення надниркових залоз.

15. Жінкам із ВДКНЗ і неklasичною ВДКНЗ, які отримують лікування, під час вагітності продовжувати лікування ГК/преднізолоном і флудрокортизоном із корекцією дозування, якщо з'являються симптоми та ознаки ГК-недостатності. Оцінювати необхідність збільшення дози ГК протягом другого або третього триместру (на 20-40% починаючи з 24-го тижня)

і вводити стресову дозу ГК під час пологів. Лікування повинно бути індивідуалізованим.

16. Жінкам із ВДКНЗ, вагітним або тим, що намагаються завагітніти, не рекомендовано застосовувати ГК, які проходять через плаценту, наприклад, декса-метазон.

17. Переважним методом пологів у жінок із ВДКНЗ є кесарів розтин. Під час пологів слід вводити стресові дози ГК.

Бажані

18. Жінкам із неklasичною ВДКНЗ, які мають неприйнятну для них гіперандрогенію або безпліддя, може бути рекомендоване лікування ГК (табл. 4).

Розділ IV. Моніторинг терапії ВДКНЗ, нагляд за віддаленими ускладненнями та їх лікування

Положення стандарту медичної допомоги. Медичний нагляд за пацієнтами із ВДКНЗ розпочинається з дати встановлення діагнозу, здійснюється систематично, триває протягом усього життя пацієнта і передбачає проведення періодичних медичних оглядів, лабораторних (табл. 5), інструментальних обстежень і, за потреби, консультацій відповідних спеціалістів, що забезпечить своєчасне виявлення ризиків і/або ознак прогресування захворювання, надання медичної допомоги і необхідної консультативної, психологічної й іншої підтримки.

Після досягнення ремісії або мінімальної активності захворювання пацієнт перебуває під систематичним спостереженням лікаря-ендокринолога дитячого, який веде необхідну медичну документацію, контролює та сприяє виконанню пацієнтом усіх рекомендацій фахівців, у тому числі виконанню плану спостереження.

Візуалізаційні обстеження надниркових залоз проводяться в людей із класичною ВДКНЗ, які мають клінічні ознаки пухлини надниркової залози, поганий контроль захворювання, припинення лікування протягом декількох років або відсутність відповіді на інтенсифіковану терапію.

Обґрунтування. Метою моніторингу пацієнта з ВДКНЗ є раннє виявлення загострень і ускладнень хвороби. Існують докази, що регулярна оцінка активності захворювання дозволяє своєчасно коригувати схему лікування і провести хірургічне лікування, підтримувати ремісію, що значно покращує якість життя пацієнта.

Хронічний вплив фармакологічних доз ГК може призвести до втрати кісткової тканини, що супроводжується

підвищеною частотою переломів. Для запобігання несприятливому впливу лікування не рекомендоване повне пригнічення ендогенної секреції надниркових стероїдів дорослим із ВДКНЗ.

Пацієнтам із ВДКНЗ потрібно обирати здоровий спосіб життя у ранньому віці для підтримки індексу маси тіла у межах норми, щоб уникнути метаболічного синдрому і супутніх наслідків.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. В усіх осіб із класичною ВДКНЗ необхідно стежити за ознаками передозування ГК і МК, а також за ознаками недостатньої нормалізації андрогенів, щоб завдяки лікуванню оптимізувати профіль надниркових стероїдів.

2. Пацієнтам віком до 18 місяців із ВДКНЗ проводиться суворий моніторинг протягом перших 3 місяців життя і надалі кожні 3 місяці. Після 18 місяців проводити контроль кожні 4 місяці.

3. Для визначення адекватності лікування ГК і МК, крім біохімічних вимірювань, проводиться регулярне оцінювання швидкості росту, маси тіла, артеріального тиску, а також фізикальні обстеження, визначення наявності кушингоїдних ознак.

4. Дітям із ВДКНЗ у віці після 2 років щорічно проводиться оцінка кісткового віку до досягнення зросту близько до дорослого.

5. Дорослим із класичною ВДКНЗ не рекомендується проведення планових візуалізаційних обстежень надниркових залоз.

6. Хлопцям із класичною ВДКНЗ проводиться періодичне ультразвукове дослідження яєчок для оцінки розвитку TART.

7. Дівчатам-підліткам із ВДКНЗ визначається гінекологічний анамнез і проводиться обстеження й лікування (забезпечення функціональної жіночої анатомії без вагінального стенозу або порушень менструальної функції).

8. Вагітним із ВДКНЗ проводиться постійний контроль толерантності до глюкози через вищий ризик виникнення гестаційного діабету.

Бажані

9. Пацієнтів із ВДКНЗ та їхніх батьків/опікунів лікар-ендокринолог повинен навчити заходам профілактики надниркової недостатності, зкорегувати (збільшити) дозу ГК (але не МК) при інтеркурентних захворюваннях.

Таблиця 4. Клінічні ознаки адекватної дози ГК

Якщо доза ГК недостатня	Якщо доза ГК надмірна
<p>Прояви дефіциту кортизолу:</p> <ul style="list-style-type: none"> наднирковий криз; симптоми хронічного дефіциту кортизолу (втомлюваність, слабкість, нудота, втрата апетиту, запаморочення, гіпотензія, втрата маси тіла); гіперпигментація шкіри (вторинна внаслідок надлишку АКГГ) 	<p>Прояви надмірного заміщення кортизолу:</p> <ul style="list-style-type: none"> кушингоїдні прояви; збільшення маси тіла; центральне ожиріння; метаболічний синдром; остеопороз; безсоння; підвищений апетит; уповільнення темпів росту (у дітей)
<p>Прояви надлишку надниркових андрогенів:</p> <ul style="list-style-type: none"> гірсутизм; акне; нерегулярний менструальний цикл; андрогенна алопеція (у підлітків і дорослих жінок); зростання TART; прискорення росту (у дітей – до закриття зон росту); раннє адренархе/пубархе; передчасний і ранній статевий розвиток (у дітей); кліторомегалія (у дітей); збільшення секреції сальних залоз (у дітей); дорослий запах поту (у дітей) 	

Таблиця 5. Лабораторні показники для моніторингу ВДКНЗ

Пацієнти	Показник	Про що свідчить	Цілі терапії та коментарі
Усі вікові групи	Ренін плазми	Статус об'єму циркулюючої крові	Від низького до нормального, якщо немає гіпертензії
	Калій	Замісна доза МК	У межах норми
	Натрій	Замісні дози ГК і МК	У межах норми
	Тестостерон	Загальні андрогени	У межах норми або близько до норми
	Андростендіон	Переважаю надниркового походження	У межах норми або близько до норми
	Глобулін, що зв'язує статеві гормони	Тестостеронзв'язуючий білок	Для розрахунку вільного і біологічно активного тестостерону
Хлопці	17-ОНР	Варіативність	Нормальний показник свідчить про надмірне лікування
	Тестостерон	Надниркового або гонадного походження	Інтерпретувати аномальні значення в контексті рівнів гонадотропінів і андростендіону
	Гонадотропіни	Стан гонадної осі	Низькі свідчать про поганий контроль
	Андростендіон	Переважаю надниркового походження	Мета: <0,5×тестостерон
Дівчата	Аналіз сперми	Фертильність	В межах норми
	Прогестерон у фолікулярній фазі	Коли підвищений, то переважно надниркового походження	Мета: <0,6 нг/мл (<2 нмоль/л) для жінок, які намагаються завагітніти

Зразки крові та сечі, зібрані перед лікуванням, корисні для подальших детальних ендокринологічних досліджень, які дозволяють діагностувати 21-ОНД.

10. Пацієнтам із ВДКНЗ, які отримують лікування, потрібно завжди мати із собою медичну ідентифікацію, яка вказує на наявність надниркової недостатності.

11. Кожен пацієнт із ВДКНЗ повинен мати препарат ін'єкційного ГК для невідкладного застосування, самостійному парентеральному введенню якого, правилам його застосування слід навчити підлітків і батьків/опікунів дітей.

12. Пацієнтам-підліткам із ВДКНЗ за кілька років до виходу з дитячої ендокринології почати перехід до дорослої медичної допомоги в умовах клініки, з доступністю дитячих і дорослих ендокринологів, репродуктологів та урологів.

13. Проводити генетичне консультування дітям із ВДКНЗ, підліткам, що переходять до дорослої медичної допомоги, дорослим із неklasичною формою ВДКНЗ під час діагностування, а також партнерам пацієнтів із ВДКНЗ, які планують вагітність.

14. Вагітним із ВДКНЗ бути під наглядом ендокринолога і гінеколога, обізнаних щодо цієї патології.

15. Обговорити у відповідний час питання сексуальної активності, контрацепції та фертильності медичною/хірургічною командою, до якої бажано залучити ендокринолога.

16. Для збереження фертильності чоловіків із ВДКНЗ використовувати банк сперми.

17. Особам із ВДКНЗ і порушенням фертильності звернутися до ендокринолога-репродуктолога та/або спеціаліста з фертильності.

18. У випадку безпліддя жінок із ВДКНЗ розглядається індуція овуляції та екстракорпоральне запліднення, а також інші допоміжні репродуктивні технології.

Розділ V. Хірургічне відновлення функціональної анатомії у пацієнтів із ВДКНЗ

Положення стандарту медичної допомоги. Хірургічне лікування дівчат із ВДКНЗ є складним і комплексним, потребує виваженого прийняття рішення батьками та пацієнтами, повинно проводитися в лікувальних закладах досвідченими фахівцями і мультидисциплінарною командою. Варто враховувати обгрунтовану можливість відмовитися від операції чи відтермінувати її.

Обгрунтування. Мета хірургії жіночих статевих органів для дівчат із ВДНЗ із вірилізацією полягає у відновленні жіночої анатомії, запобіганні інфекції сечовивідних шляхів і гідрометрокольпосу, зниженні тривожності батьків дитини з вродженою аномалією, уникненні стигматизації дівчини з маскулінізованими зовнішніми статевими органами, забезпечення зовнішнього вигляду статевих органів відповідно до статі, збереження статевої та репродуктивної функції в зрілому віці, а також задоволення пацієнта збереженням сечостатевої функції та виглядом власного тіла.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Хірургічні операції проводяться тільки в центрах із досвідченими фахівцями мультидисциплінарної команди, яка включає дитячих хірургів/урологів/гінекологів, ендокринологів, анестезіологів, фахівців з поведінки/психічного здоров'я і працівників соціальної сфери. До операції необхідно донести до пацієнта, його батьків/опікунів інформацію щодо ризиків і переваг, спільного прийняття рішень, огляду можливих ускладнень і повної обізнаності, а також можливості відмовитися від операції.

2. Батьків усіх дівчат із ВДКНЗ, надто з мінімальною вірилізацією, інформувати про варіанти хірургічного лікування, зокрема затримку його проведення та/або спостереження, доки дитина не стане старшою.

3. При лікуванні неповнолітніх із ВДКНЗ усі рішення щодо хірургічного лікування повинні бути прерогативою сімей (тобто батьків і за згодою дітей старшого віку) при спільному прийнятті рішень із досвідченими хірургічними консультантами.

4. Пацієнткам з вірилізацією III-IV-V ступеня за Прадером рекомендувати раннє хірургічне лікування для корекції уrogenітального синуса.

5. Пацієнткам із незначною гіпертрофією клітора (менше 2 см) рекомендувати відкласти кліторопластику, тоді як пацієнткам із середньою та значною гіпертрофією клітора (що відповідає III-IV ступеню за Прадером) рекомендувати оперативне втручання.

6. Пацієнткам із ВДКНЗ, для яких обрано хірургічне лікування, рекомендовано виконувати вагінопластику,

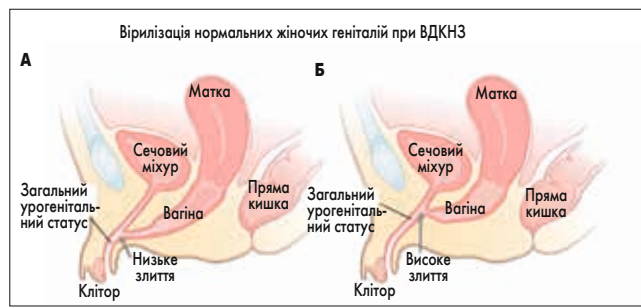


Рис. 1. Анатомія нижньої уrogenітальної ділянки при помірній і тяжкій ВДКНЗ (А і Б). Відмічене низьке злиття (А), де піхва й уретра зустрічаються близько до шкіри, на відміну від (Б), де злиття піхви і уретри близько до шийки сечового міхура

використовуючи уrogenітальну мобілізацію, а у разі значної кліторомегалії – нейроваскулярнощадну кліторопластику.

7. Пацієнткам із низьким уrogenітальним злиттям піхви і уретри проводити хірургічне втручання у ранньому віці методом часткової уrogenітальної мобілізації (PUM) і, якщо обрано, кліторопластику (рис. 1, 2).

8. Для осіб із високим злиттям (рис. 1, 2) час операції рекомендовано обирати індивідуально, використовувати методи повної уrogenітальної мобілізації (TUM), часткової уrogenітальної мобілізації (PUM), наскрізної вагінопластики і переднього сагітального трансректального доступу (ASTRA).

9. У хворих із ВДКНЗ із каріотипом 46, XX і повною вірилізацією (V ступінь за Прадером), якщо пацієнтка виховується в чоловічій статі з народження або з раннього дитинства, рекомендовано розглядати питання проведення операції з видалення матки та яєчників.

10. Пацієнтці з ВДКНЗ зі значною вірилізацією, якій не було виконано хірургічне лікування, необхідно запропонувати спостереження для вчасного виявлення можливих інфекцій сечовивідних шляхів та обструкції менструальних виділень у період статевого дозрівання.

11. Пацієнткам із ВДКНЗ необхідно інформувати, що після уrogenітальної реконструкції ускладнення можуть включати вагінальний стеноз (до 27% випадків), рубці статевих губ або входу в піхву, втрату статевої функції, уретро-вагінальні фістули, нетримання сечі.

12. До початку менархе рекомендовано утримуватися від дилатації піхви з приводу стенозу.

Бажані

13. Нервоощадна кліторопластика (пластика клітора зі збереженням нерво-судинного пучка) є обов'язковою процедурою і її слід пояснити як таку.

Розділ VI. Психічне здоров'я пацієнтів із ВДКНЗ

Положення стандарту медичної допомоги. Підтримка психічного здоров'я пацієнтів із ВДКНЗ та їхніх сімей є важливим доповненням до ендокринологічного та хірургічного лікування, зважаючи на наявність численних емоційних стресорів і викликів унаслідок хвороби із різними наслідками для психічного здоров'я та якості життя.

Обгрунтування. ВДКНЗ із високими ризиками небезпечних для життя електролітних криз і наслідками гіперандрогенії на організм, мозок і статево поведінку, може викликати занепокоєння і спричинити медичні і психологічні проблеми для хворих дітей і членів їхніх сімей. У 46, XX-новонароджених зі значною маскулінізацією статевих органів гендерне визначення спочатку викликає сумніви, а батьки відчувають шок. У клінічних випадках задокументовані інші психосоціальні наслідки атипичного розвитку статевих органів, що полягають в усвідомленні невідповідності між виглядом зовнішніх геніталій пацієнта і призначеною статтю; суперечливій ідентифікації статі членами сім'ї; підвищеній цікавості щодо статевих органів пацієнта та посиленій стигматизації іншими; а також порушенні вигляду власних статевих органів, що може сприяти загальній невдоволеності виглядом власного тіла, зумовленій низьким зростом, надмірною масою тіла і гірсутизмом. Усе це може призвести до відходу від соціального життя, особливо в ситуаціях, що стосуються оголення (командних видів спорту або медичних обстежень), а також уникнення романтичних взаємодій і сексуальних відносин.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові

1. Для осіб із ВДКНЗ та їхніх батьків проводяться консультації й оцінка поведінки і психічного здоров'я

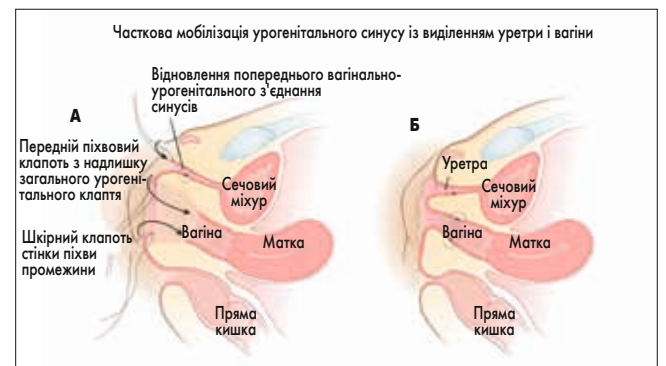


Рис. 2. Часткова уrogenітальна мобілізація з виділенням уретри і піхви (А і Б). Схема часткової мобілізації уrogenітального синуса, коли відновлюється нормальна жіноча анатомія. Відмічене виділення піхви і уретри (А) із препаруванням надлишкового загального уrogenітального синуса для формування передньої стінки піхви шляхом анастомозу до нормальної передньої стінки піхви (Б) і препарування заднього лоскута шкіри промежини (А) для формування задньої стінки піхви (Б)

для вирішення проблем, пов'язаних із ВДКНЗ, через те що особи з ВДКНЗ мають високий ризик розвитку проблем із психічним здоров'ям і низький поріг для звернення за психологічним чи психіатричним лікуванням.

Бажані

2. Створення міждисциплінарних груп із залученням фахівців з питань психічного здоров'я, які мають досвід у вирішенні психосоціальних проблем, притаманних людям із розладами статевого диференціювання. Завдання можуть включати: медичну освіту батьків/сім'ї, консультації щодо психосоціального прогнозу й управління батьківським дистресом; сприяння визначенню статі при народженні у випадках вираженої вірилізації статевих органів; обговорення плюсів і мінусів генітальної хірургії статі, що призначена (не з медичної точки зору) немовлятам і в ранньому дитинстві; консультування щодо потенційної зміни статі хворих із 46, XX ВДКНЗ після неонатального періоду.

3. Проводити психологічне консультування або психотерапію для поліпшення потенційно несприятливих психосоціальних наслідків гендерної невідповідності статевих органів. Інформувати сім'ї про ці проблеми і дозволяти їм досягти обгрунтованого рішення за допомогою різних джерел, включаючи групи сімейної підтримки.

4. Додаткові консультування пацієнтів і сімей щодо підготовки до оперативних втручань; занепокоєння щодо неадекватної цікавості або відвертої стигматизації з боку інших членів сім'ї, однолітків або навіть медичного персоналу у відповідь на гендерно нетипові соматичні особливості; гендерно атипична поведінка і пов'язані з нею проблеми з соціальною придатністю, статево функціонування, а також вплив власне ВДКНЗ і його лікування на якість життя.

Індикатори якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам із ВДКНЗ, клінічного маршруту пацієнта (КМП).

2. Відсоток випадків ВДКНЗ у дітей, виявлених протягом звітного періоду.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам із ВДКНЗ, КМП. Цей індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів у регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам із ВДКНЗ, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному. Стандарт медичної допомоги цим індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП у ЗОЗ.

2. Відсоток випадків ВДКНЗ у дітей, виявлених протягом звітного періоду. Дані про кількість пацієнтів надаються лікарями та ЗОЗ, які надають медичну допомогу дітям із ВДКНЗ, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дата оновлення стандартів – 2029 рік.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів тематичного випуску медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст на сайті <https://moz.gov.ua/>



ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA —

**єдина в Україні вакцина проти грипу,
показана для пасивного захисту
немовлят віком до 6 місяців²**

**Ваксігріп® Тетра — єдина
вакцина від грипу, що показана,
зокрема, для:²**

- Пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців шляхом вакцинування їхніх матерів під час вагітності¹

**Ваксігріп® Тетра також
має показання для:¹**

- Активної імунізації дорослих, у тому числі вагітних жінок, а також дітей віком від 6 місяців

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована, суспензія для ін'єкцій. РП №UA/16141/01/01. Наказ МОЗ України №987 від 09.06.2022,* зміни внесено Наказ МОЗ України №176 від 02.02.2024.

2. Державний реєстр лікарських засобів МОЗ України, <http://drzlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&atscode=J07BB02>. Last accessed March 2024.

Інформація* про препарат ВАКСІГРИП® ТЕТРА/VAXIGRIP TETRA

Назва лікарського засобу. ВАКСІГРИП® ТЕТРА/VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована. **Склад.** Influenza, inactivated, split virus; склад вакцини Ваксігріп® Тетра відповідає рекомендаціям В003 і рішенням Європейського Союзу стосовно складу вакцин проти грипу сезону 2023/2024 для Північної півкулі; 1 імунізуюча доза вакцини (0,5 мл) містить: діючі речовини: інактивовані спліт-віруси грипу таких штамів*: A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 - подібний (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) 15 мкг ГА** A/Darwin/9/2021 [H3N2] - подібний (A/Darwin/9/2021, IVR-228) 15 мкг ГА** B/Phuket/3073/2013 - подібний (B/Phuket/3073/2013, дикий тип) 15 мкг ГА** V/Austria/1359417/2021 - подібний (B/Michigan/01/2021, дикий тип) 15 мкг ГА** (*культивовані на курячих ембріонах здорових курей, **гемаглютинін). Допоміжні речовини: буферний розчин (натрію хлорид; натрію гідрофосфат, дигідрат; калію дигідрофосфат; калію хлорид та вода для ін'єкцій). **Лікарська форма.** Суспензія для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Вакцини проти грипу, інактивовані, розщеплений вірус або поверхневий антиген. Код АТХ J07B B02. **Клінічні характеристики. Показання.** Вакцина Ваксігріп® Тетра показана для профілактики грипу, спричиненого двома підтипами вірусу грипу А та двома типами вірусу грипу В, які містяться в цій вакцині, для: активної імунізації дорослих, у тому числі вагітних жінок, а також дітей віком від 6 місяців; пасивного захисту немовлят віком до 6 місяців, матері яких були щеплені під час вагітності. Ваксігріп® Тетра слід використовувати відповідно до офіційних рекомендацій. При проведенні імунізації на території України стосовно схем імунізації, проти показань та взаємодії з іншими медичними препаратами слід керуватися діючими наказами МОЗ України. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої діючої речовини та допоміжної речовини (див. розділ «Склад») або до будь-якого компонента вакцини, що може бути присутнім у слідовій кількості, таких як компоненти курячих яєць (овальбумін, курячий білок), неоміцин, формальдегід та октоксинол-9. Вакцинацію слід відкласти у разі захворювання, що супроводжується помірним або значним підвищенням температури (вище 38,0°C), або гострого захворювання. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією після вакцинації, про яку повідомлялось у всіх популяціях, включаючи групу дітей віком від 6 до 35 місяців, був біль в місці ін'єкції (від 52,8% до 56,5% у дітей віком від 3 до 17 років та у дорослих, 26,8% у дітей віком від 6 до 35 місяців та 25,8% в осіб літнього віку). У субпопуляції дітей віком до 24 місяців найчастішою побічною реакцією була дратівливість (32,3%). У субпопуляції дітей віком від 24 до 35 місяців найчастіше повідомлялось про нездужання (26,8%). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** Суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл у попередньо заповненому шприці з прикріпленою голкою або без голки №1 у картонній коробці. **Виробники.** Санофі Пастер, Франція. Санофі-Авентіс Прайвйт Ко. Лтд., Платформа логістики та дистрибуції м. Будапешт, Угорщина.

* Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ВАКСІГРИП® ТЕТРА / VAXIGRIP TETRA Спліт-вакцина для профілактики грипу чотирьохвалентна, інактивована, суспензія для ін'єкцій. РП №UA/16141/01/01. Наказ МОЗ України №987 від 09.06.2022,* зміни внесено Наказ МОЗ України №176 від 02.02.2024.

Інформація для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Адреса компанії ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна, м. Київ, вул. Жилинська, 48-50А, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

MAT-UA-2300782 дата першого застосування 06.04.2024.

sanofi