

## Зміст

### Школа педіатра

Інноваційні технології в ліченні гемангіом у дітей  
А.С. Сенаторова, М.А. Гончарь, А.И. Страшок и др. . . . . 5

### Лекція

Кардіоміопатії в дитячому віці  
О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, А.Я. Кузьменко та ін. . . . . 10

Інфекції, викликані паличкою синьо-зеленого гною, –  
стара проблема, що потребує нових рішень  
Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова . . . . . 20

### Погляд фахівця

Сучасний перебіг кору у дітей  
С.О. Крамарьов, О.В. Виговська, І.В. Шпак та ін. . . . . 26

Гипотиреоз у дітей  
М.Е. Маменко. . . . . 32

### Огляд

Правда та ілюзії щодо кишкових кольок  
та їх лікування  
О.О. Костюк . . . . . 40

### Нотатки клініциста

Синдром низької толерантності к гистамину (Часть I)  
О.А. Наумова . . . . . 44

### Клінічні дослідження

Досвід застосування капсул Smart Omega для дітей  
з метою поліпшення когнітивних функцій  
Ю.В. Марушко, Ю.Ю. Остапенко . . . . . 51

Опыт применения препарата Кратал для детей  
у пациентов с нейроциркуляторной  
и вегето-сосудистой формами вегетативной дисфункции  
по результатам клинического исследования  
в 4 сообщениях (Сообщение 3)  
Л.В. Квашнина, Т.Б. Игнатова, В.П. Родионов и др. . . . . 57

### Рекомендації

Ведення дітей і підлітків із цукровим діабетом 2 типу  
Частина I. Вперше виявлений цукровий діабет 2 типу  
Рекомендації Американської академії педіатрів (2013 р.). . . . . 62

Класифікація та діагностика  
цукрового діабету у дітей і підлітків  
Рекомендації Міжнародної федерації з вивчення діабету  
та Міжнародного товариства з вивчення  
дитячого та підліткового діабету (2011 р.). . . . . 71

## НАДІЙНИЙ ЛАБОРАТОРНИЙ ПАРТНЕР



Понад 130 лабораторних центрів у 39 містах України

Міжнародний контроль якості

Найкраще світове обладнання

Автоматизований лабораторний процес

ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ

Понад 900 лабораторних тестів

>14'000 ЛІКАРІВ ОБРАЛИ «СІНЕВО»

0 800 50 70 30 [www.synevo.ua](http://www.synevo.ua) [facebook.com/SynevoLab](https://www.facebook.com/SynevoLab)

### АДРЕСИ ЛАБОРАТОРНИХ ЦЕНТРІВ:

**м. Київ:**  
пр-т Ак. Палладіна, 46/2  
вул. Північна, 2/58  
пр-т Героїв Сталінграду, 8  
вул. Шота Руставелі, 40  
вул. Підвисоцького, 6  
пр-т Голосіївський, 98/2 та 126  
вул. Теліги, 3  
б-р Чокотівський, 19  
вул. Межова, 24  
вул. Прилузна, 4/15  
вул. Симиренка, 2/19  
вул. Данькевича, 16  
вул. Драйзера, 24  
вул. Ахматової, 18  
вул. Курнатовського, 4-Б  
вул. Костянтинівська, 20  
пр-т Бажана, 36-А  
вул. Щербакова, 57  
пр-т Гагаріна, 9  
вул. Фрунзе, 111/2  
пр-т Перемоги, 16  
вул. Княжий Затон, 4  
вул. Луначарського, 10  
вул. Білоруська, 32  
пр-т Курбаса, 16-А  
вул. Закревського, 51/2

**Київська обл. та регіони:**  
**м. Б. Церква:** вул. Торгова пл., 10  
б-р 50-річчя Перемоги, 177  
**м. Бровари:** вул. Незалежності, 12-Б  
**м. Буча:** вул. Енергетиків, 14  
**м. Вінниця:** вул. Пирогова, 39  
пр-т Коцюбинського, 50  
вул. 50-річчя Перемоги, 33  
Хмельницьке шосе, 96-В  
**м. Горлівка:** пр-т Леніна, 26-Б  
**м. Дніпродзержинськ:**  
пр-т Леніна, 62; пр-т Жукова, 15  
**м. Дніпропетровськ:**  
ж/м Тополя-2, 28, корп. 3/3  
пр-т ім. Газ. «Правда», 1 та 115  
вул. Привокзальна, 4  
вул. Гоголя, 15; вул. Тітова, 29  
пр-т Героїв, 19; вул. Моніторна, 10  
**м. Донецьк:** пров. Стасової, 3-Б  
пр-т Ленінський, 4; вул. Ульріха, 55  
вул. Артема, 106; пр-т Панфілова, 3  
**м. Житомир:** вул. В.Бердичівська, 39  
**м. Запоріжжя:** пр-т Металургів, 24  
**м. Івано-Франківськ:**  
вул. Мазелі, 29; вул. Галицька, 145  
**м. Кіровоград:** вул. Перспективна, 1-А  
**м. Ковель:** вул. Грушевського, 11  
**м. Краматорськ:**  
вул. Вознесенська, 17  
**м. Кременчук:**  
вул. Першотравнева, 57  
**м. Кривий Ріг:** пл. Визволення, 3  
пр-т Миру, 37; вул. Димитрова, 29  
**м. Луганськ:** вул. Радянська, 67-А

**м. Луцьк:**  
пр-т Волі, 14  
вул. Чорновола, 1  
вул. Гул.-Артемівського, 18  
**м. Львів:** вул. Любінська, 104  
вул. Чупринки, 62  
вул. Личаківська, 12  
пр-т Червоної Калини, 53  
вул. Коновальця, 33  
**м. Макіївка:** м-н Центральний, 5  
**м. Маріуполь:** пр-т Леніна, 95-Б  
вул. Бахмутська, 20-А  
**м. Миколаїв:** вул. Корабелів, 7  
вул. Московська, 20-А  
**м. Мукачеве:** вул. Ген. Петрова, 37  
**м. Одеса:** вул. Свєрейська, 54  
Дніпропетровська дорога, 149  
пр-т Адміральський, 29  
вул. Генерала Петрова, 17/2  
вул. Добровольського, 136  
вул. Новосельського, 94  
вул. Успенська, 34  
вул. Корольова, 79  
**м. Павлоград:** вул. К. Маркса, 90  
**м. Полтава:** вул. Жовтнева, 77-А  
вул. Гоголя, 30  
**м. Рівне:** вул. 16 Липня, 6-В  
вул. Київська, 78-Д  
вул. Остафова, 8  
вул. Мірюченка, 31  
**м. Севастополь:**  
пр-т Жовтневої Революції, 56  
**м. Сімферополь:**  
пр-т Перемоги, 17  
вул. Б./Пролетарська, 28/9  
вул. Гагаріна, 16-Б  
**м. Суми:** пр-т Шевченка, 1  
вул. Харківська, 3  
**м. Тернопіль:** вул. Миру, 3-А  
б-р Петлюри, 2; пр-т Бендери, 10  
**м. Трускавець:** вул. Річки, 6-А  
вул. Данилишиних, 62  
**м. Ужгород:** вул. Підгірна, 31  
**м. Харків:** вул. Танкопія, 23  
вул. Полтавський Шлях, 161  
вул. Гв.-Широнінців, 29-А  
вул. Лермонтовська, 27  
вул. Шекспіра, 1  
**м. Херсон:** пров. Козацький, 19  
**м. Хмельницький:**  
вул. Подільська, 54  
вул. Кам'янецька, 107  
**м. Черкаси:** б-р Шевченка, 243  
вул. Чехова, 101  
вул. 30-річчя Перемоги, 10/1  
вул. Рози Люксембург, 210/1  
**м. Чернівці:** вул. Садова, 6  
вул. Александрі Васіле, 2-В  
вул. Червоноармійська, 85  
**м. Чернівці:**  
вул. Рокосовського, 70  
**м. Ялта:** вул. Морська, 6

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

0-800-50-70-30

## Редакційна колегія

### Антипкін Юрій Геннадійович

академік НАМН України, д.м.н., професор,  
директор Інституту педіатрії, акушерства та гінекології  
НАМН України

### Бережний В'ячеслав Володимирович

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

### Беш Леся Василівна

д.м.н., професор, кафедра педіатрії Львівського  
національного медичного університету імені Данила  
Галицького, Львівський міський дитячий алергологічний центр

### Волосовець Олександр Петрович

член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор,  
завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного  
університету імені О.О. Богомольця, головний позаштатний  
спеціаліст МОЗ з дитячої кардіоревматології

### Єршова Ірина Борисівна

д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії з дитячими  
інфекціями Луганського державного медичного університету

### Іванов Дмитро Дмитрович

д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та  
нирково-замісної терапії Національної медичної академії  
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

### Коренів Микола Михайлович

д.м.н., професор, директор Інституту охорони здоров'я дітей  
та підлітків НАМН України

### Костроміна Вікторія Павлівна

д.м.н., професор, завідувач відділення дитячої пульмонології  
та алергології Інституту фізіатрії і пульмонології  
імені Ф.Г. Яновського

### Крамарьов Сергій Олександрович

д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних  
хвороб Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст  
МОЗ із дитячих інфекційних хвороб

### Кривопустов Сергій Петрович

д.м.н., професор, кафедра педіатрії № 2 Національного  
медичного університету імені О.О. Богомольця

### Леженко Геннадій Олександрович

д.м.н., професор, завідувач кафедри госпітальної педіатрії  
і дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного  
медичного університету

### Марушко Юрій Володимирович

д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 3  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця

### Омельченко Людмила Іванівна

д.м.н., професор, заступник директора з наукової роботи  
Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України,  
керівник відділення захворювань сполучної тканини у дітей,  
керівник клініко-діагностичного відділення

### Охотнікова Олена Миколаївна

д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 1  
Національної медичної академії післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика

### Подольський Василь Васильович

д.м.н., професор, заступник директора з наукової роботи  
Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України,  
керівник відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку

### Сенаторова Ганна Сергіївна

д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 1 та неонатології  
Харківського національного медичного університету

### Третякова Ольга Степанівна

д.м.н., професор, завідувач кафедри соціальної медицини  
і економіки охорони здоров'я Кримського державного  
медичного університету імені С.І. Георгієвського

### Шадрін Олег Геннадійович

д.м.н., керівник відділення проблем харчування та  
соматичних захворювань дітей раннього віку Інституту  
педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України,  
головний позаштатний спеціаліст МОЗ з дитячої  
гастроентерології

**Засновник** Ігор Іванченко

**Видавець**

ТОВ «Інфомедіа ЛТД»

**Генеральний директор**

Тетяна Артюніна

**Медичний директор**

Валерій Кідонь

**Шеф-редактор**

Наталія Ткаченко  
natalia\_tkachenko@yahoo.com  
Tkachenko@id-zu.com

**Медичний редактор**

Наталія Купко

**Літературний редактор, коректор**

Аліна Яцько, Галина Занько

**Дизайн/верстка**

Олександр Ждан

**Начальник відділу реклами**

Анастасія Чаплиженко

**Менеджер з реклами**

Марина Артеменко  
Artemenko@id-zu.com  
(044) 391-31-40

**Відділ передплати  
та розповсюдження**

(044) 391-31-40  
Parubec@id-zu.com

Свідоцтво про державну реєстрацію  
№ 14097-3068Р від 19.05.2008 р.

Передплатний індекс 37812  
Журнал видається 8 разів на рік.

Підписано до друку 29.04.2013 р.  
Надруковано ТОВ  
«Видавничий дім «Аванпост-Прим»,  
вул. Сурикова, 3,  
м. Київ, 03035

Наклад 10 000 примірників

**Адреса редакції:**

**вул. Світлицького, 35а,  
м. Київ, 04123  
Тел.: (044) 391-31-46, 391-31-40**

**Реквізити:** ТОВ «Інфомедіа ЛТД»,  
вул. Фрунзе, 14-18, м. Київ, 04080;  
МФО 320649; п/р 26007052613593;  
банк: філія «Розрахунковий центр»  
ПАТ КБ «Приватбанк»,  
м. Київ; код за ЄДРПОУ 38391807.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів  
автора. За достовірність фактів, цитат, імен та інших  
відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою  
право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «Р» публікуються на правах реклами.  
Позначка «Р» використовується для публікацій рекламного  
характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії,  
послуги медичних клінік, медичну апаратуру тощо, а також  
про лікарські засоби, які не внесені до переліку заборонених  
для рекламування.  
Публікації з позначкою «І» містять інформацію про лікарські  
засоби і призначені для медичних і фармацевтичних  
працівників.

Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або  
наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах  
з медичної тематики, в першу чергу визначається Законом  
України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські за-  
соби». Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних  
матеріалів несуть особи, які подали зазначені матеріали для  
їх розміщення у виданні.

Повне або часткове відтворення та розмноження в будь-  
який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні,  
допускається тільки з письмового дозволу редакції та з по-  
силенням на джерело.  
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

## Інноваційні технології в ліченні гемангіом у дітей

А.С. Сенаторова<sup>1,2</sup>, д.м.н., професор, завідувача кафедрою,  
М.А. Гончарь<sup>1,2</sup>, д.м.н., професор,  
А.И. Страшок<sup>2</sup>, к.м.н.,

М.А. Хаин<sup>2</sup>, И.А. Санина<sup>1,2</sup>, к.м.н., асистент,  
<sup>1</sup>кафедра педіатрії № 1 і неонатології

Харьковского національного медичинського університета,

<sup>2</sup>КУОЗ «Харьковская областная детская клиническая больница»

Гемангиома — доброкачественная сосудистая опухоль, поражающая детей до 1 года и имеющая характерное клиническое течение. Гемангиомы встречаются примерно у 10 из 100 малышей. У 80% детей эти опухоли появляются в период от первых 2 недель до 2 месяцев после рождения. Чаще встречаются у девочек, чем у мальчиков (в соотношении 3:1) и у недоношенных [1-3]. Гемангиомы составляют более 50% от всех опухолей детского возраста и являются следствием нарушения развития сосудов в эмбриональный период. Установлено, что в клетках опухоли наблюдается высокая митотическая активность. В то же время отмечена возможность спонтанной регрессии гемангиом, что соответствует опухолевой природе заболевания. Несмотря на свою доброкачественность, гемангиомы отличаются быстрым прогрессирующим ростом. Разрастаясь, они разрушают окружающие ткани, а также наносят ребенку значительный косметический ущерб. В первую очередь это относится к гемангиомам лица и головы. При локализации гемангиом на веках, ушной раковине, носу, а также на слизистой ротовой полости, верхних дыхательных путей помимо косметических проблем могут возникать и физиологические — нарушения функций важных органов (зрение, слух, дыхание) [3-5].

Особенностью течения гемангиом является непредсказуемость их «поведения» — порой небольшая, точечная гемангиома щеки в течение 2-3 недель может превратиться в обширную и глубокую ангиому сложной анатомической локализации (например, гемангиома околоушной области без тенденции к остановке роста) [2, 4, 5].

Помимо этого, гемангиомы могут изъязвляться, вызывать кровотечения и инфицироваться.

Спонтанной регрессии подвергаются около 7-8% простых гемангиом, находящихся на «закрытых» участках тела, и только у доношенных детей в возрасте старше 1 года [1, 5, 6].

**Процесс течения гемангиом достаточно сложный и требует постоянного наблюдения за их состоянием. Особенно быстрый рост ангиом наблюдается в первое полугодие жизни ребенка. После года он замедляется (кроме ангиом слож-**

**ной анатомической локализации). Поскольку в раннем возрасте прогноз неопределенный и возможны нарушения витальных функций, лечение гемангиом следует начинать как можно раньше, и даже недоношенность ребенка не является противопоказанием к раннему лечению.**

Очень важно вовремя отличить гемангиому от сосудистой мальформации (так называемого «винного пятна»), пиогенной гранулемы, звездчатой ангиомы, беспигментной меланомы, ангиосаркомы. В большинстве случаев опытному специалисту достаточно клинического осмотра для постановки правильного диагноза.

Рекомендациями международной группы экспертов ВОЗ «Гемангиомы в детском возрасте» определен основной спектр *методов, используемых в лечении гемангиом*:

- лазеротерапия;
- криодеструкция;
- склерозирование гемангиом спиртом;
- хирургическое иссечение.

Однако эти методы лечения имеют свои недостатки: применение наркоза, возможность образования рубцовой ткани и психологическая травма у ребенка. В тяжелых случаях возможно применение системных кортикостероидов, винкристина или циклофосфамида, но из-за большого количества побочных действий поиск эффективного нехирургического лечения продолжается [4-7].

В июне 2008 г. группа французских ученых впервые установила, что *терапия пропранололом* может сдерживать рост сосудистых гиперплазий (гемангиом). Этот факт был обнаружен случайно группой исследователей детской больницы «Бордо» (Франция). У двоих детей с гемангиомами лица на фоне лечения преднизолоном развилась гипертрофическая кардиомиопатия. Для коррекции этих нарушений был назначен неселективный β-адреноблокатор пропранолол. На следующий день после начала лечения гемангиома изменила цвет с интенсивно красного на фиолетовый и стала более мягкой на ощупь. Через несколько месяцев на месте гемангиом наблюдалась лишь остаточная телеангиэктазия кожи [9-11].

Действие пропранолола при гемангиомах в настоящее время активно изучается. Ранние и отдаленные эффекты воздействия пропранолола на гемангиомы могут быть связаны с различными фармакологическими механизмами. Ранние эффекты (посветление поверхности гемангиомы в течение 1-3 дней после начала терапии) связаны с вазоконстрикцией по причине снижения высвобождения NO. Дальнейший эффект обусловлен блокированием проангиогенных сигналов, в результате чего подавляется рост сосудов. Отдаленные эффекты характеризуются индукцией апоптоза в пролиферирующих эндотелиальных клетках, что приводит к регрессии опухоли [10, 11]. Сообщение о новом методе лечения гемангиом было опубликовано в журнале *New England Journal of Medicine* 12 июня 2008 г.

## Клинический пример № 1

Ребенок Ч., 5 мес.; родители обратились в Харьковскую областную детскую клиническую больницу с жалобами на изменения на коже в виде возвышающихся гиперемированных образований, местами кровоточащих.

Ребенок от 6-й беременности, протекавшей без особенностей, 3-х срочных родов. Ребенок родился в срок, с массой тела 3400 г, кричал сразу. Находился на грудном вскармливании.

Психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту.

В течение 1-х суток жизни у ребенка появились изменения на коже головы, ягодиц, туловища в виде гиперемированных, округлых, возвышающихся над поверхностью окружающей неизменной кожи, пятен. В последний месяц появились необильные кровотечения из мест соприкосновения пораженных участков кожи ребенка с одеждой.

*При объективном осмотре:* масса тела 6500 г, рост 55 см, частота сердечных сокращений (ЧСС) = 144-125 уд. в мин, частота дыхания ЧД = 34 в мин, артериальное давление (АД) = 95/60 мм рт.ст.

На коже головы в области большого родничка – возвышающаяся гемангиома 5 × 4 см (рис. 1); на левом плече – гемангиома 5 × 5 см, возвышающаяся на 8 мм (рис. 2); на левом боку в области 10-го ребра – гемангиома 5 × 5 см (рис. 3); гемангиома правой стопы и пальцев правой нижней конечности (рис. 4); обширная гемангиома ягодиц и области промежности, с изъязвлениями (рис. 5). Все гемангиомы имели темно-красный цвет, возвышались над поверхностью неизменной кожи примерно на 4-5 мм, местами кровоточили.

При аускультации легких – дыхание пуэрильное. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичные, звучные, короткий систолический шум во II межреберье справа. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 2,0 см ниже края реберной дуги.

*Клинический анализ крови:* содержание гемоглобина – 100 г/л; эритроциты –  $3,4 \times 10^{12}/л$ ; цветовой показатель – 0,88; лейкоциты –  $9,0 \times 10^9/л$  (эозинофилы – 2%, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 54%, лимфоциты – 35%; моноциты – 6%); СОЭ – 2 мм/час; ретикулоциты – 20%; тромбоциты –  $308 \times 10^9/л$ . *Клинический анализ мочи* – в норме. *Коагулограмма:* время

В октябре 2012 г. были опубликованы данные мета-анализа 1162 случаев гемангиом у детей, часть из которых получали лечение пропранололом и системными кортикостероидами. Была показана достоверная эффективность  $\beta$ -адреноблокатора по сравнению с кортикостероидами и значительное снижение частоты побочных эффектов [12].

В настоящее время схема лечения сосудистых гемангиом  $\beta$ -адреноблокаторами не разработана. В ряде статей рекомендуется использовать схему 2-3-кратного приема пропранолола в начальной дозе 0,5-1 мг/кг с последующим повышением дозы до 3 мг/кг; длительность курса составляет 6-12 месяцев. При лечении пропранололом возможно развитие гипогликемии. Противопоказаниями к его применению являются астматические приступы, аллергические реакции, [12, 13].



Рисунок 1. Ребенок Ч., 5 мес., гемангиома в области большого родничка



Рисунок 2. Ребенок Ч., 5 мес., гемангиома на левом плече



Рисунок 3. Ребенок Ч., 5 мес., гемангиома на левом боку в области 10-го ребра



Рисунок 4. Ребенок Ч., 5 мес., гемангиома правой стопы и пальцев правой нижней конечности



Рисунок 5. Ребенок Ч., 5 мес., обширная гемангиома ягодиц и области промежности, до лечения пропранололом



Рисунок 6. Ребенок Ч., 8 мес., после 3-месячного курса терапии пропранололом

свертывания – 6 мин 15 с, время рекальцификации – 3 мин, толерантность плазмы к гепарину – 5 мин 02 с, тромботест – 5-я степень, фибриноген – 178,8 г/л, протромбиновый индекс – 76,8%, этанол-желатиновый тест (+), фибриноген-В (++) . Содержание холестерина – 3,9 ммоль/л, щелочной фосфатазы – 4800 нмоль/(с × л). Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек: печень не увеличена, в левой доле 2 гипозоногенных очага 9 и 7 мм, очаги без четких контуров, изоэхогенный очаг 14 × 12 мм. В правой доле – у ворот печени очаг 6 мм, у края печени очаг 8 мм, 6-7-й сегменты – очаги 8 и 10 мм. Желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки – без особенностей. Нейросонография: эхогенность ткани мозга не изменена, межполушарная щель в норме, очаги глиоза в таламусах до 3 мм, борозды, сосудистые сплетения без особенностей. ЭКГ: ритм синусовый, нарушения процессов реполяризации. Допплер-эхокардиография (ДпЭхоКГ): диастолическая длина левого желудочка (ДдЛЖ) = 29,6 мм; систолическая длина левого желудочка (ДсЛЖ) = 20,8 мм; толщина межжелудочковой перегородки (Т МЖП) = 4,4 мм; толщина задней стенки левого желудочка (Т зЛЖ) = 4,8 мм; диастолический объем (ДО) = 33,8 мл; систолический объем (СО) = 14,0 мл; ударный объем (УО) = 19,9 мл; фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) = 59%; градиент давления на клапане легочной артерии ( $\Delta$  р кл. ЛА) = 7,3 мм рт. ст.; градиент давления в нисходящей аорте ( $\Delta$  р нисх. Ао) = 7,8 мм рт. ст.

**Диагноз: множественный неонатальный гемангиоматоз с поражением внутренних органов.**

Консультация детского хирурга: в связи с обширностью поражений хирургическое лечение противопоказано.

Ребенку назначен анаприлин с дозы 1 мг/кг/сут в 2 приема с мониторингом ЧСС и АД через 30 мин в течение 3 часов после приема препарата. Доза повышалась через каждые 2 дня до 3 мг/кг/сут. На фоне приема анаприлина отмечалось урежение ЧСС до 90 уд. в мин, снижение АД до 80/45 мм рт. ст. Гемодинамически значимой брадикардии и артериальной гипотонии не было.

Ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжать прием анаприлина в дозе 3 мг/кг/сут.

При осмотре через 1 месяц состояние ребенка удовлетворительное. Обращало внимание изменение цвета гемангиом с синюшно-красного до более ярко-красного, местами с сиреневатым оттенком; образования стали мягче на ощупь и плоские, исчезли участки кровоточивости.

При осмотре через 3 месяца от начала терапии – цвет гемангиом изменился на розовый, на ягодицах появи-



Рисунок 7. Ребенок Ч., 1 год 2 мес., после 6-месячного курса терапии пропранололом

лись мелкие белесоватые островки здоровой кожи по периферии гемангиом, образования приобрели мягкую консистенцию (рис. 6).

Данные УЗИ органов брюшной полости и почек: печень не увеличена, структура однородная, эхогенность повышена, объемные образования не определялись.

Ребенок получал анаприлин (пропранолол) в течение 6 месяцев с последующим постепенным снижением дозы, вплоть до отмены препарата. Гемангиомы подвергаются обратному разрешению (рис. 7).

### Клинический пример № 2

Ребенок М., 1,5 мес., родители обратились в Областную детскую клиническую больницу с жалобами на изменения на коже лица, шеи, околоушной области в виде возвышающихся гиперемированных образований, одышку.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза, 1-х срочных родов. Ребенок родился в срок, с массой тела 4100 г, закричал сразу. Находился на грудном вскармливании.

Психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту.

В течение 1-х суток жизни у ребенка появились изменения на коже лица, шеи, околоушной области слева в виде гиперемированных, округлых, возвышающихся над поверхностью окружающей неизменной кожи пятен. В последние 2 недели отмечается появление стридорозного дыхания, рост гемангиом в подбородочной области.

При объективном осмотре: масса тела 4800 г, рост 57 см, ЧСС = 140-133 уд. в мин, ЧД = 32 в мин, АД = 100/50 мм рт. ст.

В области левой щеки, нижней губы, околоушной области слева, языка и диафрагмы полости рта определялись темно-красные образования с неровными контурами, возвышающиеся над неизменной кожей на 1-2 мм; в подбородочной области определялось объемное образование 4 × 5 см, изменяющее конфигурацию шеи (рис. 8).

При аускультации легких – дыхание пуэрильное. Границы относительной сердечной тупости в пределах



Рисунок 8. Ребенок М., 1,5 мес., до начала приема анаприлина

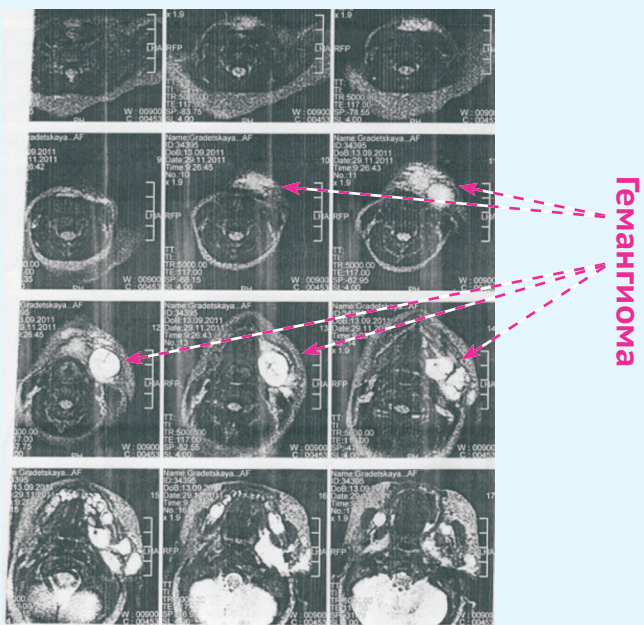


Рисунок 9. Данные МРТ головного мозга и шеи до начала приема анаприлина

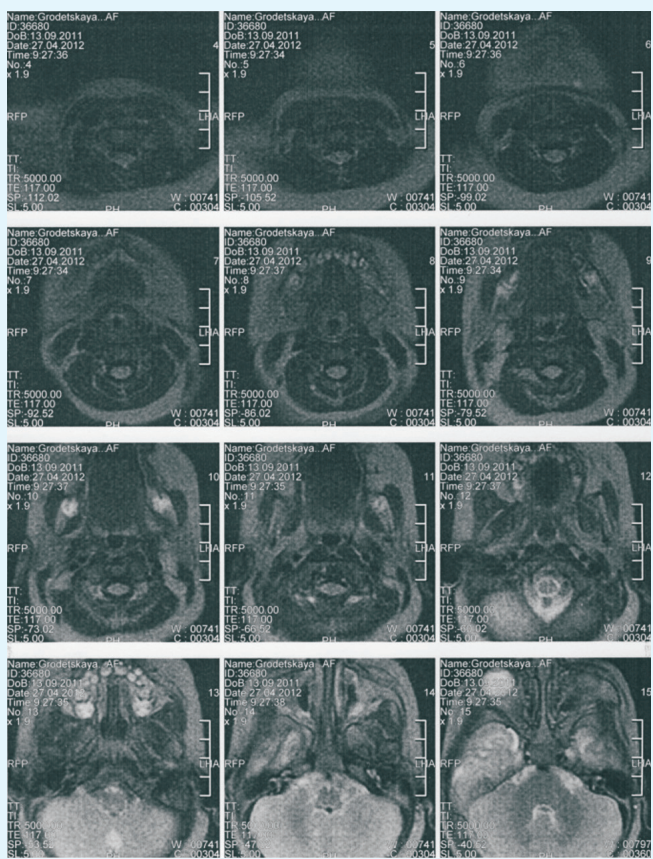


Рисунок 11. Данные МРТ головного мозга и шеи после 6-месячного курса терапии анаприлином



Рисунок 10. Ребенок М., 7,5 мес., после 6-месячного курса терапии анаприлином

моноциты – 9%; СОЭ – 3 мм/час; ретикулоциты – 10%; тромбоциты –  $324 \times 10^9/\text{л}$ . Клинический анализ мочи – в норме. Коагулограмма: время свертывания – 9 мин 50 с, время рекальцификации – 1,5 мин, толерантность плазмы к гепарину – 8 мин 18 с, тромботест – 5-я степень, фибриноген – 399,6 г/л, протромбиновый индекс – 80,0%, этанол-желатиновый тест (-), фибриноген-В (-). УЗИ органов брюшной полости и почек: патологических изменений не выявлено. Нейросонография: умеренное повышение эхогенности перивентрикулярных зон, межполушарная щель в норме, единичные мелкие очаги глиоза, в сосудистом сплетении слева киста 4 мм. ЭКГ: ритм синусовый, нарушения процессов реполяризации. ДлЭхоКГ: ДдЛЖ = 21,6 мм; ДсЛЖ = 12,7 мм; Т МЖП = 4,1 мм; Т зсЛЖ = 4,6 мм; ДО = 15,5 мл; СО = 3,9 мл; УО = 11,6 мл; ФВЛЖ = 75%;  $\Delta$  р кл. ЛА = 7,6 мм рт. ст.; среднее давление в ЛА – 18 мм рт. ст.; функционирующее овальное окно (диаметр 3,3 мм); сброс лево-правый.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) мягких тканей головного мозга и шеи: в области околушной железы слева, в подчелюстной, в крыловидной области визуализируется образование поликистозной структуры размерами  $59 \times 42 \times 24$  мм, оказывающее воздействие на окружающие ткани (рис. 9).

### Диагноз: множественный неонатальный гемангиоматоз с поражением внутренних органов.

Консультация детского хирурга: хирургическое лечение не показано в связи со сложностью расположения гемангиом. Ребенку назначен анаприлин начиная с дозы 0,5 мг/кг/сут в 3 приема с мониторингом ЧСС и АД через 30 мин в течение 3 часов после приема препарата. Дозу повышали через каждые 2 дня до 3 мг/кг/сут. На фоне приема анаприлина отмечалось урежение ЧСС до 87 уд. в мин, снижение АД до 85/55 мм рт. ст. Гемодинамически значимой брадикардии и артериальной гипотонии не было.

Ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжать прием анаприлина в дозе 3 мг/кг/сут.

Через 6 месяцев после назначения анаприлина при повторном осмотре состояние ребенка удовлетворительное. Отмечается регресс гемангиом как по данным объективного осмотра (рис. 10), так и по результатам МРТ (рис. 11).

Учитывая положительную динамику в регрессе гемангиом, анаприлин ребенку был отменен в течение 2 недель.

#### Литература

1. Шафранов В., Буторина А. Спонтанный регресс гемангиом у детей // Врач. – 1997. – № 4. – С. 16-17.
2. Шафранов В., Буторина А. Лечение гемангиом у детей // Врач. – 1996. – № 9. – С. 17-18.
3. Кожевников Е.В., Маркина Н.В., Кожевников В.А. и др. Диагностика и лечение обширных комбинированных гемангиом и гемангиом сложной анатомической локализации у детей // Детская хирургия. – 2009. – № 6. – С. 31-34.
4. Богомолец О.В., Сай И.Б. Опухоль детского возраста. Новое в диагностике и лечении гемангиом // Косметолог – 2010. – № 1.
5. Пашенко Ю.В., Вивчарук В.П., Пашенко К.Ю. Гемангиомы у детей: современные тенденции и перспективные направления лечения // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 6 (37).
6. Буторина А.В., Шафранов В.В. Современное лечение гемангиом у детей // Лечащий врач. – 1999. – № 5. – С. 61-64.
7. Хирургические болезни детского возраста: Учебник: В 2 т. / Под ред. Ю.Ф. Исакова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – Т. 2. – 584 с.
8. Прокол М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учебн. пособие: В 2 т. / Под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – Т. 1. – 416 с.
9. Marcia L. Buck. Oral propranolol for hemangiomas of infancy // Pediatr Pharm. 2010; 16 (8).
10. <http://emedicine.medscape.com/article/1083849-overview>
11. Lawley L.P., Siegfried E., Todd J.L. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: Risks and recommendations // Pediatric Dermatology. 2009; 26 (5): 610-614.
12. <http://www.medscape.com/viewarticle/773457>
13. <http://www.cincinnatichildrens.org/health/h/hemangioma>

## Кардіоміопатії в дитячому віці

**О.П. Волосовець**, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, завідувач кафедри, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України з дитячої кардіоревматології

**С.П. Кривоустов**, д.м.н., професор,  
**А.Я. Кузьменко**, д.м.н., професор,  
**В.Є. Хоменко**, к.м.н., **О.Л. Ковальчук**, к.м.н.,  
**Т.І. Шевцова**, к.м.н., **О.В. Ємець**,  
кафедра педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ



Член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор  
**О.П. Волосовець**



Д.м.н., професор  
**С.П. Кривоустов**

За останні десятиліття суттєво змінилися термінологія та лікувально-діагностичні підходи до кардіоміопатій (КМП). Наприклад, якщо за визначенням ВООЗ 1980 року КМП — це захворювання серцевого м'яза нез'ясованої етіології, то на сьогодні вже відомі причини розвитку більшості КМП. Крім того, описані їхні нові види, зокрема некомпактний міокард лівого шлуночка й аритмогенна дисплазія правого шлуночка. Отже, КМП — гетерогенна група захворювань міокарда, які асоціюються з механічною або/чи електричною дисфункцією та часто проявляються гіпертрофією шлуночків або їхньою дилатацією. КМП можуть виступати як самостійні захворювання або як прояв генералізованих системних хвороб і призводять до прогресуючої серцевої недостатності (American Heart Association, 2006).

КМП поділяють на дві групи: первинні та вторинні. При первинних КМП патологія міокарда є єдиним проявом хвороби або передуює іншим проявам у разі системних патологій. Серед них визначають генетично-детерміновані, набуті та змішані форми. При вторинних КМП патологія міокарда виступає як один із проявів системного захворювання.

Найпоширеніші форми КМП — гіпертрофічна, дилатаційна та рестриктивна. Традиційне схематичне уявлення про ці форми КМП за даними M.R. Goldman, C.A. Boucher (1980) відображено в **таблиці 1**.

Класифікацію первинних і вторинних кардіоміопатій за даними B.J. Maron, J.A. Towbin et al. (2006) наведено в **таблиці 2**; геномну класифікацію спадкових кардіоміопатій за G. Thiene (2004) — у **таблиці 3**.

Аритмогенна дисплазія правого шлуночка є однією з найчастіших причин раптової смерті серед молодих людей, особливо спортсменів. Поширеність цього


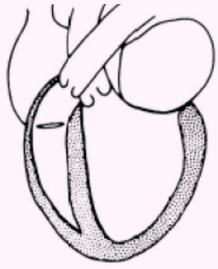
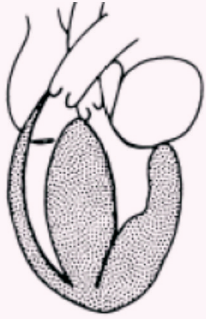
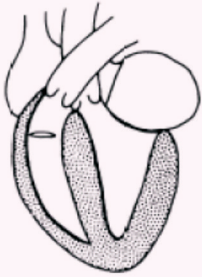

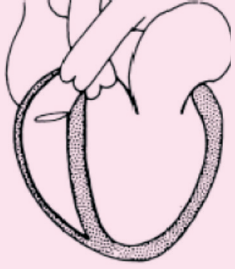
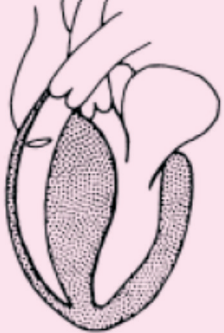

захворювання становить приблизно 1 випадок на 5000 населення (G. Thiene et al., 2007). У патогенезі проявляється генетично детермінована прогресуюча дистрофія міокарда правого шлуночка із заміщенням міоцитів жировою та сполучною тканиною. Описані аутосомно-домінантні типи успадкування з неповною пенетрацією та аутосомно-рецесивні, викликані мутаціями в генах, які кодують протеїни десмоплагінін, плакофілін, плакоглеїн тощо. Клінічно захворювання проявляється тахіаритміями правошлуночкової генезу, синкопе, розвитком правошлуночкової серцевої недостатності.

*Некомпактний міокард лівого шлуночка* — спадкове захворювання, яке проявляється вираженою трабекуляристю лівого шлуночка та глибокими міжтрабекулярними щілинами — «губчастий міокард». Причиною хвороби вважається порушення ендоміокардіального генезу на 5-8-му тижні внутрішньоутробного розвитку. Успадкування аутосомно-домінантне, зчеплене з X-хромосою, мутації відбуваються в генах, які кодують білки тафазин,  $\alpha$ -дистробревін та ін. У педіатрії рідко трапляється як ізольована форма, частіше в поєднанні з септальними дефектами, бікуспідальним аортальним клапаном, тетрадою Фалло тощо. Також відзначається часте поєднання з неврологічними захворюваннями — епілепсією, гіпотонією, міопатією, метаболічними розладами та патологією мітохондрій. Проявами хвороби є аритмії, тромбоемболії, серцева недостатність.

До первинних дегенеративних уражень провідної системи серця належать хвороба Ленегра (Lenegre), синдром слабкості синусового вузла. Під час цих захворювань відзначається аутосомно-домінантний тип успадкування. Хвороба Ленегра характеризується прогресуючим порушенням провідності імпульсів у системі Гіса — Пуркін'є (His — Purkinje), що призводить до брадикардії, синкопе.



Таблиця 1. Форми кардіоміопатій (за даними М.Р. Goldman, С.А. Bouche, 1980)

	Норма	Дилятаційна	Гіпертрофічна	Рестриктивна
Систола				
Діастола				

Патологія іонних каналів – група спадкових захворювань, причиною яких є мутації в генах, що кодують протеїни натрієвих та калієвих каналів. До цієї групи належать синдром подовженого QT, синдром вкороченого QT, синдром Бругада (Brugada) (блокада правої ніжки пучка Гіса в поєднанні з елевацією сегмента ST у відведеннях V1-V3) та катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія (шлуночкова тахікардія, яка спричинюється фізичним навантаженням або емоційними переживаннями, без виявлення ЕКГ-порушень чи анатомічних аномалій).

Мітохондріальні міопатії спричинюються мутаціями в мітохондріальних ДНК (наприклад, синдром Кернса – Сейра (Kearns – Sayre) або в генах, які кодують протеїни, тим самим провокуючи порушення мітохондріальної структури та функції.

Набуті стрес-індуковані КМП відомі ще під назвою КМП такоцубо (транзиторне кулеподібне розширення верхівки лівого шлуночка; від япон. «takotsubo» – пастка для восьминога). Проявляються раптово виникаючою систолічною дисфункцією лівого шлуночка у відповідь на стрес. При цьому характерною є швидка нормалізація стану серцево-судинної системи.

КМП у дітей, народжених від матерів, які страждають на інсулінозалежний цукровий діабет – один із проявів генералізованої органомегалії.

### Дилятаційна кардіоміопатія

Дилятаційна КМП (ДКМП) – це прогресуюче захворювання, зазвичай необоротне, яке характеризується розширенням порожнини лівого шлуночка без ознак гіпертрофії, порушенням скорочувальної функції і призводить до розвитку серцевої

недостатності. ДКМП – найпоширеніша форма кардіоміопатій серед дітей, захворюваність становить 0,57 випадків на 100 000 дітей щорічно.

За етіологічною класифікацією ДКМП визначають:

- спадкові форми;
- ідіопатичні форми (без обтяженого сімейного анамнезу);
- вторинні форми.

Спадкові (сімейні) форми становлять приблизно 25% від усіх випадків ДКМП (А. Burke, 2011). При аутосомно-домінантному успадкуванні виявлені мутації в генах, які кодують скорочувальні протеїни саркомерів ( $\alpha$ -тропоміозин, тропоніни I, C та T), протеїни Z-ліній, білки цитоскелета тощо. Менш поширеними є випадки успадкування, зчепленого з X-хромосомою: м'язова дистрофія Дюшена/Бекера, дистрофія Емері – Дрейфуса та мітохондріальні міопатії.

Серед вторинних ДКМП близько 25% випадків становлять вірусні міокардити, найчастіше – ентеровіруси. У патогенезі має значення як пряме ураження кардіоміоцитів вірусом, так і вірус-індукований запальний процес, який пошкоджує міокард. Іншими причинами вторинних ДКМП є хвороба Лайма, туберкульоз, дифтерія, паразитарні, аутоімунні захворювання, хвороби системи крові, ендокринні, метаболічні захворювання тощо. Особливо слід пам'ятати про кардіотоксичність антрациклінів, у США 30% випадків ДКМП серед дітей пов'язані саме з використанням цих препаратів (Р. Venugopalan, 2012).

Вивчаючи структуру міокарда в нормі та патології за допомогою тканинної доплер-ехокардіографії, вчені запропонували гіпотезу вродженого недорозвинення міокарда лівого шлуночка, а саме відсут-

**Таблиця 2. Класифікація первинних і вторинних кардіоміопатій**  
(за даними В.Ж. Maron, J.A. Towbin et al., 2006)

Первинні кардіоміопатії		
Генетично-детерміновані	Змішані	Набуті
Гіпертрофічна КМП Аритмогенна дисплазія правого шлуночка Некомпактний міокард лівого шлуночка Первинні дегенеративні ураження провідної системи Хвороби накопичення з первинним ураженням серця Патології іонних каналів Патології мітохондрій	Дилатаційна Рестриктивна	Запальні Стрес-індуковані Тахікардія-індуковані У дітей від матерів, які страждають на інсулінозалежний діабет Післяпологові
Вторинні кардіоміопатії		
Інфільтративні	Амілоїдоз (первинний, вторинний), хвороба Гоше (Gaucher), хвороба Гурлера (Hurler), хвороба Хантера (Hunter)	
Хвороби накопичення	Гемохроматоз, хвороба Фабрі (Fabry), глікогенози (II тип, хвороба Помпе [Pompe]), хвороба Німана – Піка (Niemann – Pick)	
Токсичні	Лікарські препарати, хімічні агенти, важкі метали	
Ендоміокардіальні	Ендоміокардіальний фіброз, гіпереозинофільний синдром (ендокардит Лефлера [Loeffler])	
Запальні	Саркоїдоз	
Ендокринні порушення	Цукровий діабет, гіпертиреоз, гіпотиреоз, гіперпаратиреоз, феохромоцитома, акромегалія	
Кардіо-фаціальні	Синдром Нунан (Noonan), лентигіноз	
Неврологічні, нервово-м'язові	Атаксія Фрідрейха (Friedreich), м'язова дистрофія Дюшена/Бекера (Duchenne/Becker), м'язова дистрофія Емері – Дрейфуса (Emery – Dreifuss), міотонічна дистрофія, нейрофіброматоз, туберозний склероз	
Недостатність харчових речовин	Недостатність карнітину, селену, тіаміну; квашіоркор	
Аутоімунні хвороби	Системний червоний вовчак, дерматоміозит, ревматоїдний артрит, склеродермія	
Електролітні порушення		
Ускладнення хіміо-, рентгенотерапії		

**Таблиця 3. Геномна класифікація спадкових кардіоміопатій** (за G. Thiene, 2004)

Кардіоміопатії цитоскелета	Дилатаційна кардіоміопатія, аритмогенна дисплазія правого шлуночка
Кардіоміопатії саркомерів	Гіпертрофічна, рестриктивна кардіоміопатія
Кардіоміопатії іонних каналів	Синдром подовженого QT, синдром укороченого QT, синдром Бругада (Brugada)

ності «стрічкоподібної» структури та «гвинтоподібного» скорочення як причини ДКМП (Г.В. Книшов та ін., 2011). Спостерігаючи за скороченням серця під час операцій, кардіохірурги відзначають скорочення серця «по спіралі», тобто протилежний напрям векторів руху кардіоміоцитів у базальних й апікальних відділах. Таким чином забезпечується максимально ефективний серцевий викид. У разі ДКМП попередньо змінений міокард утрачає здатність до спірального, «гвинтоподібного» скорочення внаслідок інфекційних, токсичних та інших впливів.

Розширення порожнини лівого (рідше правого) шлуночка призводить до потоншення стінок, вто-

ринної клапанної регургітації, зниження міокардіальної перфузії, що сприяє пошкодженню міоцитів. При ДКМП відбувається зниження систолічної функції, при цьому збільшуються кінцево-сistolічний та кінцево-діастолічний об'єм. Ранніми компенсаторними механізмами є збільшення ударного об'єму серця, згідно із законом Франка – Старлінга, та частоти серцевих скорочень у поєднанні з підвищенням тону периферичних судин. Крім цього, виявляють зміщення кривої дисоціації гемоглобіну вправо. Проте ці компенсаторні механізми швидко виснажуються у пацієнтів із ДКМП і, в свою чергу, призводять до подальшого пошкодження кардіоміоцитів. Зниження серцевого викиду і зменшення перфузії внутрішніх органів призводять до активації нейрогуморальних механізмів – стимуляції адренергічної нервової системи та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Однак довготривале підвищення рівнів допаміну та норадреналіну в крові поступово призводить до зниження чутливості відповідних рецепторів, тобто до подальшого зниження серцевого викиду. Високі рівні катехоламінів є кардіотоксичними і сприяють прогресуванню хвороби. Збільшується секреція натрійуретичних пептидів – інгібіторів альдостеро-

ну, які викликають вазодилатацію та збільшення діурезу. Така відповідь організму на зниження серцевого викиду призводить до швидшого розвитку серцевої недостатності.

*Початок захворювання* зазвичай поступовий, клінічні прояви пов'язані з розвитком серцевої недостатності, проте приблизно у 25% випадків відзначаються синкопе або раптова смерть. Найчастішими *скаргами* є труднощі під час вигодовування дитини грудного віку, швидка стомлюваність, недостатній набір маси тіла, пітливість, зниження діурезу. Часто спостерігаються респіраторні прояви – тахіпное, диспное, кашель. Хворі можуть скаржитися на біль у животі, нудоту, блювання тощо.

Під час *об'єктивного обстеження* виявляють акроціаноз, тахікардію, низький артеріальний тиск, пульсацію яремних вен, слабкий периферичний пульс. При пальпації відзначають розлитий серцевий поштовх. Проведення перкусії серця дає змогу виявити зміщення меж відносної серцевої тупості в усі боки. Під час аускультатії серця відзначають ритм галопу, шум відносної недостатності мітрального або трикуспідального клапанів. При аускультатії легень вислуховують жорстке дихання, хрипи, крепітацію. У разі вираженої серцевої недостатності за правошлуночковим типом спостерігають набряки нижніх кінцівок, гепатомегалію, асцит.

У разі підозри на ДКМП необхідно провести обстеження, котре включає:

- лабораторне обстеження:
  - загальний та біохімічний аналізи крові;
  - визначення кардіальних біомаркерів;
- інструментальне обстеження:
  - ЕКГ, ЕхоКГ, рентгенографію органів грудної порожнини;
  - інколи призначають ангіографію, МРТ, катетеризацію порожнин серця, радіонуклідні дослідження, біопсію міокарда.

Для ДКМП не характерні будь-які специфічні *лабораторні зміни*. Прискорення ШОЕ, підвищення рівня С-реактивного білка спостерігають у разі гострого міокардиту. В разі вираженої серцевої недостатності відзначають зміни у водно-електролітному обміні та кислотно-основному стані. Підвищений рівень тропініну, креатинкінази, креатинкінази МВ свідчать на користь міокардиту, м'язових дистрофій. Також використовують серологічні дослідження, якщо є підозра на інфекційну етіологію, генетичні тести – при спадкових ДКМП. Визначають наявність специфічних циркулюючих антитіл (антиміозинових, антимітохондріальних, антитіл до β-адреноблокаторів й аденіннуклеотидного транслокатора).

*ЕКГ-зміни* також не є специфічними. Виявляють синусову тахікардію, ознаки перевантаження лівого шлуночка, порушення ритму серця, внутрішньошлуночкової провідності, зміни ішемічного генезу.

Здебільшого проведення *ЕхоКГ* допомагає встановити діагноз. Дилатація лівого шлуночка, збільшення кінцево-сistolічного та кінцево-діастолічного розмірів серця, дифузна гіпокінезія стінок, зниження фракції викиду є головними критеріями діагнозу. До-

плерівське дослідження дає змогу виявити недостатність мітрального та/або трикуспідального клапанів, ознаки легеневої гіпертензії. Іноді спостерігаються тромби в лівому передсерді та верхівці лівого шлуночка. Важливе значення має ЕхоКГ для проведення диференційної діагностики з уродженими та набутими вадами серця, тампонадою серця тощо.

*Рентгенограма* органів грудної порожнини дає змогу визначити кардіомегалію та ознаки застою в малому колі кровообігу.

**Алгоритм діагностики** ДКМП у дітей за Р. Venugopalan (2012) подано в **таблиці 4**.

Особливістю ведення хворих дітей із ДКМП на сучасному етапі є **відсутність обов'язкового обмеження фізичних навантажень**. Звичайно, таким дітям протипоказано брати участь у спортивних змаганнях, професійно займатися спортом, проте регулярні тренування, адекватні для стану хворого, значно підвищують переносимість фізичних навантажень і, відповідно, якість життя. Дієта має забезпечувати повноцінне та висококалорійне харчування. Вживання рідини та солі обмежується лише у випадку вираженої серцевої недостатності.

**Медикаментозна терапія** спрямована на запобігання прогресуванню серцевої недостатності та remodelювання серцево-судинної системи, зменшення вираженості симптоматики тощо. Зазвичай застосовуються діуретики, інгібітори АПФ, блокатори β-адренорецепторів. Діуретичні препарати зменшують перед- та постнавантаження, кінцево-діастолічний тиск, об'єм лівого шлуночка й застій крові в малому колі кровообігу. Ефект від їх застосування проявляється зменшенням набряків, поліпшенням функції дихання, підвищенням толерантності до навантажень.

Інгібітори АПФ, блокуючи ренін-ангіотензинову систему, зменшують продукцію альдостерону. Прийом інгібіторів АПФ дає змогу зменшити постнавантаження лівого шлуночка, периферичний судинний опір, систолічний і діастолічний об'єми лівого шлуночка, збільшити серцевий викид, уповільнити процеси прогресування дисфункції лівого шлуночка.

Блокатори β-адренорецепторів забезпечують блокаду нейроендокринних систем (симптоадреналової, альдостеронової тощо), захищають міокардіоцити від токсичних впливів катехоламінів, зменшують частоту серцевих скорочень і мають антиаритмічну дію. При наявності відповідних показань доцільним є призначення антиаритмічних препаратів, серцевих глікозидів, інгібіторів фосфодіестерази, антикоагулянтів тощо. Пацієнтам із карнітиновою недостатністю призначають препарати карнітину. На сьогодні вивчається можливість застосування коензиму Q<sub>10</sub> та гормону росту в дітей із ДКМП (Р. Venugopalan, 2012).

До паліативних **хірургічних операцій** належать: процедура Batista (резекція гіпертрофованих м'язів), кардіоміопластика, часткова вентрикулоектомія лівого шлуночка, вальвулопластика, імплантатія кардіостимуляторів. Проводяться дослі-

**Таблиця 4. Алгоритм діагностики ДКМП у дітей**  
(за Р. Venugopalan, 2012)

<b>Крок 1: постановка діагнозу</b>		<b>Висновок</b>
<b>Обстеження</b>	<b>Симптоми й ознаки</b>	
Клінічні ознаки	Діти грудного й молодшого віку: диспное, wheezing, труднощі під час вигодовування немовлят, затримка фізичного розвитку, гепатомегалія, кардіомегалія	Підозра на захворювання серця з ознаками серцевої недостатності
	Діти старшого віку: диспное, набряки, підвищений тиск в яремній вені, кардіомегалія	Висока ймовірність серцевої недостатності з/без інфекційних ускладнень
Рентгенограма органів грудної порожнини	Кардіомегалія, застій у малому колі кровообігу, набряк легень, плевральний випіт, колапс нижньої частки лівої легені	
ЕКГ	Низький вольтаж зубців	Перикардіальний випіт
	Наявність зубця Q та інверсія зубців T у відведеннях I, II, aVL, V4-V6	Аномальне відходження лівої коронарної артерії від легеневої артерії
	Виражена аритмія	ДКМП, вторинна внаслідок аритмії
ЕхоКГ, доплерівське дослідження	Лівощлуночкова або бівентрикулярна гіпертрофія з/без ознак перенавантаження	Ознака не має діагностичної цінності в цьому випадку
	Уроджена вада серця	Уроджена вада серця
	Перикардіальний випіт із задовільною фракцією викиду лівого шлуночка	Перикардіальний випіт
	Гіпокінезія задньої стінки лівого шлуночка з гіперехогенними папілярними м'язами, безперервний ретроградний потік у проксимальні легеневі артерії	Аномальне відходження лівої коронарної артерії від легеневої артерії
	Дилатація лівого шлуночка (> 95 перцентилі) з ознаками тотальної гіпокінезії (фракція викиду < 50%) при відсутності виражених структурних змін	Дилатаційна кардіоміопатія
<b>Крок 2: встановлення етіології захворювання</b>		<b>Висновок</b>
<b>Обстеження</b>	<b>Симптоми й ознаки</b>	
Анамнез, клінічні ознаки	Наявність випадків ДКМП у сімейному анамнезі	ДКМП, генетично детерміновані
	Гостра або хронічна енцефалопатія, м'язова слабкість, гіпотонія, затримка росту, блювання, млявість	Уроджені метаболічні захворювання
	Грубі дисморфії, органомегалія, аномалії скелета, низькорослість, хронічна енцефалопатія, вишнево-червоні плями на сітківці ока тощо	Хвороби накопичення
	Слабкість скелетних м'язів без ознак енцефалопатії	Нервово-м'язові хвороби

Продовження таблиці 4

Лабораторні дослідження	Високі показники креатину й азоту сечовини в крові, низькі рівні кальцію та магнію, електролітні порушення	Можлива причина ДКМП у новонароджених
	Підвищення концентрації СРБ, ШОЕ, кардіальні біомаркери	Міокардит
	Позитивні серологічні дослідження (антитіла до вірусів)	Вірусна інфекція
	Низький рівень карнітину в сироватці крові	Системна недостатність карнітину
	Гіпоглікемія з невираженим ацидозом або без нього: – високий рівень інсуліну, низький рівень вільних жирних кислот; – низький рівень інсуліну, високий рівень вільних жирних кислот	Діти, народжені від матерів, які страждають на цукровий діабет. Дефект обміну жирних кислот або метаболізму карнітину
	Гіпоглікемія з помірно вираженим або вираженим ацидозом: – низький або нормальний рівень лактату з аномальним рівнем органічних кислот у сечі та сироватці крові; – високий рівень лактату	Дефіцит β-кетотілази. Глікогенози, синдром Барта (Barth), синдром Сенгерса (Sengers)
	Гіперамоніємія з ацидозом	Органічні ацидемії
	Специфічні ферментативні аналізи	Дефекти ферментів
	Відсутність вищезазначених відхилень	Постміокардіальні або ідіопатичні ДКМП
	Оцінка гемодинаміки	Визначення прогнозу та показань до трансплантації
Ангіографія	Аномальне відходження лівої коронарної артерії від легеневої артерії	Аномальне відходження лівої коронарної артерії від легеневої артерії
	Гіпертрофія міоцитів, фіброз, без лейкоцитарних інфільтратів	ДКМП
Біопсія міокарда	Запальні клітинні інфільтрати, некроз	Міокардит
	Специфічні вclusions	Мітохондріальні хвороби, хвороби накопичення
	Гібридизація нуклеїнових кислот Полімеразні ланцюгові реакції	Міокардит
Молекулярні дослідження	Аналіз ДНК-мутацій	Ідентифікація генетичних дефектів
	Примітки. ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія; СРБ – С-реактивний білок; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.	

дження можливості використання стовбурових клітин, клітин-попередників кардіоміоцитів.

**Прогноз захворювання** залежить від етіології ДКМП, у випадку вторинних форм – від можливості ефективного лікування основної хвороби. Частота випадків смерті або необхідності в трансплантації серця становить 31% через 1 рік після встановлення діагнозу, 46% – через 5 років (R. Spicer, 2011).

Загалом, у пацієнтів із рефрактерною серцевою недостатністю оптимальним методом лікування є трансплантація серця. Процент виживання після перенесеної трансплантації серця серед дітей через 1 рік сягає до 77%, через 5 років – до 65% (P. Venugopalan, 2012).

### Гіпертрофічна кардіоміопатія

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) – генетично детерміноване захворювання з переважно аутомно-домінантним типом успадкування, яке характеризується гіпертрофією міокарда та діастолічною дисфункцією. ГКМП є найчастішою причиною раптової смерті серед підлітків під час фізичних навантажень. Частота випадків захворювання в США становить приблизно 3-5 випадків на 1 млн дитячого населення (С. Miyake, 2011). Ознаки гіпертрофії міокарда виявляються у 25% родичів хворих на ГКМП першого ступеня спорідненості.

Описано понад 400 мутацій в 15 генах, які кодують важкі ланцюги міозину (MYH7), міозин-зв'язуючий протеїн С (MYBPC), актин, тропоміозин тощо. У 50% хворих вдається прослідкувати аутомно-домінантний характер успадкування під час проведення генеалогічних досліджень; інші випадки пов'язані зі спонтанними мутаціями. Різні клінічні прояви хвороби пояснюють варіабельністю пенетрації та експресії, а також наявністю мутацій у генах-модифікаторів. Поєднання мутацій двох чи більше генів клінічно проявляється тяжчим перебігом хвороби.

Типові *патогістологічні знахідки* при ГКМП: гіпертрофія кардіоміоцитів і порушення орієнтації м'язових волокон, вогнища фіброзу й рубцеві зміни внаслідок некрозу міокарда. Первинне ураження кардіоміоцитів унаслідок мутацій у генах призводить до збільшення навантаження на інтактні міофібрили, відбувається їхня компенсаторна гіпертрофія. Зміна навантаження на міокард у свою чергу веде до ущільнення позаклітинного матриксу – колагенової сітки, котра складається з колагену та білків, які зв'язують колагенову сітку з мембраною кардіоміоцитів і міофібрил. Подальше ущільнення матриксу й відповідне підвищення пружності полегшує скорочення під час систоли, але утруднює наповнення камер серця під час діастоли. Систолічна функція при ГКМП не порушується, погіршується діастолічна функція, підвищується кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку. Крім того, гіпертрофія інтрамуральних відділів коронарних судин спричинює ішемію міокардіоцитів та їх подальше ушкодження.

ГКМП характеризується гіпертрофією лівого, рідше правого шлуночків серця без ознак гіпертензії або вроджених вад, часто відзначається асиметрична гіпертрофія міжшлуночкової перегородки, яка призводить до обструкції вихідного тракту лівого шлуночка. Подальше звуження відбувається внаслідок систолічної апроксимації передньої стулки мітрального клапана (аномальне приближення) до гіпертрофованої базальної частини міжшлуночкової перегородки. Можливими причинами цього явища є зміна орієнтації папілярних м'язів унаслідок гіпертрофії перегородки, аномальне положення мітрального клапана, ефект Бернуллі (Bernoulli) – збільшення тиску крові через звужений отвір. Така форма ГКМП має назву *обструктивної* (ГОКМП), трапляється у 25% хворих у стані спокою та у 35% хворих під час проведення провокаційних проб. На сьогодні ведеться дискусія, чи є ГОКМП окремою нозологічною формою або ж більш пізньою стадією захворювання. Систолічний градієнт тиску на вихідному тракту лівого шлуночка – єдина ознака ГОКМП. При ГКМП розміри порожнин шлуночків не змінюються, або відзначається їхнє зменшення.

*Патофізіологія* ГКМП і досі не є повністю вивченою, проводяться дослідження із використанням новітніх технологій. Яскравим прикладом є використання електроанатомічного картування збудження лівого шлуночка в режимі реального часу, яке показало запізнення скорочення верхівки щодо вивідного тракту. Тобто під час скорочення вивідного тракту звужується його отвір, і потік крові при подальшому скороченні апікальної частини проходить уже через звужений отвір. Крім того, це призводить до більш пізнього скорочення папілярних м'язів, що спричиняє мітральну регургітацію різного ступеня (Г.В. Книшов, 2009). Такий асинергізм скорочення різних ділянок міокарда пов'язаний із порушенням швидкості проведення шлуночків.

*Клінічні прояви хвороби* – від безсимптомного перебігу до прогресуючої серцевої недостатності або раптової смерті. На жаль, раптова серцева смерть часто є першим проявом ГКМП. У 80% випадків причиною є фібриляція шлуночків. Саме тому генетичне обстеження родичів першої генерації хворих і призначення відповідної профілактичної терапії має першочергове значення. Серед скарг, які мають хворі на ГКМП, найпоширенішими є задишка, що свідчить про підвищений тиск у малому колі кровообігу, синкопе та пресинкопе – ознаки тривоги, пов'язані з неадекватним серцевим викидом під час фізичного навантаження. Наявність синкопе в підлітків із ГКМП є фактором ризику раптової серцевої смерті й потребує адекватного лікування. Скарги на серцебиття свідчать про різноманітні порушення ритму й потребують ЕКГ-контролю. Для пацієнтів із ГОКМП характерними є скарги на запаморочення під час фізичного навантаження, різкого переходу з горизонтального положення, акту дефекації тощо. Причини – збільшення градієнта тиску на вихідному тракту лівого

шлуночка, зменшення перфузії головного мозку. Іншими проявами є біль у ділянці серця, пов'язаний з ішемією міокарда.

Під час аускультативної перевірки серця можна виявити розщеплення другого тону, ритм галопа, порушення ритму. Серцевий шум, пов'язаний з обструкцією вивідного протоку, є систолічним, грубим, із максимумом у середині систоли (*crescendo-diminuendo*); точка найкращого вислуховування — верхівка серця, лівий край грудини. Слід зауважити, що цей шум характеризується динамічністю, його характеристики залежать від об'ємів переднавантаження лівого шлуночка. Наприклад, його інтенсивність менша при перебуванні дитини у положенні навприсядки, лежачи, більша — під час різкого вставання, натужування. Також іноді вислуховується голосистолічний шум мітральної недостатності та діастолічний шум аортальної недостатності. Пальпація дає змогу визначити посилення, подовження та латералізацію верхівкового поштовху, «подвійний» верхівковий поштовх. У разі ГКМП без обструкції вивідного тракту лівого шлуночка клінічне обстеження, як правило, є малоінформативним.

Основним методом діагностики є двомірна ЕхоКГ, котра виявляє гіпертрофію міжшлуночкової перегородки (товщина її перевищує вікову норму; визначають співвідношення товщини перегородки до задньої стінки), зниження її екскурсії в базальному сегменті, зменшення розмірів порожнини лівого шлуночка, аномальний рух передньої стулки мітрального клапана тощо. За допомогою доплер-ехокардіографії визначають швидкість потоку та градієнт тиску у вихідному тракту лівого шлуночка.

Характерні знахідки під час ЕКГ: ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, виражені порушення реполяризації, патологічні зубці Q у лівих грудних відведеннях (збільшення потенціалу міжшлуночкової перегородки), різноманітні порушення ритму та провідності. Для виявлення інтермітуючої атріо-вентрикулярної блокади, шлуночкових чи атріальних тахікардій застосовують ЕКГ-моніторування за Холтером.

Катетеризація серця дає змогу встановити ступінь обструкції. Рентгенологічні знахідки коливаються від норми до збільшення тіні серця. У деяких випадках використовують радіоізотопну вентрикулографію, МРТ, біопсію міокарда.

Стосовно лабораторних досліджень, характерних змін для ГКМП не виявлено. Діагностичну цінність мають генетичне дослідження, виявлення мутацій у генах MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TNNC1, TRPM1, ACTC, MYL2, MYL3, CAV3 та обстеження на наявність хвороб накопичення.

Диференційну діагностику проводять, зокрема, зі стенозом аорти. Ретельне вивчення сімейного анамнезу, мінливість систолічного шуму під час різкого вставання або присідання, локалізація шуму та відсутність його іррадіації свідчать на користь ГКМП. Проведення ЕхоКГ і виявлення основних критеріїв ГКМП, особливо аномального руху передньої стулки мітрального клапана, допо-

магає встановити діагноз. У підлітків-спортсменів спостерігається концентрична гіпертрофія лівого шлуночка з відповідним збільшенням кінцево-діастолічного об'єму. Також проводять диференційний діагноз із хворобами накопичення, екстракардіальні прояви яких у поєднанні зі специфічними лабораторними та генетичними тестами є критеріями діагностики.

Пацієнти з ГКМП не потребують спеціальної дієти, за винятком розвитку серцевої недостатності. Такі пацієнти мають уникати значних фізичних навантажень, особливо ті діти, в яких у сімейному анамнезі є випадки раптової серцевої смерті. Метою лікування є корекція діастолічної дисфункції, відновлення нормального ритму серця.

Основними препаратами, що застосовують у пацієнтів із ГКМП, є блокатори β-адренорецепторів, які знижують частоту серцевих скорочень, подовжують період діастолічного наповнення шлуночків, зменшують ступінь обструкції вивідного тракту, знижують потребу міокарда в кисні тощо.

У разі недостатньої ефективності β-адреноблокаторів призначають блокатори кальцієвих каналів, які, безпосередньо діючи на кардіоміоцити, поліпшують діастолічне розслаблення міокарда, зменшують ступінь обструкції. Проте слід зауважити, що в пацієнтів із вираженою обструктивною гіпертрофією довготривале застосування блокаторів кальцієвих каналів призводить до підвищення діастолічного тиску і зменшення серцевого викиду.

Певний позитивний ефект має призначення інгібіторів АПФ, які сприяють нормалізації діастолічної функції. Важливо розуміти, що застосування вищезазначених препаратів лише поліпшує клінічну симптоматику, не зменшуючи ризик раптової серцевої смерті й не впливаючи на прогноз захворювання. При наявності виражених порушень ритму серця слід застосовувати відповідні антиаритмічні засоби. На сьогодні профілактика інфекційного ендокардиту при ГКМП не рекомендована.

Протипоказані хворим із ГКМП серцеві глікозиди, оскільки вони посилюють обструкцію вивідного тракту лівого шлуночка. Діуретики викликають гіповолемію і збільшують ступінь обструкції, вазодилататори — зменшують розміри порожнини лівого шлуночка, спричиняють гіповолемію.

Хворим, у яких медикаментозне лікування не призводить до поліпшення клінічних симптомів, рекомендоване **хірургічне втручання**. Найчастіше виконують септальну міокардектомію, рідше — із транспозицією мітрального клапана. У пацієнтів із високим ризиком раптової серцевої смерті застосовують імплантацію кардіоверсійного дефібрилятора, який автоматично визначає, розпізнає та коректує різноманітні порушення ритму, тахі- та брадиаритмії. Штучні водії ритму також застосовують у хворих на ГКМП із порушеннями ритму серця.

**Прогноз захворювання** несприятливий. Найчастіше хворі раптово помирають під час або одразу після важкого фізичного навантаження. Факторами ризику є обтяжений сімейний анамнез (випадки

раптової серцевої смерті), часті синкопе, епізоди шлуночкової тахікардії під час проведення Холтеровського моніторингування ЕКГ, виражена гіпертрофія лівого шлуночка, високий градієнт тиску у вивідному тракці лівого шлуночка. Зрозуміло, що у хворих із ГКМП украй важливо провести скринінг родичів першої генерації. У дітей із обтяженим сімейним анамнезом слід проводити контрольні ЕКГ, ЕхоКГ, генетичне тестування.

### Рестриктивна кардіоміопатія

За визначенням ВООЗ, рестриктивна кардіоміопатія (РКМП) — хвороба міокарда, яка характеризується ригідністю стінок шлуночків, зменшенням наповнення і зниженням діастолічного об'єму одного чи обох шлуночків із нормальною систолічною функцією й незміненою товщиною стінок. РКМП проявляється не тільки як самостійне захворювання, її ознаки виявляються також у пацієнтів із дилатаційною й гіпертрофічною КМП, саркоїдозом, амілоїдозом, склеродермією, хворобою Гоше, хворобою Гурлер, глікогенозами, гіпереозинофільним синдромом та ін. Достовірні дані щодо поширеності РКМП невідомі, у США цей показник становить 2-5% від усіх випадків КМП серед дітей. Однак у тропічних районах Африки, Азії та Південної Америки, де ендоміокардіальний фіброз є ендемічним, цей показник значно вищий.

Здебільшого при РКМП етіологія захворювання залишається невідомою. Загалом, РКМП можна розділити на 2 типи: з ураженням ендоміокарда та з переважним ураженням міокарда. РКМП із переважним ураженням міокарда в свою чергу поділяють на неінфільтративні (ідіопатичні, сімейні форми, після трансплантації серця, діабетичні) та інфільтративні (амілоїдоз, саркоїдоз, гемохроматоз, хвороба Гоше, хвороба Гурлер). Причини ендоміокардіальних РКМП — ендоміокардіальний фіброз, гіпереозинофільний синдром тощо.

Також РКМП поділяють на облітеративні та неолітеративні форми. Облітеративна форма є кінцевою стадією гіпереозинофільного синдрому, яка характеризується внутрішньошлуночковим тромботворенням. Останніми роками вченими було виявлено декілька мутацій у генах, які кодують тропонін І, тропонін Т,  $\alpha$ -кардіальний актин, міозин і які пов'язані з розвитком РКМП. Крім того, навіть у разі ідіопатичних форм часто в сімейному анамнезі хворих є випадки гіпертрофічної або дилатаційної КМП.

Незалежно від етіології захворювання при РКМП внаслідок фіброзу ендо- або міокарда збільшується жорсткість одного чи обох шлуночків, порушується їхня діастолічна функція (наповнення шлуночків кров'ю), при цьому їхні стінки залишаються нормальною товщини. Типовими гемодинамічними характеристиками є нормальна систолічна функція й підвищення кінцево-діастолічного тиску. Потовщення ендо- та міокарда призводить до порушення функції клапанів серця, інфільтрація міокарда та розвиток фіброзу — до дисфункції структур провідної системи серця.

Найчастішими скаргами, які мають хворі на РКМП, є задишка під час фізичних навантажень та у стані спокою, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, синкопе, набряки. Під час об'єктивного обстеження в разі ураження правого шлуночка виявляють: тричленний ритм галопа, систолічний шум недостатності трикуспідального клапана, збільшення розмірів серця (переважно правих відділів), периферичні набряки, асцит, збільшення печінки, набухання яремних вен. При ураженні лівого шлуночка — ознаки застою в малому колі кровообігу, систолічний шум мітральної недостатності, збільшення розмірів лівого передсердя. Також виявляють різноманітні порушення ритму серця, тромбоемболічний синдром.

Лабораторне обстеження зазвичай не виявляє специфічних для РКМП змін. Під час проведення ЕКГ виявляють синусову тахікардію, блокади ніжок пучка Гіса, ознаки гіпертрофії відділів серця відповідно до локалізації ураження, аритмії, в деяких випадках — зниження вольтажу QRS, патологічні зубці Q, зниження ST. Рекомендовано проводити Холтеровське моніторингування ЕКГ для виявлення інтермітуючої аритмії як фактора ризику раптової смерті. За допомогою ЕхоКГ виявляють потовщення ендокарду, зменшення порожнини шлуночка(ів), дилатацію передсердя(дь), рестриктивний тип діастолічної дисфункції (скорочення часу ізоволюмічного розслаблення), збільшення співвідношення фази раннього наповнення шлуночків до пізнього, відсутність гіпертрофії відділів серця та порушень систолічної функції. Під час проведення катетеризації серця вимірюють криву діастолічного тиску в шлуночках, що при РКМП має вигляд «западання і плато», а також тиск у легеневій артерії. При рентгенологічному обстеженні органів грудної порожнини — збільшення правого чи лівого передсердя, ознаки застою в малому колі кровообігу. Для проведення диференційної діагностики іноді застосовують комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію. Проведення біопсії не є обов'язковим для пацієнтів дитячого віку, вона виявляє гіпертрофію міозитів, явища фіброзу.

Диференційну діагностику проводять із фіброзним перикардитом, іншими видами КМП. Для фіброзного перикардиту характерні дані щодо перенесеного перикардиту в анамнезі, шум тертя перикарду, відсутність шумів недостатності мітрального, трикуспідального клапанів, певні ознаки при ЕхоКГ, рентгенографії органів грудної порожнини, комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії.

Лікування РКМП симптоматичне, єдиним радикальним методом залишається трансплантація серця. Застосування діуретиків для зменшення проявів серцевої недостатності може призвести до зниження переднавантаження, яке забезпечує підтримку серцевого викиду ригідними шлуночками. Серцеві глікозиди призначають для подовження діастолічного наповнення шлуночків, однак за умови нормальної систолічної функції їх застосування не є доцільним. У тяжких випадках можливе



короткострокове призначення інгібіторів фосфодіестерази,  $\beta$ -адреноміметиків. Для лікування тромбоемболічних ускладнень використовують антикоагулянти.

**Прогноз захворювання** несприятливий. Показники виживання після встановлення діагнозу становлять 44-50% через 1-2 роки, 29-39% – через 3-5 років (К.У. Lin, 2011).

**Література**

1. Afridi H.R., Lin E.C. Imaging in dilated cardiomyopathy // Updated: May 25, 2011; emedicine.medscape.com/article/348284.
2. Burke A. Dilated cardiomyopathy pathology // Updated: Jun 29, 2011 emedicine.medscape.com/article/2017823.
3. Burns E., Nickson C. Hypertrophic cardiomyopathy // lifeinthefastlane.com/ecg-library/hcm/ march, 2013.
4. Goswami V. Dilated Cardiomyopathy // Updated: Feb 3, 2012 emedicine.medscape.com/article/152696.

5. Lin K.Y., Berge S. Pediatric restrictive cardiomyopathy // Updated: Aug 26, 2011; emedicine.medscape.com/article/895392.
6. Maron B.J., Towbin J.A. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies // Circulation. 2006;113:1807-1816.
7. Miyake C. Pediatric Hypertrophic cardiomyopathy // Updated: Nov 4, 2011 emedicine.medscape.com/article/890068.
8. Nelson Textbook of Pediatrics. By Kliegman R.M., Stanton B.M.D., Geme J.St., Schor N., and Behrman R.E. 19th edition, Saunders, Elsevier Inc., 2011.
9. Seidman J.G., Seidman C. The Genetic basis for cardiomyopathy // Cell. Vol. 104, 557-567, February 23, 2001.
10. Shah S.N. Hypertrophic Cardiomyopathy // Updated: Apr 11, 2012 emedicine.medscape.com/article/152913.
11. Thiene G., Corrado D., Basso C.: Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? // European Heart Journal. 2004;25:1772-1775.
12. Venugopalan P.: Pediatric dilated cardiomyopathy // Updated: Feb. 13, 2012 emedicine.medscape.com/article/895187.

**Страна**  
Врачей

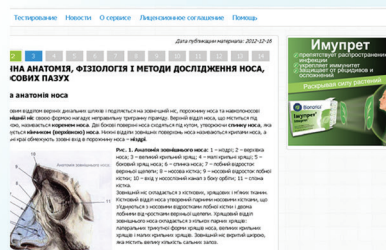
**Дистанционная  
программа обучения**

**Уважаемые коллеги!**

Впервые в Украине!  
Предлагаем вашему вниманию дистанционную образовательную программу  
«Диагностика, лечение и профилактика острых риносинуситов».  
В дистанционном режиме, Вы сможете ознакомиться  
с актуальными материалами по этой теме,  
а после прохождения теста получите **сертификат**  
согласно приказу Министерства охраны здоровья № 484 от 07.07.2009.



Ждем Вас по адресу:  
<http://edu.medstrana.com/>



## Інфекції, викликані паличкою синьо-зеленого гною, – стара проблема, що потребує нових рішень

Г.О. Леженко, д.м.н., професор, завідувач кафедри,  
О.Є. Пашкова, к.м.н., асистент,  
кафедра госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного  
університету



Д.м.н., професор  
Г.О. Леженко

Інфекція, яку викликають мікроби роду *Pseudomonas*, – це гостре захворювання, що протікає з ураженням шлунково-кишкового тракту, дихальної системи, ЦНС, інших органів і систем. *P. aeruginosa* (або паличка синьо-зеленого гною) здатна викликати нозокоміальні захворювання фактично в будь-якій віковій групі і в будь-якому спеціалізованому відділенні, посідає 4-е місце за частотою серед збудників нозокоміальних інфекцій в цілому і 1-е місце серед мікроорганізмів, що спричиняють нозокоміальні пневмонії [28]. Інфекції, викликані паличкою синьо-зеленого гною, характеризуються високим рівнем летальності, який сягає 40-50% [41, 47].

### Етіологія

Паличка синьо-зеленого гною (*Pseudomonas aeruginosa*) належить до роду *Pseudomonas* сімейства Pseudomonadaceae, відділу Gracilicutes. Назва сімейства походить від двох грецьких коренів: «псевдо» – подібний і «монас» – назва групи найпростіших (тварин) з полярно розташованими джгутиками. Тому до псевдомонад належать як паличкоподібні бактерії з полярно розташованим джгутиком, так і слабовигнуті палички, фізіологічно спеціалізовані автотрофні хемосинтезуючі бактерії (*Hydrogenomonas*, *Nitrosomonas*, *Thiobacillus*) і звичайні гетеротрофні бактерії (*Pseudomonas*), тобто змішуються представники живлення – автотрофного і гетеротрофного. Отже, до сімейства Pseudomonadaceae входять грамнегативні палички, що ростуть в аеробних умовах, можуть також отримувати енергію анаеробним шляхом за рахунок денітрифікації, але не за рахунок бродіння. Псевдомонади використовують широкий спектр органічних речовин, зокрема циклічних сполук (гетероциклічних та ароматичних). Через «всеїдність» псевдомонади поширені повсюдно: у воді, ґрунті, мулі, переносяться з потоком повітря. Багато з них утворюють водорозчинні і флуоресціюючі пігменти.

Сучасну класифікацію представників сімейства Pseudomonadaceae представлено в таблиці 1 [49].

Синьогнійну паличку вперше описав А. Люкке (1862), чисту культуру бактерій виділив П. Жессар (1882). *P. aeruginosa* – грамнегативна, рухлива паличка, облігатний аероб. Має розміри 0,5-0,8 мкм у товщину і 1,5-3 мкм у довжину. Зазвичай не має капсули і не утворює спор. Швидко зростає на звичайних поживних середовищах, на агарі формує м'які райдужні колонії жовто-зеленого флуоресціюючого забарвлення. Бактерії мають О- та Н-антигени, капсульні антигени слизу 4 груп (S1, S2, S3, S4). За соматичним О-антигеном розрізняють 13 серогруп, за джгутиковим Н-антигеном – близько 60 сероварів.

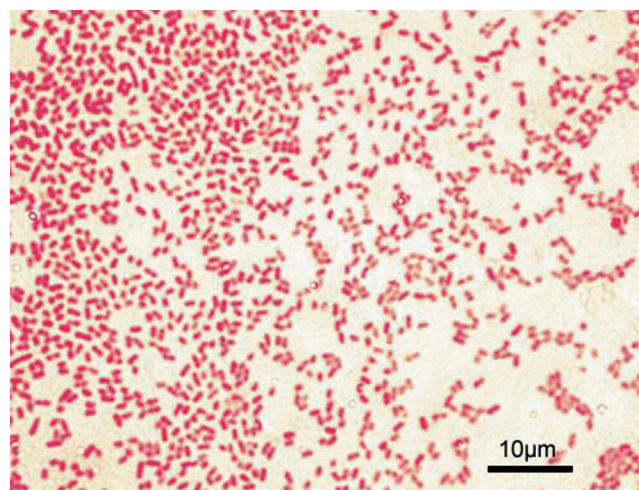


Рисунок 1. *Pseudomonas aeruginosa*, мікроскопія (фото з сайту pulmonolog.com)

### Культуральні властивості синьогнійної палички

*P. aeruginosa* зростає при температурі 4-42 °С на простих середовищах, що вказує на здатність довгостроково зберігатися в навколишньому середовищі і протистояти захисній дії підвищення температури тіла в інфікованої людини. Середовище зазвичай набуває зеленуватого кольору за рахунок продукування пігменту. На кров'яному агарі багатьом штамам при-

**Таблиця 1. Класифікація сімейства Pseudomonadaceae**

Вид	Характеристика
<b><math>\gamma</math>-Субклас, група I</b>	
<b>Рід Pseudomonas</b>	
<i>P. aeruginosa</i>	Трапляється в нормальному калі, в стічних і забруднених водах. Легко контамінує рідину (дистильовану воду в бутлях з корковими пробками; антисептики, особливо на аміачній основі; інфузійні розчини; очні краплі; мильні розчини тощо). Виділяють при ранових інфекціях, отитах, сепсисі, при інфекціях очей, урогенітального та респіраторного тракту; із суглобової рідини
<i>P. fluorescens</i>	Живе в ґрунті, воді; виділяють із клінічних матеріалів, біологічних рідин, контамінованої крові та її компонентів. Рідко можуть викликати ранову інфекцію, абсцедування, сепсис
<i>P. putida</i>	
<i>P. stutzeri</i>	Виділяють з ґрунту, стічних вод, об'єктів лікарняного середовища, рідко – з клінічних матеріалів
<i>P. mendocina</i>	Виділяють з інгаляційного обладнання, з сирого молока і води; у людини можуть бути виділені з крові, сечі, дихального тракту та абсцесних тканин
<i>P. alcaligenes</i>	
<i>P. pseudoalcaligenes</i>	
<i>P. lundensis</i>	Викликає псування молока, сиру, м'яса, риби
<i>P. tolaasii</i>	Уражає гриби
<i>P. marginalis</i>	Ґрунтова бактерія, викликає гниття рослин
<i>P. aureofaciens</i>	Виділені з глини
<i>P. fragi</i>	Викликає псування молочних і м'ясних продуктів
<i>P. syringae</i>	Викликає бактеріальну плямистість листя рослин
<i>P. viridiflava</i>	Викликає бактеріальну плямистість листя рослин
<i>P. cichorii</i>	Викликає ураження рослин
<i>P. agarici</i>	Викликає ураження грибів
<i>P. asplenii</i>	Викликає ураження рослин
<i>P. flavescens</i>	Викликає ураження дерев
<i>P. citronellolis</i>	Патогенні властивості невідомі
<i>P. chlororaphis</i>	Використовують як модифікатор ґрунтів у сільському господарстві та садівництві
<i>P. oleovorans</i>	Виділений зі стічних вод
<b><math>\beta</math>-Субклас, група II</b>	
<b>Рід Burkholderia</b>	
<i>B. mallei</i>	Збудник сапу
<i>B. pseudomallei</i>	Збудник меліоїдозу
<i>B. ceracia</i>	Належить до умовних патогенів. Часто виділяють із лікарняного середовища, включаючи дезінфектанти, мийні засоби, різний медичний інструментарій, а також з різних клінічних зразків. Спричинює госпітальні інфекції
<i>B. caryophylli</i>	Викликає ураження рослин
<i>B. gladioli</i>	Фітопатоген, уперше виділений з гниючої цибулі. Трапляється у воді, крові, лікворі, бронхіальному секреті при муковісцидозі
<i>B. pickettii</i>	Живе в навколишньому середовищі, інфекцію в людини викликає рідко
<i>B. solanacearum</i>	Викликає ураження рослин
<b><math>\beta</math>-Субклас, група III</b>	
<b>Рід Comamonas</b>	
<i>C. acidovorans</i>	Рідко виділяють із крові, сечі, вмісту ран, бронхіального секрету
<i>C. terrigena</i>	Виділений із ґрунту
<i>C. testosteroni</i>	Трапляється в клінічних зразках; вирізняється своєю здатністю рости на середовищах із тестостероном та іншими близькими стероїдами
<b>Рід Acidovorax</b>	
<i>A. avenae</i>	Викликає хвороби злакових рослин (вівса)
<i>A. delafieldii</i>	Рідко може викликати бактеріємію, менінгіт, ранову й сечову інфекції, септичний артрит
<i>A. facilis</i>	Виділений із ґрунту
<b>Рід Hydrogenophaga</b>	
<i>H. flava</i>	Виділений із ґрунту
<i>H. pseudoflava</i>	Виділений із ґрунту
<i>H. palleroni</i>	Уражає рис
<i>H. taenispiralis</i>	Викликає ураження рослин

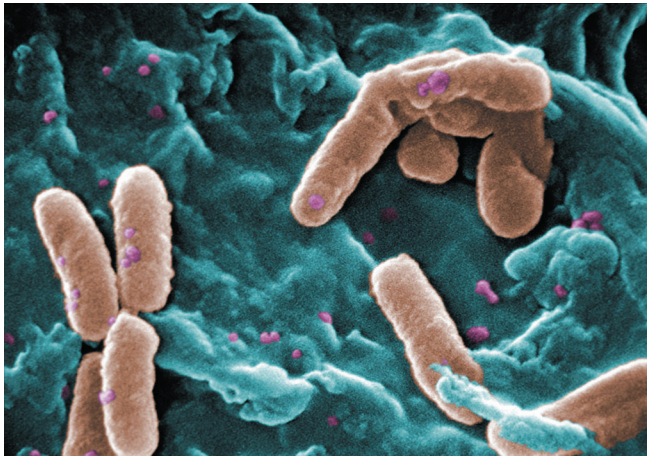
Продовження таблиці 1

Вид	Характеристика
<b>Рід <i>Pseudomonas</i></b>	
<i>P. saccharophila</i>	Виділений із ґрунту
<b>Рід <i>Alcaligenes</i></b>	
<i>A. xylosoxidans</i>	Трапляється у воді, ґрунті, в кишечнику хребетних. У людей викликає опортуністичні інфекції. Виділений із крові, сечі, випорожнень, гнійних виділень із вух і ран, із спинномозкової рідини
<b><math>\alpha</math>-Субклас, група IV</b>	
<b>Рід <i>Brevundimonas</i></b>	
<i>B. diminuta</i>	Виділяють із води, з інгаляційного обладнання та клінічних зразків, але зв'язок з інфекцією не простежено
<i>B. vesicularis</i>	
<b>Рід <i>Sphingomonas</i></b>	
<i>S. paucimobilis</i>	Перебуває в навколишньому середовищі, воді. Рідко викликають діалізний перитоніт, інфекції сечовивідних шляхів, ранову інфекцію
<b>Рід <i>Oligotropha</i></b>	
<i>O. carboxidovorans</i>	Виділений із ґрунту
<b>Рід <i>Aminobacter</i></b>	
<i>A. aminovorans</i>	Виділений із ґрунту
<b>Рід <i>Methylobacterium</i></b>	
<i>M. mesophilicum</i>	Живе у водопровідній воді. Є умовно-патогенним мікроорганізмом у пацієнтів з імунodefіцитом
<b>Рід <i>Chelatobacter</i></b>	
<i>C. heintzii</i>	Виділений із ґрунту
<b>Рід <i>Zavarzinia</i></b>	
<i>Z. compransoris</i>	Виділений із ґрунту
<b><math>\gamma</math>-Субклас, група V</b>	
<b>Рід <i>Stenotrophomonas</i></b>	
<i>S. maltophilia</i>	Умовний патоген, значно поширений у природі; викликає бактеріємію, ендокардит, пневмонію, сечову, ранову інфекцію, різні абсцеси
<b>Рід <i>Deleya</i></b>	
<i>D. marina</i>	Живе в морській воді
<b>Роди з незрозумілою рРНК гомологією</b>	
<b>Рід <i>Chryseomonas</i></b>	
<i>C. luteola</i>	Коменсал людини. Може викликати інфекцію протезованого клапана, піддіафрагмальний абсцес, сепсис при панкреонекрозі та гранулематозному гепатиті, діалізний перитоніт
<b>Рід <i>Flavimonas</i></b>	
<i>F. oryzihabitans</i>	Є сапрофітом людини і теплокровних тварин. Рідко викликає післяопераційний сепсис у дітей (в асоціації з <i>C. luteola</i> ), постневрологічний сепсис, сепсис у хворих із метастатичною аденокарциномою шлунка, діалізний перитоніт
<b>Рід <i>Shewanella</i></b>	
<i>S. putrefaciens</i>	Рідко виділяють із клінічного матеріалу
<b>Рід <i>Sphingomonas</i></b>	
<i>S. paucimobilis</i>	Виявлений в різних клінічних зразках, лікарняному середовищі

таманий  $\beta$ -гемоліз. Відмінна особливість мікроорганізму — обмежена потреба в поживних речовинах, що забезпечує збереження життєздатності в умовах майже повної відсутності джерел живлення [10]. Утворення слизу — характерна особливість вірулентних штамів синьогнійної палички; слиз надає в'язкості бульйонним культурам і колоніям.

У рідких середовищах синьогнійна паличка утворює характерну сірувато-сріблясту плівку; в міру старіння культури виникає помутніння середовища у напрямку згори вниз.

На щільних середовищах зазвичай утворює невеликі (2-5 мм) опуклі S-колонії. Бактерії також можуть формувати плоскі, неправильної форми колонії з хвилястими краями або складчасті колонії з нерівною поверхнею («маргаритки»). На щільних середовищах у багатьох штамів синьогнійної палички спостерігають феномен райдужного лізису — появу на поверхні колоній плівки, що переливається всіма барвами веселки у відбитому світлі. Феномен райдужного лізису зумовлений спонтанною дією бактеріофага і характерний лише для



**Рисунок 2.** *Pseudomonas aeruginosa*, електронна мікроскопія (фото Wikimedia; // <http://science.compulenta.ru/600739/>)



**Рисунок 3.** Колонії *Pseudomonas aeruginosa* на агарі [40]

*P. aeruginosa* (його можна розглядати як додаткову таксономічну ознаку).

### Біохімічні властивості

Для синьогнійної палички характерна низька сахаролітична активність (окисляє тільки глюкозу), висока протеолітична активність і утворення на кров'яному агарі зони β-гемолізу. Характерна особливість – утворення триметиламіну, що надає культурам запах жасмину або карамелі. У рідкому середовищі утворює плівку на поверхні. Більшість штамів, крім флуоресцеїну, продукують пігмент синьо-зеленого кольору піоціанін, який має властивості піоцину, діючи на грамположитивні і грамнегативні бактерії; проте існують і безпігментні штами (до 10%). Синьогнійна паличка утилізує цитрат і малонат, спричинює слабе зсідання лакмусового молока, викликаючи швидко його пептонізацію і редукцію лакмусу.

### Епідеміологія

*P. aeruginosa* поширена повсюдно, чому сприяє висока стійкість цих бактерій до несприятливих

умов зовнішнього середовища, виражена антагоністична активність і резистентність до широкого спектра природних біологічно активних речовин і антимікробних засобів, що застосовуються в медичній практиці [53].

Синьогнійна паличка значно поширена в природі: ґрунті, воді відкритих водоймищ після її забруднення фекально-побутовими стічними водами. Велике значення для циркуляції *P. aeruginosa* має вода, в якій вона може зберігатися до 1 року при температурі 37 °С, зокрема в багатьох розчинах, що застосовують у медицині (наприклад, рідина для зберігання контактних лінз). У багатьох випадках синьогнійна паличка входить до складу нормальної мікрофлори людини. У здорових людей її виявляють на шкірі пахових і пахових ділянок і вушних раковин (до 2%), на слизовій оболонці порожнини носа (до 3%) і глотки (до 7%), у шлунково-кишковому тракті (3-24%) [21, 39].

За даними Центру з контролю і профілактики захворювань (США), загальна поширеність інфекції *P. aeruginosa* в клініках США становить приблизно 4 випадки на 1000 осіб (0,4%) [51]. *P. aeruginosa* посідає четверте місце серед усіх нозокоміальних патогенів, викликає до 10% усіх внутрішньолікарняних інфекцій. Обсміненіння шлунково-кишкового тракту госпіталізованих пацієнтів *P. aeruginosa* збільшується на 20% протягом 72 годин після прийому до стаціонару [39, 43].

Нерідко синьогнійну паличку виділяють з поверхонь губок і щіток для миття рук, мила, дверних ручок, водопровідних кранів, поверхонь ліжок, ваг для зважування дітей, столів для сповивання, куветів для новонароджених, зі змивів рук медичного персоналу. Можливе обміненіння медичної апаратури: електровідсмоктувачів, дихальних і наркозних апаратів.

Починаючи з 70-х років, *P. aeruginosa* – один з основних збудників локальних та системних гнійно-запальних процесів, особливо в умовах стаціонарів, де можливі епідемічні спалахи внаслідок порушення правил санітарно-протиепідемічного режиму (табл. 2). Однак частіше реєструють спорадичні захворювання.

Діти страждають на захворювання, викликані *P. aeruginosa*, в 10 разів частіше, ніж дорослі. Особливо сприйнятливі новонароджені, недоношені, діти перших місяців життя. У дітей старшого віку ураження *P. aeruginosa* виникає рідко і тільки на тлі певних чинників: опіків, хронічних гнійних інфекцій, застосування лікарських засобів, що знижують природну резистентність організму до інфекцій (табл. 3).

За даними M.N. Al-Hasan et al. (2008), захворюваність на інфекції, викликані *P. aeruginosa*, зростає після 60 років. При цьому в 78,4% випадків синьогнійна інфекція є внутрішньолікарняною і виникає на тлі супутніх захворювань. Найбільш поширеним первинним джерелом інфекції *P. aeruginosa* у цій віковій групі були сечовивідні шляхи [30].

**Таблиця 2. Етіологічна значущість *P. aeruginosa* при госпітальних інфекціях різної локалізації [25]**

Локалізація первинного вогнища	<i>P. aeruginosa</i> як етіологічний фактор захворювання, % випадків
Нижні дихальні шляхи, легенева паренхіма	21,7-39,7
Сечовивідні шляхи	11-18
Шкіра та м'які тканини (також і післяопераційні рани)	13
Кров (первинна бактеріємія)	5-13,8

Джерелом інфекції є люди і тварини, хворі та носії. Особливо небезпечними є хворі з гнійними ранами, пневмонією. Імовірність інфекції значно підвищується при великій кількості збудника, що потрапив в організм, а також у разі імунодепресії або імунодефіциту в ослаблених, виснажених людей, на фоні впливу стресових факторів, які супроводжують травми, опіки, різні хірургічні втручання і тяжку соматичну патологію. *Механізми передачі*: фекально-оральний, крапельний, контактний. *Шляхи передачі* – контактно-побутовий (переважно), повітряно-краплинний і харчовий. *Фактори передачі* – м'ясні та молочні продукти, молоко. Сезонність не виражена.

**Таблиця 3. Поширеність *P. aeruginosa* як збудника госпітальних інфекцій у педіатричних відділеннях реанімації та інтенсивної терапії [38]**

Локалізація первинного вогнища	<i>P. aeruginosa</i> як етіологічний фактор захворювання, % випадків
Легені (пневмонія)	21,8
Нижні дихальні шляхи	15,1
Сечовивідні шляхи	13,1
Шкіра та м'які тканини (також і післяопераційні рани)	14,5
Кров (первинна бактеріємія)	4,9

### Патогенез

Незважаючи на наявність великої кількості факторів вірулентності, інфекції частіше виникають у осіб із дефектом імунітету. *Вхідними воротами* є шлунково-кишковий тракт, шкіра, пупкова ранка, кон'юнктива, дихальні і сечовивідні шляхи. Особливо активно синьогнійна інфекція розвивається при значному зниженні резистентності макроорганізму.

Синьогнійна паличка уражує різні *органи і системи*, зокрема шкіру, підшкірну клітковину, шлунково-кишковий тракт, сечові шляхи, легені, мозкові оболонки, кістки, очі, вуха тощо. Локалізація патологічного процесу залежить в першу чергу від вхід-

них воріт інфекції. У дитячому віці частіше уражаються шкіра, пупковий канатик і шлунково-кишковий тракт; у літніх хворих первинний осередок, як правило, локалізується в сечових шляхах. Ураження шлунково-кишкового тракту може розвиватися первинно або вторинно при занесенні збудника з інших вогнищ інфекції (наприклад, при сепсисі, пневмонії). Останній варіант реалізується майже виключно у дітей першого півріччя життя, з глибокою недоношеністю, гіпотрофією 2-3-го ступеня.

*Зараження* синьогнійною паличкою відбувається в три етапи [19]:

- прикріплення бактерії і колонізація (розмноження);
- місцеве проникнення бактерій у тканини, виникнення локальної інфекції;
- загальна інфекція (поширення зараження по всьому організму – бактеріємія).

**Механізм патогенного впливу синьогнійної палички *P. aeruginosa* полягає в поєднанні двох факторів: інвазивного (проникнення в пошкоджені тканини) і токсигенного (виділення біологічно активних продуктів – токсинів).**

Висока частота виділення і виражена патогенність *P. aeruginosa* пов'язані з наявністю у цього мікроорганізму низки факторів вірулентності, які призводять до колонізації та інфікування тканин організму людини. *До детермінант вірулентності* належать фактори, що спричиняють:

- адгезію;
- цитотоксичність;
- інвазії.

*Адгезію* *P. aeruginosa* до клітин епітелію здійснюють ворсинки (пілі), які мають здатність специфічно зв'язуватися з гангліозидними рецепторами епітелію GM-1. Фермент нейрамінідаза, що секретується мікроорганізмом, за рахунок відщеплення залишків сілової кислоти від рецептора полегшує специфічну адгезію. Потужним індуктором системної запальної реакції є ліпополісахарид *P. aeruginosa*, один із основних компонентів зовнішньої мембрани клітинної оболонки бактерії [5]. Деякі штами, які зазвичай виявляють у пацієнтів із хронічними інфекціями, здатні синтезувати капсульний полісахарид альгінат. Він сприяє формуванню на поверхні епітелію плівки, яка забезпечує захист патогену від впливу факторів резистентності макроорганізму і антибіотиків.

Локальну і системну дію на організм чинять також інші ферменти, що секретує *P. aeruginosa*, – лужна протеаза, еластаза, фосфоліпаза. Еластаза (протеаза II) руйнує імуноглобуліни та компоненти комплементу, інгібує активність нейтрофілів. Фосфоліпаза руйнує цитоплазматичні мембрани еукаріотичних клітин, інактивує опсоніни, гідролізує сурфактант легенів.

*Цитотоксичність*. Більшість виділених у хворих штамів *P. aeruginosa* виробляють екзотоксин А, подібний до дифтерійного токсину. Екзотоксин А *P. aeruginosa* являє собою білок, що складається

з одного поліпептидного ланцюга довжиною в 613 амінокислот, організованого у три функціональних домени. Цей токсин пригнічує синтез білка в клітинах ссавців, каталізує перенесення АДФ-рибозильної групи з НАД на фактор елонгації 2. Внаслідок цього відбувається інактивація фактора елонгації 2, без якого неможливе нарощування поліпептидного ланцюга. Екзотоксин А, ймовірно, має як місцеву, так і системну дію. *In vitro* він проявляє цитотоксичну дію, *in vivo* – некротизовану.

Біосинтез білка інгібує також екзоензим S, який викликає глибокі патологічні процеси в легенях. Функцію нейтрофілів і лімфоцитів пригнічує токсин лейкоцидин. Цитотоксичний ефект має і пігмент піоціанін, який зумовлює синьо-зелене забарвлення середовища при вирощуванні мікроорганізму в культурі або гнійних виділень інфікованих ран. Мікроорганізм продукує цитотоксин із вираженою дією на поліморфноядерні нейтрофіли, який викликає ультраструктурні зміни в клітинах, порушення фізіологічних градієнтів  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  та глюкози через підвищення проникності клітинних мембран. Останнє зумовлює набухання клітин і втрату великих (наприклад, білкових) молекул. 96,7% культур патогенних штамів здатні синтезувати означений токсин.

Серед інших продуктів життєдіяльності *P. aeruginosa* значення мають ентеротоксичний фактор (можливо, відповідальний за розвиток діарейного синдрому), фактор проникності, нейрамінідаза (порушує метаболізм нейрамінової кислоти), протеолітичні ферменти (протеази, колагеназа).

*Протеаза I (нейтральна)* утворюється в незначних кількостях; даних щодо її субстратної специфічності та участі в патологічних процесах немає.

*Протеаза II (еластаза)* зумовлює 75% усієї протеолітичної активності; розщеплює еластин, казеїн, гемоглобін, фібрин, Ig, комплемент і інші білки, але слабо діє на колаген. «Мішенню» для неї є пептидні зв'язки між гідрофобними амінокислотами. Еластаза належить до металопротеїназ; її інактивують хелати, іони тяжких металів і сироватковий  $\alpha$ -макроглобулін. Синтезується вона як пов'язаний з клітиною профермент, накопичуючись у периплазматичному просторі; активується шляхом обмеженого протеолізу лужною протеазою. Виявлена у 85% штамів.

*Протеаза III (лужна протеаза)* гідролізує багато білків (зокрема  $\gamma$ -інтерферон), але не розщеплює еластин; внутрішньовенне введення очищеного препарату викликає крововиливи практично в усіх внутрішніх органах; внутрішньошкірне введення призводить спочатку до місцевих, а пізніше – до некротизуючих крововиливів.

*Колагеназа* викликає гідроліз колагену в сполучних тканинах, є основним чинником вірулентності при інфекційних ураженнях рогівки [6].

Штами *Pseudomonas* синтезують ендотоксин, що вражає судини; ендогемолізін, який викликає гемоліз еритроцитів і некроз клітин печінки; лейкоцидин – фермент, що викликає лізис лейкоцитів та ін. Ці ферменти руйнують тканини макроорганізму і створюють умови для подальшого розмноження бактерій та їх проникнення в тканини. Збудник продукує глікокалікс (слизоподібну капсулу), який, ймовірно, стосується патогенності й захищає мікроорганізм від фагоцитозу. На тлі ослабленого імунітету, особливо – при глибокій нейтропенії, підвищується ризик проникнення *P. aeruginosa* у кровотік і її гематогенної дисемінації.

Значну роль відіграють також *інвазивні властивості* синьогнійної палички, які призводять до швидкого розвитку бактеріємії. Гематогенна дисемінація збудника характеризується появою численних вторинних вогнищ у шкірі, серцевому м'язі, легенях, нирках та мозкових оболонках.

---

**Одним із механізмів, які диктують експресію факторів вірулентності, служить властивий синьогнійній паличці феномен кооперативної чутливості («quorum sensing») [44]. Його суть полягає в модифікації фізіологічних функцій бактерій при зміні їх чисельності внаслідок продукування позаклітинних сигнальних молекул (автоіндукторів), детекції та формування відповідної реакції нової якості. Під контролем цієї системи – синтез усіх екзотоксинів, а також утворення біоплівки. Блокада механізмів реалізації феномена кооперативної чутливості у *P. aeruginosa* призводить до вираженого зниження вірулентності.**

---

Далі буде

## Сучасний перебіг кору у дітей

**С.О. Крамарьов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України з дитячих інфекційних хвороб  
**О.В. Виговська**, к.м.н., асистент,  
**І.В. Шпак**, к.м.н., доцент,  
**О.О. Воронов**, к.м.н., асистент,  
**В.М. Весна**, кафедра дитячих інфекційних хвороб  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ



Д.м.н., професор  
С.О. Крамарьов

**К**ір – це надзвичайно поширене і висококонтагіозне захворювання вірусної етіології, яке характеризується тяжким перебігом, високим рівнем захворюваності та летальності. За визначенням експертів ВООЗ, випадком кору може вважатися будь-яке захворювання, що супроводжується температурою, макуло-папульозним висипом, а також кашлем, ринітом або кон'юнктивітом [1].

До впровадження вакцинації проти кору в світі щорічно хворіли на кір близько 130 млн людей, з яких померли понад 2,6 млн [2]. В Україні в 40-50-х роках минулого століття на кір інфікувалися 250-400 тис. осіб щорічно [3].

Однією з основних характеристик кору при наявності сприйнятливої популяції є циклічність епідемічного процесу зі спалахами кожні 5-6 років [4, 5]. За даними ретроспективного аналізу, спалахи кору в Україні спостерігали в 2001 р. (близько 17 тис. випадків) і в 2006 р. (близько 45 тис. випадків), що становило 83% від загальної кількості хворих на кір в Європейському регіоні [6].

За останні 10 років в Україні від кору померли 11 дітей. У 2005-2006 рр. серед хворих на кір, згідно з даними МОЗ України, 71,1% дітей не були щепленими проти кору, 13,7% були щеплені одноразово та лише 15,2% були щеплені за календарем [1]. За даними професора О.Б. Надраги, у 2012 р. серед дітей, що хворіли на кір у Західному регіоні України, 70,9% хворих не мали щеплень проти кору, 12,7% були щеплені одноразово та 16,4% були щеплені згідно з календарем щеплень [1].

За останніми даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, з січня 2011 р. у 29 країнах Європейського регіону зареєстровано понад 30 тис. випадків кору серед усіх вікових груп населення [6]. З листопада-грудня 2011 р. спостерігається підйом захворюваності на кір в Україні. Тенденція до зростання захворюваності зберігається у 2012 та 2013 рр. Усього за цей період, згідно з даними офіційної статистики, в Україні на кір захворіли більше 12 тис. осіб.

Небезпека корової інфекції зумовлена можливим розвитком ускладнень, а саме:

- пневмонією з ураженням плеври та абсцедуванням у легенях (1-6%);
- енцефалітами (1 випадок на 1000 хворих);
- виразково-некротичним ураженням слизових оболонок ротової порожнини та кишечника (6%);
- гнійними отитами, тромбозами судин головного мозку та очей [7, 8].

**Вакцинопрофілактика кору сприяла значному зниженню показників захворюваності та смертності, особливо серед вікових груп, що підлягають щепленню [9]. Зазначене повною мірою стосується й України. Значних успіхів було досягнуто в більшості країн світу за останні 2-3 десятиліття, що стало підставою для розробки програми елімінації цієї інфекції [9]. З огляду на небезпеку кору ВООЗ визначила її елімінацію пріоритетною метою в 4 регіонах світу, зокрема і Європейському. Критерієм елімінації кору вважається рівень захворюваності не більше 1 випадку на мільйон населення. Елімінацію кору в Європейському регіоні як пріоритетне завдання було внесено до резолюції 55-ї сесії Регіонального комітету ВООЗ [10].**

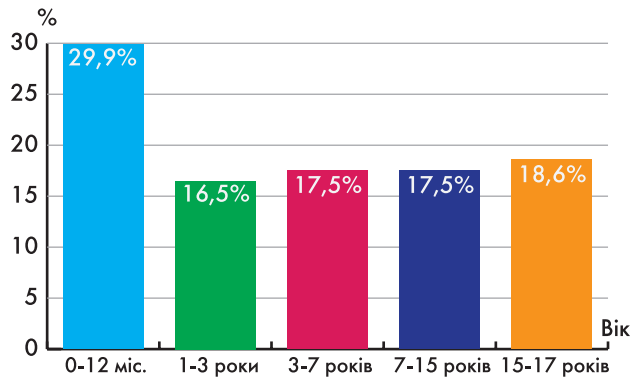
Протягом 2000-2008 рр. рівень смертності від кору у світі знизився на 78%, усі регіони ВООЗ повідомили про зниження кількості випадків захворювання на кір [9]. Однак після періоду швидкого прогресуючого зниження цього показника протягом 2000-2006 рр. у 2007 р. ця тенденція призупинилася [9]. З 2008 р. у Європейському регіоні спостерігають спалахи кору. Так, протягом 2011-2012 рр. зафіксовано понад 26 тис. випадків кору, що в 3,8 разу більше, ніж у 2010 р.

Нами проведений *ретроспективний аналіз* 97 історій хвороби дітей, що перехворіли на кір, які проходили стаціонарне лікування у 2006 р. та 2012 р. в клініці дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, що розташована на базі міської дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Києва. Серед цих дітей



74 (76,3%) перебували на стаціонарному лікуванні у 2006 році, а 23 пацієнти (23,7%) – у 2012 році.

Вік хворих коливався від 3 тижнів до 17 років. Середній вік становив  $6,73 \pm 0,67$  років. Серед дітей було 52,6% хлопчиків та 47,4% дівчаток. Вікову структуру представлено на **рисунку 1** (36,1% хворих – діти і підлітки віком 7-17 років, 29,9% – діти першого року життя, 17,5% – діти 3-7 років, 16,5% – діти 1-3 років).



**Рисунок 1. Розподіл дітей, хворих на кір, за віком**

Діагноз кору переважно встановлювався на підставі клінічних та епідеміологічних даних. Діагноз підтверджувався за допомогою лабораторних методів (реакція пасивної гемаглютинації, полімеразна ланцюгова реакція та імуноферментний аналіз).

У більшості пацієнтів (89,7%) захворювання перебігало у типовій формі (**рис. 2**). У 10,3% дітей спостерігалася атипова форма кору з геморагічним діатезом (**рис. 3**). У 88,7% дітей відзначено середньотяжку форму кору, у 11,3% – тяжку. Форми легкого ступеня тяжкості серед проаналізованих історій хвороби були відсутні. Тяжкі форми були зареєстровані в 45,5% випадків у дітей віком від 7 до 17 років, у 27,3% – серед дітей віком 3-7 років, у 18,2% – серед дітей віком 1-3 років та у 9,0% – серед дітей першого року життя.

Перебіг захворювання у більшості хворих (80,4%) був сприятливий, у 19,6% пацієнтів реєструвалися ускладнення. Серед ускладнень кору спостерігали: у 31,6% дітей – стоматит, у 21,0% – бронхіт, у 10,5% – пневмонію, 10,5% – гострий стенозуючий ларинготрахеобронхіт, у 10,5% – токсичну енцефалопатію, у 5,3% – плеврит, у 5,3% – отит, у 5,3% – гастроентероколіт.

Частота розвитку ускладнень залежно від віку представлена на **рисунку 4**.

Ускладнення відзначали в усіх вікових групах. Перебіг кору був ускладнений у 34,3% пацієнтів віком 7-17 років, у 24,1% дітей першого року життя, у 23,5% пацієнтів віком 3-7 років, у 12,5% хворих віком 1-3 роки. Серед ускладнень кору у дітей першого року життя переважав стоматит, на який страждали 71,4% пацієнтів, у 14,3% хворих спостерігався бронхіт та у 14,3% – гострий стенозуючий ларинготрахеобронхіт. У дітей віком 1-3 роки серед ускладнень кору у 50% випадків реєструвався сто-



А – висип великоплямисто-папульозний, зливний, розташований на обличчі, тулубі і руках; обличчя нагадує «обличчя заплаканої дитини»;

Б – великоплямисто-папульозний, зливний висип на обличчі та дрібний і середньоплямисто-папульозний висип на тулубі і верхній частині рук.

**Рисунок 2. Хворий на кір із типовою формою кору (власні дані)**

матит і у 50% – гастроентероколіт. Діти віком 3-7 років страждали на такі ускладнення захворювання, як бронхіт (25%), гострий стенозуючий ларинготрахеобронхіт (25%), плеврит (25%), токсична енцефалопатія (25%). Серед дітей і підлітків віком 7-17 років у 33,3% дітей виявлявся гострий бронхіт, у 33,3% – пневмонія, у 16,7% – катаральний отит, у 16,7% – токсична енцефалопатія. У всіх дітей захворювання закінчилося видужанням.

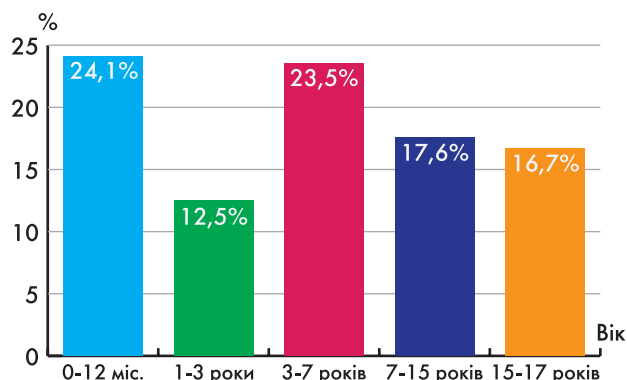


А – геморагічний висип на нижній кінцівці;  
Б – крововиливи у склеру.

**Рисунок 3. Кір із геморагічним діатезом (власні дані)**

У середньому хворі були госпіталізовані на 5-й день від початку захворювання. При аналізі термінів госпіталізації дітей, хворих на кір, до стаціонару, відзначено, що 44,3% хворих були госпіталізовані з 3-го по 5-й день від початку хвороби, тобто в перший день появи висипу; 31,9% дітей були прийняті до лікарні з 6-го по 7-й день від початку захворювання, коли на тілі спостерігалася типова плямисто-папульозна висипка; лише 12,4% пацієнтів зверталися до стаціонару в перші два дні від початку захворювання, коли проявлялися тільки симптоми катару дихальних шляхів та кон'юнктивіту; 11,4% хворих госпіталізували з 8-го по 13-й день від початку захворювання, коли висип вже пігментувався і у дітей розвивалися ускладнення кору.

В 73,2% випадків діти були направлені на стаціонарне лікування лікарями-педіатрами із дитячих поліклінік та каретами швидкої допомоги, в 24,7% –



**Рисунок 4. Частота розвитку ускладнень кору в різних вікових групах**

лікарями-педіатрами з дитячих стаціонарів міста Києва і лише в 2,1% випадків – самозвертання.

При направленні до стаціонару у 80,4% випадків лікарями був встановлений діагноз кору. У 19,6% випадків при направленні до стаціонару виставляли інші нозологічні стани: ГРВІ (9,3%), краснуха (5,2%), лакунарна ангіна (2,1%), герпангіна (1,0%), скарлатина (1,0%), інфекційний монукулеоз (1,0%).

За нашими даними, *продромальний (катаральний) період* кору тривав у середньому  $3,97 \pm 0,20$  днів. У 59,8% дітей катаральний період тривав 3-5 днів, у 25,8% – 1-2 дні, у 12,4% – 6-9 днів та у 2,0% він затягнувся до 10-11 днів. Катаральний період кору характеризувався підвищеною температурою тіла у всіх дітей, погіршенням загального стану, катаральними проявами з боку видимих слизових оболонок і верхніх дихальних шляхів. Температура тіла у 50,6% пацієнтів становила 38-39 °С, у 38,1% була вищою 39 °С та лише у 11,3% дітей була на рівні 37-38 °С. У більшості хворих (83,5%), піднявшись у 1-й день, температура утримувалася на високих цифрах весь катаральний період і ще більше підвищувалася у період висипань. У 16,5% дітей спостерігалось значне підвищення температури в 1-й день зі зниженням до субфебрильних цифр наприкінці катарального періоду. Тривалість гарячки становила в середньому  $6,5 \pm 0,24$  дні. У більшості дітей (60,8%) лихоманка тривала від 6 до 8 днів, у 25,8% хворих – 3-5 днів, у 11,4% – 9-16 днів та лише у 2,0% – 2 дні.

У продромальному періоді катаральні прояви з боку слизових оболонок дихальних шляхів і очей являли собою кашель (у 96,9% осіб), риніт (у 78,4%), кон'юнктивіт (у 64,9%), склерит (у 35,1%). У всіх дітей упродовж продромального періоду катаральні прояви посилювалися і на стадії висипань досягли максимальної інтенсивності. Через ці прояви обличчя хворого набуває характерного вигляду («обличчя заплаканої дитини»): стає одутлим, повіки припухають, очі червоніють, з'являються світлобоязнь, сльозотеча, нежить, чхання, сухий кашель (рис. 5).

Найхарактернішою особливістю запального процесу в слизовій оболонці ротової порожнини при кору є так звані плями Бельського – Філатова –



**Рисунок 5.** Характерний зовнішній вигляд хворого на кір («обличчя заплаканої дитини», плямисто-папульозний висип, зливний на обличчі, верхній частині тулуба) (власні дані)

Коплика, які, згідно з проаналізованими нами даними, виявляли у 86,6% хворих (рис. 6). Вони з'являлися з 2-3-го дня продромального періоду і зберігалися до 2-3-го дня висипань.

Серед проаналізованих нами випадків кору у жодному разі висип не реєструвався у продромальному періоді.



**Рисунок 6.** Плями Бельського – Філатова – Коплика на слизовій оболонці щік у хворого на кір (власні дані)

Період висипань, який настає після продромального періоду, в наших пацієнтів тривав у середньому  $4,8 \pm 0,14$  днів. У 50,5% осіб його тривалість становила 3-4 дні, у 41,3% дітей – 5-6 днів, у 7,2% хворих – 8-9 днів та у 1,0% пацієнтів – 2 дні. Період

висипань характеризувався високою температурою тіла, подальшим погіршенням загального стану, посиленням катаральних проявів, появою, «розквіттом» і зникненням висипу. Типовому коровому висипу притаманна етапність, яка спостерігалася у всіх наших хворих. У 73,2% хворих висип з'являвся впродовж 3 днів, у 26,8% дітей – 2 днів. Елементи висипу з'являлися в середньому на 4-й день хвороби, спочатку на обличчі, в основному на спинці носа, за вухами, на щоках і скронях. Спочатку висип має вигляд дрібних папул або розеол блідо-рожевого кольору (рис. 7А). На наступний день елементи висипу на обличчі зливаються і висип густо покриває все обличчя (рис. 7Б).



А – 1-й день висипу (середньоплямисто-папульозний висип, окремі елементи висипу зливаються між собою);  
Б – 2-й день висипу (великоплямисто-папульозний висип зливного характеру, розташований на обличчі).

**Рисунок 7.** Висип на обличчі при кору (власні дані)



**А** – великоплямисто-папульозний висип зливного характеру на тулубі і верхній частині рук;

**Б** – на тулубі і руках висип дрібно- і середньоплямисто-папульозний, окремі елементи зливаються, на ногах – великоплямисто-папульозний висип зливного характеру (власні дані).

**Рисунок 8. Висип при кору (власні дані)**

На 2-й день висип з'являється також на тулубі у вигляді густих плямисто-папульозних висипань, схильних до злиття; окремі елементи висипу відзначаються на кінцівках (рис. 8А). На 3-ю добу густий плямисто-папульозний висип зливного характеру покриває кінцівки повністю (рис. 8Б).

Серед наших хворих у 66,0% спостерігався дрібно- і середньоплямисто-папульозний висип (рис. 2; 5; 7Б; 8); у 23,7% – великоплямисто-папульозний (рис. 2; 5; 7Б; 8); у 10,3% висип мав геморагічний характер (див. рис. 3). У всіх хворих висип мав зливний характер; у 62,9% осіб висип зливався не інтенсивно, у 37,1% мав ви-

ражений зливний характер. У дітей, у яких відзначалася етапність появи висипу протягом 2 днів (26,8%), у перший день висип з'являвся на обличчі, тулубі і верхній частині рук, а на наступний день інтенсивні висипання повністю покривали все тіло. Інтенсивний висип у 91,8% дітей зберігався 3-6 днів. Після зникнення висипань на їх місці залишалася пігментація та лущення шкіри (рис. 9).



**Рисунок 9. Пігментація шкіри та висівкоподібне лущення у хворого на кір (власні дані)**

Пігментація з'являлася в тій самій послідовності, що й висип, у напрямку згори вниз (обличчя-тулуб-кінцівки) і зберігалася близько 4-10 днів, після чого безслідно зникала. Лущення шкіри мало висівкоподібний характер і було помітнішим на обличчі.

За результатами загального аналізу крові в більшості хворих (73,2%) кількість лейкоцитів була в межах норми і в середньому становила  $5,56 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$ , у 21,6% дітей реєструвалася лейкопенія ( $3,2 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ ) та у 6,1% пацієнтів – лейкоцитоз ( $11,3 \pm 1,09 \times 10^9/\text{л}$ ). У 75,3% пацієнтів із неускладненим перебігом кору відзначався лімфоцитоз (31-80%), у 85,6% – нейтрофіліоз, у 88,7% – ШОЕ не підвищувалася. Серед проаналізованих історій хвороб у 47,8% випадків кількість тромбоцитів становила  $110-240 \times 10^9/\text{л}$ . Кількість еозинофілів практично у всіх хворих залишалася в межах норми, лише у 6,2% хворих відзначалася еозинофілія; еозинопенія в проаналізованих історіях хвороб не реєструвалася.

За результатами загального аналізу сечі у 26,8% пацієнтів реєстрували короткочасне підвищення рівня білка в сечі (1,0-3,0 г/л), у 13,4% – лейкоцитурію (15-80 елементів у полі зору). В 11,1% випадків відзначалося короткочасне підвищення рівня печінкових трансаміназ в 1-2 рази.

В мазку з горла у 88,2% випадків була виділена різноманітна мікрофлора: у 40,2% – гриби роду *Candida*, у 14,4% – *Streptococcus pyogenes*, у 8,2% – *Staphylococcus aureus*.

Для експрес-діагностики кору використовували імуноферментний аналіз. IgM до вірусу кору виявляли в перші 7-14 днів від початку хвороби у 67% обстежених пацієнтів, їх виявлення дає змогу підтвердити діагноз кору.

Аналіз показав, що 23,7% хворих дітей не мали щеплень проти кору, у 36,1% дітей вакцинальний анамнез не був уточнений (оскільки діти були госпіталізовані без супроводу дорослих і упродовж всього терміну перебування в стаціонарі зв'язатися з батьками не вдалося) та 40,2% дітей мали щеплення проти кору.

Таким чином, виходячи з представлених даних, можна зазначити, що впродовж останніх 10 років серед дітей відзначалося два спалахи кору у 2005-2006 рр. та у 2012 р. Середній вік хворих на кір становив  $6,73 \pm 0,67$  року, 36,1% хворих були дітьми і підлітками віком 7-17 років та 29,9% – дітьми першого року життя. У 89,7% випадків захворювання перебігало в типовій формі, у 10,3% дітей спостерігалася атипова форма кору з геморагічним діатезом. У 88,7% дітей виявлено середньотяжку форму кору, у 11,3% – тяжку. У 19,6% пацієнтів реєструвалися ускладнення. Серед ускладнень кору відзначали: у 31,6% дітей – стоматит, у 21,0% – бронхіт, у 10,5% – пневмонію, у 10,5% – гострий стенозуючий ларинготрахеобронхіт, у 10,5% – токсичну енцефалопатію, у 5,3% – плеврит, у 5,3% – отит, у 5,3% – гастроентероколіт.

Катаральний період кору характеризувався підвищеною температурою тіла у всіх дітей, погіршенням загального стану, катаральними проявами з боку видимих слизових оболонок і верхніх дихальних шляхів. У продромальному періоді катаральні прояви з боку слизових оболонок дихальних шляхів і очей проявлялися: у 96,9% осіб – кашлем,

у 78,4% – ринітом, у 64,9% – кон'юнктивітом, у 35,1% – склеритом. У 86,6% хворих у продромальному періоді виявлені плями Філатова – Бельського – Коплика. У всіх хворих відзначено етапність появи висипу; з них у 73,2% хворих висип з'являвся впродовж 3 днів, у 26,8% дітей – впродовж 2 днів.

#### Література

1. Інфекційні хвороби в дітей. За ред. професора С.О. Крамарьова і професора О.Б. Надраги / К.: Медицина. – 2010. – 392 с.
2. Бектимиров Т.А. Стратегия ВОЗ по глобальной ликвидации кори // Вакцинация. – 2002. – № 5 (23). – С. 4-5.
3. Чудна Л.М. Епідемічна ситуація з кору в Україні за 2002-2006 рр. // Вчення Л.В. Громашевського в сучасних умовах боротьби з інфекційними хворобами: матеріали доповідей наук. практ. конф. – К., 2006. – С. 133-138.
4. Мойсеева А.В., Васильева В.А., Кондрашова Н.С., Новик Л.В. Кору інфекція і її профілактика на сучасному етапі // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 4. – С. 68-71.
5. Громашевский Л.В. Особенности эпидемиологии «детских» инфекций // Детские инфекции. – Киев: Здоровье, 1958. – С. 5-27.
6. Малий В.П. Сучасні проблеми кору: клінічна картина, діагностика та лікування // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2012. – № 1-2. – С. 10-17.
7. Дополнительная информация по безопасности вакцин / Департамент вакцин и биологических препаратов. – Женева: ВОЗ, 2008.
8. Formi A.L., Schluger N.W., Roberts R.S. Severe measles pneumonitis in adults: evaluation clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin // Clin. Infect. Dis. – 1994. – N 19. – P. 454-462.
9. Мойсеева Г.В. Вплив імунопрофілактики на епідемічний процес кору // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3. – С. 89-92.
10. Айдаралиева Ч.Х. Перспективи елімінації кору в Україні // СЕС. – 2005. – № 1. – С. 56.

## АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет

### XXX Науково-практична конференція з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів»

23 травня 2013 року, м. Харків

#### Напрямки роботи конференції:

1. Сучасні проблеми фармакотерапії захворювань людини.
2. Вивчення клінічної ефективності нових лікарських препаратів.
3. Доклінічне вивчення біологічно активних речовин рослинного і синтетичного походження.
4. Синтез, фармакологічна активність нових сполук синтетичного і рослинного походження.
5. Аспекти викладання медико-біологічних дисциплін у вищих навчальних закладах.

Контактний телефон: (057) 700-36-34.

Відповідальна: Кравченко Тамара Василівна

## Гипотиреоз у дітей

**М.Е. Маменко**, д.м.н., професор,  
заведуюча кафедрою педіатрії факультета последипломного  
освічення ГУ «Луганський державний медичний університет»



Д.м.н., професор  
М.Е. Маменко

Гипотиреоз представляє собою достатньо розповсюджену клінічну проблему, з якою стикаються дитячі ендокринологи, педіатри, лікарі загальної практики. По оцінці експертів, частота маніфестного гипотиреоза в дитячій популяції становить 0,15%, причому у дівчаток він зустрічається в 2,8 рази частіше. По статистичним даним МОЗ України, розповсюдженість гипотиреоза у дітей не перевищує 0,035%. Однак відносно невисокий показник може бути пояснений низьким рівнем виявляемості та діагностики даного патологічного стану внаслідок варіабельності та малоспецифічності його симптомів.

**Гипотиреоз – клінічний синдром, викликаний тривалим та стійким недостатком гормонів щитовидної залози (ЩЗ) в організмі або зниженням їх біологічного ефекту на тканинному рівні. В абсолютній більшості випадків основною причиною розвитку гипотиреоза є саме зниження функціональної активності ЩЗ. Якщо в ній синтезується недостаткова кількість тиреоїдних гормонів, це обов'язково відбивається на функціональній активності всіх органів та систем організму людини.**

Базові уявлення про розвиток щитовидної залози, фізіології та дії тиреоїдних гормонів створюють основу для розуміння закономірностей розвитку тиреоїдної патології, напрямленості терапії та оцінки її ефективності.

### Розвиток та функція щитовидної залози

Щитовидна залоза розвивається з випячування дна глотки – медіального зачатка, мігруючого від основи язика до місця свого розташування на 5-7-й тижні ембріогенезу. В процесі нисхоження ЩЗ вниз по шее вона залишається пов'язаною зі сліпим отвором (*foramen caecum*) язика за допомогою щитовидно-язичного протока.

Внаслідок щитовидно-язичного протока облітерується. Порушення даного процесу може призвести до утворення кист. Медіальний зачаток з'єднаний з двома латеральними зачатками четвертих жаберних мішочків. Фолликулярні клітини щитовидної залози формуються переважно з медіального зачатка, в той час як парафолликулярні, або С-клітини (кальцитонін-продуцуючі) – з латеральних зачатків. Тиреоїдний фолликул складається з одного шару фолликулярних клітин, оточених колоїдом. С-клітини розсіяні між фолликулами. Одночасно формується гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна вісь з багатьма рівнями функціональної регуляції. ЩЗ плода стає здатною концентрувати йод до 12-го тижня, функціональна активність гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи досягає к 18-му тижню вагітності.

### Фізіологія щитовидної залози

Адекватне надходження йоду є ключовим вимогом для виконання тиреоїдного синтезу. Йод з продуктів харчування в травному тракті трансформований в калій йодид і з кров'ю транспортується в щитовидну залозу за допомогою симпортера натрію/йоду. Трансмембранний транспорт здійснюється проти градієнта концентрації (в 20-50 разів вище в ЩЗ, ніж в плазмі). На апікальній мембрані тиреоцита за допомогою ферменту тиреопероксидази та перекиси водню відбувається окислення йоду та його приєднання до тирозольного залишку тироглобуліну з утворенням моноіодтирозину та дііодтирозину. Ці два зв'язки є попередниками тиреоїдних гормонів. Під впливом тиреопероксидази зв'язок моноіодтирозину та дііодтирозину призводить до утворення *трийодтироніну* ( $T_3$ ), а злиття двох дііодтирозинів формують *тироксин* ( $T_4$ ). Йод становить 59% молекулярної маси  $T_3$  і 65% –  $T_4$ . В щитовидній залозі йод в зв'язці з тироглобуліном накопичується в колоїді тиреоїдних фолликулів.

**Таблиця 1. Действие тиреоидных гормонов**

<b>Рост и развитие</b>
Прямые эффекты
Стимуляция продукции и секреции гормона роста гипофизом
Стимуляция синтеза и действия инсулиноподобного фактора роста
Увеличение синтеза белка и усиление мышечного роста
Повышает эффекты инсулиноподобного фактора роста на костную и хрящевую ткань
<b>Развитие и функционирование центральной нервной системы</b>
Стимуляция созревания и миграции нервных клеток
Увеличение образования миелина
Стимуляция ветвления дендритов и образования синапсов
Воздействие на другие нейротрансмиттеры, ферменты и клеточные протеины
<b>Метаболические эффекты</b>
Увеличение скорости базального метаболизма и теплопродукции
Усиление глюконеогенеза, гликогенолиза и стимуляция инсулин-опосредованного усвоения глюкозы
Усиление липолиза и окисления жирных кислот
Стимуляция связывания адренергических рецепторов

Тиреоидные гормоны метаболизируются при помощи дейодиназ с освобождением йода. Трийодтиронин образуется путем монодейодинации тироксина преимущественно на периферии и является активным тиреоидным гормоном. Его продукция ограничена на этапе внутриутробного развития созреванием дейодиназ печени, которое наступает к 32-34-й неделе гестации.

Щитовидная железа подчиняется регулирующим влияниям *тиреотропного гормона гипофиза* (тиреотропин, ТТГ), который по своей структуре является гликопротеином, стимулирующим интра-тиреоидный захват йода, его органификацию, высвобождение тиреоидных гормонов, клеточный рост. В свою очередь продукция ТТГ регулируется *тиреолиберин*ом (тиреотропин-релизинг гормон) — трипептидом, синтезируемом в супраоптическом и суправентрикулярном ядрах гипоталамуса. Тиреоидные гормоны влияют на уровень продукции ТТГ и тиреолиберина по принципу обратной связи. Секреция ТТГ резко возрастает в первые 30-60 минут после рождения ребенка, стимулируя продукцию тиреоидных гормонов, с последующим возвратом к стабильным значениям через 72 часа.

### Действие тиреоидных гормонов

Основные эффекты тиреоидных гормонов опосредуются через соответствующие нуклеарные рецепторы. По сути, последние играют роль факторов транскрипции ДНК (табл. 1). Концентрация  $T_4$  в сыворотке превышает таковую для  $T_3$  в 80-100 раз. При этом свою активность тироксин реализует преимущественно путем конвертации в трийодтиронин,

имеющий в 10 раз более высокое сродство к нуклеарным рецепторам.

Гипотиреоз может возникнуть в результате дефицита секреции на любом уровне гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, а также при наличии тканевой резистентности к тироксину или ускоренного разрушения гормонов.

**Первичный (тиреогенный) гипотиреоз** проявляется снижением продукции  $T_4$  и  $T_3$  и повышением по принципу обратной связи секреции ТТГ. В свою очередь первичный гипотиреоз подразделяется на:

- манифестный гипотиреоз с высокими уровнями тиреотропина и низкими — свободного  $T_4$  (св.  $T_4$ );
- субклинический гипотиреоз, при котором уровень ТТГ высок, но тиреоидный синтез поддерживается на нижней границе нормы.

**Центральный гипотиреоз** характеризуется низким уровнем продукции ТТГ и низкой концентрацией св.  $T_4$ . Причинами центрального гипотиреоза могут быть:

- дефицит ТТГ — вторичный гипофизарный гипотиреоз;
- дефицит тиреотропин-релизинг гормона — третичный гипоталамический гипотиреоз.

Приобретенные формы центрального гипотиреоза могут развиваться в результате инфильтративных, сосудистых, неопластических состояний, а также как отдаленные результаты облучения центральной нервной системы. Врожденные формы центрального гипотиреоза редки и развиваются преимущественно в результате генных мутаций.

**Резистентность к тиреоидным гормонам (периферический гипотиреоз)** — редкое доминантно наследуемое состояние. У пациентов определяются высокие уровни  $T_4$  и  $T_3$  при незначительно повышенном или нормальном уровне ТТГ. Клинические проявления данного состояния варьируют в широких пределах в зависимости от изоформ  $T_3$ -рецепторов, преимущественно вовлекаемых в процесс.

Кроме того, периферический гипотиреоз может развиваться при избыточном высвобождении и активности дейодиназ 3-го типа из сосудистых опухолей, в основном гемангиом печени. Другие опухоли, такие как астроцитомы и глиобластомы, могут вызвать быструю деграцию  $T_3$  и  $T_4$ , проявляющуюся клиникой гипотиреоза.

### Клинические проявления гипотиреоза

В основе клинических симптомов гипотиреоза лежит замедление процессов обмена веществ и энергии из-за недостаточного поступления тиреоидных гормонов в клетку. Вследствие этого пациент может отмечать повышенную чувствительность к холоду, зябкость, быструю утомляемость, сухость кожных покровов, снижение памяти, депрессию. Может появиться тенденция к запорам. Все симптомы вариабельны и малоспецифичны.

Первичный гипотиреоз — наиболее распространенная форма тиреоидной дисфункции у детей, которая может быть подразделена на врожденный и приобретенный гипотиреоз.

## Врожденный гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — заболевание щитовидной железы, которое характеризуется полной или частичной недостаточностью тиреоидных гормонов, что в свою очередь приводит к нарушению развития практически всех органов и систем. Более всего страдает нервная система ребенка. Считается, что ВГ — самая частая причина задержки умственного развития.

Если болезнь своевременно не диагностируется, вызванные ею нарушения являются необратимыми. Фатальные изменения в нервной и костной системе, задержку роста и развития ребенка можно предотвратить лишь своевременным назначением заместительной терапии тиреоидными гормонами. С целью ранней диагностики ВГ во многих странах мира проводится неонатальный скрининг, основанный преимущественно на определении концентрации ТТГ в капиллярной крови.

**Впервые неонатальный скрининг с целью выявления врожденного гипотиреоза был введен в 1971 году в Канаде. В последующие годы список стран, которые стали проводить скрининговые программы, быстро расширился (США — с 1978 г., Германия — с 1981 г., Россия — с 1995 г., Мексика — с 1997 г., Беларусь — с 2004 г.). В Украине массовый скрининг на врожденный гипотиреоз введен с 2006 года. Частота ВГ, по данным неонатального скрининга, колеблется в пределах от 1/2500 до 1/4000 новорожденных и достигает максимума в регионах с тяжелым йодным дефицитом.**

Несмотря на то, что в Украине проводится обязательный неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз, он не охватывает 100% новорожденных, поэтому информированность педиатров и врачей общей практики относительно вопросов ранней диагностики ВГ сохраняет свою актуальность. Кроме того, некоторые случаи дисморфогенеза и эктопии ЩЖ могут клинически проявляться в отдаленные сроки, что приводит к диагностическим ошибкам во время скрининга.

Наиболее характерные **симптомы и признаки врожденного гипотиреоза** приведены в **таблице 2**. Однако следует помнить, что клиническая диагностика ВГ остается достаточно сложной задачей, поскольку ранние симптомы зачастую носят стертый и малоспецифичный характер. Сроки постановки диагноза существенно влияют не только на тяжесть развившихся клинических проявлений ВГ, но и на прогноз эффективности заместительной терапии. Особенно значимо отражается поздняя диагностика на тяжести поражения центральной нервной системы, изменения в которой зачастую являются необратимыми.

### Этиология первичного врожденного гипотиреоза

**Тиреоидный дисгенез.** Врожденный гипотиреоз в 80% случаев развивается вторично на фоне нарушения развития ЩЖ. Под *дисгенезией щитовидной железы* понимают:

**Таблица 2. Основные симптомы и признаки врожденного гипотиреоза**

Новорожденный	Ребенок 1-го года жизни
Переносимость	Затянувшаяся физиологическая желтуха
Макросомия	Плохой аппетит, вялость
Большая голова	Сонливость
Открытый задний родничок	Гипотермия
Задержка развития скелета	Запор
	Макроглоссия
	Хриплый крик
	Пупочная грыжа
	Сухая кожа
	Зоб

- атиреоз;
- гипоплазию;
- агенезию;
- эктопированную ЩЖ.

Изначально данные аномалии развития считались спорадическими, однако последние исследования указывают на наличие генетической основы — мутаций генов, кодирующих факторы транскрипции и тиреоидные гормоны. Тиреоидный дисгенез, особенно эктопия ЩЖ, чаще встречается у лиц женского пола.

**Истинный атиреоз** необходимо дифференцировать от «мнимого», связанного с транспланцетарной передачей антител к рецепторам ТТГ или с дефектом симпортера натрия/йода. При этом объективное исследование и данные УЗИ демонстрируют наличие тиреоидной ткани или даже развитие зоба.

**Эктопированная щитовидная железа** может располагаться в любом месте по ходу пути миграции медиального зачатка в ходе эмбриогенеза вследствие нарушений данного процесса, но чаще всего сублингвально. При этом эктопированная ЩЖ определяется как инородное образование у основания языка.

**Гипоплазия щитовидной железы** чаще всего развивается вследствие мутаций, определяющий дефект рецепторов к ТТГ.

Эктопированная или гипоплазированная щитовидная железа может достаточно длительно (от нескольких недель до нескольких месяцев) продуцировать адекватное количество тиреоидных гормонов и проявиться «поздним» ВГ.

**Тиреоидный дисгормоногенез** — нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов на любом этапе. Обычно дефекты их синтеза наследуются по ауто-сомно-рецессивному типу и, следовательно, чаще имеют место при наличии близкородственных браков. Эти врожденные дефекты биосинтеза включают нарушения захвата, органификации, связывания йода, изменения активности дейодиназ и аномалии синтеза, накопления и высвобождения тиреоглобулина.

Время появления клинических симптомов гипотиреоза при тиреоидном дисгормоногенезе также



может варьировать, вследствие чего данные состояния часто диагностируются поздно, на этапах развития ментальных дисфункций, отставания в росте, иногда глухоты и задержки формирования речи.

Достаточно часто ВГ сопровождается развитием зоба, который может быть диагностирован как сразу после рождения, так и в более отдаленные сроки.

**Йодный дефицит.** Врожденный гипотиреоз – самая частая причина корригируемой задержки умственного развития.

**Наиболее распространенным в мире этиологическим фактором ВГ является дефицит йода: проблема, от которой по-прежнему страдает 1 миллиард человек, невзирая на международные усилия по ее устранению. В странах с выраженным йодным дефицитом до 10% новорожденных имеют риск развития гипотиреоза и его неврологических последствий.**

Эндемические формы гипотиреоза, развивающиеся вследствие тяжелого йодного дефицита, обозначаются как кретинизм. Выделены два основных вида кретинизма – неврологический и микседематозный.

- **Неврологический кретинизм** часто встречается в Южной Америке и Южно-Тихоокеанском регионах. В неврологической симптоматике преобладают выраженная степень умственной недостаточности, глухонмота, спастическая диплегия и задержка роста.
- **Микседематозный кретинизм** превалирует в эндемических регионах Африки и манифестирует преимущественно микседематозными симптомами, такими как крупные черты лица, сухая кожа, хриплый низкий голос, запор и карликовость.
- **Смешанная форма** с симптомами как неврологического, так и микседематозного кретинизма также встречается в некоторых регионах, например в Гималаях.

При менее тяжелом йодном дефиците наблюдается разной степени выраженности снижение интеллекта, способности к обучению, тугоухость, зоб.

### Диагностика врожденного гипотиреоза

**В настоящее время диагностика ВГ базируется преимущественно на данных неонатального скрининга, а при его отсутствии – на анализе клинических проявлений. Хорошо собранный анамнез и данные объективного исследования являются главным подспорьем в постановке диагноза. Особого внимания заслуживают дети из регионов йодного дефицита.**

Основными клиническими симптомами новорожденного, наталкивающими на мысль о необходимости оценки функции ЩЖ, являются:

- большой родничок;
- макросомия;
- переносимость;
- затянувшаяся физиологическая желтуха (табл. 2).

Сонливость, плохая прибавка массы тела и запоры обычно этиологически ассоциируются с ВГ уже после постановки диагноза.

Безусловное диагностическое значение имеет наличие семейных случаев ВГ и тиреоидные дисфункции в анамнезе у матери.

При осмотре следует обращать внимание на признаки дисморфогенеза и наличие аномалий развития органов и систем. Необходимо провести тщательную пальпацию ЩЖ при переразгибании шеи.

**Транзиторный врожденный гипотиреоз** может быть диагностирован при наличии в семье случаев аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, приеме матерью тиреостатических препаратов или при избыточном поступлении йода. О нарушении продукции гормонов ЩЖ стоит думать, когда поражаются сибсы.

Гипотиреоз развивается как при наличии зоба, так и при нормальных размерах щитовидной железы.

**Биохимическое подтверждение врожденного гипотиреоза.** Раннее выписывание младенцев из роддомов создало дополнительные трудности при проведении неонатального скрининга. Определение содержания ТТГ у новорожденных с целью раннего выявления ВГ должно проводиться на 4-5-е сутки после рождения у доношенных новорожденных и на 7-14-е сутки – у недоношенных. Выбор таких сроков обусловлен неонатальными адаптационными процессами в гипофизарно-тиреоидной системе новорожденных в ответ на роды и снижение температуры окружающей среды при переходе к внематочному существованию. Уровень ТТГ в крови плода в норме увеличивается постепенно и непосредственно перед родами составляет около 10 мЕД/л. Во время родов и в первые три часа жизни у новорожденного содержание тиреотропина значительно повышается, достигая максимального уровня – 70 мЕД/л – на 30-й минуте после рождения и далее постепенно снижаясь до 10 мЕД/л на 2-3-и сутки жизни у доношенных новорожденных. В период с 4 до 6-х суток концентрации  $T_4$  и ТТГ стабилизируются, в связи с чем именно этот период отражает состояние адаптированности гипофизарно-тиреоидной системы новорожденного ребенка и является оптимальным для гормональной диагностики тиреопатий.

Забор капиллярной крови производится из пяточной области новорожденного с последующим иммуноферментным анализом образца, высушенного на специальном бумажном диске. Абсолютной нормой является уровень ТТГ < 5 мЕД/л. Все результаты исследования ниже 20 мЕД/л считаются вариантом нормы и не требуют дальнейшего обследования младенца. Эксперты ВОЗ считают уровень тиреотропина в капиллярной крови новорожденного в пределах 5-20 мЕД/л проявлением транзиторной гипотироксинемии, свидетельствующей о недостатке йода в рационе беременной женщины.

Согласно действующему в Украине протоколу оказания медицинской помощи детям с гипоти-

реозом, при уровне ТТГ > 20 мЕД/л проводят повторное исследование из того же образца крови. Если ТТГ > 50 мЕД/л – вероятность ВГ достаточно велика; при ТТГ > 100 мЕД/л диагностируют гипотиреоз, требующий незамедлительной заместительной терапии.

При уровне ТТГ в рамках 20-50 мЕД/л проводят определение концентраций ТТГ и св.Т<sub>4</sub> в сыворотке крови. При концентрации ТТГ в сыворотке венозной крови свыше 10 мЕД/л и св.Т<sub>4</sub> < 120 нмоль/л немедленно назначают заместительную терапию L-тироксином. При ТТГ в пределах 20-50 мЕД/л и св.Т<sub>4</sub> > 120 нмоль/л проводят повторные исследования через 7 и 30 дней. Заместительная терапия назначается при нарастании уровня ТТГ.

При уровне ТТГ 50-100 мЕД/л вероятность ВГ так высока, что лечение назначают, не дожидаясь результатов контрольного исследования того же образца крови. Если при контрольном тестировании уровни ТТГ и свободного тироксина окажутся нормальными, лечение прекращают.

При уровне ТТГ свыше 100 мЕД/л немедленно сообщают в поликлинику по месту жительства ребенка о выявлении случая врожденного гипотиреоза. Проводят повторный забор крови для определения уровней тиреотропина и тироксина в сыворотке. Не дожидаясь результатов, назначают заместительную терапию тиреоидными гормонами. Если контрольные исследования окажутся негативными, лечение прекращают. При подтверждении диагноза лечение продолжают под контролем педиатра и детского эндокринолога.

Контрольные исследования крови (ТТГ, св.Т<sub>4</sub>) проводят при наличии возможности по месту жительства через 2 недели и 1,5 месяца после начала заместительной терапии. При этом у детей до 1 года ориентируются преимущественно на уровень общего и свободного тироксина. Адекватной считается назначенная доза L-тироксина, которая позволяет поддерживать достаточный уровень Т<sub>4</sub> при нормальных или относительно высоких показателях ТТГ. Однако сочетание нормальных показателей тироксина и умеренно повышенной концентрации тиреотропина является проявлением субклинического гипотиреоза и требует тщательного контроля и наблюдения (биохимический контроль каждые 2-3 недели).

С особой осторожностью следует относиться к ситуациям, когда минимально повышенный уровень ТТГ сопровождается неадекватно низкой концентрацией Т<sub>4</sub>. В такой ситуации следует думать о центральном гипотиреозе, что предполагает диагностику других аспектов гипофизарной дисфункции.

В любом случае следует отдавать предпочтение использованию адаптированных к возрасту норм биохимических показателей.

При отсутствии возможности проведения биохимических исследований дополнительным диагностическим критерием может считаться отсутствие (или шероховатость) эпифиза бедренной кости по

данным рентгенографии коленного сустава в прямой проекции.

Этиологическая диагностика ВГ чрезвычайно важна для проведения грани между транзиторным и перманентным гипотиреозом, а также для оценки риска повторения клинической ситуации в семье. Дополнительные исследования проводятся при наличии технических возможностей, но это не должно повлиять на сроки старта терапии. Для этиологической диагностики проводят сканирование с технецием-99. Использование данного метода позволяет выявить анатомические аномалии ЩЖ (отсутствие, гипоплазия, эктопия, гемиагенезия). Кроме того, сканирование с технецием-99 дает возможность заподозрить наличие многих форм дисгормоногенеза при выявлении нормально расположенной увеличенной в размере щитовидной железы с накоплением нуклида свыше 15-25% при норме 2-5%. Однако аналогичная картина наблюдается и при ВГ, вызванном йодным дефицитом.

Ультрасонография также может быть использована для определения размеров и локализации ЩЖ и зачастую заменяет радиоизотопное сканирование.

### Лечение

Лечение врожденного гипотиреоза проводится пожизненно. Основой его является заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов, в большинстве случаев L-тироксина. Только редкие случаи периферического гипотиреоза нуждаются в применении трийодтиронина. С начала лечения назначается полная доза препарата (табл. 3). Терапия, начатая не позднее 10-14-го дня от рождения, обеспечивает умственное развитие ребенка, сопоставимое со средними показателями в популяции.

Контроль уровня ТТГ (при первичном гипотиреозе) и св.Т<sub>4</sub> (при вторичном гипотиреозе) проводится на этапе подбора дозы 1 раз в месяц, а после достижения состояния компенсации (содержание ТТГ 0,4-2,0 мЕД/л) – 1 раз в 6 месяцев.

L-тироксин применяют в форме таблеток, которые измельчают непосредственно перед приемом и смешивают с небольшим количеством воды или молока. Предпочтительным путем введения явля-

**Таблица 3. Дозы L-тироксина для лечения детей с врожденным гипотиреозом**

Возраст	Суточная доза, мкг/кг
Недоношенные	8-10
0-3 мес.	10-15
3-6 мес.	8-10
6-12 мес.	6-8
1-3 года	4-6
3-10 лет	3-4
10-15 лет	2-4
Старше 15 лет	2-3

ется впрыскивание при помощи шприца объемом 1 мл в глубину полости рта в начале кормления для обеспечения максимально точного дозирования. Не рекомендуется сочетать прием препарата с другими медикаментами и продуктами, которые могут нарушить его абсорбцию (железо, соя, сорбенты, волокна и др.).

**Консультирование родителей по вопросам этиологии ВГ, тиреоидной физиологии, прогноза заболевания в случае выполнения и невыполнения заместительной терапии – необходимое условие достижения комплаенса и успеха лечения.**

Симптоматическая терапия проводится при развитии у пациента с ВГ анемии, энцефалопатии, полиневропатии и др.

### Прогноз

Своевременно назначенная заместительная терапия адекватными дозами L-тироксина и строгое соблюдение родителями рекомендаций врача обеспечивают нормальное или близкое к таковому физическое, интеллектуальное, нервно-психическое развитие ребенка с врожденным гипотиреозом. Поздний старт терапии или неадекватный подбор дозы тиреоидных гормонов приводит к выраженным неврологическим и ментальным нарушениям.

## Приобретенный гипотиреоз

### Этиология

К снижению уровня тиреоидного синтеза может привести целый спектр этиологических факторов, рассмотренных ниже в порядке убывания частоты встречаемости.

**Йодный дефицит** – наиболее распространенная причина приобретенного гипотиреоза в странах с недостаточным йодным обеспечением населения, к которым относится вся территория Украины. Йод является необходимым компонентом тиреоидного гормоногенеза. Если в организм человека не поступает достаточного количества йода с продуктами питания, возникает гипотироксинемия. Если йодный дефицит не ликвидировать – развивается *субклинический* или *манифестный гипотиреоз*.

Однако длительное чрезмерное поступление данного микроэлемента в организм может усугубить существующий гипотиреоз или привести к его развитию у пациента с ранее стабильной тиреоидной функцией.

**Аутоиммунные заболевания** – основная причина гипотиреоза в странах с адекватным йодным обеспечением. Болезнь Хашимото (аутоиммунный тиреоидит, АИТ) сопровождается деструкцией тиреоидной ткани, что в свою очередь приводит к снижению уровня синтеза тиреоидных гормонов. АИТ чаще возникает у лиц женского пола. Его развитие может быть постепенным или острым. Похожие изменения происходят при атрофических тиреоидитах аутоиммунного генеза. АИТ часто встречается при синдромах Дауна и Тернера.

**Хирургическое полное или частичное удаление щитовидной железы.** Тотальная или субтотальная резекция щитовидной железы у пациентов с тиреоидными раками, некоторыми формами узловых образований, тиреотоксическим зобом неизбежно приводит к развитию послеоперационного гипотиреоза. Частично резецированная ЩЖ в отдельных случаях может обеспечивать адекватный тиреоидный синтез. В любом случае пациент нуждается в контроле гормонального фона, а при необходимости – в пожизненной заместительной терапии.

**Радиация.** Щитовидная железа может быть поражена радиоактивным излучением. Гораздо более, чем у взрослых, чувствительна к радиации ЩЖ детей. Чем в более раннем возрасте подвергся облучению человек, тем выше риск развития таких состояний, как гипотиреоз, узловой зоб и рак. Степень риска зависит от полученной дозы радиации.

Лучевая терапия с использованием радиоактивных изотопов йода может проводиться пациентам с болезнью Грейвса, узловым зобом, раком с целью разрушения тиреоидной ткани. Кроме того, облучение ЩЖ может произойти при терапии болезни Ходжкина, лимфомы или злокачественных опухолей в области головы и шеи. У всех этих пациентов происходит частичная или полная потеря тиреоидной функции.

Безусловно, имеет значение облучение тиреоидной ткани у населения вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Пациенты, которые оказались в зоне высокой радиоактивности в детском возрасте, нуждаются в постоянном скрининге состояния щитовидной железы.

**Тиреоидит** – воспалительное поражение ЩЖ вирусной или аутоиммунной этиологии – может привести изначально к мощному выбросу тиреоидных гормонов в кровь, вызвав тем самым короткий эпизод гипертиреоза, который быстро сменяется гипотиреозом.

**Прием медикаментозных препаратов** относительно редко выступает каузальным фактором гипотиреоза у детей, однако часто является его причиной у взрослых с хроническими заболеваниями, требующими длительного приема таких препаратов, как амиодарон, литий, интерферон  $\alpha$ , интерлейкин 2. Применение этих медикаментозных средств чаще всего снижает интенсивность гормоногенеза у пациентов, имеющих генетически обусловленную тенденцию к развитию аутоиммунных процессов в ЩЖ.

**Поражение гипофиза.** При врожденных аномалиях развития, опухолях, облучении или удалении гипофиза, приводящих к снижению продукции ТТГ, снижается активность тиреоидного синтеза.

**Редкие причины гипотиреоза.** При некоторых обменных нарушениях в щитовидной железе накапливаются субстанции, препятствующие адекватной продукции тиреоидных гормонов: крахмал при амилоидозе, гранулемы при саркоидозе, железо при гемохроматозе.

### **Основные симптомы и признаки приобретенного гипотиреоза**

Объективные проявления и симптомы у детей с гипотиреозом зависят от степени выраженности и длительности течения основного заболевания, зачастую носят стертый и малоспецифический характер. Наиболее типичным проявлением является *замедление линейного роста*. Родители часто обращают на это внимание, когда младший ребенок в семье догоняет и обгоняет по данному показателю заболевшего старшего. Причем отставание в росте сопровождается относительным набором веса и появлением округлости форм. Способность к обучению выражено не страдает, но замедляется темп мыслительных процессов и скорость выполняемой работы.

Типичные признаки гипотиреоза взрослых гораздо реже встречаются у детей, однако их появление зависит от длительности жалоб и своевременности обращения за медицинской помощью. Могут наблюдаться летаргия, сонливость, отечность, сухость кожи, жесткие волосы, очаговая алопеция, анемия без других видимых причин. Типичный «гипотиреоидный вид» пациент имеет редко, исключительно в случаях тяжелого гипотиреоза. Снижение ментальных функций при приобретенном гипотиреозе обратимо при условии назначения адекватной терапии. Часто у девочек старшего возраста наблюдаются меноррагии.

Определенным подспорьем в постановке диагноза у детей с предполагаемым гипотиреозом может быть *объективное исследование*. Пальпация ЩЖ может продемонстрировать наличие зоба, если этиология гипотиреоза связана с йодным дефицитом или аутоиммунным тиреоидитом. Часто определяется замедление фазы релаксации глубоких сухожильных рефлексов. Псевдогипертрофия икроножных мышц наблюдается только при тяжелом гипотиреозе. Однако часто может отмечаться мышечная слабость.

В редких случаях наблюдается преждевременное половое развитие с ранним телархе, галактореей, менструациями и кистами яичников у девочек и увеличенными яичками у мальчиков. Эти эффекты связаны с высокими уровнями ТТГ, воспринимаемыми гипоталамусом как повышение содержания фолликулостимулирующего гормона.

При проведении инструментального исследования иногда определяется увеличение в размерах гипофиза, что может быть ошибочно оценено как рак или аденома. В действительности гиперплазия гипофиза является вторичной вследствие длительного повышения продукции ТТГ. Данные изменения полностью обратимы при адекватной терапии.

### **От чего зависит корректная постановка диагноза?**

Главная проблема состоит в том, что у гипотиреоза мало специфических симптомов. Набор клинических проявлений индивидуален, вследствие чего трудно выделить симптомы, характерные для всех

или хотя бы большинства пациентов с гипотиреозом. В то же время существует масса проявлений, соответствующих клинической картине заболевания других органов и систем.

При постановке диагноза следует тщательно собрать **медицинский и семейный анамнез**:

- клинические проявления замедления обмена веществ;
- оперативные вмешательства на щитовидной железе;
- облучение области шеи в связи с онкологическими процессами;
- прием медикаментозных средств: амиодарон, литий, интерферон  $\alpha$ , интерлейкин 2 и др.;
- наличие заболеваний щитовидной железы в семье.

**При осмотре пациента** следует обратить внимание на форму шеи, сухость кожи, скованность, сниженные рефлексы, брадикардию, состояние волос.

**Биохимическое подтверждение гипотиреоза.** Определение уровня ТТГ является наиболее важным и чувствительным тестом первичной диагностики гипотиреоза. Концентрация ТТГ в сыворотке крови напрямую зависит от тиреоидного синтеза — продукции тиреоидных гормонов, прежде всего тироксина. При этом именно степень снижения уровня  $T_4$  в крови определяет тяжесть гипотиреоза.

Большая часть тироксина в крови человека связана с так называемым тироксин-связывающим белком. Связанный тироксин не может проникнуть в клетку. Только около 1-2% является свободным, а значит функционально активным. Именно поэтому более информативным считается определение содержания именно свободного тироксина — св. $T_4$ .

---

**Большинство референтных лабораторий определяют уровень ТТГ 0,4-4,0 мЕД/д как нормальный, однако многие исследователи считают оптимальными для тиреотропина пределы значений 0,4-2,0 мЕД/л. Именно эти показатели являются целевыми при ведении пациентов с тиреоидной патологией, особенно женщин с заболеваниями ЩЖ в период беременности. Во многих странах для интерпретации результатов гормональных исследований принято использовать адаптированные к возрасту нормативы с учетом постепенного созревания гипофизарно-тиреоидной оси, которое заканчивается к 10-12 годам.**

---

Повышенный уровень ТТГ (4,0-10,0 мЕД/л) при нормальных значениях св. $T_4$  указывает на наличие *субклинического гипотиреоза* и требует тщательного контроля за клинической картиной и биохимическими константами (каждые 2-4 недели) до окончательной верификации диагноза. Уже на этом этапе у пациента можно обнаружить первые симптомы гипотиреоза.

Определение костного возраста проводится в случаях длительного и тяжелого гипотиреоза. Изучение индивидуальных кривых роста также дает дополнительную информацию о тяжести заболевания и предполагаемом возрасте его начала.

В **этиологической диагностике** приобретенного гипотиреоза существенное значение имеют данные УЗИ, которые позволяют оценить экзогенность и васкуляризацию тиреоидной ткани, наличие кист. При аутоиммунном тиреоидите зачастую имеет место увеличение ЩЖ и ее гетерогенность. При йодном дефиците железа также увеличена в размере, но ее структура и экзогенность страдают незначительно.

Радиоизотопное сканирование позволяет произвести дифференциальную диагностику приобретенного и врожденного гипотиреоза (пропущенного при скрининге или поздно манифестировавшего при эктопии ЩЖ или дисгормоногенезе).

С целью исключения аутоиммунного характера поражения ЩЖ проводят определение уровня антител к тиреопероксидазе и/или тиреоглобулину. Их высокие титры свидетельствуют в пользу болезни Хашимото (АИТ). Низкие титры антител существенного диагностического значения не имеют и являются отражением воспалительной атаки на тиреоидную ткань.

Хронические аутоиммунные тиреоидиты часто сочетаются с сахарным диабетом 1-го типа и некоторыми хромосомными болезнями, особенно с синдромом Тернера. АИТ может также развиваться как проявление полигландулярного аутоиммунного поражения, хотя и не является частым проявлением данной патологии.

### Терапия

Основу терапевтических мероприятий при гипотиреозе составляет назначение *L-тироксина*. Основными целями лечебных мероприятий являются:

- нормализация гормонального фона;
- купирование клинических проявлений;
- нормализация линейного роста, физического и нервно-психического развития.

Доза *L-тироксина* подбирается индивидуально, при контроле клинических проявлений и биохимических показателей. Назначение препарата рекомендуется в дозе, которая позволяет нормализовать уровень ТТГ и поднять концентрацию св.Т<sub>4</sub> до верхней половины нормальных значений. Контроль дозы проводится каждые 4-6 месяцев.

**Побочные эффекты и осложнения терапии.** Единственная угроза терапии с использованием заместительной дозы состоит в неадекватном подбо-

ре дозы *L-тироксина*: при слишком низкой дозе гормона симптомы гипотиреоза купируются не полностью, а при передозировке могут возникнуть явления гипертиреоза. Наиболее распространенные *симптомы передозировки гормона* – усталость при невозможности заснуть, повышение аппетита, нервозность, дрожь, ощущение жара, слабость в мышцах, затруднение дыхания, сердцебиение. При их появлении необходим внеочередной биохимический контроль и снижение дозы *L-тироксина* при низких показателях ТТГ и высоких св.Т<sub>4</sub>.

### Прогноз

**В большинстве случаев гипотиреоз нуждается в пожизненной заместительной терапии. Однако есть исключения. Так, коррекция йодного поступления у пациентов с йоддефицитным гипотиреозом может полностью восстановить тиреоидный синтез без введения тироксина. Гипотиреоз при некоторых формах вирусного тиреоидита при положительной динамике основного заболевания может быть полностью купирован. У взрослых благоприятное течение имеет гипотиреоз, развившийся после беременности.**

Интенсивность проявлений гипотиреоза может меняться во времени, что требует постоянного контроля дозы принимаемого *L-тироксина*. Достижение адекватного лечебного комплаенса позволяет обеспечить высокую степень контроля гипотиреоза. При этом клинические проявления купируются практически полностью. Контролируемый гипотиреоз не приводит к значимому сокращению длительности жизни и снижению ее качества.

### Литература

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: Учеб. пособие. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.
2. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. / МОЗ України. – Київ, 2006. – 88 с. – (Нормативний документ МОЗ України).
3. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз – М.: РКИ «Северпресс». – 2005. – 286 с.
4. Practical paediatric endocrinology in a limited resource setting / Ed. M. Zacharin – Melbourne, Australia. – 2011. – 320 p.
5. Raine J.E., Donaldson M.D.C., Gregory J.W., Van Vilet G. Practical endocrinology and diabetes in children / 3-th edition. – Wiley-Blackwell. – 2010. – 258 p.

## Правда та ілюзії щодо кишкових кольок та їх лікування

О.О. Костюк, к.м.н., доцент, кафедра неонатології  
Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**К**ишкові кольки, або больові спазми, що розвиваються в тонкому кишківнику, зазвичай починаються у віці 3 тижнів життя і тривають у середньому до 3-місячного віку (а інколи й довше). Практично жодний новонароджений малюк не може уникнути цього стану, проте тяжкість «кишкових кольок» може бути різною – від поодиноких нападів до тяжких, щоденних, які тривають близько 3-х годин на день. Тому вважається, що тяжкі кишкові кольки підпорядковані так званому «правилу трьох»:

- початок на 3-му тижні життя;
- загальна тривалість 3 місяці;
- тривалість не менше 3 годин на день.

За даними практично усіх педіатрів світу, кишкові кольки є найчастішою причиною звернення до лікаря в перші три місяці життя. Крик дитини, неможливість її заспокоїти і полегшити біль викликає основну тривогу у батьків.

Кольки – це біль у животі, одна з основних скарг, з якою батьки грудних дітей звертаються до лікаря-педіатра. Насправді це фізіологічний процес, який не викликає тяжких порушень у стані здоров'я дитини, проте істотно впливає на психологічний комфорт в оточенні немовляти, значно знижуючи якість життя родини. Кольки є *функціональним порушенням* у немовлят перших 3 місяців життя, тому важливо виключити патологію кишкового тракту.

Украй рідко кишкові кольки є наслідком так званих *ферментопатій*, тобто дефіциту ферментів, які сприяють повному розщепленню харчових речовин, що також може призводити до вираженого больового синдрому за рахунок збільшення газонаповнення кишківника. Найбільш частим проявом транзиторної ферментопатії є *лактазна недостатність*. Проте цей діагноз ставиться значно частіше, ніж є наявним насправді.

*Порушення мікробного спектра кишківника* теж може викликати больовий синдром, але це не стосується новонароджених першого півріччя (за винятком хворих та передчасно народжених немовлят із терміном гестації менше 32 тижнів). У новонароджених і дітей перших місяців життя заселення кишківника мікрофлорою відбувається поступово. За умов грудного вигодовування, правильного догляду і здоров'я дитини це заселення відбувається таким чином, що мікроорганізми існують у певній

умовній рівновазі, не викликаючи патологічних змін.

**Таким чином, на сьогодні вважається, що кишкові кольки є функціональним станом періоду адаптації дитини до ентерального харчування. Іншими словами, наявність у дитини кишкових кольок не потребує якогось спеціального діагностичного пошуку з боку педіатра, але водночас потребує обов'язкового виконання алгоритму дій для полегшення страждань дитини.**

По-перше, необхідно *виключити захворювання, які можуть бути пов'язані з больовим синдромом* у новонароджених і дітей перших місяців життя:

- хірургічна патологія (інвагінація, защемлення киля, апендицит – тобто будь-які прояви «гострого живота» і непрохідності кишківника);
- гостра інфекційна патологія – отит, пієлонефрит.

Якщо дитина здорова і в проміжку між больовими нападами її поведінка не змінюється, у неї не посилюються відрижки, немає гіпертермії, зберігається прибавка маси тіла, то можна думати про кишкові кольки. В цьому випадку лікар повинен використати так звану *покрокову терапію*, тобто:

- роз'яснити батькам, що таке кишкові кольки у дітей раннього віку;
- психологічно підтримати і підбадьорити сім'ю;
- запропонувати використати прості методи фізичного впливу (зміну положення дитини, зігрівання живота теплою пелюшкою та ін.)

**Тривалість і час зникнення кишкових кольок свідчать про те, що головною причиною їх виникнення є адаптація незрілого травного тракту новонародженої дитини до умов позаутробного життя.**

Немає жодних «нормативів» для визначення рівня крику в ранньому віці, є лише низка індивідуальних відмінностей серед дітей. Загальну кількість хвилин щоденного дистресу впродовж перших 3 місяців життя можна виразити кривою n-подібної форми: вона починає підніматися вгору приблизно на 2-му тижні життя, досягаючи свого піку на 6-му, а потім знижується, сягаючи показника до 1 години на день на 12-му тижні життя. Цей шаблон типовий для всіх груп дітей, але в окремих дітей максимальний дистрес може припадати на більш ранній або пізній вік.

У віці 3 місяців як частота, так і тривалість кольок знижуються, проте залишається можливість неспокійної поведінки дитини чи навіть крику тривалістю до кількох годин на тиждень (чи на день). Відповідно до патогенезу вегето-вісцеральних дисфункцій і кишкових кольок, ними зумовлених, у лікуванні новонароджених і дітей грудного віку поєднуються два підходи – патогенетичний і посиндромний [4, 5].

**Патогенетичний підхід** включає дії, спрямовані на корекцію розладів мозкового кровотоку в гострому періоді церебральної ішемії та її наслідків. Цей підхід дає змогу запобігти переходу функціональних порушень шлунково-кишкового тракту в хронічну органічну патологію. Провідне місце в патогенетичній терапії належить немедикаментозним засобам. Комплексну регулювальну дію на механізми нейроендокринної регуляції і вегетативні центри чинять різні види лікувального масажу (зокрема звичайна тактильна стимуляція), вправи у воді, фізіотерапевтичне лікування.

**Посиндромна терапія** вегето-вісцеральних порушень полягає в дієтичній і медикаментозній корекції основного шлунково-кишкового синдрому. Проводиться вона за принципом «крок за кроком». Так, корекція кишкових кольок розпочинається з налагодження психоемоційного комфорту в оточенні дитини. Потрібна довірча бесіда з батьками малюка, під час якої лікар намагається встановити причину кольок. Переважно для цього не треба навіть додаткового обстеження, досить ретельно зібраного анамнезу і клінічного огляду.

Деякі педіатри і фахівці з грудного годування вважають, що споживання певних «газоутворювальних» продуктів (наприклад, капусти і бобів) матір'ю через материнське молоко може спричинити дискомфорт у немовляти. Інші експерти також застерігають від надмірної кількості *кислих продуктів* у материнській дієті. Вживання матір'ю цитрусових (фруктів і соків), полуниць, помідорів високої кислотності може бути причиною дратівливості немовляти. Надмірна кількість молочних продуктів (сиру, йогуртів, вершків) у дієті матері також може призводити до кишкових проблем у малюка (через молочний протеїн); це стосується також уживання сої і арахісу. При грудному годуванні мати може перевірити експериментально вплив цих продуктів на дитину впродовж двох тижнів. Зазвичай цього терміну достатньо, щоб зробити висновок про вплив власної дієти на стан дитини. Якщо такий вплив буде, то слід не відмовлятися від цих продуктів, а просто вживати їх у невеликих кількостях.

**Проте всі наявні результати досліджень впливу материнської дієти на виникнення кольок у новонародженого свідчать про те, що якість харчування матері не відіграє значної ролі. Важливою є лише кількість продуктів та їх алергенність. Мати, яка годує дитину грудьми, повинна харчуватися невеликими порціями, часто і різноманітно.**

Інша можлива причина газоутворення в кишківнику новонародженого – це так званий *синдром гіпергодування грудьми*, причиною якого є надмірна кількість молозива та довгий молозивний період (понад 4-5 днів). Молозиво містить більшу кількість лактози, що зазвичай викликає спазми. Також важливу роль відіграє характер годування малюка (може бути неправильно прикладеним до грудей чи смоктати занадто швидко, заковтуючи повітря, що спричинює надмірне газонаповнення кишківника та, відповідно, спазми). Ще однією з можливих причин є смоктання з обох грудей під час одного годування (при цьому дитина споживає лише переднє молоко).

### Чому утворення газу спричинює біль і дискомфорт у дитини?

Зазвичай невелика кількість газу є нормою і не заподіює болю або дискомфорту, тому що швидко й легко зворотно всмоктується у травній системі. Проте малюки народжуються з незрілим кишківником. Більшість експертів погоджуються з тим, що в перші тринадцять тижнів життя поза межами матки травна система новонародженого буквально тільки «вчиться» функціонувати. М'язи, необхідні для підтримки травлення, не розвинули належний ритм (перистальтику), необхідний для переміщення їжі по травному тракту. До того ж, у немовлят наявний дефіцит фізіологічної бактеріальної мікрофлори (біфідо- та лактобактерій пробіотиків), яка з'являється в кишківнику згодом. Газ діє подібно до корка, перешкоджаючи або зупиняючи потік шлункових соків, що викликає спазми, здуття живота і навіть гикавку.

Деякі дослідники стверджують, що газоутворення і кольки у дітей не пов'язані між собою, але практика та проведені спостереження свідчать про інше.

### Чим можна допомогти дитині?

Компенсаторною реакцією та способом ауторегуляції надмірного газоутворення у кишковому тракті малюка є зригування. На жаль, це лише зменшує прояви проблеми, але не ліквідує її. Є різні фізіотерапевтичні методи для полегшення цього стану, наприклад легкий масаж (незначний тиск на животик дає змогу частково допомогти малюкові і заспокоїти його). Також можна спробувати носити чи заколисувати дитину в різних позах: вертикально, у позі «футбольного м'яча» тощо.

У дітей, які отримують штучне або змішане вигодовування, кишкові кольки зумовлені зниженою моторикою шлунково-кишкового тракту. Їм доцільно призначати спеціалізовані суміші, що містять загусники (камець ріжкового дерева), які сприяють звільненню кишківника і ліквідації кольок. Пацієнтам з лактазною недостатністю адаптовану суміш частково замінюють спеціалізованими безлактозними продуктами, а за наявності симптомів непереносимості білків коров'ячого молока в раціон дитини вводять високогідролізований молочний білок [6].

При порушенні моторної активності шлунково-кишкового тракту для ліквідації нервово-рефлекторного спазму або для досягнення прокінетичного ефекту призначають медикаментозні препарати.

До лікарських засобів, ефективність і безпека яких в усуненні кишкових кольок різної етіології частково доведена, належать препарати *симетикону*.

Нині на фармацевтичному ринку України представлено більше 10 таких препаратів. Симетикон належить до найбільш відомих і безпечних «вітрогонних» засобів, які застосовують у медичній практиці більше 40 років для лікування метеоризму й кольок у дітей. Його призначають пацієнтам у післяопераційний період, а також для підготовки до деяких досліджень (рентгенографія, фіброгастроудоденоскопія та ультрозвукове дослідження черевної порожнини). Препарат не всмоктується, хімічно інертний, нетоксичний і практично не викликає побічних ефектів, завдяки чому широко використовується в педіатричній практиці. Його можна призначати навіть дітям раннього грудного віку, вагітним і жінкам, які годують грудьми.

Згідно з результатами проведеного в 1995-1998 роках дослідження було доведено, що симетикон має ще й захисну дію на слизову оболонку шлунка, захищаючи її від дії соляної кислоти шлункового соку, жовчних кислот і ацетилсалцилової кислоти, а згідно з сучасними даними – ще й пригнічує ріст *Helicobacter pylori* (бактерії, яка викликає розвиток виразкової хвороби). Симетикон входить до складу різних гастроентерологічних препаратів як тих, що знижують кислотність, так і протидіарейних, спазмолітиків: Альмагель Нео, Гестид, Метеоспазміл, Пепфіз. Єдиним можливим негативним моментом при використанні препарату може бути наявність індивідуальної непереносимості або алергії на його компоненти, але це трапляється вкрай рідко. Симетикон також полегшує симптоми, пов'язані з діареєю, тому може використовуватися і при комплексному лікуванні діареї мандрівників.

### Як діють препарати, призначені для усунення кольок?

Симетикон (активований диметикон) є комбінацією метильованих лінійних силосанових полімерів, стабілізованих триметилсилосиловими групами з кремнію діоксидом, що надає йому властивості піногасника. Він не має фармакологічної активності, видаляє бульбашки газу лише фізичним шляхом – знижуючи поверхневий натяг на межі розділу фаз, утруднює утворення і сприяє руйнуванню газових бульбашок у вмісті кишківника і слизу шлунково-кишкового тракту. Газу, що вивільняються при цьому, можуть поглинатися в кишківнику або виводитися завдяки перистальтиці. Симетикон не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту і не впливає на процес травлення, є хімічно інертним і виводиться кишківником у незмінному вигляді. Звикання до нього не розвивається.

Препарати симетикону застосовують під час виникнення больового синдрому, і, як правило, він зникає впродовж декількох хвилин.

Симетикон у препаратах для новонароджених випускається у формі як суспензії, так і емульсії. Обидві форми є рівноцінними, проте вважається, що форма суспензії є більш фізіологічною для немовляти. Ймовірно, що саме наявність жирів у складі емульсії дає змогу впливати на пристінкове травлення в кишківнику. Період розвитку немовляти в перші 3 місяці формує майбутнє здоров'я дитини і досить часто захворювання кишківника в ранньому дитячому віці пов'язують як з нераціональним вигодовуванням, так і з використанням різних медикаментозних препаратів в перші місяці життя. Тож при призначенні медикаментів педіатри часто схиляються до більш «лагідного» засобу (проте це не стосується тяжких захворювань). Одним із представників таких суспензій є препарат **Інфакол** (Infacol) виробництва «Forest Laboratories UK Limited», Великобританія.

**Показання для застосування.** Симптоматична терапія при здутті живота для усунення кольок та спазмів кишківника у немовлят, зумовлених накопиченням невеликих пухирців газу, які часто утворюються при проковтуванні повітря дитиною під час годування.

**Спосіб застосування та дози.** Препарат симетикону рекомендовано вживати немовлятам перед кожним годуванням по 20 мг (0,5 мл) або не рідше 4 разів на добу. Якщо необхідно, доза може бути збільшена до 40 мг (1 мл). Максимальний терапевтичний ефект відзначається через 2-3 дні після початку терапії. Через декілька днів спостерігається зникнення симптомів. Препарат можливо вживати безпосередньо під час нападу кольок. Але більш ефективним вважається регулярне його застосування, навіть у період благополуччя. Суспензію не рекомендується розводити. Тривалість курсу лікування і дози препарату визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта. Необхідно зазначити, що органолептичні властивості препарату є приємними для більшості дітей.

Отже, кишкові кольки у здорової доношеної новонародженої дитини є фізіологічним процесом адаптації кишківника до ентерального годування та становлення постнатального мікробіоценозу. Проте у тяжких випадках слід полегшити страждання дитини та зменшити хвилювання родини. З цією метою застосовують немедикаментозні та медикаментозні засоби. Серед медикаментів найбільш ефективними у дітей раннього віку з кишковими кольками, зригуваннями, метеоризмом, при вираженому больовому синдромі і занепокоєнні дитини зарекомендували себе препарати симетикону у вікових дозуваннях. Важливою перевагою препарату є практична відсутність побічних ефектів і алергічних реакцій, а також хороша переносимість.

Список літератури – в редакції

Ⓟ





# інфакол

Препарат для лікування  
колюк та здуття

Діюча речовина:  
симетикон 40мг/мл

Лікарська форма:  
суспензія

Для дітей від  
народження до 1 року

3 піпеткою-дозатором

Без побічних ефектів\*



Представництво «Дельта Медікел  
Промоушнз АГ» (Швейцарія) в Україні

\* Детальна інформація – див. інструкцію. Інформація про лікарський засіб. Р. п. № UA /4419/01/01 від 11.05.11 р. Зберігайте в місцях, недоступних для дітей. DM.Inf.13.03.01

## Синдром низкой толерантности к гистамину (Часть I)

**О.А. Наумова,**

Центр аллергических заболеваний верхних дыхательных путей,  
ГУ «Институт отоларингологии имени проф. А.И. Коломийченко  
НАМН Украины»



**О.А. Наумова**

Обращаясь к врачу, пациенты часто жалуются на головную боль, насморк, гиперемия кожи, диарею, тахикардию или аритмию после приема определенных пищевых продуктов. Поскольку эти симптомы характерны для аллергических заболеваний, то пациентам обычно назначается аллергологическое обследование. Однако его результаты зачастую оказываются негативными, что не характерно для IgE-опосредованных иммунных реакций. В таких случаях можно предположить **отсутствие толерантности к гистамину (ОТГ)**, наблюдающееся у 1% населения различных стран мира [1]. Ниже будет приведен обзор возможных этиологических факторов этого часто не диагностируемого состояния. При этом ОТГ, проявляющееся разнообразной клинической симптоматикой, относительно легко поддается лечению, что сопровождается повышением качества жизни пациентов. В рамках данной статьи рассмотрены особенности этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения синдрома низкой толерантности к гистамину.

### Этиопатогенез синдрома низкой толерантности к гистамину

Гистамин (2-[4-имидазолил]этиламин) впервые был описан в качестве эндогенного вещества в 1910 г., а в качестве медиатора аллергических реакций – в 1932 г. Гистамин является биогенным амином, который синтезируется из аминокислоты гистидина путем декарбоксации; реакцию катализирует декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, коферментом которой является пиридоксальфосфат (витамин B<sub>6</sub>). Гистамин вырабатывается в тучных клетках, базофилах, тромбоцитах и некоторых нейронах, внутри которых депонирован в гранулах и выделяется при стимуляции. Гистамин является мощным медиатором ряда биологических реакций. Он может выделяться не только при дегрануляции тучных клеток (при связывании антител класса IgE на их поверхности с аллергеном), но и независимо от IgE, под действием циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ, выступающих в качестве вторичных мессенджеров. Триггеры, такие как гистамин или β-адренергическая стимуляция, повышают концентрацию цАМФ, ингибируя дегрануляцию тучных клеток по типу отрицательной обратной связи. Высвобождение

гистамина усиливается в ответ на раздражители, которые снижают концентрацию цАМФ (α-адренергические и холинергические вещества); определенные цитокины, высвобождающиеся при воспалении; связывание факторов комплемента C3a и C5a с дополнительными рецепторами тучных клеток. «Неаллергическими» веществами, высвобождающими гистамин, могут быть:

- лекарственные препараты;
- продукты питания;
- химические и физические агенты;
- гипоксия;
- нейропептиды или ферменты, например фосфолипаза.

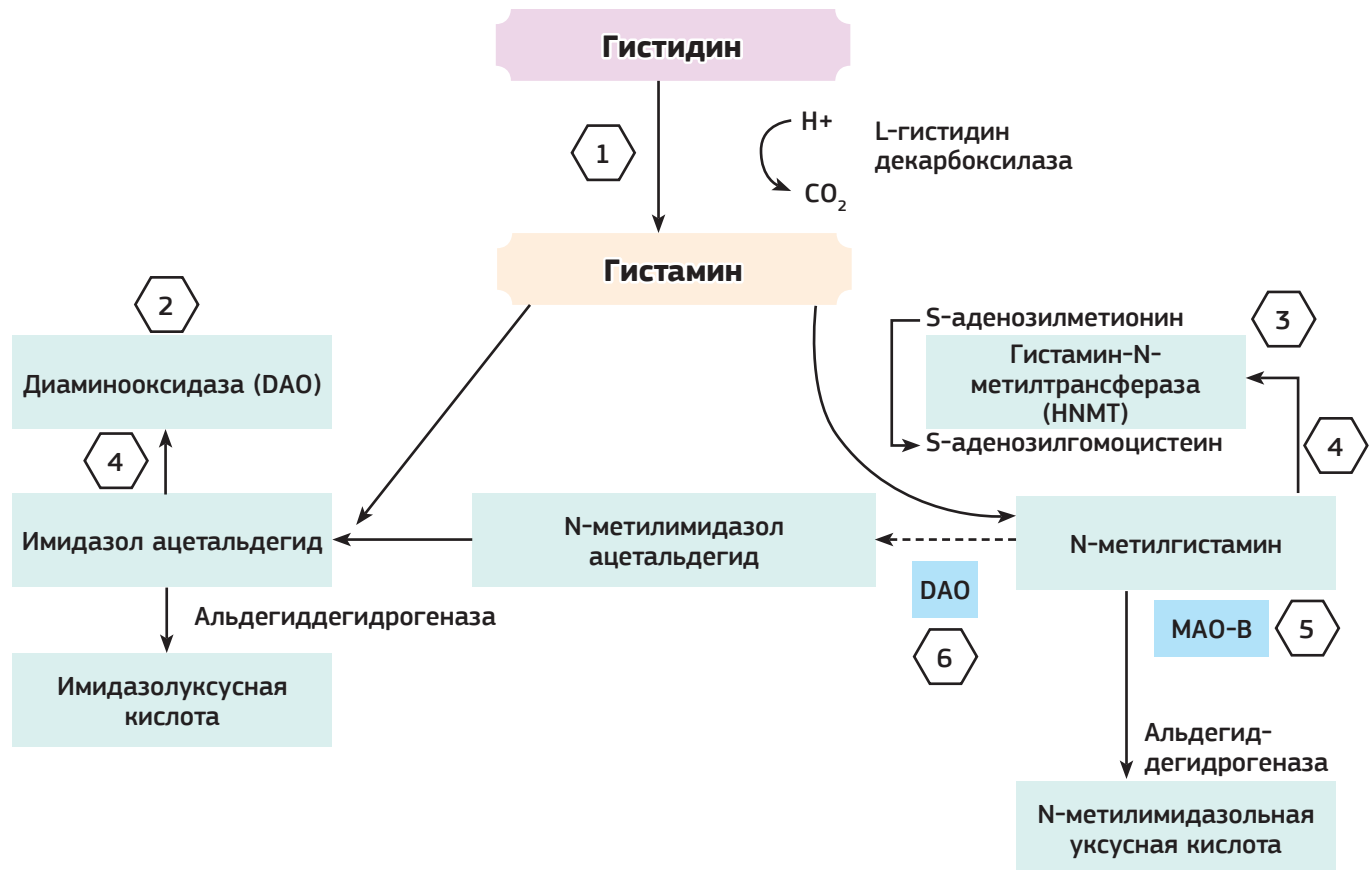
В обобщенном виде процесс образования гистамина и последующий его метаболизм приведены на **рисунке 1**.

Отсутствие толерантности к гистамину вызвано дисбалансом между его синтезом и разрушением. Гистамин может метаболизироваться двумя путями:

- путем окислительного дезаминирования с участием диаминооксидазы (DAO) (ранее известную как «гистаминаза»);
- путем метилирования с участием гистамин-N-метилтрансферазы (HNMT) (**см. рис. 1**).

DAO представляет собой секреторный белок, ответственный за разрушение внеклеточного гистамина, в то время как HNMT (цитозольный белок) инактивируют гистамин только внутриклеточно (например, в клетках печени) [2]. Фермент DAO, следовательно, играет ключевую роль в распаде поступающего с пищей гистамина. Недостаточная его активность может привести к описанным выше симптомам при употреблении продуктов, богатых гистамином [5], алкоголя [6] или лекарств, способствующих высвобождению гистамина или блокирующих DAO [7].

Причины ОТГ могут быть различными [1]. Выработка DAO, например, может уменьшаться при повреждении энтероцитов вследствие заболеваний желудочно-кишечного тракта [11, 21]. Распад гистамина могут конкурентно ингибировать другие биогенные амины, алкоголь [18], лекарственные препараты [7, 19]. Приобретенное ОТГ может быть обратимым при устранении вызывающих его причин, (например, прекращение приема блокирующих DAO препаратов).



Как уже упоминалось, гистамин синтезируется путем descarбоксилирования гистидина с участием гистидиндекарбоксилазы (1). Расщепляется он двумя способами: вне клетки – через оксидативную дезаминацию, реакция катализируется диаминооксидазой (DAO) (2); внутри клетки – посредством метилирования циклической структуры гистамина гистамин-N-метилтрансферазой (HNMT) (3). При пониженном уровне ингибирования происходит накопление гистамина. Действие обоих энзимов блокируется продуктами их же гидролиза по принципу обратной связи (4). N-метилгистамин окисляется моноаминоксидазой В (MAO-B) (5) или DAO (6). Но поскольку метилирование происходит в цитоплазме, именно MAO-B (5) в основном расщепляет N-метилгистамин *in vivo*.

**Рисунок 1. Метаболизм гистамина в организме**

Кроме приобретенных форм толерантности к гистамину, в последнее время интерес исследователей сосредоточен на ряде потенциальных генетических причин замедленного разрушения гистамина при воспалительных и опухолевых заболеваниях, пищевой аллергии, спру, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите и аденоме толстого кишечника [22, 23, 24]. В частности, изучается вопрос о связи генетической предрасположенности к развитию этих заболеваний с DAO [2].

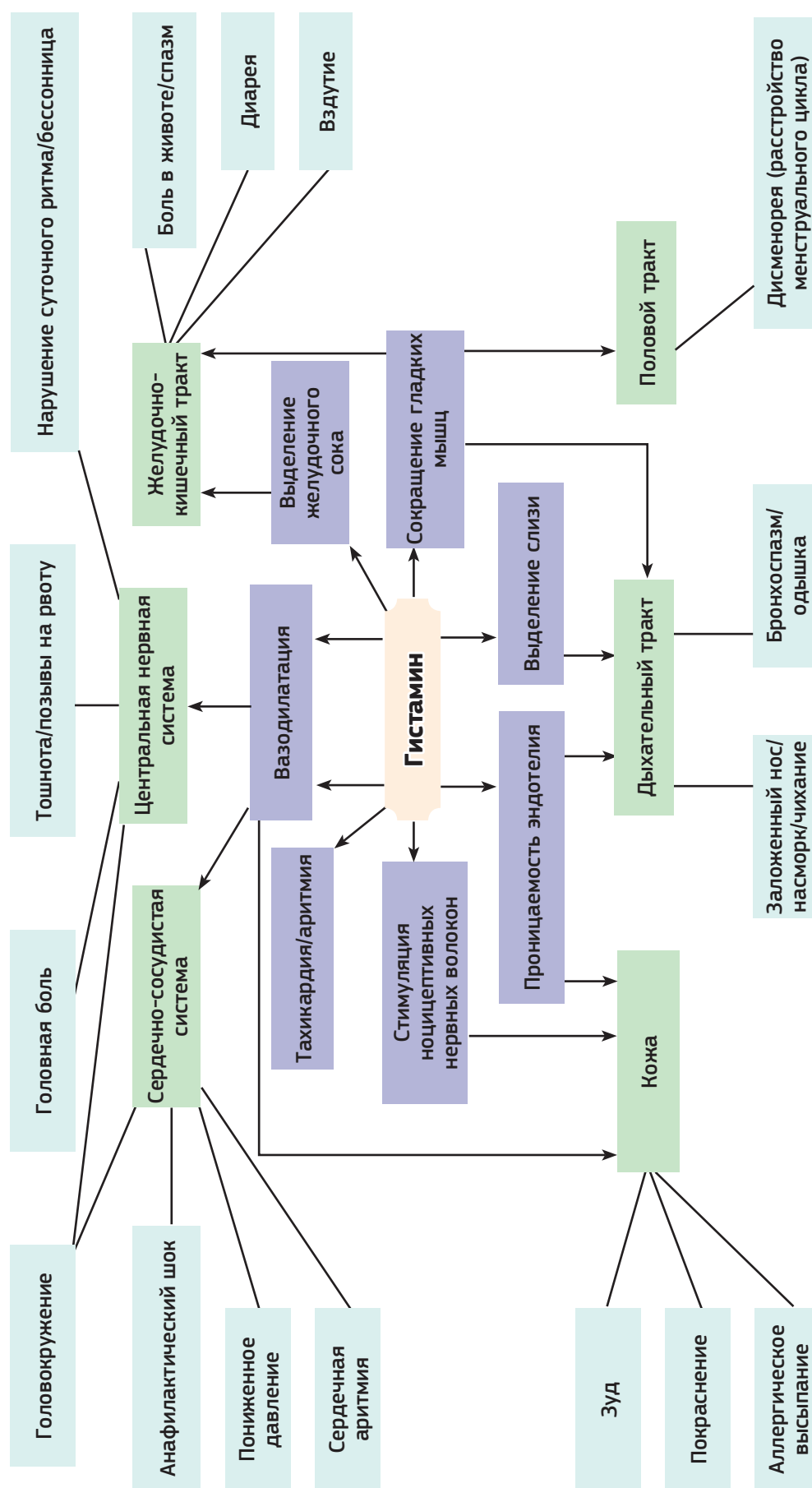
### Клинические проявления синдрома низкой толерантности к гистамину

Среди лиц, страдающих ОТГ (1% населения), до 80% составляют женщины среднего возраста [1]. Превышение индивидуального порога толерантности к гистамину приводит к проявлению гистамин-связанных симптомов, выраженность которых зависит от дозы. У больных со сниженной активностью DAO даже небольшое количество гистамина приводит к появлению ряда симптомов, обусловленных наличием рецепторов гистамина во многих органах (рис. 2). Для ОТГ типичны желудочно-кишечные симптомы, заложенность носа

или насморк, головная боль [8, 9], дисменорея, артериальная гипотензия, аритмии, крапивница, зуд, покраснение кожи и хрипы в легких [1, 6].

#### Головная боль

Гистамин может вызывать головную боль как у страдающих, так и у не страдающих мигренью пациентов, и эта реакция является дозозависимой. Гистамин-индуцированная головная боль – это головная боль сосудистого генеза, вызванная прежде всего оксидом азота (NO). Гистамин может вызвать высвобождение NO из эндотелия посредством стимуляции рецепторов гистамина ( $H_1$ ) в крупных внутричерепных артериях. У многих страдающих мигренью отмечено уменьшение уровня активности DAO и возникновение приступов, провоцируемых употреблением богатых гистамином продуктов, таких как вино или зрелый сыр. При соблюдении диеты, исключающей гистамин, было отмечено облегчение состояния этих пациентов [9, 10]. У некоторых женщин с головными болями, связанными с определенными продуктами, во время беременности отмечалось значительное улучшение состояния, что можно связать с высоким плацентарным производством DAO [8].



**Рисунок 2.** Гистамин-связанные клинические симптомы (L. Maintz et al., 2006)

### **Желудочно-кишечный тракт**

Желудочно-кишечные симптомы являются еще одним распространенным признаком ОТГ и могут включать в себя неспецифические боли в животе, колики, вздутие живота и диарею. Повышение уровня гистамина в сочетании с пониженной активностью DAO были зарегистрированы при ряде воспалительных и опухолевых желудочно-кишечных заболеваний, таких как болезнь Крона [11], неспецифический язвенный колит, аллергические энтеропатии [12], пищевая аллергия [13, 14], колоректальные полипы и карциномы [15]. Результаты биопсии толстого кишечника у пациентов с пищевой аллергией показали уменьшение активности HNMT в сочетании со снижением уровня деградации гистамина. В этих условиях ферменты не могут компенсировать друг друга, а повреждение слизистой оболочки при желудочно-кишечных заболеваниях может привести к нарушениям обмена гистамина в связи с уменьшением выработки DAO.

### **Дыхательные пути**

Во время или сразу после приема алкоголя или пищи, содержащей большое количество гистамина, пациенты с ОТГ отмечают появление насморка, заложенности носа и реже — приступов бронхиальной астмы. В случае последней отмечается снижение активности HNMT, ответственной за разрушение гистамина в бронхиальном эпителии [16].

### **Ассоциированные заболевания**

Уменьшение активности DAO может наблюдаться у больных с хронической почечной недостаточностью, вирусными гепатитами, циррозом печени и хронической крапивницей — типичными гистамин-ассоциированными заболеваниями с пониженной толерантностью к эндогенному гистамину.

### **Факторы, влияющие на толерантность к гистамину**

#### **Половые гормоны**

В женских половых путях гистамин производится главным образом в тучных клетках, эндотелиальных и эпителиальных клетках матки и яичников. Женщины с ОТГ часто страдают циклическими головными болями и дисменореей. Это связано с тем, что гистамин, воздействуя на  $H_1$ -рецепторы, заметно увеличивает выработку эстрадиола и незначительно — прогестерона. Болезненные сокращения матки, связанные с дисменореей, вызваны увеличением производства простагландинов F<sub>2a</sub> в эндометрии. Поэтому гистамин может способствовать развитию дисменореи через увеличение выработки эстрогенов. И наоборот, эстрогены могут влиять на активность гистамина.

#### **Продукты питания**

Гистамин, его предшественник гистидин и другие биогенные амины присутствуют практически во всех продуктах в различных концентрациях, однако содержание гистамина увеличивается, например, при созревании сыров и процессах брожения

[3]. Поскольку многие бактерии и дрожжи имеют высокую активность гистидиндекарбоксилазы, а содержание гистидина повышается при процессах протеолиза, гистамин в высоких концентрациях обнаружен в таких продуктах, как зрелый сыр, квашеная капуста, вино, а также в богатых белком продуктах — рыбе, мясе и колбасе (табл. 1). Другие биогенные амины в сочетании с гистамином также могут привести к отсутствию толерантности к последнему, что может объясняться как ингибированием этими аминами DAO, так и высвобождением гистамина в кишечнике. Красное вино богато гистамином и является мощным ингибитором DAO. Для клинической картины «непереносимости вина» типично чихание, покраснение кожи, головные боли и приступы астмы. Применение антигистаминных препаратов уменьшает выраженность данных симптомов [6, 8, 10, 17, 18]. Однако в развитии «непереносимости вина», в дополнение к гистамину, могут также играть роль другие вещества, содержащиеся в вине (сульфиты и метаболит этанола ацетальдегид). Некоторые продукты (например, цитрусовые) выступают в качестве неспецифических либераторов гистамина, несмотря на его низкое содержание в них.

В отличие от IgE-опосредованной пищевой аллергии, при которой симптомы проявляются при приеме даже небольшого количества аллергенных продуктов питания, суммарное количество гистамина является ключевым фактором развития ОТГ. В дополнение к содержанию в пищевых продуктах, которое может варьировать в зависимости от длительности их хранения и процессов «созревания», важную роль играет количество употребленных биогенных аминов, а также одновременное употребление алкоголя или лекарств, блокирующих DAO. Перечень основных пищевых продуктов, способствующих высвобождению гистамина, приведен в таблице 2.

#### **Лекарственные препараты**

Ряд лекарственных средств (табл. 3) также могут вызвать реакции непереносимости или способствовать развитию ОТГ путем высвобождения гистамина или торможения активности DAO [7, 19, 20]. В связи с этим все препараты, особенно применяющиеся длительное время, должны по возможности быть приняты во внимание при интерпретации симптомов ОТГ, а также уровня активности DAO.

### **Диагностика синдрома низкой толерантности к гистамину**

Широкий диапазон симптомов со стороны различных органов и систем требует тщательного сбора анамнеза, включая любые упоминания об использовании продуктов или лекарств, которые могут повлиять на метаболизм гистамина. Следует также принимать во внимание сопутствующие симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и проявления аллергических заболеваний (пищевая, лекарственная аллергия и пр.). В подобных ситуациях необходимо проведение аллергологического обследования пациента при помощи

**Таблиця 1. Продукты, богатые гистамином**  
(по R. Jarisch et al., 2004; L. Sarkadi, 2005, в модификации)

Продукты	Содержание гистамина (мг/кг)		Рекомендуемый верхний предел содержания гистамина (мг/кг)
	Замороженная	Копченая или консервированная	
<b>Рыба</b>			200
Скумбрия	1-20	1-1788	н.у.-210
Сельдь	1-4	5-121	1-479
Сардины		14-150	3-2 000
Тунец			1-402
<b>Сыр</b>	<b>Гистамин (мг/кг)</b>	<b>Тирамин (мг/кг)</b>	<b>Официальных рекомендаций нет</b>
Гауда	10-900	10-900	
Камамбер	0-1000	0-4000	
Чеддер	0-2100	0-1500	
Эмменталь	5-2500	0-700	
Свиссталер	4-2500	0-700	
Пармезан	10-581	0-840	
<b>Мясо</b>			<b>Официальных рекомендаций нет</b>
Колбаса	н.у.-10	н.у.-1237	
Салями	1-654	-	
Копченая ветчина	38-271	123-618	
<b>Овощи</b>			
Квашеная капуста	0-229	2-951	10
Шпинат	30-60		
Баклажаны	26		
Томатный кетчуп	22		
Красный винный уксус	4 000 мкг/л		
<b>Алкоголь</b>	<b>Гистамин (мг/л)</b>	<b>Тирамин (мг/л)</b>	<b>Рекомендуемый в Германии верхний предел содержания гистамина (мг/л)</b>
Белое вино	н.у.-10	1-8	2
Красное вино	н.у.-30	н.у.-25	2
Пиво верхового брожения	н.у.-14	1,1-36,4	
Пиво нижнего брожения	н.у.-17	0,5-46,8	
Шампанское	670 мкг/л	-	

Примечание: н.у. – неопределяемый уровень.

кожных прик-тестов с аллергенами и определения уровня специфических IgE в крови для исключения истинной пищевой аллергии. Необходимо также исследование триптазы сыворотки для исключения скрытого мастоцитоза. В большинстве случаев диагноз ОТГ устанавливается при наличии у пациента не менее двух типичных симптомов [6] (табл. 4), улучшения его состояния на фоне приема антигистаминных препаратов, соблюдения не содержащей гистамин диеты, а также уменьшения уровня активности DAO и/или повышения гистамина.

Ведение пищевых дневников и советы по питанию оказываются полезными для многих пациентов. Эти мероприятия позволяют документировать как симптоматическое улучшение при соблюдении безгистаминовой диеты, так и рецидив симптомов в случае ее нарушения.

При подозрении на ОТГ показано определение активности DAO в сыворотке крови [24]. Так, активность DAO < 3 U/ml наводит на мысль о наличии ОТГ, активность ее < 10 U/ml предполагает вероятность ОТГ, в то время как активность, превышающая или равная 10 U/ml, делает диагноз ОТГ маловероятным [1]. У некоторых пациентов с однозначной клинической картиной заболевания может быть обнаружена нормальная активность DAO. В этих ситуациях определение уровня гистамина является полезным дополнением для диагностики. Концентрация гистамина может быть измерена в плазме крови, а концентрация продукта его распада N-метилгистамина – в моче. Кроме того, у пациентов может отмечаться дефицит кофакторов DAO – витамина B<sub>6</sub>, меди и витамина C. Последний ускоряет разрушение гистамина [1].

**Таблица 2. Продукты с высокой гистаминолиберирующей активностью (по В.В. Vlieg-Boersta, 2005, с изменениями)**

Происхождение пищевых продуктов	Перечень продуктов
Растительное	Цитрусовые, папайя, клубника, ананас, орехи, помидоры, шпинат, шоколад
Животное	Рыба, моллюски, свинина, яичный белок
Прочее	Пищевые добавки, газированные воды, специи

### Возможности лечения синдрома низкой толерантности к гистамину

Основой лечения указанных категорий пациентов является ограничение поступления экзогенного гистамина путем строгого соблюдения безгистаминовой диеты. Алкоголь и «зрелые» или кисломолочные продукты (зрелый сыр, вяленое мясо, дрожжевые продукты, шпинат, помидоры), либо продукты, способствующие выделению гистамина, должны быть исключены из пищевого рациона [10]. Для нормализации функции DAO необходимо назначать пациентам витамин С, витамин В<sub>6</sub>, препараты цинка, магния и меди. Рекомен-

**Таблица 3. Препараты, в наибольшей степени стимулирующие высвобождение гистамина или ингибирование DAO (по В.В. Vlieg-Boersta, 2005, с изменениями)**

Класс лекарственных препаратов	Активные субстанции
Рентгеноконтрастные вещества	
Миорелаксанты	Панкуроний, алкуроний, D-тубокурарин
Наркотики	Тиопентал
Анальгетики	Морфин, петидин, метамизол
Местные анестетики	Прилокаин
Антигипотензивные	Добутамин
Антигипертензивные	Верапамил, алпренолол, дигидралазин
Антиаритмические	Пропафенон
Диуретики	Амилорид
Прокинетики	Метоклопрамид
Антибиотики и химиопрепараты	Цефуроксим, цефотиам, изо니아зид, пентамидин, клавулановая кислота, хлорохин
Муколитики	Ацетилцистеин, амброксол
Бронхолитики	Аминофиллин
Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов	Циметидин
Цитостатики	Циклофосфамид
Антидепрессанты	Амитриптилин

**Таблица 4. Основные клинические симптомы отсутствия толерантности к гистамину**

Орган	Симптомы
Кожа	Крапивница, зуд
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота/рвота, боль в животе, метеоризм, диарея
Центральная нервная система	Головная боль, головокружение
Сердечно-сосудистая система	Гипотония, тахикардия, сердечная аритмия
Дыхательная система	Заложенность носа, ринорея
Мочеполовая система	Дисменорея

дован прием с профилактической целью антагонистов H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина в тех случаях, когда невозможно избежать употребления продуктов с высоким содержанием гистамина (например, во время путешествия). При соблюдении безгистаминовой диеты применение антигистаминных препаратов не дает дополнительных преимуществ [9]. Стабилизаторы мембран тучных клеток могут улучшить состояние пациентов, имеющих симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта [1]. В последние годы в странах ЕС разработана и применяется капсульная форма препарата для использования при ОТГ, восполняющая дефицит DAO. Пациентам следует избегать приема препаратов, которые влияют на метаболизм гистамина. В тех случаях, когда нельзя избежать приема таких препаратов (например, при исследованиях с использованием контрастного вещества или во время оперативного вмешательства), следует профилактически принимать антигистаминные препараты. В ряде исследований рекомендуется прием преднизолона внутрь в дозе 40 мг за 3 и 6 часов до оперативного вмешательства в сочетании с антагонистом H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторов.

В заключение следует отметить, что синдром отсутствия толерантности к гистамину до сих пор является малоизученным состоянием в Украине, требующим проведения дальнейших исследований данной проблемы со стороны врачей различного профиля.

Медицинская лаборатория «Синэво» проводит исследования по количественному определению уровня диаминоксидазы в крови (код услуги – 9304).

#### Литература

1. Jarisch R., Gotz M., Hemmer W., Missbichler A., Raithe M., Wantke F. Histamin-Intoleranz. Histamin und Seekrankheit. 2 ed. Stuttgart. New York: Georg Thieme Verlag 2004.
2. Schwelberger H.G. Diamine oxidase (DAO) enzymeandgene. In: Falus A., editor: Histamine: Biology and Medical Aspects. Budapest: Spring Med Publishing 2004; 43-52.
3. Silla Santos M.H. Biogenic amines: their importance in foods. Int J. Food Microbiol. 1996; 29: 213-31.

4. Bieganski T., Kusche J., Lorenz W., Hesterberg R., Stahlknecht C.D., Feussner K.D. Distribution and properties of human intestinal diamine oxidase and its relevance for the histamine catabolism. *Biochim Biophys Acta.* 1983; 756: 196-203.

5. Sattler J., Hafner D., Klotter H.J., Lorenz W., Wagner P.K. Food-induced histaminosis as an epidemiological problem: plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents Actions.* 1988; 23: 361-5.

6. Wantke F., Gotz M., Jarisch R. The red wine provocation test: intolerance to histamine as a model for food intolerance. *Allergy Proc.* 1994; 15: 27-32.

7. Sattler J., Lorenz W. Intestinal diamine oxidases and enteral-induced histaminosis: studies on three prognostic variables in an epidemiological model. *J. Neural Transm Suppl.* 1990; 32: 291-314.

8. Jarisch R., Wantke F. Wine and headache. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996; 110: 7-12.

9. Steinbrecher I., Jarisch R. Histamin und Kopfschmerz. *Allergologie.* 2005; 28: 84-91.

10. Wantke F., Gotz M., Jarisch R. Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronic headaches. *Clin Exp Allergy.* 1993; 23: 982-5.

11. Schmidt W.U., Sattler J., Hesterberg R. et al. Human intestinal diamine oxidase (DAO) activity in Crohn's disease: a new marker for disease assessment? *Agents Actions.* 1990; 30: 267-70.

12. Raithel M., Matek M., Baenkler H.W., Jorde W., Hahn E.G. Mucosal histamine content and histamine secretion in Crohn's disease, ulcerative colitis and allergic enteropathy. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995; 108: 127-33.

13. Raithel M., Ulrich P., Keymling J., Hahn E.G. Analysis and topographical distribution of gut diamine oxidase activity in patients with food allergy. *Ann N. Y. Acad Sci.* 1998; 859: 258-61.

14. Kuefner M.A., Schwelberger H.G., Ulrich P., Hahn E.G., Raithel M.: Total histamine degradation capacity (THDC) as an important biological marker of histamine metabolism in human colonic mucosa. *Inflamm Res.* 2002; 51 (Suppl. 1): S87-88.

15. Raithel M., Ulrich P., Hochberger J., Hahn E.G. Measurement of gut diamine oxidase activity. Diamine oxidase as a new biologic marker of colorectal proliferation? *Ann N. Y. Acad Sci.* 1998; 859: 262-6.

16. Yan L., Galinsky R.E., Bernstein J.A., Liggett S.B., Weinshilboum R.M. Histamine N-methyltransferase pharmacogenetics: association of a common functional polymorphism with asthma. *Pharmacogenetics.* 2000; 10: 261-6.

17. Jarisch R., Pirker C., Moslinger T., Gotz M. The role of histamine in wine intolerance. *J. Allergy Clin Immunol.* 1992; 91: 197.

18. Wantke F., Hemmer W., Haglmuller T., Gotz M., Jarisch R. Histamine in wine. Bronchoconstriction after a double-blind placebo-controlled red wine provocation test. *Int Arch Allergy Immunol.* 1996; 110: 397-400.

19. Sattler J., Hesterberg R., Lorenz W., Schmidt U., Crombach M., Stahlknecht C.D. Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: relevance for clinical side effects? *Agents Actions.* 1985; 16: 91-4.

20. Wantke F., Proud D., Siekierski E., Kagey-Sobotka A. Daily variations of serum diamine oxidase and the influence of H1 and H2 blockers: a critical approach to routine diamine oxidase assessment. *Inflamm Res.* 1998; 47: 396-400.

21. Raithel M., Kufner M., Ulrich P., Hahn E.G. The involvement of the histamine degradation pathway by diamine oxidase in manifest gastrointestinal allergies. *Inflamm Res.* 1999; 48 (Suppl. 1): S75-6.

22. Petersen J., Drasche A., Raithel M., Schwelberger H.G. Analysis of genetic polymorphisms of enzymes involved in histamine metabolism. *Inflamm Res.* 2003; 52 (Suppl. 1): S69-70.

23. Schwelberger H.G., Drasche A., Petersen J., Raithel M. Genetic polymorphisms of histamine degrading enzymes: from small-scale screening to high-throughput routine testing. *Inflamm Res.* 2003; 52 (Suppl. 1): S71-3.

24. Petersen J., Raithel M., Schwelberger H.G. Histamine N-methyltransferase and diamine oxidase gene polymorphisms in patients with inflammatory and neoplastic intestinal diseases. *Inflamm Res.* 2002; 51 (Suppl. 1): S91-2.

25. Tufvesson G., Tryding N. Determination of diamine oxidase activity in normal human blood serum. *Scand J. Clin Lab. Invest.* 1969; 24: 163-8.

## АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України  
Асоціація акушерів-гінекологів України  
Асоціація перинатологів України

Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО імені П.Л. Шупика

Науковий симпозиум за участю міжнародних спеціалістів  
«Актуальні питання здоров'я матері,  
плода та новонародженого»

(Україна-Німеччина-Ізраїль-Грузія-Білорусь-Росія)

16-17 травня 2013 року, м. Вінниця

### Наукова програма конференції:

- Сучасні погляди на материнсько-плодову медицину.
- Актуальні питання пренатальної діагностики.
- Можливості антенатальних інвазивних втручань в Україні.
- Індивідуальний супровід матері та плода під час вагітності високого ризику.
- Розширений антенатальний моніторинг.

Конференція відбудеться в приміщенні Вінницького драматичного театру  
(м. Вінниця, вулиця Тетральна, 13)



## Досвід застосування капсул Смарт Омега для дітей з метою поліпшення когнітивних функцій

**Ю.В. Марушко**, д.м.н., професор, завідувач кафедри,  
**Ю.Ю. Остапенко**,  
кафедра педіатрії № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Сучасна система навчання у школі потребує відповіді на низку питань, які виникають у педагогів, лікарів, батьків. Навчальні навантаження, перебування в дитячому колективі та інші стресові фактори, пов'язані зі шкільним життям, призводять до розвитку різноманітних захворювань. Перший рік навчання у школі є надзвичайно важким для дитини, оскільки відбувається різка зміна практично всіх складових її життя: зростає розумова, соціальна, фізична активність, змінюється поведінка, раціон. Саме у цей період відбувається адаптація дитини до систематичного навчання або ж спостерігається дезадаптація, що призводить до численних функціональних порушень, розвитку хронічних захворювань, поганої успішності. Крім того, порушення шкільної адаптації може спричинити відхилення у формуванні нормальних процесів соціалізації дитини, розвиток неврозів, психосоматичної патології, погіршення засвоєння шкільної програми (М.С. Яцула, С.Л. Няньковський, 2008).

Результати наукових досліджень показують, що сучасна навчальна діяльність здебільшого залишається неадаптованою до особливостей розвитку і стану здоров'я дітей і не враховує ті фізіологічні процеси, які відбуваються у школярів початкових класів. Це, у свою чергу, негативно впливає на стан їх здоров'я та здатність до ефективного навчання (С. Максименко та співавт., 2003).

**Варто зазначити, що саме в перший рік навчання відбувається адаптація дитини, що супроводжується напруженістю всіх функціональних систем її організму. У цей період найбільш яскравими ознаками утрудненої адаптації є зниження працездатності, втома, рухове збудження або загальмованість, скарги на головний біль, поганий сон, зниження апетиту (В.И. Макарова и соавт., 2000).**

Від благополуччя адаптаційного періоду на початку навчання значною мірою залежить успішність подальшої діяльності дитини. Адже виникнення шкільної дезадаптації призводить до зниження успішності, деформації міжособових стосунків, розвитку невротичних станів. Крім того,

несприятливий перебіг адаптації призводить до зниження функціональних резервів організму і перенапруження регуляторних систем, що супроводжується ризиком виникнення соматичних захворювань.

Хронічні захворювання, неадекватне навантаження можуть спричинювати порушення адаптації до навчального процесу, розвиток розладів сприйняття, гіповітамінозів (особливо у весняний період), дисгармонічних змін біохімічних процесів в організмі, зокрема провокувати порушення жирнокислотного спектра.

Така ситуація зумовлює необхідність ретельного вивчення динаміки стану здоров'я дітей молодших класів, їх медико-біологічних та соціальних особливостей, дослідження дії основних факторів виникнення шкільної дезадаптації і, на основі аналізу отриманої об'єктивної інформації, розробки та впровадження комплексу ефективних профілактично-оздоровчих заходів.

Використання засобів на основі вітамінів і поліненасичених жирних кислот може поліпшити адаптацію до навчання у школі (М.С. Яцула, 2007).

Як показують результати досліджень останніх років, поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) є есенційним фактором харчування, задіяним у формуванні мембран клітин головного мозку, зорового аналізатора і біологічних мембран інших органів і тканин (В. Koletzko et al., 2001).

**Омега-3 ПНЖК – суттєво важливий нутрієнт, без якого неможлива підтримка нормальних фізіологічних процесів, – відіграють важливу роль у нейрогенезі, нейротрансмісії, нейропротекції, захисті від окислювального стресу, критичну для розвитку мозку та інтелекту, особливо у внутрішньоутробному періоді та ранньому дитячому віці (О.А. Громова та співавт., 2009; S.M. Innis, 2007).**

Нормальний вміст ПНЖК у дітей шкільного віку необхідний для підтримки діяльності нервової системи, когнітивних здібностей дітей. При порушенні вмісту ПНЖК можливі порушення сприйняття навчального матеріалу, що потім відіб'ється на якості його засвоєння. Тому сьогодні актуальним є визна-

чення у дітей, що розпочали навчання у середній школі, стану когнітивних функцій і жирнокислотного спектра (зручним неінвазивним методом – у слині), аналіз цих показників упродовж року та за необхідності – розробка методів корекції.

**Мета роботи:** оцінка когнітивних функцій та жирнокислотного спектра слини у дітей першого року навчання у школі та корекція виявлених порушень.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження було проведено за участю 30 школярів перших класів віком 6-7 років (16 хлопчиків і 14 дівчаток однієї зі шкіл Солом'янського району м. Києва) у поліклініці Солом'янського району та у Дитячій клінічній лікарні № 5 (для більш детального обстеження) в кінці навчального року (квітень-травень 2012 р.).

Під час спостереження всім дітям було проведено загальне клінічне обстеження, яке включало огляд, вимірювання артеріального тиску, проведення проби Руф'є; за необхідності призначали загальний аналіз крові. 5 дітей проходили поглиблене обстеження в лікарні із застосуванням загальноклінічних та біохімічних методів, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, ЕКГ, холтер-ЕКГ.

Для деталізації скарг проводили опитування батьків за анкетною, розробленою для виконання поставлених завдань. Анкета включала питання щодо самопочуття дітей на початку та в кінці обстеження: скарги на погіршення сну, підвищену втомлюваність, головний біль, слабкість, підвищену збудливість, плаксивість, дратівливість, погіршення пам'яті та уваги.

Дослідження когнітивних функцій проводили за допомогою таких методів (Альманах психологічних тестів, 1995):

- коректурна проба (тест Бурдона – дослідження стійкості, об'єму, концентрації та темпу уваги);
- метод Лур'є (дослідження короткострокової [пам'ять-1 і пам'ять-2] та довгострокової [пам'ять-3] слухової пам'яті);
- тест Кеттелла (CF 2A; визначення коефіцієнта інтелекту [IQ]).

Ступінь концентрації та стійкості уваги вивчали, проводячи коректурну пробу (тест Бурдона). Для тесту використовували бланки з рядами літер, у яких слід було викреслити (підкреслити) певну задану букву (5 спроб по 60 с). Оцінювали вказані вище параметри.

**Концентрацію уваги (К)** визначали за формулою:

$$K = c \times c / n$$

де  $c$  – кількість рядків;  $n$  – кількість помилок;  $K$  вважали зниженою при значенні  $< 88$ .

**Стійкість уваги (S)** оцінювали за швидкістю виконання, визначаючи за формулою:

$$S = 0,5 N - 2,8n / 300$$

де  $N$  – кількість знаків за 300 с;  $n$  – кількість помилок;  $S$  вважали зниженою при значеннях  $S < 1,4$ .

**Темп виконання (Т)** визначали за формулою:

$$T = N / t$$

де  $N$  – кількість знаків за 300 с,  $t$  – час;  $T$  вважали зниженим при показниках  $< 2,8$ .

**Об'єм уваги (V)** дорівнював значенню  $N$  (кількість знаків за 300 с) і вважався зменшеним при показниках  $V < 850$ .

**Довгострокову пам'ять** оцінювали за допомогою тесту заучування 10 слів за методикою А.Р. Лур'є. Кількість слів, що діти відтворювали 30 хв потому, характеризує довгострокову пам'ять; її вважають достатньою, якщо слів не менше 4-5.

**Інтелектуальні здібності** оцінювали за коефіцієнтом IQ (тест Р. Кеттелла) і вважали низькими при його значеннях  $< 90$ , середніми при 90-110 і високими при  $> 110$ .

**Жирнокислотний спектр ліпідів слини** визначали за методом газової хроматографії, принцип якого полягає в екстракції ліпідів, гідролізі та метилюванні ліпідних компонентів і визначенні спектра ЖК ліпідів. Слину збирали вранці натщесерце після полоскання ротової порожнини ізотонічним розчином. Газохроматографічний аналіз спектрів ЖК ліпідів здійснювали на газовому хроматографі серії «Цвет-500» в ізометричному режимі з полум'яно-іонізаційним детектором. У ліпідному комплексі слини було ідентифіковано шість найбільш «інформативних» ЖК:

- насичені: C16:0 (пальмітинова), C18:0 (стеаринова);
- мононенасичена: C18:1 (олеїнова);
- поліненасичені: C18:2 (лінолева), C18:3 (ліноленова), C20:4 (арахідонова).

Хроматографічні піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння їхніх характеристик із відповідними піками стандартної суміші ЖК.

Кількісну оцінку спектра ЖК ліпідів ротової порожнини проводили за методом нормування площ піків метильованих похідних ЖК та визначення часток (у відсотках) насичених (НЖК), ненасичених (ННЖК) та поліненасичених (ПНЖК) жирних кислот (О.В. Савичук, Т.С. Брюзгіна, 2003; И.В. Григорьев, А.А. Чиркин, 1998).

У 30 дітей були виявлені порушення когнітивних функцій різного ступеня; у 22 дітей – зміни ліпідного спектра слини. Останні становили групу пацієнтів, яким призначили вживання дієтичної добавки Смарт Омега для дітей (реєстраційне посвідчення МОЗ України № 05.03.02-03/37571 від 15.04.2011 до 04.04.2016) у вікових дозах протягом 30 діб, після чого проводили повторне анкетування батьків щодо скарг дітей, повторне дослідження когнітивних функцій і вмісту ПНЖК у слині.

Під час спостереження діти не страждали на гострі захворювання, а хронічні захворювання (дискінезія жовчовивідних шляхів, хронічний тонзиліт) були у стадії ремісії.

Кожна капсула Смарт Омега для дітей містить:

- 285,0 мг риб'ячого жиру (у складі якого 18% ейкозапентаєнової кислоти, 12% докозагексаєнової кислоти);
- 500 МО вітаміну А;
- 3,8 мг вітаміну С;
- 120 МО вітаміну D<sub>3</sub>.

## Результати та їх обговорення

Проведено детальне вивчення впливу терапії капсулами Смарт Омега для дітей на клінічну картину, когнітивні функції та жирнокислотний спектр слини пацієнтів.

За результатами детального аналізу анкет, заповнених батьками, та даних щодо самопочуття дітей на початку обстеження встановлено, що тільки 22,72% дітей не мали скарг на його погіршення.

Результати обстеження та порівняння з вихідним статусом клінічних симптомів та когнітивних функцій представлено в **таблицях 1 і 2**.

За даними **таблиці 1**, до лікування частіше виявлялися такі скарги: на головний біль – у 68,18% (15 дітей), погіршення сну – у 12 дітей (54,5%), дратливість – у 10 (45,45%), плаксивість – у 7 (31,8%). Інші симптоми траплялися рідше: слабкість – у 3 дітей (13,6%), швидка втомлюваність – у 7 (31,8%), зниження пам'яті – у 2 (9,09%). При повторному обстеженні показники самопочуття поліпшилися у 12 дітей (54,5%), тобто під впливом терапії комплексом ПНЖК і вітамінів скарги вегетативного та астенічного характеру значно зменшилися. Так, сон поліпшився у 5 дітей (22,72%), підвищена втомлюваність зникла у 4 (18,18%), головний біль – у 4 (18,18%), підвищена збудливість – у 3 (13,6%), плаксивість – у 5 (22,72%) обстежуваних. Спостерігалось поліпшення пам'яті у 1 дитини (4,54%), уваги – у 6 (27,27%).

Оцінку когнітивних функцій проведено в 22 дітей (див. **табл. 2**).

Таким чином, показники довгострокової пам'яті та показники уваги (стійкість концентрації, об'єм та темп виконання) після лікування поліпшилися, показники інтелекту залишилися сталими.

Оцінка ступеня вираженості показників довгострокової пам'яті та уваги дітей першого року навчання до та після лікування приведена у **таблиці 3**.

Як видно з **таблиці 3**, показники довгострокової пам'яті та уваги після лікування мали тенденцію до поліпшення; об'єм уваги та концентрація уваги поліпшилися статистично достовірно.

**Таблиця 1. Зміни клінічних симптомів під впливом лікування капсулами Смарт Омега для дітей**

Клінічні прояви	До лікування	Після лікування
	Абс. кільк. дітей (%)	
Погіршення сну	12 (54,5)	7 (31,8)
Підвищена втомлюваність	7 (31,8)	3 (13,6)
Головні болі	15 (71,43)	10 (45,45)
Слабкість	3 (13,6)	1 (4,54)
Підвищена збудливість	8 (36,36)	5 (22,72)
Плаксивість	7 (31,8)	2 (9,09)
Дратливість	10 (45,45)	6 (27,27)
Погіршення пам'яті	2 (9,09)	1 (4,54)
Погіршення уваги	8 (36,36)	2 (9,09)

**Таблиця 2. Кількість дітей, у яких параметри когнітивних функцій були нижче вікової норми, до та після лікування капсулами Смарт Омега для дітей**

Когнітивна функція (недостатній рівень)	До лікування	Після лікування
	Абс. кільк. дітей (%)	
Довгострокова пам'ять (тест 10 слів)	2 (9,09)	1 (4,54)
Тест Бурдона		
S (стійкість уваги)	3 (13,6)	2 (9,09)
V (об'єм уваги)	2 (9,09)	1 (4,54)
K (концентрація уваги)	15 (68,18)	10 (45,45)
T (темپ виконання)	3 (13,6)	2 (9,09)

**Таблиця 3. Результати оцінювання когнітивних функцій у дітей під впливом лікування капсулами Смарт Омега для дітей (M ± m, умовні одиниці)**

Досліджувана функція	До лікування	Після лікування
Пам'ять довгострокова (кількість запам'ятованих слів)	5,41 ± 0,28	6,04 ± 0,25
Тест Бурдона		
S (стійкість уваги)	1,48 ± 0,04	1,57 ± 0,045
V (об'єм уваги)	856,59 ± 2,07	886,13 ± 9,55*
K (концентрація уваги)	58,95 ± 5,11	71,22 ± 5,92*
T (темپ виконання)	2,93 ± 0,04	2,98 ± 0,035

Примітка: \*  $p < 0,05$ .

Результати оцінки жирнокислотного спектра слини на початку обстеження та після лікування наведено в **таблиці 4**.

Таким чином, як видно з **таблиці 4**, у ліпідному спектрі слини до призначення лікування спостерігався дисбаланс показників, зокрема знижений вміст ПНЖК, було порушене співвідношення насичених та ненасичених ЖК, що є прямим показанням до застосування добавок на основі поліненасичених ЖК, зокрема капсул Смарт Омега для дітей у вікових дозах.

Після терапії вміст ненасичених ЖК достовірно збільшився, співвідношення вмісту насичених та ненасичених ЖК наблизилося до вікової норми, також зросли показники вмісту окремих ненасичених жирних кислот (ліноленової та лінолевої), зокрема показник вмісту ліноленової кислоти підвищився більше ніж удвічі під впливом терапії, наблизившись до норми; знизилася показники вмісту насичених ЖК, таких як пальмітинова і стеаринова.

## Висновки

1. У дітей першого року навчання у середній школі в кінці навчального року часто спостерігаються скарги астенічного характеру (порушення

**Таблиця 4. Вміст жирних кислот у слині дітей до та після лікування капсулами Смарт Омега для дітей ( $M \pm m$ , %)**

Складова ліпідного спектра, %	Вміст на момент початкового обстеження	Вміст після лікування	Норма
C14:0	9,85 ± 0,85	9,87 ± 0,7	1,4 ± 0,3
C15:0	2,65 ± 0,615	3,09 ± 0,53	-
C16:0	28,82 ± 1,18	26,07 ± 1,16	34,0 ± 1,4
C17:0	2,29 ± 0,22	2,39 ± 0,12	-
C18:0	14,65 ± 0,7	13,55 ± 0,76	12,7 ± 0,4
C18:1	19,5 ± 1,75	19,38 ± 1,11	25,4 ± 0,7
C18:2	11,5 ± 0,7	12,38 ± 1,37	17,9 ± 1
C18:3	1,74 ± 0,19	3,42 ± 1,85	5 ± 0,6
C20:4	8,99 ± 1,03	9,81 ± 0,57	3,8 ± 0,4
Усього насичених ЖК	58,25 ± 1,58	54,98 ± 1,7	47,9 ± 1,2*
Усього ненасичених ЖК	41,75 ± 1,58	45,01 ± 1,7**	52,1 ± 1,2*
Усього ПНЖК	22,24 ± 1,5	25,61 ± 1,87	26,7 ± 1,0*

Примітка: \* $p < 0,05$ , різниця достовірна між показниками до терапії та показниками норми;  
\*\* $p < 0,05$ , різниця достовірна між показниками до терапії та показниками після терапії.

пам'яті, сну, уваги, слабкість, підвищена втомлюваність і т. д.), порушення когнітивних функцій.

2. При обстеженні ліпідного спектра слини спостерігався дисбаланс його складових, зокрема рівень ПНЖК був достовірно знижений.

3. Вживання капсул Смарт Омега для дітей у вікових дозах протягом місяця сприяло зниженню частоти скарг, поліпшенню окремих показників когнітивних функцій, підвищенню вмісту ПНЖК у слині. Отже, капсули Смарт Омега для дітей можуть бути рекомендовані з лікувально-профілактичною метою.

#### Література

1. Альманах психологических тестов / Под ред. С.А. Римский, Р.Р. Римский. – М.: КСП, 1995. – 240 с.
2. Григорьев И.В., Чиркин А.А. Роль биохимического исследования слюны в диагностике заболеваний // Клинич. лаб. диагностика. – 1998. – № 6. – С. 18-20.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сухих Г.Т., Баранов А.А., Прилепская В.Н., Тетруашвили Н.К., Уварова Е.В. Роли различных форм омега-3 ПНЖК в акушерстве и неонатологии. Публикация в рамках реализации национального проекта «Здоровье». – М., 2009. – 64 с.

4. Максименко С., Максименко К., Главник О. Адаптация дитини до школи – К.: Мікрос-СВС, 2003. – 110 с.

5. Макарова В.И., Дегтева Г.Н., Афанасенкова Н.В. и др. Подходы к сохранению здоровья детей в условиях интенсификации образовательного процесса // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 3. – С. 60-62.

6. Савичук О.В., Брюзгіна Т.С. Стан ліпідного метаболізму у ротовій порожнині при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті у дітей // Доповіді НАН України. – 2003. – № 5. – С. 183-185.

7. Яцула М.С. Особливості адаптації до шкільного навчання у дітей перших класів // Матеріали науково-практичної конференції «Медико-соціальні проблеми дитячого віку» – Тернопіль, 12-13 квітня 2007 р. – с. 156-157.

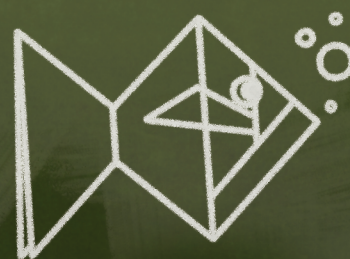
8. Яцула М.С., Няньковський С.Л. Синдром шкільної дезадаптації: актуальність проблеми у першокласників // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 1. – С. 17-19.

9. Koletzko B., Agostoni C., Carlsson S. et al. Long chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) and perinatal development // Acta. Paediatr. Scand. – 2001. – № 90. – P. 460-465.

10. Innis S.M. Dietary (n-3) fatty acids and brain development // J. Nutr. – 2007. – Apr; 137 (4). – P. 855-9.

i

Розумниками  
не народжуються –  
ними стають!



# Смарт Омега® для дітей –

це комплекс омега-3 ПНЖК та вітамінів А, С, D<sub>3</sub> для покращення інтелектуальних здібностей дитини



Національна Академія Медичних наук України  
 Міністерство охорони здоров'я України  
 Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України  
 Український науково-дослідний інститут соціальної та судової психіатрії та наркології МОЗ України  
 Наукове товариство психоаналітиків  
 Український філіал Всесвітньої асоціації ментального здоров'я немовлят

**Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена актуальним питанням перинатальної психології, психіатрії, психотерапії та психосоматики:  
 «Новітні технології корекції психоемоційних порушень у жінок та дітей у перинатальному і постнатальному періодах життя»**

**30-31 травня 2013 року  
 м. Київ**

**Шановні колеги!**

До участі у конференції запрошуються наукові співробітники та лікарі, які працюють у галузі медичної психології, перинатальної психології, психіатрії, дитячої психіатрії, психотерапії, дитячої психосоматики, перинатології, педіатрії, сімейної медицини, реабілітології, соціальної роботи, організації охорони здоров'я.

**Питання, які будуть обговорюватися на конференції:**

1. Сучасні теоретичні та методичні питання медико-психологічної допомоги при психоемоційних порушеннях у жінок і дітей у перинатальному та постнатальному періоді.
  2. Сучасні підходи діагностики психоемоційних порушень у жінок в перинатальному та постнатальному періоді.
  3. Діагностика, лікування та психотерапія післяпологової депресії.
  4. Сучасні підходи психотерапевтичного втручання у діаді мати-дитина та родина-дитина при психоемоційних порушеннях у жінок у перинатальному та постнатальному періоді.
  5. Сучасні підходи щодо охорони психічного здоров'я плода і новонародженого.
  6. Питання ранньої діагностики психоемоційних та психосоматичних розладів у дітей в постнатальному періоді з застосуванням сучасної міжнародної діагностичної класифікації психосоматичних і психічних розладів та порушень раннього розвитку у дітей – DC: 0-3R.
  7. Стратегії психологічного супроводу сімей новонароджених та дітей раннього віку, що народилися передчасно.
  8. Актуальні питання інтеграції медичної психології та психотерапії у акушерство, перинатологію та педіатрію.
  9. Теоретичні, методичні та організаційні питання перинатальної психології, психосоматики, психіатрії та психотерапії та забезпечення оптимальних умов щодо нормального психосоціального розвитку та охорони психічного здоров'я дітей.
  10. Комплексні критерії оцінки і моніторингу психічного здоров'я жінок, що планують вагітність, жінок під час вагітності та жінок у перинатальному та постнатальному періоді.
  11. Перинатальна материнська та батьківська прихильність, формування, порушення, діагностика та корекція.
  12. Перспективи наукових досліджень у галузі психічного розвитку та психічних порушень з моменту запліднення до 3 років життя дитини за принципами доказової медицини.
  13. Питання реорганізації фахової освіти з перинатальної психології, психіатрії, психосоматики та психотерапії для сімейних лікарів, акушерів-гінекологів, педіатрів, дитячих психіатрів, дитячих неврологів, медичних психологів, середнього медичного персоналу та соціальних працівників, а також науковців, які працюють у цих галузях вітчизняної науки.
  14. Сучасні підходи щодо профілактики психоемоційних та психосоматичних порушень у жінок під час вагітності та після пологів.
  15. Стратегії психологічного супроводу та психотерапії вагітності і пологів при психосоматичних, невротичних, депресивних та тривожних захворюваннях у вагітних.
- Структура конференції, наукова програма: доповіді на пленарних засіданнях, дискусії за «круглим столом», сателітні семінари та стендові доповіді.

**Місце проведення конференції:** вул. П. Майбороди, 8, ДУ «ІПАГ НАМН України», великий конференц-зал.

**Голова програмного комітету конференції:**

головний науковий співробітник Центру психосоматики та психотерапії ДУ «ІПАГ НАМУ»,  
 доктор медичних наук **Пушкарьова Тетяна Миколаївна**  
 E-mail: tnp5577@gmail.com,  
 служб. тел.: +380(44) 483-91-41,  
 моб. тел.: +380 (67) 281-48-34.

## Опыт применения препарата Кратал для детей у пациентов с нейроциркуляторной и вегето-сосудистой формами вегетативной дисфункции по результатам клинического исследования в 4 сообщениях (Сообщение 3)

Л.В. Квашнина, д.м.н., профессор, руководитель отделения,  
Т.Б. Игнатова, к.м.н.,

Ю.П. Родионов, Ю.А. Маковкина, Е.В. Скобенко,  
отделение медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний  
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ», г. Киев

Как указывалось в предыдущих сообщениях 1 и 2 («Дитячий лікар», 2013 г., №1 и 2), выраженная полисимптомность вегетативной дисфункции в детском возрасте обусловлена особенностями регуляции внутренних органов у детей. В то же время в структуре вегетативных нарушений одно из ведущих мест занимают церебральные симптомы как следствие нарушения мозгового кровообращения, что, по данным разных авторов, встречается в 60,0-97,0% случаев [1-3, 5, 6].

**Цель** исследования – изучить влияние препарата Кратал для детей на состояние церебральной гемодинамики у пациентов школьного возраста с нейроциркуляторной и вегето-сосудистой формами вегетативной дисфункции (согласно рабочей классификации В.Г. Майданника и соавт., 1998, 2000 гг.)

### Материал и методы исследования

В исследование были включены дети школьного возраста обоих полов в возрасте 6-18 лет, распределенные на две группы. В свою очередь, каждую группу в зависимости от возраста делили на две подгруппы – А (пациенты 6-11 лет) и Б (пациенты 12-18 лет). Дети I группы получали базисную терапию (см. предыдущие сообщения) и препарат Кратал для детей в возрастной дозировке. Дети II группы получали только базисную терапию. Лечение проводилось в течение 1 месяца с последующим клиническим наблюдением еще один месяц.

Исследование мозгового кровообращения проводилось методом реоэнцефалографии (РЭГ), неизвазивность которого позволяет осуществлять и контроль терапии. Для оценки мозгового кровообращения использовали аппарат «CARDIO», позволяющий изучать кровотоки в артериальном и венозном бассейнах по качественным и количественным показателям [1, 7].

Оценку данных проводили путем статистического анализа в электронных таблицах Microsoft Excel и с применением пакета прикладных программ SPSS 13.1.

При анализе применялись методы описательной статистики, графические методы, методы интервального оценивания, методы двухфакторного дисперсионного анализа с последующим применением анализа контрастов. Для оценки значимости различий двух групп применялся критерий Манна – Уитни или критерий Стьюдента для независимых выборок, а для связанных выборок и сравнения значений показателей до и после лечения – критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Оценка церебрального кровообращения проводилась при постановке диагноза вегетативной дисфункции и в динамике: через 2 недели после начала лечения препаратом Кратал для детей, через 1 месяц и через 2 месяца от начала лечения (последний месяц – период наблюдения).

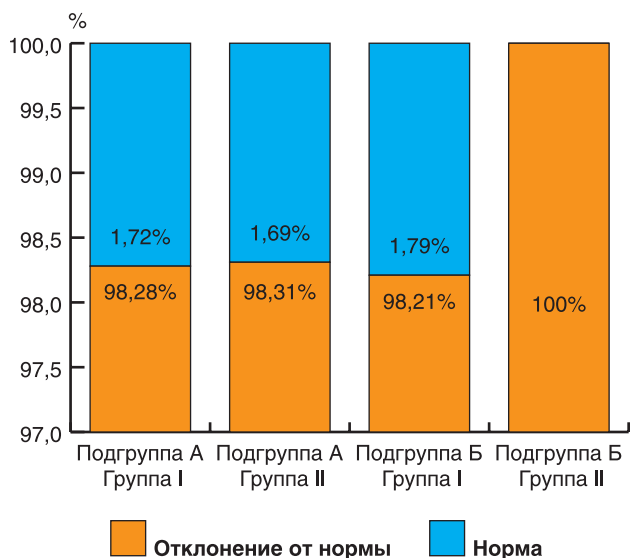
### Результаты исследований и их обсуждение

Практически у всех обследованных детей на основе данных РЭГ выявлены изменения мозгового кровообращения в каротидном бассейне (**рис. 1**).

У обследованных детей, независимо от возраста и пола, определены 4 типа реоэнцефалографической кривой:

- гипертонический (47,17% детей);
- нормальный (15,62% детей);
- гипотонический (20,41% детей);
- дистонический тип (16,80% детей).

В обеих подгруппах (**табл. 1**) преобладали дети с умеренной асимметрией пульсового кровенаполнения, у меньшего количества наблюдалась значительная асимметрия. При оценке объемного кровотока выявлено преобладание нормального объемного кровотока в обеих группах. Сравнение состояния пульсового кровенаполнения у наблюдаемых детей показало, что в подгруппе А I группы было примерно одинаковое количество детей с гиперволемией (28,82%) и гиповолемией (20,35%). В то же время во II группе подгруппы А гиперволемия регистрировалась у больше-



**Рисунок 1. Распределение детей в подгруппах А и Б в зависимости от нарушения церебрального кровотока**

го количества детей (34,62%), а гиповолемия – у меньшего (14,46%). В подгруппе Б показатели объема кровотока несколько отличались: так, у 15,18% детей I группы отмечалась гиперволемиа, а гиповолемия – только у 6,39% детей; во II группе у 26,27% детей отмечалась гиповолемия, у 17,80% детей – гиперволемиа. При оценке периферического сопротивления в обеих подгруппах выявлено преобладание детей с повышением тонуса мелких сосудов (подгруппа А: 63,56% в I группе и 60,34% во II группе; подгруппа Б: 77,69% в I группе и 84,75%

**Таблица 1. Состояние церебральной гемодинамики по данным реоэнцефалографии у детей подгрупп А и Б (%)**

Показатели	Подгруппа А		Подгруппа Б	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
<b>Асимметрия кровенаполнения</b>				
Умеренная	35,1	36,4	41,4	39,6
Значительная	10,0	11,5	13,5	12,3
<b>Объемный кровоток</b>				
Нормальный	50,83	50,92	46,43	55,93
Гиповолемия	20,35	14,46	3,39	26,27
Гиперволемиа	28,82	34,62	15,18	17,80
<b>Состояние периферического сопротивления и тонуса мелких сосудов</b>				
Нормальный	20,34	30,17	14,28	10,17
Ангиодилатация	16,10	9,49	8,03	5,08
Гипертонус	63,56	60,34	77,69	84,75
<b>Состояние венозного оттока</b>				
Нормальный	47,95	45,50	25,27	29,23
По дефицитному типу	43,57	49,57	49,10	38,55
Затруднен	8,48	4,93	25,63	33,89

во II группе). Нормальное периферическое сопротивление в подгруппе А регистрировали у 20,34% детей I группы и у 30,17% детей II группы. В подгруппе Б нормальная микроциркуляция выявлена у 14,28% детей I группы и у 10,17% детей II группы. Ангиодилатация мелких сосудов в подгруппе А отмечалась у 16,10% детей I группы и только у 9,49% детей II группы. В подгруппе Б ангиодилатация мелких сосудов отмечалась у небольшого количества детей (у 8,03% детей I группы и у 5,08% детей II группы). Состояние венозного кровотока имело свои особенности в подгруппах. В подгруппе А примерно одинаковое количество детей не имели нарушений венозного оттока (47,95% детей I группы и 45,50% детей II группы). Нарушения венозного оттока по дефицитному типу отмечались в подгруппе А у 43,57% детей I группы и у 49,57% детей II группы, что свидетельствовало о снижении тонуса сосудов венозного русла и повышении тонуса артериол. Затруднение венозного оттока выявлено в той же подгруппе только у 8,48% детей I группы и у 4,93% детей II группы. В подгруппе Б нарушения венозного оттока имели свои особенности: в обеих группах преобладало количество детей с венозным оттоком по дефицитному типу и повышением периферического сопротивления (49,10% в I и 38,55% во II). Примерно у одинакового количества детей были затруднения венозного оттока (у 25,63% детей I группы и у 33,89% детей II группы). Нормальный венозный отток регистрировали у 25,27% детей I группы и у 29,23% детей II группы.

Для каждого типа результатов РЭГ у обследованных детей были характерны свои особенности. Так, при *нормальном* типе большинство детей имели признаки гиперволемии (54,6%) при нормальном тонусе сосудов. На результатах РЭГ это выражалось повышением амплитуды систолической волны с быстрой и крутой анакротой. При этом сохранялась закругленная вершина, полая катакрота, дикротический зубец, расположенный на 2/3 катакроды. Для *гипертонического* типа кривой характерным было повышение тонуса сосудов, которое на реограмме проявлялось увеличением значения периода быстрого и медленного наполнения, затруднением венозного оттока, о чем свидетельствовало повышение диастолического индекса. При качественной оценке кривой данного типа наблюдалась быстрая анакрота, платообразная вершина, слабо выраженный и поднятый к вершине дикротический зубец. При *гипотоническом* типе реограммы у детей чаще наблюдались признаки гиперволемии и снижения диастолического и дикротического индексов, то есть нарушения венозного оттока по дефицитному типу и снижение тонуса сосудов. Качественно гипотоническая кривая характеризовалась крутой анакротой с заостренной вершиной, хорошо выраженной инцизурой и дикротическим индексом, который располагался ближе к основанию РЭГ-волн. Особенности рео-



Таблиця 2. Динаміка показателів реоенцефалографії в процесі лікування препаратом Кратал для дітей

Показатели	Подгруппа А				Подгруппа Б			
	Группа I		Группа II		Группа I		Группа II	
	Визит 1	Визит 4	Визит 1	Визит 4	Визит 1	Визит 4	Визит 1	Визит 4
Амплитуда систолической волны, Ом								
Слева	0,207 ± 0,005	0,180 ± 0,003*	0,195 ± 0,004	0,197 ± 0,005	0,157 ± 0,004	0,147 ± 0,003*	0,151 ± 0,004	0,146 ± 0,003
Справа	0,210 ± 0,008	0,199 ± 0,003	0,191 ± 0,004	0,202 ± 0,007	0,146 ± 0,005	0,150 ± 0,003	0,149 ± 0,004	0,141 ± 0,003
Дикротический индекс, %								
Слева	46,51 ± 1,40	49,95 ± 1,38*	43,58 ± 2,08	41,85 ± 1,95	48,48 ± 2,13	54,04 ± 1,50*	58,23 ± 2,23	54,38 ± 2,08
Справа	46,91 ± 2,34	51,27 ± 2,43	46,57 ± 2,01	44,74 ± 1,91	46,92 ± 2,34	55,29 ± 1,48*	50,94 ± 2,08	50,58 ± 2,38
Диастолический индекс, %								
Слева	52,72 ± 1,03	55,81 ± 1,09*	50,44 ± 1,89	48,33 ± 1,93	54,98 ± 2,19	59,96 ± 1,50*	63,48 ± 2,06	60,20 ± 2,17
Справа	52,88 ± 1,27	58,80 ± 1,30*	52,27 ± 1,83	50,99 ± 1,86	53,36 ± 2,22	61,56 ± 1,44*	59,10 ± 2,19	56,80 ± 2,40
Период быстрого наполнения, с								
Слева	0,049 ± 0,008	0,048 ± 0,005	0,051 ± 0,002	0,049 ± 0,009	0,053 ± 0,001	0,043 ± 0,001*	0,054 ± 0,001	0,054 ± 0,001
Справа	0,048 ± 0,008	0,049 ± 0,006	0,049 ± 0,008	0,049 ± 0,009	0,055 ± 0,001	0,044 ± 0,001*	0,054 ± 0,001	0,056 ± 0,002
Период медленного наполнения, с								
Слева	0,063 ± 0,003	0,058 ± 0,002	0,060 ± 0,002	0,062 ± 0,003	0,074 ± 0,005	0,071 ± 0,004	0,079 ± 0,003	0,081 ± 0,004
Справа	0,061 ± 0,003	0,059 ± 0,002	0,065 ± 0,003	0,067 ± 0,003	0,075 ± 0,004	0,054 ± 0,004*	0,077 ± 0,003	0,074 ± 0,003

\* різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з показателями на візиті 1.

грамми при *дистоническом* типе были умеренная асимметрия кровенаполнения и нарушения регионального кровотока, при этом отмечали колебания дикротического зубца выше или ниже 2/3 катакроды и чаще наблюдали тенденцию к гипертонусу сосудов.

Эффективность препарата оценивали по показателям реограммы в динамике:

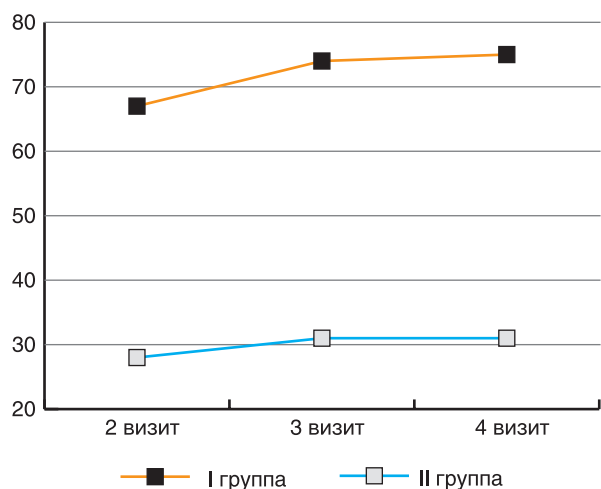
- на визите 2 (через 2 недели от начала лечения);
- на визите 3 (через 1 месяц от начала лечения);
- на визите 4 (через 2 месяца от начала лечения).

Установлено, что у большинства детей I группы (рис. 2) показатели РЭГ улучшились уже ко визиту 2 (у 66,1% детей обеих подгрупп); улучшение было более выраженным к визиту 3 (у 74,58% детей подгруппы А и у 74,38% детей подгруппы Б). Во II группе к визиту 2 улучшение было выявлено только у 27,59% детей подгруппы А и у 27,12% детей подгруппы Б; к визиту 3 – у 31,03% детей обеих подгрупп.

Показатели реоэнцефалографии в начале и в конце исследования приведены в **таблице 2**.

**Лечебные свойства** препарата Кратал для детей обусловлены его биологически активными составляющими. Одна из таких составляющих – *таурин* – оказывает важное нейропротекторное действие, которое в наших исследованиях проявлялось улучшением мозгового кровообращения, когнитивных функций центральной нервной системы, устранением невротической симптоматики. На реограмме это характеризовалось изменением амплитуды систолической волны. Этот показатель достоверно изменялся у детей, принимавших исследуемый препарат, в сравнении с детьми, получавшими только базисную терапию. Улучшение регистрировалось к визиту 3 и сохранялось до визита 4.

Динамика показателей дикротического индекса засвидетельствовала достоверное улучшение периферического кровообращения и нормализацию тонуса мелких сосудов в обеих подгруппах I группы, что объясняется наличием в составе препарата Кратал для детей кроме таурина еще и *боярышника*. Физиологически активные вещества, содержащиеся в боярышнике (биофлавоноиды, тритерпеновые кислоты), улучшают мозговое крово-



**Рисунок 2. Количество детей с позитивной динамикой показателей реограммы (%)**

обращение, расширяют периферические сосуды, а ацетилхолин, фитостерины и дубильные вещества успокаивают нервную систему, способствуют нормальному сну, оказывают благоприятное действие на общее состояние.

Кратал для детей оказал положительное влияние на тонус сосудов, что отразилось на показателях быстрого и медленного наполнения и подтверждено результатами детей подгруппы Б I группы. Такая эффективность препарата обусловлена тем, что в его состав входит *пустырник*, содержащий флавоноиды и иридоиды, которые оказывают спазмолитическое, седативное и гипотензивное действие, а леонурин *пустырника* понижает тонус мышц сосудов за счет ингибирования тока  $Ca^{2+}$  внутрь клетки и высвобождения внутриклеточного  $Ca^{2+}$ .

При анализе состояния венозного русла установлено достоверное изменение показателей диастолического индекса у детей обеих подгрупп, принимавших в комплексном лечении препарат Кратал для детей, что свидетельствует о нормализации тонуса вен, артериол и об улучшении венозного кровообращения.

Оценка показателей реограммы у детей, принимавших только базисную терапию, показала лишь незначительные улучшения показателей в динамике к визиту 3.

Таким образом, препарат Кратал для детей в комплексном лечении детей с вегетативной дисфункцией оказывает нормализующее действие на со-

стояние церебральной гемодинамики, о чем свидетельствует увеличение количества детей с нормальным типом реограммы (74,58% детей в возрасте 6-11 лет и 67,86% детей в возрасте 12-18 лет). Прием препарата Кратал для детей при вегето-сосудистой дистонии приводит к нормализации показателей диастолического и диастолического индексов, что свидетельствует об улучшении периферической микроциркуляции и венозного оттока в каротидном бассейне, а также об улучшении тонуса сосудов артериального и венозного русла с нормализацией показателей периода быстрого и медленного наполнения и амплитуды систолической волны. Позитивные изменения сохранялись на протяжении 2-го месяца наблюдения в обеих группах, но были более выражены в I группе. Побочных реакций на прием препарата Кратал для детей мы не наблюдали ни в одной из групп.

В следующем сообщении будут представлены данные о результатах динамики суточного состояния артериального давления, частоты сердечных сокращений и данных ЭКГ при лечении препаратом Кратал для детей.

#### Литература

1. Бурлай В.Г. Реография в діагностиці вегетативних дисфункцій у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 6. – С. 38-40.
2. Бурак В.Н., Махмутов Р.Ф. Особенности сосудистого тонуса у детей с артериальной гипотензией // Современная педиатрия. – 2011. – № 1 (35). – С. 89-91.
3. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Мед. Информ. агентство, 2000. – 752 с.
4. Горчакова Н.А. Кратал – новый препарат отечественного производства с кардиопротекторным действием // Ежедневник Аптека. – 2001. – № 293.
5. Майданник В.Г. Вегетативні дисфункції у дітей (патогенетичні механізми та клінічні форми) // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1998. – № 4. – С. 5-11.
6. Курочкин А.А., Аникин В.В., Виноградов А.Ф., Кушнир С.М. Нейроциркуляторная дистония у детей и подростков // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 6. – С. 31-34.
7. Ронкин М.А., Иванов Л.Б. Реография в клинической практике – М.: МБП, 1997. – 403 с.

Статья впервые опубликована в журнале «Перинатология и педиатрия» (2013, № 1(53))


Ⓟ


# ВНИМАНИЕ!

НОВИНКА  
НА РЫНКЕ

## Кратал для детей

при:

 вегетососудистых  
и нейроциркуляторных  
расстройств

 повышенной  
утомляемости

детям с **6 лет**



**Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.**

**КРАТАЛ ДЛЯ ДЕТЕЙ.** Р. с. № UA/12660/01/01. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Различные комбинированные кардиологические препараты. **Код АТС.** С01Е Х. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит боярышника плодов экстракта густого в пересчете на сухое вещество – 21,5 мг; пустырника экстракта густого в пересчете на сухое вещество – 43,5 мг; таурина в пересчете на сухое вещество – 433,5 мг. **Показания.** При вегетативных расстройствах (нейроциркуляторных и вегетососудистых, таких как повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, нарушение сна, головная боль, головокружение). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Выраженные брадикардия и артериальная гипотензия. **Побочные эффекты.** Возможны проявления повышенной чувствительности, аллергические реакции, диспептические явления и др. Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 2 блистера в пачке; по 90 таблеток в контейнере и пачке. **Категория отпуска.** Без рецепта. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению на сайте производителя.

 **БХФЗ**  
www.bhfz.com.ua

(044) 205-41-23 (консультація)  
(044) 406-03-08 (аптека)

# Ведення дітей і підлітків із цукровим діабетом 2 типу

## Частина I. Вперше виявлений цукровий діабет 2 типу

Рекомендації Американської академії педіатрів<sup>1</sup> (2013 р.)

### Термінологія

**Підліток** – особа, яка знаходиться на тому чи іншому етапі дозрівання; загалом вважається, що підліток – це особа віком 12-18 років.

**Цукровий діабет 2 типу у дитини** має такі ознаки:

- дитина має надмірну вагу або ожиріння;
- сімейний анамнез значно обтяжений щодо цукрового діабету (ЦД) 2 типу;
- на момент встановлення діагнозу залишкова секреція інсуліну є збереженою (на що вказують нормальні або підвищені показники концентрації інсуліну і С-пептиду);
- захворювання розвивається безсимптомно;
- є ознаки інсулінорезистентності (зокрема, клінічні прояви синдрому полікістозних яєчників або акантакератодермії);
- відсутність даних про автоімунну природу захворювання (негативні результати тесту на аутоантитіла, які зазвичай асоційовані з ЦД 1 типу).

Згідно з настановами Американської асоціації з вивчення діабету, діагностичним критерієм **діабету** є один з наведених:

1. Концентрація глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 6,5\%$  (тест має бути виконаний у сертифікованій лабораторії);

2. Концентрація глюкози в плазмі крові натще  $126$  мг/дл ( $7,0$  ммоль/л). «Натще» визначається як відсутність прийому калорій протягом як мінімум останніх 8 год;

3. Концентрація глюкози в плазмі крові  $\geq 200$  мг/дл ( $11,1$  ммоль/л) через 2 год після навантаження глюкозою при проведенні перорального тесту на толерантність до глюкози. Тест повинен проводитися відповідно до рекомендацій ВООЗ, згідно з якими як навантаження використовують  $75$  г сухої глюкози, розчиненої у воді;

4. Концентрація глюкози в плазмі крові, вимірної незалежно від прийому їжі,  $\geq 200$  мг/дл ( $11,1$  ммоль/л) та симптоми гіперглікемії.

(Якщо про наявність гіперглікемії неможливо стверджувати однозначно, результати в п. 1-3 повинні бути підтверджені повторними аналізами).

**Цукровий діабет типу 1** – діабет, який виникає внаслідок автоімунного пошкодження  $\beta$ -клітин, що призводить до абсолютної (повної або майже повної) недостатності інсуліну і потреби інсулінових ін'єкцій.

**Цукровий діабет типу 2.** Автори рекомендацій визнають, що у дітей і підлітків не завжди можна чітко провести диференціацію між ЦД 1 типу і ЦД 2 типу, і тому важливу роль відіграє індивідуальна клінічна оцінка. Зазвичай діагноз ЦД 2 типу встановлюють за наявності гіперглікемії, вторинної щодо інсулінорезистентності, що супроводжується пошкодженням  $\beta$ -клітин, внаслідок чого секреція інсуліну є неадекватною для того, щоб компенсувати ступінь інсулінорезистентності.

Вимірювання концентрації **глюкози в крові натще** – визначення рівня глюкози в крові, яка взята перед першим вживанням їжі цієї доби, але не раніше ніж через 8 год після останнього прийому їжі.

**Предіабет** визначають за одним із таких показників: концентрація глюкози в крові натще  $\geq 100-125$  мг/дл; концентрація глюкози в плазмі крові через 2 год після навантаження глюкозою при проведенні перорального тесту на толерантність до глюкози  $\geq 126$  мг/дл, але  $< 200$  мг/дл; концентрація  $HbA_{1c}$   $5,7-6,4\%$ .

**Помірна гіперглікемія** – концентрація глюкози в крові в межах  $180-250$  мг/дл.

**Тяжка гіперглікемія** – концентрація глюкози в крові  $> 250$  мг/дл.

**Токсичність глюкози** – ефект, який виникає під впливом високих доз глюкози й спричинює інсулінорезистентність і порушення секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами.

**Мікроальбумінурія** – відношення альбумін/креатинін  $\geq 30$  мг/г, але  $< 300$  мг/г.

**Діабетичний кетоацидоз** – ацидоз, який виникає внаслідок абсолютної або відносної недостатності інсуліну та спричинює ліполіз і утворення  $\beta$ -гідроксибутиратів. До симптомів належать нудота, блювання, зневоднення, дихання Куссмауля та порушений психічний статус.

**Ожиріння** – ІМТ  $> 95$  процентилю для відповідного віку і статі.

**Надмірна маса тіла** – ІМТ в межах  $85-94$  процентилю для відповідного віку і статі.

**Фізичні навантаження від помірних до енергійних** – навантаження, які супроводжуються важким диханням, потінням та збільшенням частоти серцевих скорочень. Найпростішим способом визначити інтенсивність вправ для пацієнтів є «тест розмови»:

<sup>1</sup>AAP – American Academy of Pediatrics.

під час помірної фізичної активності людина може говорити, але не співати; під час енергійних навантажень людина не може говорити без зупинки, щоб зробити вдих.

**Інтеркурентні захворювання** — захворювання, які супроводжуються лихоманкою та пов'язаними з нею симптомами і є настільки серйозними, щоб пацієнт лишився вдома (не пішов до школи) і/або звернувся за медичною допомогою.

Під **супутньою патологією** автори мали на увазі серцево-судинні захворювання, артеріальну гіпертензію, дисліпідемію і гіперхолестеролемію, атеросклероз, периферичну нейропатію, ретинопатію і нефропатію (мікрovasкулярні і макроваскулярні ускладнення). Ожиріння вважали предіабетним станом і тому не включили до цього переліку.

**Інтенсифікація** — частіший моніторинг рівня глюкози в крові та відповідні корекція дози чи підбір препарату для досягнення нормоглікемії.

**Тіазолідиніони** — пероральні цукрознижувальні препарати, які діють принаймні частково через стимуляцію рецепторів, які активують проліферацію пероксисом, типу  $\gamma$ .

**Клініцист** — медичний працівник, який здійснює діяльність в межах своєї практики; це поняття охоплює лікарів-практиків (також і терапевтів), дієтологів, психологів і медсестер.

Протягом останніх 30 років у країнах Північної Америки різко збільшилася частота ожиріння у дітей, що спричинило низку інших педіатричних проблем, зокрема ЦД 2 типу, який раніше зазвичай виникав у значно старшому віці. У США приблизно один із 3 нових випадків цукрового діабету у підлітків припадає на ЦД 2 типу; його діагностують переважно у осіб 10-19 років. Така тенденція спостерігається не тільки в США, а й багатьох інших країнах. Підраховано, що у світі до 2030 року 366 млн людей матимуть ЦД.

Швидке поширення ЦД 2 серед дитячого населення створює проблеми для багатьох лікарів, які виявляються невідповідними для лікування «дорослого» захворювання. У цих рекомендаціях висвітлено низку керівних положень для ведення дітей з ЦД 2 типу, які створені на результатах аналізу сучасної медичної літератури. Розроблений документ не подає єдиного можливого підходу до ведення дітей з ЦД 2 типу, а призначений для допомоги лікарю в прийнятті рішення. Рекомендації розраховані на ведення дітей і підлітків віком 10-18 років, які відповідають діагностичним критеріям ЦД, і не охоплюють питання терапії пацієнтів із порушеною глікемією натще (100-125 мг/дл), порушеною толерантністю до глюкози (концентрація глюкози через 2 год після навантаження нею при проведенні перорального тесту на толерантність до глюкози — 140-200 мг/дл), ізольованою інсулінорезистентністю або вагітністю на тлі ЦД.

Слід наголосити, що перед призначенням будь-якого лікувального підходу необхідно обговорити проблему зі сім'єю пацієнта, оцінити, яким мето-

дам віддає перевагу хворий та його родина. Це все необхідно врахувати при прийнятті рішення щодо терапії, оскільки залучення сім'ї сприятиме кращій прихильності дитини до лікування: як до підходів, спрямованих на зміну способу життя, так і до медикаментозної терапії. При наданні будь-яких рекомендацій щодо зміни способу життя слід ставити реальні цілі та враховувати поведінкові звички родини, її культурні традиції та погляди на здоров'я. Спілкуючись з членами родини пацієнта, необхідно підвищувати рівень їхніх знань про хворобу.

Кожна з наведених рекомендацій має певний рівень «сили» залежно від якості доказових даних, на основі яких вона була створена:

- **Сильна рекомендація** означає, що очікувана користь чітко переважає можливу шкоду від втручання (або навпаки), а якість доказових даних є відмінною. У деяких випадках сильна рекомендація може бути створена, якщо високоякісні докази неможливо отримати, проте користь значно переважає ризики. Клініцисти мають дотримуватися сильної рекомендації, поки не з'являться чіткі та переконливі докази на користь альтернативного підходу;
- **Рекомендація** означає, що очікувана користь переважає можливу шкоду від втручання, проте якість доказових даних не є досконалою. Знову ж таки, у деяких випадках сильна рекомендація може бути створена, якщо високоякісні докази неможливо отримати, проте користь значно переважає ризики. Клініцисти з обережністю мають дотримуватися рекомендації, стежити за новою інформацією та враховувати те, чому пацієнт віддає перевагу, під час прийняття рішень.
- **Можливий підхід** стосується випадків, коли якість доказів не є надійною або ретельно проведені дослідження показали невелику чітку перевагу одного підходу над іншим. Клініцист має розглянути можливий підхід під час прийняття рішення, при цьому значну роль можуть відігравати переваги, яким надає значення пацієнт.
- **Рекомендація не розроблена** у тих випадках, коли є брак відповідних даних і баланс користь/шкода є поки що незрозумілим. Клініцист має стежити за новими даними, які проллють світло на баланс користь/ризик.

### Рекомендація 1 (сильна рекомендація)

**Інсулін має бути призначений усім дітям і підліткам із ЦД 2 типу за наявності кетозу або діабетичного кетоацидозу, а також тим, у кого незрозумілим є тип ЦД (1 чи 2). У рідкісних випадках інсулінотерапію слід призначити пацієнтам, які мають:**

- **концентрацію глюкози в венозній крові або плазмі незалежно від останнього прийому їжі  $\geq 250$  мг/дл або**
- **концентрацію  $HbA_{1c} > 9\%$ .**

Прояви ЦД 2 типу у дітей і підлітків варіюють залежно від стадії хвороби. На початку захворювання, ще до сформування стану, який відповідає діагностичним критеріям діабету, переважає інсуліно-

резистентність з компенсаторно підвищеною секрецією інсуліну, завдяки чому зберігається нормоглікемія. Згодом  $\beta$ -клітини втрачають свою здатність виділяти адекватну кількість інсуліну для подолання інсулінорезистентності, внаслідок чого виникає гіперглікемія. Коли захворювання тільки починає розвиватися, концентрація глюкози в крові більшість часу може утримуватися в межах норми, і у пацієнтів, як правило, не спостерігається симптомів. На цій стадії про патологію свідчать лише відхилення в показниках рівня глюкози в крові, які виявляються під час скринінгу. Порушення секреції інсуліну відбувається пізніше, у пацієнта розвиваються симптоми гіперглікемії, іноді з кетозом або вираженим кетоацидозом. Унаслідок високих концентрацій глюкоза має оборотну токсичність до  $\beta$ -клітин острівців підшлункової залози, що надалі спричиняє розвиток недостатності інсуліну. Серед підлітків із діагнозом ЦД 2 типу у 5-25% осіб спостерігається кетоацидоз.

За наявності діабетичного кетоацидозу слід призначити інсулін і провести відновлення водно-електролітного балансу для запобігання погіршенню метаболічного ацидозу, комі та смерті. Дітей і підлітків із симптомами гіперглікемії (поліурія, полідипсія і поліфагія), у яких діагностовано ЦД, слід обстежити для виявлення кетозу (рівень кетонів у сироватці крові або сечі) та, якщо результати щодо кетозу будуть позитивними, для виявлення кетоацидозу (рН венозної крові), навіть якщо їхній фенотип і сукупність факторів ризику наводять на думку про ЦД 2 типу. Пацієнти, у яких діагностовано кетоацидоз, потребують негайного лікування (інсулін і відновлення водно-електролітного балансу) в стаціонарі під наглядом спеціаліста.

У підлітків, хворих на ЦД 2 типу, з поганим глікемічним контролем (концентрація глюкози в крові  $\geq 250$  мг/дл або  $HbA_{1c} > 9\%$ ) і браком доказів кетозу або кетоацидозу початкова терапія інсуліном може мати сприятливий ефект, принаймні в короткостроковій перспективі. Вона дає змогу швидше відновити глікемічний контроль і теоретично може дати можливість клітинам Р-острівців «відпочити і відновитися». Крім того, призначення інсуліну може підвищити довгострокову прихильність до лікування у дітей і підлітків, оскільки таке лікування посилює у пацієнта сприйняття серйозності хвороби. У багатьох пацієнтів із ЦД 2 типу можливі поступова відміна інсулінотерапії і подальше лікування, яке передбачає призначення метформіну і корекцію способу життя.

У деяких дітей і підлітків із уперше виявленим ЦД може бути складно провести диференціацію між 1 і 2 типом (наприклад, у дитини наявні ожиріння і кетоз). У таких хворих до проведення відповідних тестів для встановлення типу ЦД як початкову терапію найкраще призначити інсулін. Діти і підлітки, у яких уперше виявлено ЦД 2 типу або ЦД з невстановленим типом і які потребують інсуліну, мають перебувати під наглядом спеціаліста, досвідченого у лікуванні пацієнтів із ЦД інсуліном.

## Рекомендація 2 (сильна рекомендація)

У всіх інших випадках одразу після встановлення діагнозу ЦД 2 типу дитині або підлітку клініцист повинен призначити заходи щодо зміни способу життя, зокрема корекцію харчування і фізичної активності, та метформін як терапію першої лінії.

### Метформін як терапія першої лінії

Через низьку ефективність застосування тільки дієти та фізичних вправ у дітей і підлітків з ЦД 2 типу одночасно з проведенням корекції способу життя слід призначити метформін, за виключенням випадків значної гіперглікемії або кетоацидозу, коли необхідне призначення інсуліну для усунення токсичності глюкози. У зв'язку з виникненням побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту під час вживання метформіну рекомендовано призначити його у початковій дозі 500 мг, надалі збільшуючи на 500 мг кожні 1-2 тижні до досягнення ідеальної дози; максимальна добова доза становить 2000 мг, розділених на кілька прийомів. Слід мати на увазі, що основні гастроінтестинальні побічні реакції (абдомінальний біль, здуття, послаблення випорожнень), які спостерігаються на початку терапії метформіном, зазвичай є транзиторними і часто повністю зникають в подальшому при лікуванні цим препаратом. Добова доза, яка перевищує 2000 мг, загалом не приносить додаткової терапевтичної користі. Можна розглянути використання препаратів метформіну пролонгованої дії, зокрема передбачених для вечірнього прийому, проте даних щодо частоти побічних реакцій цих лікарських засобів дуже мало. Як правило, метформін краще переноситься, якщо його приймають із їжею. Слід відзначити дуже малу кількість рандомізованих клінічних досліджень, проведених у підлітків із ЦД 2 типу. Рекомендація щодо призначення метформіну одразу після встановлення діагнозу разом із проведенням корекції способу життя базується на доказових даних, отриманих у одному рандомізованому клінічному дослідженні, кількох обсерваційних дослідженнях і консенсусних рішеннях.

Зміна способу життя (зокрема корекція харчового раціону та підвищення фізичної активності) тривалий час була наріжним каменем лікування ЦД 2 типу. Однак лікарі визнають, що здійснення цих змін є складним завданням і часто прихильність пацієнтів до цих заходів з часом зменшується та не сприяє підтриманню цільових рівнів глюкози в крові. У педіатричній практиці зміна способу життя, найімовірніше, є ефективною у разі застосування мультидисциплінарного підходу і залучення усієї родини до цього процесу (заохочення до здорового харчування і фізичних навантажень обговорюється в пунктах 5 і 6). На жаль, зусилля, спрямовані на зміну способу життя, часто не мають ефективності з цілої низки причин: висока частота невідвідування лікаря для спостереження; висока частота депресії у підлітків, що впливає на прихильність; тиск з боку однолітків до участі в заходах, які часто передбачають нездорове харчування.

Експерти дійшли висновку, що менш ніж 10% педіатричних пацієнтів із ЦД 2 типу досягнуть цільових рівнів глюкози за допомогою лише зміни способу життя. Цілком можливо, що погана відстрочена ефективність заходів, спрямованих на зміну способу життя, виникає через переконання пацієнтів у тому, що такі заходи не є важливими, тому що ліки не були призначені, отже, захворювання не є дуже серйозним. Можна припустити, що призначення ліків, зокрема інсуліну, може переконати пацієнта у посиленій турботі про своє здоров'я і серйозність діагнозу й таким чином поліпшити прихильність до лікування і його результати. Дійсно, у двох проспективних обсерваційних дослідженнях було показано, що лікування, яке полягало тільки у зміні способу життя, було пов'язано з більшою частотою невідвідування лікаря, ніж медикаментозна терапія.

Перед призначенням метформіну слід взяти до уваги кілька важливих моментів. По-перше, у дитини з вперше встановленим діагнозом діабету важливо визначити, який тип ЦД вона має, і, якщо є невизначеність щодо цього, вкрай важливо помилитися у бік обережного підходу. Клінічні рекомендації щодо ЦД 2 типу у дітей і підлітків Міжнародного товариства з питань дитячого і підліткового діабету (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) надають більше інформації про класифікацію діабету у дітей і підлітків з вперше виявленим захворюванням<sup>2</sup>. Якщо діагноз є незрозумілим (як, наприклад, у випадку, коли у дитини з ожирінням і діабетом є також кетоз), підліткам слід призначити інсулін до моменту, поки не буде підтверджено діагноз ЦД 2 типу. Хоча вважається, що деякі діти з вперше виявленим ЦД 2 типу можуть відповісти на лікування лише метформіном, розробники рекомендацій вважають, що наявність кетозу або кетоацидозу диктує абсолютну початкову потребу в інсулінотерапії (це питання розглядається в пункті 1).

Не підлягає великим сумнівам те, що дитина з вираженою гіперглікемією і/або кетозом потребує призначення інсуліну; проте терапевтичною проблемою для лікаря є ведення дітей з більш помірними рівнями гіперглікемії (наприклад, рівень глюкози незалежно від прийому їжі 200-249 мг/дл) або з безсимптомним ЦД 2 типу. У таких випадках монотерапія метформіном, монотерапія інсуліном або комбіноване лікування цими препаратами – усі ці варіанти є доцільними підходами. У найближчому майбутньому, очевидно, буде можливим призначення й інших препаратів як початкової терапії у дітей з ЦД. Метформін та інсулін є єдиними протидіабетичними ліками, дозволеними для застосування у дітей Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів (FDA), проте іноді у підлітків до 18 років використовують тiazолідиндіони та інкретини.

Метформін рекомендовано як початкову фармакотерапію у підлітків із помірною гіпергліке-

мією без кетонурії або тяжкої гіперглікемії. Крім того, що метформін поліпшує чутливість печінки до інсуліну, він має низку додаткових позитивних впливів:

- потенційно сприяє зниженню маси тіла або має нейтральну дію на вагу;
- через нижчий ризик гіпоглікемії при прийомі метформіну потреба проводити вимірювання концентрації глюкози в капілярній крові є менш частою, ніж при прийомі інсуліну або препаратів сульфонілсечовини;
- поліпшує чутливість до інсуліну і може нормалізувати менструальний цикл у жінок із синдромом полікістозних яєчників. (Оскільки метформін також може поліпшувати дітородну функцію у хворих із синдромом полікістозних яєчників, пацієнткам, які ведуть сексуальне життя, показана контрацепція, якщо вони хочуть уникнути вагітності);
- вживання таблеток не супроводжується таким дискомфортом, як введення ін'єкцій;
- при призначенні перорального лікування часу для проведення відповідних інструкцій витрачається менше, що полегшує цей процес для лікаря, який і так є дуже зайнятим;
- підлітки не завжди погоджуються на ін'єкції, тому призначення пероральних ліків може посилити прихильність до терапії.

Потенційними перевагами інсуліну над метформіном при призначенні лікування одразу після дебюту захворювання є:

- метаболічний контроль може бути досягнутий швидше за допомогою інсуліну, ніж метформіну;
- якщо провести відповідне навчання і підібрати індивідуальний режим лікування, підлітки можуть погодитися на інсулінотерапію і використовувати її, завдяки чому поліпшаться метаболічні наслідки;
- теоретично вигодою від інсулінотерапії є поліпшення метаболічного контролю разом зі збереженням функції  $\beta$ -клітин або навіть відновленням їхніх пошкоджень;
- інсулін як початкова терапія може викликати у пацієнта відчуття серйозності хвороби.

Протягом написання цих рекомендацій автори стежили за ходом дослідження TODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth), проведення якого підтримувалося Національним інститутом із вивчення діабету, захворювань травної системи і нирок (NIDDK). У дослідженні порівнювали стандартну (тільки метформін) і більш агресивну терапію як початкове лікування у підлітків із нещодавно виявленим ЦД 2 типу. Вже після написання рекомендацій стали доступними результати TODAY, і вони показали, що у більшості підлітків із ЦД монотерапія метформіном є недостатньою для отримання стійкого контролю глікемії. У дослідженні також було виявлено, що комбінація розіглітазону і метформіну є кращою для збережен-

<sup>2</sup>Див. стор. 71

ня глікемічного контролю, ніж лише метформін. Застосування цих результатів у клінічній практиці є проблематичним, оскільки розіглітазон не дозволений FDA для застосування у дітей. Та навіть у дорослих FDA значно обмежило його застосування у зв'язку з серйозними побічними реакціями, які виникали під час прийому препарату. Отже, результати показують, що лікування, більш агресивне за монотерапію метформіном, може знадобитися у підлітків із ЦД для запобігання втраті глікемічного контролю. Проте невідомо, чи додатковий позитивний ефект був пов'язаний з прийомом саме розіглітазону чи його можливо було б досягти при використанні іншого препарату в комбінації з метформіном. На жаль, за виключенням інсуліну, інформації про використання доступних на сьогодні пероральних та ін'єкційних препаратів у дітей і підлітків, є мало.

Таким чином, для пацієнтів цієї вікової категорії розробники керівництва і надалі рекомендують метформін як терапію першої лінії, при цьому слід проводити ретельний моніторинг глікемічного контролю для вчасного виявлення його погіршення і, за потреби, призначення інсуліну або іншого препарату.

### **Зміна способу життя, зокрема корекція харчування і фізичних навантажень**

Незважаючи на те що зміна способу життя є абсолютно необхідною для досягнення цілей лікування при ЦД, немає даних рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності використання тільки такого підходу.

Недоліком призначення лише заходів, спрямованих на зміну способу життя, після встановлення діагнозу ЦД є ризик невідвідування лікаря пацієнтами надалі і погіршення їхнього стану здоров'я. Очікуваний детальний аналіз даних, які стосуються корекції способу життя, із багатоцентрового дослідження TODAY зможе пролити світло на цінність цього підходу у підлітків із ЦД 2 типу. Поки що результати цього дослідження вказують на те, що у підтриманні глікемічного контролю протягом тривалого періоду застосування метформіну разом зі зміною способу життя значущо не відрізнялося від монотерапії метформіном або комбінованого лікування метформіном і розіглітазоном.

### **Висновки**

Метформін є безпечним і ефективним препаратом для призначення разом із заходами, спрямованими на зміну способу життя, одразу після встановлення діагнозу ЦД. Згідно з даними обсерваційних досліджень і думкою експертів, зміна способу життя є ключовим компонентом лікування, як і застосування метформіну. Проте для того, щоб з'ясувати, чи призначення лише заходів щодо зміни способу життя є доцільним першим кроком у лікуванні будь-якої підгрупи дітей з ЦД 2 типу, потрібно провести рандомізовані дослідження.

### **Рекомендація 3 (можливий підхід)**

**Клініцисти мають проводити моніторинг концентрації HbA<sub>1c</sub> кожні 3 місяці та інтенсифікувати лікування, якщо цілі терапії щодо рівнів глюкози в крові та HbA<sub>1c</sub> не були досягнуті.**

Концентрація HbA<sub>1c</sub> є мірилом глікемічного контролю у пацієнтів із ЦД та дає змогу оцінити у пацієнта середні показники глюкози в крові протягом попередніх 8-12 тижнів. У жодному з досліджень не вивчали зв'язок між глікемічним контролем і ризиком мікро- і/або макроваскулярними ускладненнями у дітей і підлітків з ЦД 2 типу. Однак у кількох дослідженнях, у яких брали участь діти з ЦД 1 типу і дорослі з ЦД 2 типу, було показано достовірний зв'язок між глікемічним контролем (який визначали за концентрацією HbA<sub>1c</sub>) і ризиком мікрovasкулярних ускладнень (наприклад, ретинопатії, нефропатії і нейропатії). Цей зв'язок не є лінійним: зі зменшенням концентрації HbA<sub>1c</sub> спостерігається зниження ризику мікрovasкулярних ускладнень, а найбільше зниження ризику виявляється при найвищих рівнях HbA<sub>1c</sub>.

Загалом рекомендовано вимірювати концентрацію HbA<sub>1c</sub> кожні 3 місяці. Для дорослих із ЦД Американська асоціація з вивчення діабету (ADA) рекомендує як цільову концентрацію HbA<sub>1c</sub> менше 7%, а Американська асоціація клінічних ендокринологів (ACE) – менше 6,5%. Хоча цільова концентрація HbA<sub>1c</sub> для дітей і підлітків із ЦД 1 типу є вищою, у деяких оглядових статтях пропонують цільову концентрацію HbA<sub>1c</sub> менше 7% для дітей і підлітків з ЦД 2 типу. Розробники цього керівництва погоджуються, що в ідеалі цільовою має бути концентрація HbA<sub>1c</sub> менше 7%, проте на такий рівень не можна орієнтуватися у всіх пацієнтів і підходити до його визначення слід індивідуально. У пацієнтів, у яких такий цільовий рівень видається недосяжним, треба визначити їхній індивідуальний рівень з метою врешті-решт досягти рекомендованої у керівництві концентрації HbA<sub>1c</sub>. Крім того, за відсутності епізодів гіпоглікемії і з урахуванням різних індивідуальних факторів цільовим можна обрати навіть нижчий рівень HbA<sub>1c</sub>.

Якщо концентрація HbA<sub>1c</sub> є вищою за цільову, слід інтенсифікувати терапію, прагнучи досягнення цільового рівня. Інтенсифікація лікування може передбачати (але не обмежується тільки цим) частіше відвідування лікаря, частіше вимірювання глюкози в крові, призначення одного або більше протидіабетичних препаратів, консультація дієтолога і/або інструктора з питань ЦД, приділення більшої уваги дієті та режиму фізичних вправ. Пацієнти, у яких концентрація HbA<sub>1c</sub> є відносно стабільною, можуть тільки потребувати тестування кожні 6 місяців. Дуже бажано, щоб під час відвідування лікаря пацієнт мав актуальні результати рівня HbA<sub>1c</sub>. Це дасть змогу лікарю і пацієнту та/або його батькам обговорити під час візиту інтенсифікацію терапії, якщо вона необхідна.



**Рекомендація 4 (можливий підхід)**

Клініцист має радити проводити моніторинг глюкози в капілярній крові тим пацієнтам, які (одне з нижченаведеного):

- вживають інсулін або інші препарати, що створює ризик гіпоглікемії;
- розпочинають лікування або мають зміни в схемі терапії;
- не досягли цілей лікування;
- мають інтеркурентні захворювання.

У підлітків із ЦД 1 типу глікемічний контроль тісно корелює з частотою моніторингу глюкози в крові. У дітей і підлітків з ЦД 2 типу не проводили досліджень для оцінки впливу частоти моніторингу глюкози в крові. Проте у дорослих із ЦД 2 типу, які отримували інсулін, було показано переваги вимірювання глюкози в крові 4 рази на добу порівняно з не таким частим моніторингом. Ці дані вказують на значення моніторингу глюкози в крові у дорослих, які отримують інсулін. Імовірно, що роль моніторингу буде такою самою також і в підлітків із ЦД 2 типу, особливо у тих, які отримують інсулін, яким нещодавно діагностували діабет, які не досягають цілей лікування і у яких відбулися зміни в схемі лікування. На думку розробників цього керівництва, рекомендації ADA щодо моніторингу глюкози в капілярній крові (2011)<sup>3</sup> можна застосувати до більшості підлітків із ЦД 2 типу:

- пацієнти, які отримують багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну або помпову інсулінотерапію мають вимірювати глюкозу в капілярній крові 3 або більше разів на добу;
- моніторинг глюкози в капілярній крові може бути цінним керівництвом для досягнення ефективності терапії у пацієнтів, які отримують інсулін менш часто, вживають пероральні цукрознижувальні препарати або вживають тільки заходів щодо зміни способу життя;
- для досягнення цільового постпрандіального рівня глюкози може бути доцільним вимірювання глюкози в капілярній крові після їжі.

У клінічній практиці не завжди надання медичної допомоги відбувається оптимально. Так, звіт про роботу членів Товариства дитячих ендокринологів (2004 р.) показав, що 36% лікарів просили своїх пацієнтів із ЦД 2 типу проводити моніторинг концентрації глюкози в крові два рази на день, 12% – один раз на день, 13% – 3 рази на день і

12% – 4 рази на день. Однак у опитувальниках, які заповнювали ці лікарі, не відображався взаємозв'язок частоти вимірювання рівня глюкози в крові зі схемою лікування ЦД.

Досягнення нормоглікемії може бути складним завданням у підлітків із ЦД 2 типу, проте для більшості з них концентрація глюкози в крові в межах 70-130 мг/дл є прийнятним цільовим рівнем. Крім того, оскільки постпрандіальна гіперглікемія пов'язана з підвищеним ризиком серцево-судинних подій у дорослих, вимірювання концентрації глюкози в крові після їди може бути доцільним у певних пацієнтів. Показники концентрації глюкози в крові, виміряної через 2 год після вживання їжі (і порівняні з показниками перед їдою) відображають індекс коливання рівня глюкози і можуть бути корисними для поліпшення глікемічного контролю, особливо у пацієнтів, у яких концентрація глюкози в плазми крові натще перебуває в межах норми, але цільових рівнів HbA<sub>1c</sub> не досягнуто. Доказові дані щодо користі моніторингу концентрації глюкози в капілярній крові у дітей і підлітків є обмеженими, автори керівництва запропонували нижченаведені настанови щодо частоти вимірювань з урахуванням схеми лікування.

**Частота визначення рівня глюкози в крові у пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2 типу: вимірювання натще, перед вживанням їжі та перед сном**

Усі пацієнти одразу після встановлення діагнозу ЦД 2 типу, незалежно від схеми призначеної терапії, мають вимірювати концентрацію глюкози в капілярній крові перед їдою (що передбачає також проведення тесту натще) та сном до того часу, поки не буде досягнутий адекватний метаболічний контроль. Після досягнення цільових показників частоту моніторингу можна змінити залежно від призначених ліків та інтенсивності терапії, а також рівня метаболічного контролю пацієнта. Пацієнти, які схильні до вираженої гіперглікемії чи гіпоглікемії або які отримують лікування, пов'язане з підвищеним ризиком гіпоглікемії, мають і надалі проводити частий моніторинг рівня глюкози в крові. Клініцист має чітко обговорити з пацієнтом частоту і час проведення моніторингу, очікування хворого від виконання цієї процедури, при цьому мають бути визначені взаємно погоджені цілі. Підлітку і членам його родини слід дати письмовий план дій, у якому зазначено схему лікування, частоту і час проведення моніторингу, а також проінструктувати їх щодо наступного відвідування лікаря.

**Частота визначення рівня глюкози в крові у пацієнтів, які отримують одноразову добову дозу інсуліну і пероральні препарати**

**Інсулін пролонгованої дії одноразово перед сном:** Найпростіша схема прийому інсуліну передбачає введення ін'єкції інсуліну пролонгованої дії один раз перед сном (тільки базальний інсулін). Для па-

<sup>3</sup>Прим.: У нещодавно оновлених рекомендаціях ADA (2013) ці пункти були дещо змінені та сформульовані таким чином:

- Пацієнти, які отримують багаторазові ін'єкції інсуліну або помпову інсулінотерапію, повинні проводити самоконтроль рівня глюкози крові принаймні:
  - перед їдою і перекусками;
  - іноді після вживання їжі;
  - перед сном;
  - перед фізичними навантаженнями;
  - за підозри на низький рівень глюкози;
  - після його корекції, до нормалізації;
  - перед важливими діями, такими як водіння автомобіля.
- Результати моніторингу рівня глюкози в крові можуть бути корисними для прийняття рішень лікарем щодо терапії та/або для самостійного контролю свого стану пацієнтами, які отримують інсулін менш часто або приймають пероральні цукрознижувальні препарати.

цієнтів, яким призначена така схема терапії, відповідну дозу найкраще визначити за показниками рівня глюкози в крові натще/перед сніданком. Хворим, які отримують інсулін за такою схемою, рекомендовано проводити щоденні вимірювання глюкози в крові натще. Така схема лікування асоційована з певним ризиком гіпоглікемії (особливо нічної або натще) і може не задовольняти потребу в інсуліні під час вживання їжі протягом дня, що відображається у нормальних (цільових) показниках рівня глюкози натще і підвищених протягом дня. У таких випадках може бути корисним лікування меглітинідом (прим. – не зареєстрований в Україні) або інсуліном короткої дії перед вживанням їжі (обговорюється далі).

**Пероральні препарати:** Після досягнення цільових показників частоту моніторингу можна зменшити. Автори рекомендацій радять у всіх підлітків із ЦД 2 типу здійснювати тривалий моніторинг глюкози в крові, частоту якого слід визначати залежно від клінічних факторів (схема терапії, показники концентрації  $HbA_{1c}$ , бажання пацієнта тощо). Наприклад, нечастий або періодичний моніторинг може бути адекватним, якщо пацієнт отримує тільки пероральний препарат, асоційований з низьким ризиком гіпоглікемії, або якщо концентрація  $HbA_{1c}$  є в межах ідеальної або недіабетичної. Частіший моніторинг слід проводити тоді, коли пацієнт хворіє або у нього розвиваються симптоми гіпер- або гіпоглікемії.

**Пероральний препарат плюс одноразова ін'єкція інсуліну пролонгованої дії:** У деяких підлітків із ЦД 2 типу ефективним терапевтичним підходом є призначення інсуліну пролонгованої дії один раз на добу та перорального препарату. Таким пацієнтам переважно рекомендують моніторинг рівня глюкози в крові двічі на день (натще плюс іще одне вимірювання, в ідеалі – через дві години після вживання їжі). Такої частоти моніторингу можна дотримуватися доти, доки показники концентрації  $HbA_{1c}$  і глюкози крові утримуються цільовими, а захворювання має безсимптомний перебіг.

**Частота визначення рівня глюкози в крові у пацієнтів, які отримують багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну (наприклад, базально-болюсна терапія): перед їдою і сном**

Базально-болюсну схему терапії зазвичай призначають дітям і підліткам із ЦД 1 типу, проте вона може бути доцільною і у деяких підлітків з ЦД 2 типу. Такі схеми є найбільш трудомісткими і передбачають введення базального інсуліну і болюсних доз інсуліну короткої дії під час прийому їжі. Базальний інсулін забезпечується через введення інсуліну пролонгованої, відносно безпикової дії за допомогою шприца або через використання інсулінової помпи. Болюсні дози вводяться під час вживання їжі, для цього використовують один із аналогів інсуліну короткої дії. Болюсну дозу визначають за допомогою коректувального алгоритму з урахуванням концентрації глюкози в крові перед їдою та співвідношен-

ня «інсулін:вуглеводи», у якому одна одиниця швидкодіючого аналога інсуліну передбачена для X грамів спожитих вуглеводів.

#### **Приклад базально-болюсної схеми терапії**

Якщо підліток має концентрацію глюкози в крові 250 мг/дл, збирається спожити їжу, яка містить 60 г вуглеводів, при цьому співвідношення «інсулін:вуглеводи» становить 1:10, а встановлена коректувальна доза –  $1:25 > 125$  (25 – чутливість до інсуліну, а 125 мг/дл – цільовий рівень глюкози в крові), то болюсна доза інсуліну під час їжі має бути такою:

60 г/10 (виходячи із співвідношення інсуліну до вуглеводів) =

6 одиниць швидкодіючого інсуліну для споживання їжі плюс

$(250-125)/25 = 125/25 =$

5 одиниць швидкодіючого інсуліну для корекції.

Таким чином, загальна болюсна доза інсуліну для вживання їжі становить: 11 одиниць (6 + 5) швидкодіючого інсуліну.

Для використання цього методу необхідно, щоб пацієнт мав бажання і був у змозі розрахувати кількість вуглеводів у їжі та, виходячи із співвідношення «інсулін:вуглеводи», кількість одиниць інсуліну для споживання їжі. Крім того, пацієнт повинен завжди перевіряти концентрацію глюкози перед їдою та визначати за допомогою призначеного алгоритму кількість додаткового інсуліну (коректувальну дозу), якщо цільового рівня глюкози в крові натще не досягнуто. Інсулінові помпи базуються на принципі базально-болюсної схеми введення інсуліну і мають калькулятор для розрахунку болюсної дози на основі введених показників кількості вуглеводів і концентрації глюкози в крові. Оскільки від концентрації глюкози в крові залежить доза інсуліну під час кожного вживання їжі, для пацієнтів, яким призначена базально-болюсна терапія, рекомендовано проводити моніторинг рівня глюкози перед кожною їдою.

#### **Рекомендація 5 (можливий підхід; домінуюче значення мають ті фактори, яким пацієнт віддає перевагу)**

Здійснюючи лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, клініцисти мають консультувати їх з питань харчування як одразу після постановки діагнозу, так під час подальшого спостереження. Під час консультації слід впроваджувати доказово обґрунтовані клінічні харчові рекомендації щодо оптимізації маси тіла в дітей, розроблені Академією нутриціології та дієтології.

Споживання калорій у більшій, ніж витрачається, кількості призводить до збільшення маси тіла і є основним фактором зростання частоти ЦД 2 типу серед дітей і підлітків. У літературі немає однозначних даних щодо того, який план харчування є найкращим для пацієнтів із ЦД, а кількість досліджень, у яких вивчали саме роль дієти у дітей і підлітків з ЦД 2 типу, є обмеженою. Проблеми у створенні рекомендацій пов'язані з маленькою вибіркою у цих

дослідженнях, обмеженою специфічністю щодо дітей і підлітків та труднощами в узагальненні даних, отриманих в «дієтичних» дослідженнях, на загальну популяцію. Даних стосовно дітей з ЦД 2 типу небагато, проте численні дослідження проведені з участю дітей і підлітків з ожирінням, а відомо, що у більшості дітей з ЦД 2 типу під час постановки діагнозу спостерігають ожиріння. Клініцисти мають заохочувати дітей і підлітків із ЦД 2 типу дотримуватися рекомендацій з харчування, наведених в таблиці. Ці рекомендації висвітлюють ефективно і доказове лікування для корекції маси тіла. Їх впровадження сприятиме підтриманню здоров'я і зниженню поширеності ожиріння в педіатричній популяції. Клініцистам також рекомендовано направляти пацієнтів до дієтолога, який надасть кваліфіковані поради щодо харчових потреб підлітків із ЦД 2 типу.

Згідно з настановами Академії нутриціології та дієтології, збалансована на основі макронутрієнтів дієта, яка передбачає 900-1200 ккал на добу, асоціюється з коротко- і довгостроковими (наприклад, більше ніж через один рік) позитивними ефектами на масу тіла та композицію тіла у дітей від 6 до 12 років. Під час корекції способу життя (що включає також фізичні навантаження і можливу фармакотерапію) клініцист має радити споживання саме такої кількості калорій. Обмеження калорій до не менше ніж 1200 ккал на добу в підлітків віком 13-18 років також поліпшувало показники маси та композиції тіла. Результати програми із профілактики діабету показали, що призначення пацієнтам інтенсивних заходів із корекції способу життя мало позитивний вплив: скорочення споживання загальної калорійності на 450 ккал приводило до скорочення ризику діабету на 58% протягом 2,8 року спостереження. У групі дітей, які дотримувалися інтенсивних заходів, зниження маси тіла на 7% від початкової спостерігали у 50% пацієнтів після 24 тижнів спостереження і у 38% хворих – під час останнього візиту. За рекомендаціями Академії нутриціології та дієтології, бідна на білки і багата на жири дієта має бути обмежена у дітей, які мають масу тіла > 120% від

ідеальної або серйозні ускладнення і які отримують користь від швидкого схуднення. Якісь особливі поради стосовно способу життя призначають короткостроково (зазвичай протягом 10 тижнів) і проводять під наглядом мультидисциплінарної групи спеціалістів, яка займається питанням ожиріння у дітей.

Незалежно від призначеного плану споживання їжі, для досягнення максимально можливих прихильності та ефективності пацієнтів слід навчати аспектам здорового харчування. Таке навчання має заохочувати пацієнтів дотримуватися засад здорового харчування:

- основні прийоми їжі – 3 рази на день плюс заплановані перекуси;
- не їсти під час перегляду телевізора, користування комп'ютером;
- використовувати менші тарілки для того, щоб порція виглядала більшою;
- залишати невелику кількість їжі на тарілці.

Загалом харчові рекомендації для зменшення споживання калорій і зниження маси тіла у дітей передбачають:

- регулярні основні прийоми їжі та перекуси;
- зменшення розміру порцій;
- вибір безкалорійних напоїв, окрім молока;
- обмежене споживання соку – не більше 1 склянки на день;
- збільшення споживання фруктів і овочів;
- споживання молочних продуктів із низьким вмістом жиру 3-4 рази на день;
- обмежений прийом їжі високої жирності;
- обмеження частоти перекусок та їх розміру;
- обмежене споживання їжі «фастфуд».

### Рекомендація 6 (можливий підхід; домінуюче значення мають ті фактори, яким пацієнт віддає перевагу)

Клініцисти мають заохочувати дітей і підлітків із ЦД 2 типу займатися фізичними навантаженнями від помірних до енергійних не менше 60 хв щодня та обмежити не академічний час «перед екраном» до менш ніж 2 год на добу.

#### Таблиця. Рекомендації щодо харчування для оптимізації маси тіла у дітей і підлітків, розроблені Академією нутриціології та дієтології на основі доказових даних

Заходи для подолання ожиріння у дітей мають бути багатокомпонентними і передбачати дієту, фізичні навантаження, консультації з питань харчування, а також участь батьків

Рекомендації з харчування мають надаватися як складова призначення дієти у рамках багатокомпонентної програми з оптимізації маси тіла у дітей і підлітків

Харчовими факторами, які можуть бути асоційовані з підвищеним ризиком надмірної ваги, є споживання збільшеної кількості жирів загалом і калорійно підсолоджених напоїв

Харчовими факторами, які можуть бути асоційовані зі зниженим ризиком надмірної ваги, є споживання фруктів і овочів у більшій кількості

Збалансована на основі макронутрієнтів дієта, яка містить не менше 900 ккал на добу, рекомендована для оптимізації маси тіла у дітей 6-12 років, які перебувають під наглядом медичного працівника

Збалансована на основі макронутрієнтів дієта, яка містить не менше 1200 ккал на добу, рекомендована для оптимізації маси тіла у підлітків 13-18 років, які перебувають під наглядом медичного працівника

З ожирінням у дітей асоційована така поведінка родини щодо харчування: обмеження з боку батьків вживати дуже смачну їжу, споживання їжі за межами дому, збільшення порцій та уникнення сніданків

Примітка: усі положення, крім останнього, є сильними рекомендаціями; останнє положення є рекомендацією слабкої доказовості.

**Фізичні навантаження**

Фізична активність є складовою заходів щодо оптимізації ваги для профілактики і лікування ЦД 2 типу. Є мало даних щодо впливу цього підходу на перебіг захворювання у дітей і підлітків із ЦД 2 типу, однак це питання було вивчене у деяких дослідженнях з належним контролем, у які включали дітей і підлітків з ожирінням та ризиком метаболічного синдрому і ЦД 2 типу. На сьогодні для зниження маси тіла та поліпшення глікемічного контролю пацієнтам із ЦД 2 типу рекомендовано займатися фізичними вправами від помірних до енергійних щонайменше 60 хв на добу.

Прихильність може поліпшитися, якщо клініцист дасть пацієнтові письмові інструкції щодо фізичної активності, зокрема її ідеальної «дози» — тривалості, інтенсивності та частоти. Під час призначення фізичних навантажень клініцист має бути чутливим до потреб дітей або підлітків та їхніх родин. Деякі родини не можуть забезпечити дитині регулярну та організовану фізичну активність, тому, призначаючи цей метод лікування, слід обирати індивідуальний підхід і враховувати можливості та ресурси сім'ї. Наприклад, клініцист може рекомендувати одним дітям тільки щоденну ходьбу (яка, як було показано у дорослих із ЦД 2 типу, сприяє зниженню маси тіла та відновленню чутливості до інсуліну), а іншим — фізичні навантаження від помірних до енергійних. Важливим моментом також є те, що вправи можуть бути виконані не за один раз протягом 60 хв, а за кілька разів протягом коротших періодів (наприклад, по 10-15 хв). Пацієнта слід заохочувати обрати для себе ті заняття, які можна виконувати легко і часто. При призначенні дуже інтенсивної програми навантажень лікар має пам'ятати про можливу потребу корекції медикаментозного лікування, особливо якщо пацієнт отримує інсулін.

**Скорочення часу «перед екраном»**

Сидіння «перед екраном» (тобто перегляд телевізора і/або використання комп'ютера чи кишенькового пристрою — мобільного телефону, смартфона тощо) сприяє малорухливому некорисному способу життя і може супроводжуватися вживанням їжі, що є ще більш некорисним для дитини чи підлітка. За рекомендаціями Департаменту здоров'я та соціальних служб США, час «перед екраном» має становити менше 2 год на добу, якщо ці заняття не пов'язані з роботою або виконанням домашніх завдань. Фізичні навантаження можуть бути у вигляді структурованих ігор і занять спортом або повсякденної активності (наприклад, ходьби). Ідеальним варіантом є такий, коли у цьому процесі беруть участь батьки, показуючи дитині добрий приклад.

Збільшення часу перебування «перед екраном», супутнє споживання їжі та зменшення фізичної активності призводить до ожиріння. Є достатньо доказів на користь того, що модифікація цих факторів може запобігати збільшенню маси тіла і таким

чином бути одним із заходів профілактики ЦД 2 типу. Проте доказова база в педіатрії є дещо недостатньою на сьогодні. Враховуючи усі доступні дані, автори рекомендацій радять клініцистам у цьому питанні дотримуватися керівництва щодо запобігання надмірній вазі і ожирінню, розробленому Комітетом з питань харчування при Американській академії педіатрів. Тобто рекомендувати дітям та їхнім батькам обмежити неакадемічний час перебування дитини «перед екраном» до щонайбільше 2 год на день та уникати розміщення телевізорів чи будь-яких відеоекранів у спальних кімнатах дітей. Комісія експертів з питань дитячого ожиріння при Американській медичній асоціації також затвердила ці положення.

Таким чином, у питаннях фізичних навантажень для збереження дитячого здоров'я для клініциста будуть цінними такі рекомендації:

- разом із пацієнтами та їхніми родинами розробити індивідуалізований план, який охопить цілі для зменшення малорухливого способу життя та збільшення фізичної активності;
- дайте пацієнтові письмові інструкції стосовно фізичних навантажень від помірних до енергійних протягом 60 хв або більше щоденно, зазначте їхній обсяг і тривалість, час виконання. Заохочуючи до щоденної фізичної активності важливо бути чутливим до потреб дітей, підлітків та їхніх родин. Для пацієнтів, які не можуть спочатку займатися вправами 60 хв на добу, слід поступово збільшувати тривалість навантажень. Можна також рекомендувати пацієнтам виконання вправ за кілька разів протягом коротших періодів (наприклад, по 10-15 хв);
- включайте фізичні вправи у розпорядок дня дітей і підлітків. Фізичні навантаження можуть бути у вигляді структурованих ігор і занять спортом або повсякденної активності, наприклад, ходьби;
- рекомендуйте обмежити неакадемічний час перебування перед екраном телевізора, комп'ютера та подібних пристроїв до щонайбільше 2 год на день;
- радьте не розміщувати телевізор або інші відеоекрани у дитячих спальнях.

Ключові рекомендації, які отримує пацієнт, мають бути записані в медичну карту хворого.

*Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами: Copeland K.C., Silverstein J., Moore K.R. et al; American Academy of Pediatrics. Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents (Pediatrics 2013; 131 (2): 364-82)*

**Рекомендації стосовно діагностики і лікування супутніх захворювань при цукровому діабеті у дітей і підлітків буде опубліковано в одному з наступних номерів журналу**

# Класифікація та діагностика цукрового діабету у дітей і підлітків

Рекомендації Міжнародної федерації з вивчення діабету<sup>1</sup> та Міжнародного товариства з вивчення дитячого та підліткового діабету<sup>2</sup> (2011 р.)

Класифікацію порушень глікемії за їх етіологією наведено у **таблиці 1**. У **таблиці 2** подано клінічні особливості цукрового діабету (ЦД) 1, 2 типів та моногенного ЦД.

## Цукровий діабет 1 типу Доклінічний ЦД 1 типу

Доклінічний період ЦД 1 типу може тривати місяці або роки перед тим, як виникнуть клінічні прояви захворювання. Про наявність доклінічного ЦД 1 типу можна стверджувати, якщо виявляються маркери аутоімунного ураження β-клітин:

- аутоантитіла до острівцевих клітин;
- аутоантитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти (ізоформа 65К);
- аутоантитіла до тирозинової фосфатази;
- аутоантитіла до інсуліну.

### Клінічна картина ЦД 1 типу

- Прояви ЦД можуть варіювати від таких, які не є невідкладними станами (наприклад, полідипсія, поліурія, втрата маси тіла, енурез), до тяжкого зневоднення, шоку і діабетичного кетоацидозу.
- Проспективне спостереження за особами високого ризику показало, що ЦД 1 типу може бути виявлений у безсимптомних пацієнтів у багатьох випадках.
- У одних дітей захворювання проявляється швидкою маніфестацією симптомів із розвитком діабетичного кетоацидозу за кілька днів, у інших – діабет розвивається повільно протягом кількох місяців.
- Діагноз є підтвердженим при показниках концентрації глюкози в плазмі крові > 11,1 ммоль/л). Аналіз має бути проведений у лабораторії, а не за допомогою вимірювання в домашніх умовах. Перед проведенням дослідження дитині слід вимити руки, оскільки глюкоза, яка залишилася від солодощів або фруктів, може дати хибнопозитивні результати.

### Прояви, які не є невідкладними станами

- Енурез у дітей, які до цього вже були привчені до туалету; енурез може бути помилково пов'язаний з інфекціями сечовидільної системи або з надмірним вживанням рідини.

- Вагінальний кандидоз, особливо у дівчаток допубертатного віку.
- Постійна втрата ваги або відсутність прибавки маси тіла у дітей, які ростуть.
- Дратівливість та зниження успішності в навчанні.
- Рецидивуючі інфекції шкіри.

### Прояви, які потребують негайної допомоги

Зазвичай діабетичний кетоацидоз у дітей і підлітків проявляється як:

- Тяжке зневоднення.
- Часті епізоди блювання.
- Тривала поліурія незважаючи на зневоднення.
- Зниження маси тіла у зв'язку з втратою води, м'язової маси та жиру.
- Блювання та абдомінальний біль, що може бути помилково діагностовано як гастроентерит.
- Червоні щоки у зв'язку з кетоацидозом.
- Ацетон у повітрі, що видихається.
- Дихання Куссмауля.
- Порушення сприйняття органами чуття (дезорієнтація, напівкома тозний чи, рідко, кома тозний стан).
- Зменшення периферичного кровообігу з рідкою частотою пульсу.
- Гіпотензія і шок з периферичним ціанозом (є пізньою ознакою, рідкою у дітей з діабетичним кетоацидозом).

### Діагностичні труднощі, які можуть призвести до пізнього виявлення захворювання

- У дуже маленьких дітей може розвинутися тяжкий кетоацидоз унаслідок того, що тяжка інсулінова недостатність у них розвивається швидше, а захворювання не було виявлене раніше.
- Гіпервентиляція при кетоацидозі може бути помилково діагностована як пневмонія або бронхіальна астма (кашель або задишка відрізняють ці захворювання від діабетичного кетоацидозу).
- Абдомінальний біль при кетоацидозі може бути помилково сприйнятий як «гострий живіт» з подальшим направленням до хірургічного відділення.
- Поліурія може бути помилково діагностована як інфекція сечовидільної системи.

<sup>1</sup>IDF – International Diabetes Federation.

<sup>2</sup>ISPAD – The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes.

**Таблиця 1. Етіологічна класифікація порушень глікемії**

<b>I. ЦД 1 типу</b>	
Деструкція β-клітин, яка зазвичай призводить до абсолютної інсулінової недостатності	
Автоімунний	
Ідіопатичний	
<b>II. ЦД 2 типу</b>	
Варіює від переважно інсулінорезистентності з відносною інсуліновою недостатністю до переважно порушеної секреторної функції з або без інсулінорезистентності	
<b>III. Інші типи ЦД</b>	
<b>Моногенні дефекти функції β-клітин</b> 1. Мутація гена HNF-1α (MODY 3*) 2. Мутація гена глюкокінази (MODY 2) 3. Мутація гена HNF-4α (MODY 1) 4. Мутація гена HNF-1β (MODY 4) 5. Мутація гена WFS1 (синдром Вольфрама) 6. Неонатальний діабет 7. Інші типи MODY	<b>ЦД, який індукують ліки або інші хімічні речовини</b> 1. Глюкортикостероїди 2. Вакор** 3. Пентамідин 4. Нікотинова кислота 5. Тиреоїдні гормони 6. Діазоксид 7. β-Адреноміметики 8. Тіазидні діуретики 9. Фенітоїн 10. β-Інтерферон 11. Інші
<b>Мітохондріальний діабет</b>	
<b>Генетичні дефекти, які впливають на дію інсуліну</b> 1. Резистентність до інсуліну типу А 2. Лепречаунізм 3. Синдром Рабсона – Менденхолла 4. Ліпоатрофічний діабет 5. Інші	<b>Інфекції</b> 1. Вроджена краснуха 2. Цитомегаловірус 3. Інші
<b>Захворювання, пов'язані з екзокриною функцією підшлункової залози</b> 1. Фіброкалькульозна панкреатопатія 2. Панкреатит 3. Травма / панкреатектомія 4. Неоплазія 5. Муковісцидоз 6. Гемохроматоз 7. Інші	<b>Незвичайні форми імуноопосередкованого ЦД</b> 1. Синдром аутоантитіл до інсуліну 2. Антитіла до рецепторів інсуліну 3. Синдром скутої людини (м'язової ригідності) 4. Інші
<b>Ендокринна патологія</b> 1. Акромегалія 2. Синдром Кушинга 3. Глюкагонома 4. Феохромцитома 5. Гіпертиреоз 6. Соматостатинома 7. Інші	<b>Інші генетичні синдроми, інколи асоційовані з ЦД</b> 1. Синдром Дауна 2. Синдром Кляйнфельтера 3. Синдром Тернера 4. Атаксія Фрідрейха 5. Хорея Гантінгтона 6. Синдром Лоренса – Муна – Бідля 7. Міотонічна дистрофія 8. Порфірія 9. Синдром Прадера – Віллі 10. Інші
<b>IV. Гестаційний діабет</b>	

\* MODY (maturity onset diabetes of the young) – цукровий діабет дорослого типу у молодих; більш давній термін, яким також позначають моногенний діабет. Виокремлюють декілька підтипів відповідно до ураженого гена.

HNF – ядерний фактор клітин печінки; WFS1 – ген, який кодує білок вольфрамін.

\*\* N-Нітрофеніл-N-піридилметилсечовина – родентицид, засіб проти гризунів.

Таблиця 2. Клінічна характеристика 1, 2 типів та моногенного цукрового діабету у дітей і підлітків

Параметри	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу	Моногенний ЦД
Генетична характеристика	Полігенний	Полігенний	Моногенний
Вік, у якому проявляється	З 6 міс. до раннього дорослого віку	Зазвичай у пубертатному (або пізніше)	Часто після пубертатного віку, за виключенням ЦД, пов'язаного з мутаціями гена глюкокінази, та неонатального ЦД
Маніфестація захворювання	Найчастіше гостра і швидка	Варіабельна; від повільної (перебіг часто безсимптомний) до тяжкої	Варіабельна (може виявлятися випадково при ЦД, пов'язаному з мутаціями гена глюкокінази)
Автоімунний характер	Так	Ні	Ні
Кетоз	Часто	Нечасто	Часто при неонатальному ЦД, рідко при інших формах
Рівень глюкози в крові	Високий	Варіабельний	Варіабельний
Частота ожиріння	Як у загальній популяції	Підвищена	Як у загальній популяції
Акантокератодермія	Немає	Є	Немає
Частота серед молодих людей, %	Зазвичай 90%+	У більшості країн < 10% (Японія 60-80%)	1-2%
Наявність ЦД у батьків	2-4%	80%	90%

- Полідипсія може помилково вважатися психогенної природи.
- Блювання може бути помилково діагностоване як гастроентерит або сепсис.
- Якщо у дитини є симптоми, асоційовані з ЦД, її необхідно негайно направити до спеціалізованого центру, оскільки своєчасні діагностика і терапія є важливими для запобігання швидкому погіршенню з розвитком кетоацидозу. Нелікований тяжкий кетоацидоз є смертельним.

### Цукровий діабет 2 типу

У безсимптомних пацієнтів діагноз ЦД 2 типу має бути підтверджений результатами принаймні двох вимірювань концентрації глюкози в крові в різні дні.

- У регіонах та вікових групах, у яких переважає ЦД 1 типу, доцільність тестів на виявлення автоантитіл має бути розглянута:
  - під час встановлення діагнозу ЦД 2 типу, оскільки автоімунне ураження β-клітин може спостерігатися при «типовому» за усіма іншими ознаками ЦД 2 типу. Визначення антитіл: — вкаже на більш ранню потребу призначення інсуліну; — вкаже на необхідність додаткових обстежень для виявлення автоімунної патології щитоподібної залози та інших асоційованих автоімунних захворювань; — допоможе визначити ризики захворювання в інших членів родини.
  - особливо у дітей віком > 13 років з надмірною масою тіла або ожирінням, у яких спостерігається клінічна картина ЦД 1 типу (втрата ваги, кетоз/кетоацидоз); деякі з них можуть мати ЦД 2 типу.

- У регіонах, у яких переважає ЦД 2 типу, доцільність тестів на визначення автоантитіл має бути розглянута:
  - у дітей будь-якого віку з клінічною картиною ЦД 1 типу (втрата ваги, кетоз/кетоацидоз); деякі з них матимуть автоімунний ЦД 1 типу.
- Доцільність визначення концентрації С-пептиду, з або без визначення автоантитіл, слід розглянути у всіх дітей, особливо у пацієнтів > 13 років з початковим діагнозом ЦД 2 типу, у яких погіршується рівень контролю на тлі прийому пероральних препаратів, для підтвердження необхідності призначення терапії інсуліном та уточнення типу ЦД.

### Моногенний ЦД

- Моногенний діабет виникає внаслідок мутації (або мутацій) у одному гені (мутації можуть успадковуватися як домінантні чи рецесивні або виникати *de novo*).
- Діагноз встановлюється на основі молекулярно-генетичного дослідження.
- Деякі типи моногенного ЦД є дуже чутливіми до лікування похідними сульфонілсечовини, наприклад: ЦД унаслідок мутацій HNF-1α і HNF-4α, багато випадків перманентного неонатального діабету (мутація Kir6.2).
- Легка гіперглікемія внаслідок недостатності глюкокінази зазвичай не прогресує у дітей, проте може потребувати призначення інсуліну під час вагітності.
- Транзиторний неонатальний ЦД зазвичай діагностують протягом першого тижня після народження, він зникає протягом близько 12 тижнів.

## Диференційна діагностика ЦД 1 і 2 типів та моногенного ЦД

Лікар повинен оцінити клінічні дані у кожного окремого пацієнта, застосовуючи індивідуальний підхід, для того, щоб чітко розрізнити ЦД 1 типу і ЦД 2 типу та, рідше, моногенний діабет. Труднощі, які виникають при проведенні диференційної діагностики, мають багато причин. Серед дитячого населення зростає частота ожиріння, тому в 15-25% пацієнтів із ЦД 1 типу (або моногенним ЦД) може спостерігатися ожиріння, що призведе до хибно встановленого діагнозу ЦД 2 типу. Пацієнти ж з ЦД 2 типу можуть мати кетонурию або кетоацидоз на момент постановки діагнозу, тому у них можуть помилково діагностувати ЦД 1 типу. ЦД 2 типу є поширеним у загальній дорослій популяції, тому діагностична користь від позитивного сімейного анамнезу, як і у випадку моногенного діабету, знижується. Щодо показників концентрації С-пептиду, то вони значно «перекриваються» при ЦД 1, 2 типів і MODY, як на момент встановлення діагнозу, так і приблизно протягом першого року захворювання. Таке «перекривання» пов'язане з періодом ремісії автоімунного ЦД 1 типу та рівнем глюкозотоксичності/ліпотоксичності, що порушує секрецію інсуліну на момент проведення дослідження при ЦД 1 і 2 типів. До того ж інсулінорезистентність при ожирінні підвищує початковий рівень С-пептиду в підлітків з ожирінням і ЦД 1 типу. Тому визначення цього лабораторного показника є відносно малоцінним під час гострої фази захворювання. Визначення концентрації С-пептиду є більш корисним для уточнення типу діабету при вже встановленому ЦД, оскільки постійне підвищення рівня С-пептиду не є характерним для ЦД 1 типу через 12-24 міс. захворювання.

Правильне встановлення типу ЦД є важливим для вибору відповідного лікування та консультування родини. Показано, що серед підлітків і до-

рослих, у яких встановлено клінічний діагноз ЦД 2 типу, в 10-40% випадків виявляють автоантитіла, асоційовані з ЦД 1 типу; багато хто з цих пацієнтів не отримували інсулін протягом одного року після встановлення діагнозу. У хворих із позитивними результатами на автоантитіла функція β-клітин є зниженою (найбільш вираженою така залежність спостерігалася у осіб 25-34 років), що призводить до більш швидкого розвитку залежності від інсуліну, зазвичай протягом 3 років від початку захворювання. Виявлення антитіл зумовлює потребу проведення відповідних обстежень для встановлення можливих автоімунних захворювань щитоподібної залози чи інших автоімунних патологій, асоційованих з ЦД 1 типу. Ризик виникнення ЦД у членів родини також відрізняється між 1 і 2 типами ЦД. У разі наявності антитіл до острівцевих клітин або декарбоксилази глютамінової кислоти у дорослих з клінічно типовим ЦД 2 типу говорять про латентний автоімунний діабет дорослих. Хоча насправді, ні діабет, ні автоімунні процеси не є латентними. Доцільність визначення автоантитіл слід розглянути у дітей віком > 13 років з надмірною масою тіла або ожирінням, у яких спостерігається клінічна картина ЦД 1 типу (втрата ваги, кетоз/кетоацидоз), оскільки деякі з них можуть мати ЦД 2 типу.

Моногенний діабет також може бути хибно діагностований як ЦД 2 типу. Моногенний ЦД трапляється у родинах, у яких діабет спостерігається в декількох поколіннях, але цей тип ЦД не асоційований з підвищеною частотою ожиріння та інсулінорезистентністю.

*Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами «Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence». З повним текстом документа можна ознайомитися за адресою: <http://www.ispad.org>*

## АНОНС

### Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування хронічних захворювань ЛОР-органів у дітей та дорослих»

20-21 травня 2013 року,  
АР Крим, м. Ялта

#### Організатори:

Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України».  
Українське наукове медичне товариство лікарів-оториноларингологів.  
03057, Київ, вул. Зоологічна, 3. Тел.: (044) 483-12-82, тел./факс: (044) 483-15-80