



№ 3 (42)
вересень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37638

Педіатрія



Академік НАМН України

Віталій Майданник

Сучасні клінічні
рекомендації
з лікування
тонзилофарингіту
та профілактика його
ускладнень у дітей

Читайте на сторінці 19



Доктор медичних наук,
професор
Ольга Белоусова

Стандарти діагностики
глютензависимих
заболеваний: актуальні
тенденції

Читайте на сторінці 3



Доктор медичних наук,
професор
Сергей Крамарев

Аденовирусная
инфекция

Читайте на сторінці 12



Доктор медичних наук,
професор
Дмитро Іванов

Інфекції сечової системи
у дітей: настанови
і клінічна практика

Читайте на сторінці 27



Доктор медичних наук,
професор
Тетяна Марушко

Принципи
ультразвукового
обстеження
опорно-рухового
апарату у дітей

Читайте на сторінці 42

Амоксиклав[®] 2S
амоксцилін + клавуланова кислота

НОВИНКА ВІД САНДОЗ!

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



Препарат № 1⁴ у протоколах
лікування дітей з гострими
та рецидивуючими інфекціями^{4,5}

- Для дітей від 2-х місяців¹
- Точність дозування
завдяки піпетці дозатору^{1,2}
- Зручний дворазовий
прийом¹
- Доступна ціна³

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ АМОКСИКЛАВ[®] 2S¹

Склад. Діючі речовини:

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

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

SANDOZ A Novartis Division

ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ¹

Список літератури.

1. Інструкція для медичного застосування препарату
 2. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.driz.com.ua/>
 3. <http://pharmbase.com.ua/roisk1/> - для порівняння використовувалися середньозважені аптечні ціни за липень 2017. Порівняння проводилося з амоксицилін клавуланатами у формі порошків для приготування оральної суспензії у дозі 400 мг / 57 мг в 5 мл.
 4. Наказ МОЗ України № 181 від 21.04.2015 р., Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Дитяча отоларингологія». Під «препаратом № 1 в протоколах лікування» мається на увазі молекулу амоксицилін клавуланової кислоти.
 5. Рекомендації Британського торакального суспільства (BTS) з лікування негоспітальної пневмонії (НП) у дітей (2011) 4, НП.
- * Під терміном «суспензія» мається на увазі порошок для приготування оральної суспензії. Препарат має протипоказання та може викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом, РП UA/15213/01/01, видане МОЗ України. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представнику заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

3-03-AMB-AIF-0817

АЦЦ® - з 1-го дня лікування ГРВІ¹



ПРЕПАРАТ
РОКУ 2016



ПРЕПАРАТ
РОКУ 2017



- ✓ Знижує ризик приєднання бактеріальної інфекції²
- ✓ Швидко виводить мокротиння³
- ✓ Високий профіль безпеки⁴

для дітей⁵

Статус продукту «АЦЦ®» як переможця у номінації «Препарат року» щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2016» та «Панацея 2017». 1. Мається на увазі лікування гострих та хронічних захворювань бронхолегеневої системи, при яких необхідне зменшення в'язкості мокротиння, покращання його відходження та відхаркування. 2. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2010; 14: 683-690, Biofilms and infections of the upper respiratory tract, J.P. PINTUCCI, S. CORNO, M. GAROTTA*. 3. Застосування N-ацетилцистеїну в комбінації з антибактеріальними препаратами при лікуванні респіраторних захворювань у дітей | Локшина Е.Е., Зайцева С.В., Зайцева О.В. «РМЗ» №3 від 04.02.2014. 4. Chalumeau M., Duijvestijn YCM., Acetylcystein and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without broncho-pulmonary disease (Review), Cochrane Library 2013, Issue 5. 5. Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату АЦЦ® розчин оральний застосовують дітям віком від 2 років. АЦЦ® розчин оральний, Р.П.№UA/8272/02/01. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua, 4-60-АЦЦ-ОТС-0917.

SANDOZ A Novartis
Division



Бепантен® **МАЗЬ**



ПРЕДСТАВЛЯЄ

ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ ПОПРІЛОСТЕЙ

ЛІКУЄ
ПРОЗОРИЙ ЗАХИСНИЙ
БАР'ЄР

B5 **B5**
B5 **B5**



Бепантен® мазь – засіб для щоденної профілактики та лікування пелюшкового дерматиту у дітей. **Провітамін B5** прискорює відновлення шкірного покриву, а **ланолін** формує захисний бар'єр, зберігаючи процеси шкірного дихання

Ніжне лікування та захист дитячих сідничок

* Василевский И.В. Оптимизация ухода за кожей у новорожденных и детей грудного возраста/Клиническая практика и здоровье. 2015. №1. – С.5-18.
** G.Putet et al. Effect of Bepanthen Ointment on the prevention and treatment of diaper rash on premature and full-term babies/Realites Pédiatriques, 2001; 63: 33-38.

Реклама, яка розміщується у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
РП №UA/4157/02/01 від 29.12.2015. ТОВ «Байер», м. Київ, 04071, вул. Верхній Вал, 4-Б.
Тел.: +38 (044) 220-33-00. Факс: +38 (044) 220-33-01. www.bayer.ua
L.UK.MKT.CC.05.2017.0271



О.Ю. Белоусова, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Стандарты диагностики глютензависимых заболеваний: актуальные тенденции

В последние годы как среди научного медицинского сообщества, так и среди практикующих врачей отмечается повышение интереса к проблеме glutenзависимых заболеваний. Патология, которая еще недавно считалась относительно редкой, стала напоминать о себе все чаще и настойчивее: увеличением количества людей во всем мире, отказывающихся от употребления злаков (причем большинство из этих людей даже не имеет официально установленного диагноза целиакия, – так, только в Австралии около 1 млн человек отказались от использования глютена), неуклонным расширением рынка безглютеновых продуктов, о которых еще пару десятилетий назад мало кто слышал, ростом количества расстройств, казалось бы, мало связанных с особенностью пищевого рациона, но в этиологии возникновения которых стали усматривать возможную связь с токсичным влиянием глютена (наиболее наглядный пример – неврологическая патология).

«Целиакийный бум» приобрел характер тенденции: во всем мире количество научных статей и исследовательских работ, посвященных данной тематике, закономерно увеличилось, стало приходить новое понимание многообразия клинических форм и особенностей формирования glutenзависимой патологии. Параллельно с этим начали возникать и новые трудности, в основном связанные как с диагностикой данных состояний, так и с ошибками ее интерпретации. И если в среде гастроэнтерологов-терапевтов дискуссии относительно эволюции взглядов на проблему целиакии стали достаточно привычными, то педиатрическая общественность – за исключением, пожалуй, небольшого количества педиатров-гастроэнтерологов, – зачастую пребывает в некоторой растерянности. Они не всегда до конца понимают, какой метод исследования оправдан в том или ином клиническом случае, и какова должна быть последовательность действий практикующего педиатра по отношению к пациенту, входящему в группу высокого риска по подозрению на целиакию.

Учитывая возрастающую актуальность проблемы glutenзависимых состояний, памятуя о том, что глютен, как основной белок злаков (пшеницы, ржи, ячменя) и один из наиболее распространенных пищевых компонентов у большинства народов, преимущественно европейцев, является абсолютно токсичным для больных целиакией и способным к запуску каскада аутоиммунных (если мы говорим о целиакии) или других реакций аллергического или неаллергического генеза, а также принимая во внимание тот факт, что разработанные еще не так давно алгоритмы диагностики glutenовых энтеропатий подверглись в последние годы существенным пересмотрам, приведем краткий обзор основных гайдлайнов, посвященных верификации целиакии и других заболеваний, связанных с потреблением и непереносимостью глютена.

Прежде всего, безусловно, нельзя не упомянуть о кардинальном изменении взглядов на саму структуру glutenзависимых заболеваний. Так, если совсем недавно спектр нарушений, обусловленных патологической реакцией на глютен, включал только классическую целиакию, а затем в отдельную форму стали выделять пищевую аллергию на пшеницу, то несколько лет назад пришло понимание того, что этими расстройствами глютен-ассоциированные заболевания, по-видимому, не исчерпываются, и существуют и другие glutenзависимые реакции. Таким образом мир познакомился с еще одной формой непереносимости глютена, известной как непереносимость глютена без целиакии. Это заболевание, не являющееся синонимом целиакии, но так же, как и целиакия, являющееся серьезной проблемой для здравоохранения, было выделено в отдельную нозологию согласно диагностическим критериям, принятым в Осло в конце 2012 г. [4].

Так, на сегодняшний день, согласно этим критериям, выделяют 3 основные нозологические патологии, которые связаны с непереносимостью глютена.

1. **Целиакия** – форма заболевания, имеющая аутоиммунный механизм, который сопровождается возникновением тонкокишечной энтеропатии и соответствующими классическими иммунологическими изменениями. Представляет собой иммуноопосредованную патологию с асептическим тканевым иммунным воспалением, связанную с непереносимостью глютена и возникающую у лиц с определенной генетической предрасположенностью (развивается исключительно у лиц, в геноме которых имеются определенные аллели генов иммунного ответа – HLA-DQ2 и HLA-DQ8, входящие в состав HLA-DR3-генотипа). У лиц с целиакией формируется классическая энтеропатия с тенденцией к полной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки. Заболевание имеет целый спектр клинических проявлений, среди которых на сегодняшний день превалируют внекишечные симптомы.
2. **Непереносимость глютена без целиакии** – новый диагноз, выделение которого в отдельную

нозологическую форму в 2013 г. на ежегодном заседании объединенной Европейской гастроэнтерологии в Берлине было признано одним из наиболее значимых открытий в сфере медицинской гастроэнтерологии. Не сопровождается классической энтеропатией и не имеет классических иммунологических изменений, характерных для целиакии. В настоящее время диагноз непереносимости глютена без целиакии относится к диагнозам исключения после отрицания целиакии и аллергии на пшеницу у лиц, имеющих неблагоприятные побочные реакции, связанные с употреблением глютена и отмечающих улучшение симптоматики после полного устранения или снижения содержания глютена в рационе.

3. **Аллергия на глютен (пшеницу)** – патологическая иммунологическая реакция на белки пшеницы, представляющая собой классическую аллергическую реакцию, вызванную приемом в пищу злаковых продуктов. Для аллергии на пшеницу характерно наличие высоких титров специфического иммуноглобулина (Ig) E и формирование реакций гиперчувствительности с клиническими проявлениями, возникающими в ответ на употребление человеком злаков.

Суть целиакии как нозологической единицы заключается в поражении слизистой оболочки тонкой кишки. Эти изменения полностью исчезают, если в рационе больного отсутствует глютен, и возвращаются, если глютен вновь начинает поступать с пищей. Существуют определенные группы риска, которые подлежат обследованию на целиакию. В первую очередь, это лица, ближайшие родственники которых уже имеют установленный диагноз «целиакия» (частота выявления целиакии резко возрастает у родственников 1-2-й линий родства), лиц с необъяснимыми железо- и фолиеводефицитной анемиями, гипохромной эритроцитозом и другими причинами повышения уровня трансаминаз. В зону внимания гастроэнтерологов попадают также пациенты, имеющие те или иные проявления остеопороза (в том числе дети с повторными переломами, множественным кариесом, болью в суставах), дети с разнообразными неврологическими расстройствами (синдром агрессии, импульсивности, раздражительности, вегетососудистой недостаточности, появление стойкой, не поддающейся терапии головной боли, нарушения сна, а также расстройства аутистического спектра). Разумеется, к группе лиц, подлежащих обследованию на целиакию, относятся также пациенты, которым традиционно устанавливается диагноз «синдром раздраженного кишечника», т.е. дети с неспецифической хронической рецидивирующей абдоминальной болью и вздутием живота [7].

О каком обследовании идет речь, какие лабораторные или инструментальные методы исследования помогут врачу (как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе) подтвердить или исключить диагноз «целиакия»? По этому поводу существует целый ряд стойких заблуждений, связанных, в первую очередь, с тем, что взгляды на диагностику данной патологии в последние годы подверглись существенному пересмотру.

Если вспомнить об исторических вехах диагностики целиакии, то первым серологическим методом, с которого она и начиналась, было определение антигладинарных антител, предложенное E. Berger еще в 1958 г., т.е. уже через несколько лет после выявления причины данного заболевания. Вскоре после этого была рекомендована пероральная биопсия тонкой кишки для выявления атрофии ворсинок ее слизистой оболочки. В 1969 г. Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) были определены следующие положения относительно целиакии: целиакия – это пожизненная непереносимость глютена, вследствие которой при проведении первичной биопсии обнаруживается обратимая атрофия слизистой оболочки (т.е. атрофия исчезает при соблюдении строгой



О.Ю. Белоусова

безглютеновой диеты и вновь возникает после введения в пищу глютена).

Еще через 10 лет, в 1979 г., ESPGHAN были уточнены гистологические критерии целиакии: для целиакии характерно полное или практически полное отсутствие ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, при обнаружении менее выраженных изменений рекомендовалась повторная биопсия после нагрузки глютеном и поиск других причин. В тех же рекомендациях впервые упоминалось о наличии транзиторной (от нескольких недель до нескольких месяцев) непереносимости глютена, схожей по патогенезу с непереносимостью белка коровьего молока, и подчеркивалось, что в отличие от целиакии, при транзиторной непереносимости безглютеновая диета назначалась только на определенное время. При этом во избежание ошибок при постановке диагноза было рекомендовано проводить биопсию 3-кратно: в момент установления диагноза, на фоне диеты (должно фиксироваться явное улучшение гистологической картины) и после провокации глютеном (должен быть возврат к атрофии). Эти критерии диагностики целиакии приняты называть классическими критериями ESPGHAN [5].

После формулирования классических критериев изучение возможностей и усовершенствование методов серологической диагностики целиакии продолжались. В 1983 г. описали эндомизимальные антитела – ЭМА (Chorzelski et al.; Ladinser et al.), чувствительность и специфичность которых оказались гораздо выше, чем таковые аггладинарных антител. В 1997 г. группа немецких ученых (Dieterich et al.) идентифицировала антитела с использованием нового, нетканевого субстрата, который был представлен в виде очищенной трансглутаминазы. Эти антитела по используемому субстрату получили название антител к тканевой трансглутаминазе (tTG) и могли определяться методом иммуноферментного анализа [3].

В связи с появлением новых данных и усовершенствованных методов диагностики в 1990 г. ESPGHAN пересмотрело существующие ранее критерии диагностики целиакии [6]. При подозрении на целиакию с 1990 г. рекомендовался следующий алгоритм: на первичном этапе – исследование уровня ЭМА и/или tTG-антител класса A (с параллельным определением содержания общего уровня IgA, а в случае его снижения – выявление специфических антител класса G); затем при наличии положительных маркеров – проведение биопсии. В случае выявления характерных гистологических изменений диагноз целиакии может считаться установленным и дополнительного проведения биопсии не требуется. Провокация рекомендована лишь в спорных случаях. Эти критерии диагностики целиакии получили название пересмотренных критериев ESPGHAN [6].

Таким образом, на протяжении последних 27 лет у педиатров всего мира существовали совершенно определенные рекомендации и стандарты диагностики, которых необходимо было строго придерживаться. Основные положения этих рекомендаций остаются актуальными и на сегодняшний день. Что же нового в вопросах диагностики glutenзависимых заболеваний появилось за эти 27 лет и какие пункты приведенного выше алгоритма с учетом пересмотренной классификации и выделения новых нозологических форм претерпели изменения и дополнения?

Во-первых, открылись возможности проведения генетического тестирования. Выяснилось, что целиакия возникает у лиц с определенным набором генов системы HLA. Именно молекулы HLA-DQ2 и HLA-DQ8 обладают высоким средним к пептидам глутена и презентуют их в комплексе с tTG иммунным клеткам. Само по себе носительство генов не обязательно приводит к аутоиммунному заболеванию и не позволяет поставить диагноз целиакии, поскольку болезнь развивается лишь у малой части носителей – у менее 3% лиц с HLA-DQ2 и HLA-DQ8 в геноме. Таким образом, выявление носительства характерных HLA-генов, располагающих к целиакии, используется для исключения заболевания (прежде всего у родственников), но не для его подтверждения (и даже не является показанием для проведения серологического скрининга).

Продолжение на стр. 5.

ЛІНЕКС БЕБІ® та ЛІНЕКС® ДИТЯЧІ КРАПЛІ

Пробіотики, розроблені спеціально для дітей



Доведена ефективність BB-12* при:

Антибіотико-
терапії¹

Діареї /
закрепах¹

Кишкових
коліках /
здутті^{2,3}

Атопічному
дерматиті⁴
(в комплексній
терапії)

Стимулюванні
імунітету²

Для дітей з
народження⁵

Прийом-
1 раз на добу

Нейтральний
смак

Не потребує
зберігання у
холодильнику



**Bifidobacterium animalis subsp. lactis* 1 млрд. КУО на один прийом (1 пакетик Лінекс Бебі® або 6 крапель Лінекс® Дитячі Краплі). 1. Zvi Weizman Effect of a Probiotic Infant formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents, Pediatrics 2015. 2. CHR Hansen, Study summaries BB-12. 3. Вибір пробіотика у дітей з першого року життя: аналіз лікувальної і профілактичної дії. Чернишова О.Є. Здоров'я дитини, №2 (70), ст. 118. 4. Isolauri E., Arvola T., Suexas T., Moilanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. Clin. Exp. Allergy. 2000;30:1604-1610. 5. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінекс Бебі® Р.П.№ UA/14576/01/01; з листком вкладишем про застосування дієтичної добавки Лінекс® Дитячі краплі. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу/дієтичної добавки представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua 4-09-ЛИН-ОТС-0717

SANDOZ A Novartis
Division

О.Ю. Белоусова, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Стандарты диагностики глютензависимых заболеваний: актуальные тенденции

Продолжение. Начало на стр. 3.

В то же время отсутствие характерных генов позволяет исключить диагноз целиакии, прежде всего у лиц группы риска развития этого заболевания. Таким образом, присутствие в геноме молекул DQ2/DQ8 обязательно, но не достаточно для развития целиакии у человека [1, 2, 8].

Во-вторых, изменилось отношение к интестинальной биопсии, которая долгое время являлась так называемым золотым стандартом диагностики. Выяснилось, что длительный воспалительный процесс, возникающий в слизистой оболочке тонкой кишки при развитии целиакии, протекает однотипно при совершенно разных патологиях, следовательно, имеет неспецифичный характер. Учитывая, что любое воспаление, локализующееся в тонкой кишке, всегда ведет к той или иной степени атрофии ворсин, морфологические критерии на сегодняшний день перестали являться единственным золотым стандартом постановки диагноза «целиакия» и требуют обязательного серологического подтверждения [8].

Еще один важный момент — негативный результат морфологического исследования перестал считаться признаком, исключающим целиакию. У лиц с высоким подозрением заболевания, имеющих высокий титр органоспецифических антител (в частности tTG), в случае сомнительных или отрицательных данных биопсии требуется повторная лабораторная диагностика (в частности определение ЭМА).

Также следует помнить о важности правильного забора биопсийного материала: осуществляется взятие минимум 4, лучше — 6 фрагментов слизистой оболочки, при этом 3-4 фрагмента берутся в области большого сосочка двенадцатиперстной кишки и по крайней мере 1 биоптат — из луковицы двенадцатиперстной кишки.

Что касается эндоскопической картины, характерной для целиакии, то эти данные принимаются во внимание только для стран со слабыми экономическими и диагностическими возможностями. Так, в 2005 г. Всемирная гастроэнтерологическая организация предложила так называемый каскадный алгоритм диагностики целиакии, который учитывал региональные особенности, т.е. в нем отдельно была прописана диагностика для регионов «с ограниченными диагностическими возможностями» [2].

Согласно этому алгоритму, если ресурсов достаточно, то диагностика должна изначально базироваться на серологическом исследовании (ЭМА IgA, tTG IgA + общий IgA; в случае снижения его уровня — определение специфических антител класса G — tTG G) и дополняться биопсией. При этом отдельным пунктом оговаривались особенности педиатрической диагностики: для детей дополнительно рекомендовалось проверять уровень дезаминированных пептидов к глиадину (особенно это касалось детей до 3 лет, так как для данной возрастной группы определение антител к tTG является менее чувствительным тестом). При недостатке ресурсов диагностический поиск мог ограничиваться определением уровня антител к tTG (tTG IgA) и дополняться эндоскопическим выявлением признаков атрофии (не позволяет установить окончательный диагноз, но имеет высокий уровень так называемого предполагаемого диагноза).

В настоящее время каскадный алгоритм диагностики пересмотрен, однако все последующие рекомендации сформулированы уже без учета региональных особенностей и являются универсальными.

Таким образом, классическими ключевыми факторами в отношении целиакии на сегодняшний день являются: серологическое подтверждение (путем определения органоспецифических лабораторных маркеров), данные морфологического исследования (базируется на интестинальной биопсии, позволяющей выявить наличие атрофии ворсин и гиперплазии крипт) и позитивный ответ ребенка на применение аглиадиновой диеты.

Классические ключевые диагностические факторы/золотой стандарт диагностики целиакии

1. Морфологическая картина — атрофия ворсин и гиперплазия крипт.
2. Серологическое подтверждение путем определения органоспецифических лабораторных маркеров — антител к tTG, ЭМА и антител к дезаминированным пептидам глиадина. Повышенные титры являются как важным фактором скрининга, так и фактором, подтверждающим наличие целиакии.
3. Позитивный ответ пациента на применение аглиадиновой диеты

Если больному выставлен диагноз в соответствии со всеми канонами и вышеперечисленными требованиями, а назначенное лечение (диета) дало соответствующий положительный ответ (т.е. оказалось эффективным), то проведение повторной биопсии не требуется. Повторные биопсии рекомендуются только лишь в тех случаях, когда либо диагностика не дала исчерпывающих ответов и диагноз остается сомнительным, либо назначенное лечение не привело к выраженным положительным результатам [2].

В настоящее время ESPGHAN [1] предлагает следующий диагностический алгоритм для лиц с высоким подозрением на целиакию: 1) начинать во всех случаях рекомендуется с определения антител к tTG (tTG IgA); 2) исследование ЭМА (ЭМА IgA); 3) выявление антител к дезаминированным пептидам к глиадину (класс IgA) + общий IgA (в случае снижения его уровня — определение специфических антител класса G (tTG G)); 4) биопсия. Наличие симптомов и концентрации антител к tTG, в 10 раз превышающей верхний предел нормы, является показанием к анализу на ЭМА. При положительном результате диагноз целиакии можно считать подтвержденным даже без HLA-тестирования.

Диагностический алгоритм для лиц с высоким подозрением на целиакию (алгоритм ESPGHAN)

Больные с высоким риском:

- антитела к tTG (tTG IgA);
- ЭМА (ЭМА IgA);
- антитела к дезаминированным пептидам к глиадину (класс IgA) + общий IgA (в случае снижения его уровня — определение специфических антител класса G (tTG G));
- биопсия

Наличие симптомов и концентрации антител к tTG, в 10 раз превышающей верхний предел нормы, является показанием к анализу на ЭМА. При положительном результате диагноз целиакии можно считать подтвержденным даже без HLA-тестирования

Могут существовать различные комбинации результатов обследования, каждая из которых требует четкого понимания дальнейших шагов по установлению диагноза: 1) данные серологического исследования позитивные, морфологического — негативные. В таком случае рекомендуется повторная биопсия через 1-2 года + динамическое наблюдение за пациентом; 2) результаты серологического и морфологического исследований позитивные. Устанавливается диагноз «целиакия» и назначается соответствующая (пожизненная) диета; 3) данные серологического и морфологического исследований негативные, диагноз «целиакия» исключен; 4) результат серологического исследования негативный, морфологического — позитивный: изменения со стороны слизистой оболочки кишечника неспецифичны! Требуется исключение других причин энтеропатии, возможно назначение аглиадиновой диеты. Учитывая, что целиакия всегда возникает у лиц с соответствующим генотипом, при данном варианте результатов обследования рекомендуется проведение генотипирования.

Различные комбинации

- данные серологического исследования позитивные, морфологического — негативные. Рекомендуется повторная биопсия через 1-2 года + наблюдение за пациентом;
- результаты серологического и морфологического исследований позитивные. Устанавливается диагноз «целиакия» и назначается соответствующая (пожизненная) диета;
- данные серологического и морфологического исследований негативные. Диагноз «целиакия» исключен;
- результат серологического исследования негативный, морфологического — позитивный. Изменения со стороны слизистой оболочки кишечника неспецифичны! Требуется исключение других причин энтеропатии, возможно назначение аглиадиновой диеты. Учитывая, что целиакия всегда возникает у лиц с соответствующим генотипом, рекомендуется проведение генотипирования

На практике детскому гастроэнтерологу чаще всего приходится сталкиваться не с ситуацией разнообразных нарушений рекомендуемых алгоритмов, не с неимением финансовой возможности провести тот или иной серологический анализ и даже не с наличием спорных результатов гистологического исследования. Самой частой ситуацией на сегодняшний день по-прежнему является укоренившаяся за последние десятилетия практика делать выводы о наличии или отсутствии целиакии на основании определения аглиадиновых антител.

Безусловно, в таком аспекте рассматривать данное исследование, с учетом имеющихся на современном этапе диагностических возможностей и существующих международных гайдлайнов, не приходится. Ни средний, ни высокий, ни очень высокий титр антител к глиадину не свидетельствует о наличии у ребенка целиакии и не позволяет нам поставить этот диагноз (актуальный алгоритм постановки такого диагноза мы рассмотрели выше). Об этом идет речь и в рекомендациях ESPGHAN [1], и в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации [2]. Однако и списывать со счетов данное исследование тоже не рекомендуется, напротив, его можно и нужно использовать для определения другой глютензависимой патологии — непереносимости глютена без целиакии.

Для данного заболевания характерными являются отсутствие антител к tTG, ЭМА и параллельно с этими исключающими целиакию серологическими маркерами — определение высоких титров антител к глиадину. Что касается поражения слизистой оболочки тонкой кишки, то оно при наличии непереносимости глютена без целиакии не достигает степени выраженности, характерной для классической целиакии, и атрофические изменения обычно не регистрируются, хотя незначительные гистологические изменения могут фиксироваться патоморфологами и заключаются они, в основном, в увеличении количества эпителиальных лимфоцитов.

Относительно третьей нозологической формы — аллергии на глютен (пшеницу) — то диагностика пищевой аллергии на пшеницу базируется на традиционных прик-тестах. В некоторых случаях применяют тесты с пероральным приемом глиадина для установления диагноза пищевой аллергии и прогноза.

Резюмируя, следует еще раз напомнить о том, что наличие в современных классификациях трех видов глютензависимых реакций не должно являться фактором, затрудняющим диагностику. Напротив: каждая из этих реакций отличается по своим биологическим, клиническим и диагностическим особенностям, для каждой характерна несколько иная гистологическая палитра, каждая имеет свой прогноз и, соответственно, свои методы терапии. Аллергия на пшеницу стоит несколько обособленно от двух других форм — ее проще выявить на основании наличия типичных клинических аллергических реакций. Поставить диагноз «целиакия» помогут четкие алгоритмы, предложенные ESPGHAN и Всемирной гастроэнтерологической организацией. После исключения целиакии и аллергической реакции на глютен, при наличии характерной клинической симптоматики у лиц, отмечающих связь с употреблением глютенсодержащих продуктов и ухудшением самочувствия, можно предположить возможную непереносимость глютена без целиакии, в окончательной диагностике которой может помочь обнаружение высоких титров аглиадиновых антител.

Литература

1. Husby S. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. For the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology committee / S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabo [et al.] // JPGN. — 2012. — Vol. 54(1). — P. 136-160.
2. Bai J.C. World Gastroenterology Organisation: Global Guidelines on Coeliac Disease. Review team: Julio C. Bai MD (Chair, Argentina), Michael Fried, MD (Switzerland), Gino R. Corazza, MD (Italy), Detlef Schuppan, MD (Germany), Michael Farthing, MD (United Kingdom), Carlo Catassi, MD (Italy), Luigi Greco, MD (Italy), Henry Cohen, MD (Uruguay), Carolina Ciacci, MD (Italy), Rami Eliakim, MD (Israel), Alessio Fasano, MD (USA), Andrea Gonzalez, RD (Argentina), Justus H. Krabshuis, (France), and Anton LeMair, MD (Netherlands) // J Clin Gastroenterol. — Vol. 47. — N 2, February 2013. — P. 121-126.
3. Ladinser B. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method / B. Ladinser, E. Rossipal, K. Pittschliel // Gut. — 1994. — Vol. 35. — P. 776-778.
4. Ludvigsson J., Leffler D., Bai J.C., Biagi F. et al. The Oslo definitions for coeliac disease-related terms. Gut. 2012. Jan; 62(1): 43-52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22345659 PMCID: PMC3440559 DOI:10.1136/gutjnl-2011-301346.
5. McNeish A.S. The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) / A.S. McNeish, H.K. Harms, J. Rey [et al.] // Archives of Disease in Childhood. — 1979. — Vol. 54. — P. 783-786.
6. Walker S.J.A. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease / S.J.A. Walker [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1990. — Vol. 65. — P. 909-911.
7. Белоусова О.Ю. Гиперчувствительность к глютену без целиакии: комментарий эксперта // Здоровье Украины. — Спецвыпуск «Педиатрия». — 2016. — № 1(36). — С. 25.
8. Губская Е.Ю. Клинико-лабораторные особенности непереносимости глютена без целиакии // Український терапевтичний журнал. — № 1. — 2014. — С. 23-27.

XIX Сідельниковські читання: традиції та досвід вітчизняної педіатрії

20-22 вересня 2017 року в м. Полтаві за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Національної академії медичних наук України, Асоціації педіатрів України, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Департаменту охорони здоров'я Полтавської ОДА та ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» відбулася XIX Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії», добре відома всім вітчизняним педіатрам як Сідельниковські читання. Цей захід є традиційним щорічним вшануванням пам'яті видатного українського вченого, члена-кореспондента НАН, НАМН України, професора Віктора Михайловича Сідельникова, який виховав цілу плеяду вчених-педіатрів. Цього року для участі у Сідельниковських читаннях зібралися понад тисячу дитячих та сімейних лікарів України, а протягом трьох днів роботи конференції було заслухано 103 наукові доповіді провідних вчених-педіатрів та лікарів-клініцистів щодо важливих питань організації охорони здоров'я дітей нашої країни. Про актуальність розглянутих проблем свідчили активне обговорення та численні запитання від дитячих лікарів-практиків.

Наукова програма XIX Сідельниковських читань включала широке коло актуальних питань діагностики, лікування та профілактики найбільш поширених соматичних та інфекційних захворювань у дітей, а також такі гострі проблеми сучасної педіатрії, як імунпрофілактика, запобігання поліпрагмазії, стримування антибіотикорезистентності, раціональна фармакотерапія на засадах доказової медицини та ін. За безпосередньої участі завідувачів та викладачів кафедр педіатрії з багатьох регіонів України відбулося обговорення питань подальшого розвитку вітчизняної педіатричної освіти та науки. Окремі секційні та пленарні засідання було присвячено інноваціям у педіатричній практиці, а також актуальним питанням дитячої кардіоревматології. Розвитку саме цього напрямку педіатрії присвятив життя Віктор Михайлович Сідельников.

Роботу науково-практичної конференції розпочали з урочистих виступів членів президії. З вітальним словом звернувся до присутніх заступник директора Департаменту охорони здоров'я Полтавської обласної державної адміністрації Юрій Васильович Курилко. У своїй промові він зауважив, що саме у дні Сідельниковських читань традиційно зустрічаються багато колег – учнів Віктора Михайловича Сідельникова, адже видатний вчений виховав цілу плеяду науковців та висококваліфікованих лікарів, створивши власну педіатричну школу. Учасники заходу підвищують свій професійний рівень, що допоможе їм більш ефективно лікувати маленьких пацієнтів. Окрім цього, Сідельниковські читання – це унікальна можливість особисто поспілкуватися з провідними вченими та обмінятися власним клінічним досвідом із колегами.



Член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олександр Петрович Волосовець привітав учасників конференції з початком її роботи, нагадавши, що вже у наступному, 2018 році, у м. Харкові заплановано провести ювілейні XX Сідельниковські читання. В усі попередні роки їх проведення запам'яталося присутнім теплими спогадами, пов'язаними з постаттю Віктора Михайловича Сідельникова, а також дружньою колегіальною атмосферою під час обговорення найбільш важливих питань клінічної педіатрії та фахової освіти дитячих лікарів. Доповідач висловив впевненість у тому, що покращенню роботи системи охорони здоров'я дітей сприятиме поновлення окремої освітньо-наукової спеціальності «Педіатрія» у переліку освітньо-наукових спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти, відповідно до постанови Кабінету Міністрів України від 1 лютого 2017 року № 53. «Нашій конференції слід підтримати Ініціативу Президента України щодо якісної та доступної медицини у сільській місцевості, яку проголошено 11 вересня 2017 р. під час наради у Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця, особливо це стосується надання медичної допомоги дитячому населенню, – закликав учасників заходу О.П. Волосовець. – Потрібно запропонувати розробку та обговорення Державної програми «Здоров'я дітей – старт на все



життя», яка б сконцентрувала зусилля держави, суспільства, територіальних громад, батьків, науковців, освітян, працівників сфери охорони здоров'я на розробці насамперед профілактичних системних підходів, включаючи антенатальну охорону плода задля збереження здоров'я майбутніх поколінь. Особливий пріоритет необхідно надати забезпеченню та реалізації Програми імунпрофілактики».

Академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Віталій Григорович Майданник зазначив, що кожен із численних учнів В.М. Сідельникова з глибокою вдячністю згадує про свій досвід навчання і подальшої наукової співпраці з цим видатним вченим. Доповідач розповів про те, що Віктор Михайлович був усебічно обізнаною, цікавою людиною. Як для клініциста для нього завжди мало важливе значення висококваліфіковане всебічне обстеження, а також колегіальне обговорення історії хвороби кожного конкретного пацієнта. Наостанок В.Г. Майданник наголосив, що В.М. Сідельников здійснив без перебільшення величезний внесок у розвиток педіатрії, написавши велику кількість монографій, підручників та наукових статей за результатами власних досліджень, які і сьогодні є актуальними.

Наукову програму конференції розпочато з доповіді, яку підготувала група авторів під керівництвом академіка НАМН України, директора ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», президента Асоціації педіатрів України, доктора медичних наук, професора Юрія Геннадійовича Антипкіна та яку представив головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча пульмонологія», керівник наукової групи з проблем алергії та імунореабілітації дітей відділення захворювань органів дихання і респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Володимир Федорович Лапшин. Його виступ було присвячено такій актуальній клінічній проблемі, як рецидивуючий бронхіт у дітей. Це захворювання бронхів з повторними епізодами гострого бронхіту не менше ніж 2-3 рази на рік протягом 1-2 років на фоні гострих респіраторних вірусних інфекцій без приступів бронхообструкції. Гострі бронхіти найчастіше зустрічаються у дітей віком старше 2 років, при цьому 2-3% з них потребують стаціонарного лікування; друга хвиля захворюваності припадає на підлітковий вік, коли на гострі бронхіти хворіє від 1/5 до 1/3 всіх



дітей. Такі дані, отримані українськими вченими, порівнянні зі статистичними даними загальнонаціональних досліджень, проведених у США, згідно з якими 18% дітей у віці до 15 років зверталися за медичною допомогою через захворювання бронхів.

Рецидивуючий гострий бронхіт є важливою проблемою педіатрії та дитячої пульмонології. Згідно з сучасними уявленнями, рецидивуючий бронхіт розглядається як мультифакторне екозалежне захворювання, ключовою патогенетичною ланкою якого є рецидивуюче запалення слизової оболонки бронхіального дерева, зумовлене зниженням загальної імунологічної резистентності організму та активності місцевих факторів захисту, передусім порушенням мукоциліарного транспорту. Що стосується основних вимог до патогенетичного лікування бронхіту, то вони включають евакуацію бронхіального секрету, ліквідацію бронхоспазму (в тому числі прихованого), усунення запального процесу, а також боротьбу з вірусами і бактеріями. Якщо гострий бронхіт фактично не потребує антибактеріальної терапії, то при рецидивуючому бронхіті у деяких випадках вона може бути показана, особливо у дітей молодшого віку. Призначення при цій патології муколітичної терапії є консенсусною рекомендацією як зарубіжних, так і українських лікарів.



Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Педіатрія», завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова у своїй програмній доповіді наголосила на важливому значенні адекватного споживання дитьми харчових волокон, які зараз розглядаються як істотний фізіологічний компонент підтримання здоров'я та профілактики різноманітних захворювань. Вона нагадала учасникам конференції, що в 2016 р. Україна у складі 193 країн-учасниць ООН долучилася до програми «Цілі сталого розвитку тисячоліття», реалізувати яку заплановано протягом найближчих 15 років. У рамках цієї програми було визначено 17 глобальних цілей, одна з яких (третя у переліку) стосується медицини і полягає у підтриманні здоров'я і, у такий спосіб, благополуччя людства. Необхідною складовою збереження здоров'я і здорового способу життя, як зауважила Г.В. Бекетова, є забезпечення оптимального харчування. Проте останніми роками у світі спостерігається чітка тенденція до неадекватного за кількісним та якісним складом харчування дитячого населення і, зокрема, до істотного дефіциту в раціоні дітей харчових волокон. Водночас існують переконливі докази, що за умови щоденного нормованого вживання харчових волокон знижується ризик розвитку багатьох соціально-значущих захворювань, у тому числі серцево-судинної патології, ожиріння та цукрового діабету 2 типу.

Наступні, XX Сідельниковські читання, заплановано провести 19-21 вересня 2018 року в м. Харкові. Заздалегідь запрошуємо наших читачів узяти участь у цьому ювілейному заході. Переконані, що кожен лікар – його учасник – матиме змогу підвищити свій професійний рівень та отримати дійсно важливу з практичної точки зору наукову інформацію.

Фото автора та організаторів конференції
(<http://conference-sidelnikov.org.ua/>)

Підготувала Ірина Жовтоног

Антибіотики для дітей: вплив смаку та смакового задоволення на прихильність до лікування

У педіатрії дотримання схеми прийому антибіотика є надважливим при лікуванні будь-яких бактеріальних інфекцій. Зазвичай вибір антибіотика лікарем і комплаєнс пацієнта залежать від низки факторів, зокрема причинного мікроорганізму і його чутливості, локалізації та тяжкості інфекції. Важливим також є вік пацієнта і наявність у нього алергії, шлях введення препарату, побічні ефекти і токсичність. Проте смак антибіотика і здатність дитини переносити пероральну терапію часто не враховуються. Визнання важливості смакового задоволення для дитини та батьків дозволяє підвищити прихильність до лікування і таким чином покращити його результати.

Гіркий смак відчувається рецепторами, які еволюційно розвинулись через потребу розпізнавання різноманітних потенційно шкідливих речовин. Тож не дивно, що батькам часто важко переконати дітей прийняти гіркі ліки. Антибіотиками для перорального введення, які широко застосовуються в дітей, є пеніциліни, цефалоспорины та макроліди. Цефалоспорины зазвичай вважаються такими, що мають приємний смак, тоді як інші антибіотики мають менш приємні смак і присмак.

Значення смаку, текстури та присмаку антибіотиків для дітей добре описане в медичній літературі. Опитування 192 родин виявило, що повний курс призначеної антибіотикотерапії не пройшла чверть дітей. Відмова дитини приймати препарат була другою найчастішою причиною низького комплаєнсу після рішення батьків, що дитині стало краще (K. Sunakawa et al., 1995). У дослідженні al-Shammari і співавт. (1995) за участю 414 пацієнтів, які звернулися до сімейного лікаря (65,9% дітей), провідними причинами неприхильності до короткочасної антибіотикотерапії були швидке збільшення вираженості симптомів, гіркий смак препарату, забудькуватість і часте дозування. У багатьох інших дослідженнях було продемонстровано, що кращий смак антибіотиків достовірно корелює з вищим комплаєнсом.

Крім власне смаку, дуже важливим є смакове задоволення (англ. *palatability*, від *palate* – піднебіння). Язик розпізнає 5 різних компонентів смаку; специфічні типи клітин мають унікальні рецептори, здатні відчувати гіркий, солоний, кислий, солодкий смак та «умамі» (смак високобілкових речовин; відчуття «умамі» створюють, наприклад, глутамат натрію та деякі амінокислоти). Ці компоненти збуджують окремі нервові шляхи й обробляються разом з іншими безпосередніми нюховими, зоровими та соматосенсорними вхідними сигналами, а також із сигналами з пам'яті. Отже, смак певною мірою залежить від попереднього досвіду.

Для оцінки відчуття смаку педіатричних препаратів були розроблені різні методи, проте, як зазначає Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА), в дітей віком до 5 років цю оцінку проводити важко. Найчастіше з цією метою використовується стандартизована візуальна аналогова шкала, яка вимірює суб'єктивне задоволення від смаку.

Рандомізовані контрольовані дослідження, які є золотим стандартом порівняння результатів лікування, також ефективні у демонстрації переваг одного антибіотика над іншими з погляду смаку. У дослідженні T. Ishizaka і співавт. (2004) за допомогою тестів смакового відчуття визначали інтенсивність гіркоти 18 часто використовуваних у педіатрії антибіотиків; стандартом для порівняння був хінін, відомий своїм гірким неприємним смаком. Сім препаратів (азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин, норфлуксацин, триметоприм/сульфаметоксазол та амантадин) виявилися гіршими, ніж хінін. За даними багатьох інших досліджень, еритроміцин має неприємний смак та асоціюється з нудотою. При безпосередньому порівнянні з іншими антибіотиками кларитроміцин був гіршим і погано оцінювався з погляду смакового задоволення.

Приклад неврахування смаку антибіотика при лікуванні дитячих інфекцій

• Рекомендації Національного інституту клінічної майстерності (NICE, 2007) «Атопічна екзема в дітей: ведення атопічної екземи в дітей від народження до віку 12 років»

Для першої лінії системної терапії інфікованої екземи (інфекція *Staphylococcus aureus*, стрептококові інфекції шкіри) NICE рекомендує застосовувати флуоксацилін. У дітей з алергією на пеніциліни або резистентністю до флуоксациліну другою лінією терапії є еритроміцин; як альтернативу еритроміцину можна застосовувати кларитроміцин.

• Проблеми

- Флуоксацилін для перорального прийому відомий як препарат з дуже неприємним смаком. Навіть у рекомендаціях NICE зазначається, що діти часто не можуть його ковтати.
- Еритроміцин має неприємний гіркий смак і асоціюється з нудотою, хоча NICE рекомендує його застосування на підставі такої самої ефективності та нижчої вартості порівняно із цефалоспоринами.
- Деякі педіатри досі вважають, що смак кларитроміцину кращий, ніж еритроміцину. Натомість у дослідженнях встановлено, що кларитроміцин є гіршим і має гіршу смакову привабливість порівняно з іншими антибіотиками.
- Кліндаміцин також відомий своєю поганою смаковою привабливістю та низькою прихильністю до лікування.

Висновки

- У Великій Британії під час розроблення будь-яких клінічних рекомендацій враховується вартість лікування.
- Низький комплаєнс, подальше повторне лікування, ускладнення не повністю пролікованого захворювання та ризик селекції резистентних штамів є менш очевидною, але дуже важливою проблемою.

Як провести тест смаку і навчити дитину приймати таблетки

Тест смаку в лікарні. Якщо здійснюється переведення з парентерального введення антибіотика на пероральне, перед випусканням необхідно спостерігати за тим, як батьки дають препарати дитині, та впевнитись, що вона приймає всі призначені дози. У випадку призначення будь-яких бета-лактамних антибіотиків і макролідів слід пояснити батькам, що вони можуть дати дитині повторну дозу препарату в разі його часткового випльовування або блювання.

Тест у домашніх умовах (потребує наявності антибіотика у дільничного педіатра або сімейного лікаря під час візиту до хворої дитини). Перед призначенням повного курсу антибіотика, що має неприємний смак, лікар або медична сестра повинні поспостерігати за тим, як дитина прийме першу дозу.

Навчання прийому таблеток. Щоб допомогти дитині призвичаїтись до прийому капсул або таблеток, батьки мають використовувати звичайні цукерки відповідної форми, які можна запивати або розжовувати з наступним запиванням. Розмір цукерок необхідно поступово збільшувати від найменшого (наприклад, як драже «Тік-так»).

NB!

- Дитину не слід примушувати, процес навчання має її розважати.
- Навчання необхідно проводити щодня; не слід хвилюватися, якщо воно буде тривати тижнями або місяцями.

Смакова прийнятність пероральних антибіотиків, які часто призначаються дітям (D. Baguley et al., 2012; неопублікований досвід)

- Антибіотики, які діти ковтають нормально:
 - Аугментин Дуо;
 - амоксицилін, цефалоспорины (брендові);
 - ко-тримоксазол.
- Антибіотики, які діти можуть ковтати:
 - пеніцилін V;
 - амоксицилін (генеричний);
 - кларитроміцин.
- Антибіотики, які діти часто випльовують або кривляються під час ковтання:
 - еритроміцин;
 - триметоприм.
- Антибіотики, які рідко переносяться із задовільним комплаєнсом:
 - флуоксацилін;
 - кліндаміцин.

У багатьох дослідженнях, зокрема у подвійному сліпому дослідженні, у якому порівнювали смак 22 дитячих антибіотиків (R.W. Steele et al., 1997), цефалоспорины мали кращий смак, хоча й коштували більше на відміну від пеніцилінів і макролідів. Смак диклоксациліну, оксациліну й еритроміцину був настільки неприємним, що чинив значний негативний вплив на комплаєнс.

NB! У дослідженнях встановлено, що брендові антимікробні препарати зазвичай краще переносяться, ніж їх дешевші генеричні аналоги.

Неприємний смак антибіотиків послідовно згадується як перешкода для комплаєнсу і, отже, має завжди враховуватись під час ведення усіх розповсюджених дитячих інфекцій. Однак антибіотики з неприємним смаком часто рекомендуються як препарати першої лінії. Так, пеніцилін V рекомендований як антибіотик першої лінії для лікування гострого стрептококового фарингіту, незважаючи на те, що цефалоспорины є кращою альтернативою з урахуванням смакового задоволення.

Слід зазначити, що ризик інфікування *Clostridium difficile* та метицилінрезистентним золотистим стафілококом у дітей є значно нижчим, ніж у дорослих, тому призначення цефалоспоринов – антибіотиків із ширшим спектром дії – як препаратів з кращими смаковими якостями в таких ситуаціях є майже завжди виправданим. У дітей, які отримують багато курсів антибіотиків або потребують тривалої антибіотикопрофілактики, рішення про призначення препарату з ширшим спектром дії необхідно приймати індивідуально.

Висновки

- Лікарі мають усвідомлювати важливість смаку антибіотиків, які призначають дітям.
- Діти молодшого віку віддають перевагу тим продуктам харчування, які мають знайомий і солодкий смак. Більшість препаратів, які застосовуються у педіатрії, мають незнайомий і гіркий смак, тому не дивно, що пройти повний курс лікування виявляється складним завданням для дітей та їхніх батьків.
- Смакове задоволення достовірно корелює з прихильністю до лікування:
 - цефалоспорины, незважаючи на вищу вартість, сприймаються дуже добре;
 - флуоксацилін у формі суспензії має дуже неприємний смак, тому його рекомендують призначати лише у формі капсул, за винятком ситуацій, коли дитина під наглядом нормально прийняла повну дозу препарату і батьки мають можливість давати дитині ліки через кожні 6 годин.
- Недотримання призначеної схеми антибіотикотерапії може погіршувати результати лікування, призводити до ускладнень і підвищувати ризик селекції резистентних штамів мікроорганізмів.
- Діти віком 6 років і старше можуть приймати антибіотики у формі таблеток або капсул після належного тренування, яке може бути здійснене лише батьками (після короткого пояснення лікаря або медичної сестри).
- Для досягнення кращих результатів лікування дітей і батьків необхідно залучати до вибору антибіотика.
- Лікарі та батьки мають усвідомлювати, що дешеві генеричні антибіотики можуть мати значну варіабельність смаку і зазвичай переносяться гірше порівняно із брендовими препаратами.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**



ЗІННАТ

оригінальний цефуроксим аксетил

антибіотик-
ПРОЛІКИ²

**Має високу клінічну ефективність
при лікуванні респіраторних інфекцій,
зокрема тонзилофарингіту і гострого бактеріального бронхіту¹**

▶ Тонзилофарингіт	97%
▶ Гострий бактеріальний бронхіт	94%
▶ Негоспітальна пневмонія	92%
▶ Синусит	89%
▶ Гострий середній отит	93%



**Виготовлено в Барнард Каствл, Велика Британія² – центральне виробництво
цефалоспоринів ГСК, що поставляє Зіннат для більшості країн світу, і України у т.ч.**

Інформація щодо профілю переносимості препарату Зіннат: експериментальних доказів ембріопатичної або тератогенної дії цефуроксиму аксетилю немає, але, як і при застосуванні інших ліків, треба з обережністю призначати його в перші місяці вагітності. Цефуроксим проникає у грудне молоко, тому у період годування груддю препарат слід застосовувати з обережністю. Застосування цефуроксиму (так само, як і інших антибіотиків) може призвести до надмірного росту Candida. Протипоказаний пацієнтам з іперчутливістю до цефалоспоринових антибіотиків.

Склад: 1 таблетка містить цефуроксиму (у формі цефуроксиму аксетилю) 125 мг, 250 мг або 500 мг; 1 флакон містить гранули для приготування 100 мл (125 мг/5 мл) суспензії. **Показання:** лікування інфекцій дихальних шляхів, ЛОР-органів, сечовивідних шляхів, шкіри та м'яких тканин, гонореї, ранніх проявів хвороби Лайма. **Спосіб застосування і дози:** дорослі 250 мг двічі на день при більшості інфекцій, 125 мг двічі на день при інфекціях сечовивідних шляхів, 250 мг двічі на день для лікування пієлонефриту, 500 мг двічі на день при тяжких інфекціях. **Побічна дія** виражена помірно та має в основному зворотній характер: надмірний ріст Candida, еозинофілія, позитивний тест Кумбса, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, реакції гіперчутливості – шкірний висип, кропив'янка, свербіж, медикаментозна лихоманка, сироваткова хвороба, анафілаксія; головний біль, запаморочення, гастроентерологічні розлади, включаючи діарею, нудоту, біль у животі, блювоту; псевдомембранозний коліт, транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ), жовтяниця, гепатит; поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. **Протипоказання:** підвищена чутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду. **Передозування:** можливе подразнення головного мозку і виникнення судом, усувається шляхом гемодіалізу і перитонеального діалізу. **Особливості застосування:** немає досвіду застосування у дітей до 3-х місяців. З обережністю призначається пацієнтам, у яких були алергічні реакції на бета-лактамі антибіотики. Під час лікування хвороби Лайма спостерігалась реакція Яриша-Герксгеймера, яка проходить без лікування. **Вагітність та лактація:** з обережністю призначається в перші місяці вагітності; цефуроксим виділяється з молоком матері, матері, що годують груддю повинні застосовувати його з обережністю.

Перед застосуванням слід ознайомитися з повною інструкцією до препарату Зіннат.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Р.С. МОЗ України №UA/5509/02/01, №UA/5509/02/02, №UA/5509/01/01, №UA/5509/01/02, №UA/11807/01/01, №UA/11807/01/02, №UA/5509/02/03 від 31.10.2016.

Повідомити про небажане явище Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або по e-mail oaх70065@gsk.com.

Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або +380 (050) 381-43-49 або по e-mail ua.complaints@gsk.com. За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»: 02152, м.Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В. Тел.: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92.

1. Адаптовано з Lesley J. Scott et al. Cefuroxime axetil: an update review of its use in the management of bacterial infections Drugs 2001;61 (10): 1455 - 1500.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Зіннат

UA/CFA/0003/16a/17.08.07



З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Комплекс туберозного склероза	
Э.П. Хенске, С. Жозвьяк, Дж. К. Кингсвуд и др.	23-25
Комплексна фітотерапія з індивідуальним підходом:	
у фокусі Синупрет® екстракт.	28-29
Діагностика та корекція порушень	
метаболізму гамма-аміномасляної кислоти у дітей	
із розладами аутистичного спектра	
Л.Г. Кирилова, О.О. Мірошников, О.О. Юзва та ін.	32-33
Міокардит, асоційований з інфекцією вірусом грипу,	
в педіатричній практиці: клінічний випадок	
і огляд літератури	
І.С.Т. Перез, А.Г. Корена, А.К.З. Вергара.	38-39
ПЕДІАТРІЯ	
Стандарты диагностики глютензависимых заболеваний:	
актуальные тенденции	
О.Ю. Белоусова.	3, 5
XIX Сідельниковські читання:	
традиції та досвід вітчизняної педіатрії.	6
Антибіотики для дітей: вплив смаку	
та смакового задоволення	
на прихильність до лікування.	7
Аденовирусная инфекция	
С.А. Крамарев, В.В. Евтушенко, О.В. Выговская и др.	12-13
Бактериальные респираторные инфекции у детей:	
в фокусе аминопенициллины.	14
Рациональный выбор тактики терапии при ОРЗ у детей:	
в фокусе – назальные деконгестанты	
М.Е. Маменко.	15
Муколітична терапія в дитячому віці: можливості,	
ефективність, безпека	
Л.В. Квашніна.	16-17
Сучасні клінічні рекомендації з лікування тонзилофарингіту	
та профілактика його ускладнень у дітей	
В.Г. Майданник.	19

АЦЦ® - з 1-го дня лікування ГРВІ*



ПРЕПАРАТ РОКУ 2016

ПРЕПАРАТ РОКУ 2017

✓ Знижує ризик приєднання бактеріальної інфекції²

✓ Швидко виводить мокротиння³

✓ Високий профіль безпеки⁴

для дітей⁵

Статус продукту «АЦЦ» на території України: «Препарат дозволений за умови контролю професійної форми випуску лікарства». Мінздрав України, 2017 г. 1. Методика лікування гострих та хронічних захворювань бронхолегеневих систем, при яких необхідне зниження в'язкості мокротиння, покращення його відокремлення та виведення. 2. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2016; 14: 683-690. 3. Efficacy and safety of the oral respiratory tract. J.P. PINTUCCI, S. CORNO, M. GAROTTA. 3. Застосування Ацетилцистеїну в комбінації з антибіотиками при лікуванні респіраторних захворювань у дітей: Пошова Е.Е., Локіца С.В., Зейдлер О.В. «МЗ» №2 від 04.02.2014. 4. Chalmers M., Duijvestijn HCM, Acetylcystein and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without broncho-pulmonary disease (Review). Cochrane Library 2013, Issue 5. 5. Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату «АЦЦ» розчин можна застосовувати дітям віком від 2 років. «АЦЦ» розчин, українськ. Р.П.МФУА/18272/02/01. Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікування за допомогою представленої інформації за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 388 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua, 4-60-4441-010-0917.

SANDOZ A Novartis Division

Міністерство охорони здоров'я України
Департамент охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації
Управління охорони здоров'я Львівської міської ради
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

8-9 листопада 2017 року

Львів, готель "ДНІСТЕР"
(вул. Яна Матейка, 6)
початок реєстрації
о 08:30,
початок роботи
о 10:00.

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій

Провідні іноземні доповідачі

Участь безкоштовна. Попередня реєстрація обов'язкова* за тел./факсом **(044) 469-11-40**, або по електронній пошті, E-mail: **info@prostirua.com**.
*попередня реєстрація дає право отримати безкоштовно купон на обід



Ентерожерміна®

Подвійна дія пробіотика
для здорового животику!¹



відновлює нормальну

пригнічує патогенну

мікрофлору кишечника¹

- **З першого дня прийому антибіотиків!³**
попереджує діарею, біль у животі та нудоту⁴
- **Імуномодуюча активність**
сприяє швидшому одужанню⁵
- **Широка протимікробна дія**
вже через 2 год. (зокрема пригнічує ріст *Clostridium difficile*)⁶



Капсули⁷

Дітям від 5 років по 1–2 капсули на добу

Готова до вживання оральна суспензія⁸

Дітям від 28 днів життя по 1 флакону 1–2 рази на добу

*Началом действия всех пробиотических препаратов на основе штаммов бактерий рода *Bacillus* можно считать время попадания в ЖКТ. В течение первых 2 часов после введения препарата 90% спор переходят в вегетативные формы, что сопровождается интенсивной продукцией физиологически активных веществ (амилаза, липаза, аминокислоты, витамин B2, около 200 антибиотиков, дигиполиновая кислота). 1 Звягинцева Т.Д., Сергієнко О.І., Чернобай А.І., Шаргород І.І., Гаманенко Я.К. Діагностика та лікування дисбактеріозу // Методичні рекомендації. — Харків, 2012. 2 Скрыпник И.Н. Роль и место современного пробиотика Энтерожермина в лечении заболеваний внутренних органов // Здоровье Украины. — 2009. — № 11. — С. 2. 3 Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Антибиотикоассоциированная диарея: подходы к лечению // Здоровье Украины. Гастроэнтерология. — 2011. 4 M.Puddu, et al. Clinical experience with *Bacillus subtilis* in children treated with antibiotics. International pediatricians. 5 Ciprandi C et al. Pediatric Allergy and Immunology 2004; 15: 148–151. 6 Urdaci MC, Bressollier P, Pinchuk I. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities. J Clin Gastroenterol. 2004 Jul; 38 (6 Suppl): S86–90. 7 Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна®, капсули. Наказ МОЗ України № 973 від 15.09.2016. Р.П. МОЗ України № UA/4234/02/01. 8 Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна®, суспензія для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 1037 від 04.10.2016. Р.П. МОЗ України № UA/4234/01/01. Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилинська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01 (вартість дзвінків згідно тарифів вашого оператора зв'язку). www.sanofi.ua SAUA.BCL.16.08.0441c

www.enterogermina.ua

SANOFI 

З М І С Т

ПЕДІАТРІЯ	
Профилактика антибиотикассоциированной диареи, вызванной токсигенным штаммом <i>Clostridium difficile</i> , у детей (обзор) Н.Л. Аряев, Р.В. Кожевин, В.А. Гудзь	20-21
Інфекції сечової системи у дітей: настанови і клінічна практика Д.Д. Іванов	27
Щодо застосування антигістамінних засобів у дітей раннього віку з алергією до білків коров'ячого молока О.Г. Шадрін, Г.А. Гайдучик	30-31
Применение пробиотиков в детской гастроэнтерологии: обзор литературы и рекомендации экспертов S. Cruchet, R. Furnes, A. Maruy и соавт.	35
Реальная клиническая практика глазами врачей-педиатров А.В. Катилов, В.И. Дячук, І.В. Баранова	37
Патогенетичне значення блокаторів H1-рецепторів при поширених захворюваннях у дітей С.П. Кривопустов	41
Принципи ультразвукового обстеження опорно-рухового апарату у дітей Т.В. Марушко, Є.Ю. Марушко	42-45
Особенности течения и терапевтической коррекции гастроэзофагеального рефлюкса у детей младшего возраста О.Г. Шадрін	47
Вивчення протівірусних, протизапальних та жарознижувальних властивостей енісаміуму йодиду Ю.В. Марушко	51
Что нужно делать, если у ребенка болят ножки Е.А. Ошлянская, В.Н. Вовк	52-53
Інструментальні методи дослідження в дитячій кардіології: електрокардіографія Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак	54-57



Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій

29-30 Листопада 2017 року

Генеральний спонсор: **SANOFI**

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
ДИТЯЧОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

Україна, м. Київ, вул. Антоновича, 50
Конференц-хол "ДЕПО"

Більш детально інформація за тел.: +38 (044) 469 11 40, email: org@gastrokids.com.ua
Попередня реєстрація на сайті www.gastrokids.com.ua

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:
Президента України
Кабінету Міністрів України

Офіційна підтримка:
Міністерства охорони здоров'я України
Київської міської державної адміністрації

Під патронатом:
Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
Національна академія медичних наук України

Організатори:
НМАЛО імені П. Л. Шуплика
LMT Компанія LMT

ІMF IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

НСМ МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

25-27 квітня 2018 року

КРАЇН	35	90	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	400	950	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	15000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників

✓ Науково-практичні заходи

✓ Школи та майстер-класи на діючому обладнанні

З питань участі у виставках:
+380 (44) 206-10-16
med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:
+380 (44) 206-10-99
congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Аденовирусная инфекция

Аденовирусы с момента их идентификации уже на протяжении 60 лет вызывают интерес врачей-клиницистов в разных областях медицины. В настоящее время выделяют 7 типов аденовирусов (А-Г), а также более 50 их серотипов. Вирионы аденовирусов лишены внешней оболочки и имеют икосаэдрическую симметрию. Диаметр частиц составляет 70-90 нм. Геном представляет собой одну молекулу двухцепочечной ДНК. Репликация и сборка вируса осуществляется в ядре, синтез полипептидных цепей происходит в цитоплазме, а высвобождение вирионов сопровождается разрушением клетки (Harrison, 2010).



С.А. Крамарев

Клиника

Аденовирусы вызывают широкий спектр клинических проявлений, которые включают респираторные заболевания, поражения органов желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы и др.

С респираторными заболеваниями в большинстве случаев связаны типы аденовирусов 1, 2, 4-6, а также в некоторых случаях типы 3 и 7. Рост заболеваемости регистрируется обычно в весенне-зимний сезон. Примерно в половине случаев инфекция протекает бессимптомно. В случае клинически выраженного заболевания симптоматика включает лихорадку, ринорею, кашель и боль в горле. Длительность острого периода, как правило, составляет 3-5 дней. При локализации в ротоглотке заболевание может проявляться фарингитом, тонзиллитом и/или аденоидитом. Установлено, что около 60% случаев тонзиллита ассоциируется с 4 серотипом аденовируса. Для аденовирусной инфекции характерны относительно длительная лихорадка, лейкоцитоз, существенное повышение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка, что может усложнить дифференциальную диагностику с бактериальными инфекциями (Tabain et al., 2012).

Для аденовирусов характерно также поражение нижних дыхательных путей. В общей структуре острых инфекций нижних дыхательных путей в детском возрасте они составляют около 10%. Синдромы поражения включают трахеобронхит, бронхолит и пневмонию. Пневмония обычно ассоциируется с серотипами 3, 7, 14, 21, 30 и 55. Частота пневмонии относительно невелика, и чаще всего заболевание наблюдается в раннем детском возрасте. Однако сообщалось о спорадических случаях и даже массовых вспышках пневмонии у иммунокомпетентных взрослых (Nizami, Dever, 2016; Park et al., 2017). Наиболее известные из описанных вспышек аденовирусной инфекции были зарегистрированы в армейских коллективах. Массовая заболеваемость среди новобранцев во второй половине прошлого века преимущественно была связана с 3, 4 и 7 серотипами (Kajon et al., 2007).

Аденовирусная пневмония в большинстве случаев имеет благоприятный прогноз, однако в неонатальный период летальность может достигать 86% (Faden, Wynn, Camragna, Ryan, 2005). Поражение легких, как правило, имеет диффузный характер, однако встречаются случаи и лobarного поражения. Клинически дифференцировать аденовирусную пневмонию помогает наличие длительной лихорадки,

выраженных катаральных явлений и конъюнктивита.

Среди известных в настоящее время подтипов аденовируса наиболее тяжелая клиническая картина болезни ассоциируется с серотипом 14 (Ad14). Этот вирус, получивший прозвище «super cold», в 2006-2007 гг. в США вызвал вспышку заболевания у 141 человека, 40% из которых были госпитализированы и приблизительно половине пациентов потребовалось проведение интенсивной терапии, летальность составила 5%.

Сообщалось также об обнаружении аденовирусов у пациентов с коклюшеподобным заболеванием, при этом у них не было выявлено признаков инфекции *Bordetella pertussis*. Однако этиологическая роль аденовирусов в указанных случаях до сих пор является окончательно не подтвержденной (Versteegh, Mooi-Kokenberg, Schellekens, Roord, 2006).

К наиболее известным клиническим формам аденовирусной инфекции относится фаринго-конъюнктивальная лихорадка. Данный синдром наиболее часто вызывается серотипами 3, 4 и 7. Заболевание характерно для детей школьного возраста. Случаи фаринго-конъюнктивальной лихорадки могут быть спорадическими или в виде массовых вспышек в детских коллективах. Инкубационный период, как правило, составляет около 5 дней. Типичная клиническая картина болезни характеризуется лихорадкой, проявлениями ринита, тонзиллита/фарингита и конъюнктивита. При этом на миндалинах может определяться белесоватый экссудат, а воспалительные изменения конъюнктив обычно сопровождаются гипертрофией лимфатических фолликулов. Патогномоничным симптомом является увеличение преаурикулярных лимфатических узлов (синдром Парино), и его наличие на фоне конъюнктивита с большой вероятностью свидетельствует об аденовирусной инфекции. В некоторых случаях болезнь также может сопровождаться высыпаниями на коже, диареей и осложняться энцефалитом (Frange et al., 2011). Острый период заболевания длится около 5 дней и, как правило, без лечения заканчивается полным выздоровлением (Artieda et al., 2009).

Более тяжелой формой инфекции, для которой характерно поражение глаз, является эпидемический кератоконъюнктивит. Заболевание наиболее часто ассоциируется с серотипами 8, 19 и 37. Инфекция обычно передается контактным путем, хотя известны случаи заражения через офтальмологические инструменты и растворы, через руки медицинского персонала,

а также вследствие вредных условий труда (Dart et al., 2009). Индекс контагиозности составляет около 10%, однако вероятность заражения повышается при травмах роговицы. После инкубационного периода, который длится около 8 дней, появляется одностороннее поражение, которое быстро распространяется на оба глаза. У пациентов отмечается светобоязнь, слезотечение и болевой синдром. Воспаление на конъюнктиве сопровождается гипертрофией лимфатических фолликулов, а в некоторых случаях может развиваться геморрагический конъюнктивит. У детей инфекция часто протекает с лихорадкой и лимфаденопатией, в том числе с увеличением преаурикулярных лимфоузлов. Воспалительный процесс длится 1-3 недели и может приводить к образованию рубцов на роговице и стойкому нарушению зрения (Pihos, 2013).

Серотипы 11 и 12 аденовируса могут вызывать поражение мочевыводящих путей в виде геморрагического цистита и нефрита. Заболевание чаще всего регистрируется у мальчиков в возрасте 5-15 лет, однако на фоне иммуносупрессии его развитие возможно и во взрослом возрасте (Kolankiewicz, Pullman, Raffeld, Kopp, Glicklich, 2010). Симптоматика заболевания включает дизурические явления и появление примеси крови в моче. При геморрагическом нефрите также может беспокоить лихорадка и боль в поясничной области. Гематурия проходит самостоятельно обычно в течение 3 дней, а дизурические расстройства могут сохраняться более длительное время (Allen, Alexander, 2005).

Аденовирусы относятся к частым причинам острых гастроэнтеритов у детей. Наиболее изучена роль возбудителя кишечных инфекций — 40 и 41 серотипа аденовируса. Аденовирусы могут вызывать острые гастроэнтериты как у детей, так и у взрослых. Клиническая картина заболевания, как правило, включает лихорадку и диарею. В тяжелых случаях наблюдаются симптомы дегидратации. Заболевание длится 1-2 недели. Помимо внебольничных случаев аденовирусного гастроэнтерита, описаны также вспышки нозокомиальной инфекции (Khoshdel, Parvin, Doosti, Famouri, 2015).

Среди других абдоминальных проявлений аденовирусы играют значительную роль в развитии мезаденита и инвагинации. Почти у 40% детей с инвагинацией в стуле и мезентериальных лимфоузлах выявляются штаммы аденовируса — и, как правило, это не «кишечные» штаммы, а чаще всего серотипы 1-3, 5-7 (Okimoto, Hyodo,

Yamamoto, Nakamura, Kobayashi, 2011). Аденовирусы, наиболее вероятно, являются не единственной причиной развития инвагинации, так как в значительном количестве случаев отсутствуют признаки этой инфекции.

Помимо активного изучения роли аденовирусов как возбудителей инфекционных заболеваний, в настоящее время широко обсуждается их значение в качестве онкогенных факторов. Однако роль аденовирусов в патогенезе онкологических заболеваний до сих пор остается не выясненной, несмотря на их частое обнаружение в опухолевых тканях (Kosulin et al., 2007; Kosulin, Hoffmann, Clauditz, Wilczak, Dobner, 2013).

Важным аспектом в патогенезе аденовирусной инфекции являются особенности ее течения у иммунокомпрометированных пациентов. В этом случае заболевание чаще всего имеет тяжелое течение и сопровождается высокой летальностью, уровень которой достигает 70% (Echavarría, 2008). К факторам риска относят трансплантацию аллогенных стволовых клеток и солидных органов, использование высоких доз моноклональных антител, лимфопению, юный возраст, реакцию «трансплантат против хозяина», длительную нейтропению и иммуносупрессию. Проявления инфекции у данной группы пациентов могут быть разнообразными, но обычно они включают геморрагический цистит или нефрит, пневмонию, поражение печени (аденовирусный гепатит) и гастроэнтерит (Ison, 2006). Для этих пациентов также характерны длительная персистенция и выделение аденовирусов. Например, после трансплантации выделение аденовируса продолжается от 44 до 333 дней (Echavarría, 2008).

Диагностика

Для выявления аденовирусов используется вирусологический метод с выделением вирусов на клеточных культурах, электронная микроскопия, тест на антигены и полимеразная цепная реакция (ПЦР). В качестве материала для исследования берется секрет из дыхательных путей, биопсийный материал, кровь или моча. Чувствительность данных методов выше при взятии материала на ранней стадии заболевания.

Для выращивания клеточной культуры используются линии A549, Hep-2 и HeLa. Все аденовирусы (кроме серотипов 40 и 41) хорошо растут и образуют характерный цитопатический эффект. Результат вирусологического исследования может быть получен в среднем через 2-7 дней. Несмотря

на то что данный метод считается золотым стандартом диагностики, он имеет достаточно невысокую чувствительность и требует значительного времени для получения результата (Echavarría, 2008).

Для выявления антигенов аденовируса используются методы иммунофлюоресценции (респираторный материал, биоптаты), иммуоферментный анализ (определение в фекалиях), а также быстрые иммунохроматографические и латексные и агглютинационные тесты. При выявлении антигенов в фекалиях данные методы обладают высокой чувствительностью, которая достигает 90%, в то время, как при исследовании респираторного секрета чувствительность составляет всего 40-60% (Fujimoto et al., 2004; Shetty et al., 2003).

Метод электронной микроскопии используется преимущественно в исследовательских центрах. В связи с невысокой чувствительностью этот метод в основном применяется для обнаружения вирусов в фекальных массах, которые содержат их в высоких концентрациях.

Метод ПЦР в последние годы получил широкое распространение благодаря высоким показателям чувствительности и специфичности. Данный метод используется для выявления аденовирусов в различных биологических материалах. Праймеры разрабатываются для наиболее стабильных участков гена для того, чтобы обеспечить высокую чувствительность метода с учетом чрезвычайной разнородности аденовирусов. В настоящее время используется методика обычной ПЦР и ПЦР в «реальном времени», которая позволяет получить как качественный, так и количественный результат исследования за более короткое время (Shike, Shimizu, Kanegaye, Foley, Burns, 2005).

Серологическая диагностика с целью выявления специфических иммуноглобулинов в клинической практике имеет ограниченное значение и в большей степени используется при проведении эпидемиологических исследований.

Лечение

У иммунокомпетентных детей заболевание обычно проходит самостоятельно и не требует специфической терапии. У иммуноскомпрометированных пациентов могут использоваться такие препараты, как цидофовир, рибавирин, ганцикловир, внутривенный иммуноглобулин и видарабин. На данный момент отсутствуют рекомендации, основанные на доказательной базе, по применению этих средств при аденовирусной инфекции, поэтому целесообразность проведения терапии должна рассматриваться в каждом отдельном случае (Ganapathi et al., 2016).

Профилактика

В настоящее время рутинная специфическая профилактика аденовирусной инфекции не проводится. По данным сайта Drugs.com, в США была зарегистрирована оральная вакцина против аденовирусов серотипов 4 и 7, которая рекомендована для профилактики инфекции в армейских коллективах и не предназначена для коммерческого использования.

Литература

1. Allen C.W. Alexander S.I. Adenovirus associated haematuria. Archives of Disease in Childhood. 2005; 90(3), 305-6. <http://doi.org/10.1136/adc.2003.037952>

2. Artieda J., Piñeiro L., González M., Muñoz M., Basterrechea M., Iturzaeta A., Cilla, G. (2009). A swimming pool-related outbreak of pharyngoconjunctival fever in children due to adenovirus type 4, Gipuzkoa, Spain, 2008. Euro Surveill., 14(8). <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19125>

3. Dart J.K.G., El-Amir A.N., Maddison T., Desai P., Verma S., Hughes A., MacMahon E. Identification and control of nosocomial adenovirus keratoconjunctivitis in an ophthalmic department. British Journal of Ophthalmology. 2009; 93(1), 18-20. <http://doi.org/10.1136/bjo.2007.130112>

4. Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. Clinical Microbiology Reviews. 2008; 21(4), 704-15. <http://doi.org/10.1128/CMR.00052-07>

5. Faden H., Wynn R.J., Campagna L., Ryan R.M. Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit. The Journal of Pediatrics, 2005; 146(4), 523-527. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.11.032>

6. Frange P., Peffault de Latour R., Arnaud C., Boddart N., Oualha M., Avettand-Fenoel V., Blanche S. Adenoviral infection presenting as an isolated central nervous system disease without detectable viremia in two children after stem cell transplantation. Journal of Clinical Microbiology. 2011; 49(6), 2361-4. <http://doi.org/10.1128/JCM.00080-11>

7. Fujimoto T., Okafuji T., Okafuji T., Ito M., Nukuzuma S., Chikahira M., Nishio O. Evaluation of a bedside immunochromatographic test for detection of adenovirus in respiratory samples, by comparison to virus isolation, PCR, and real-time PCR. Journal of Clinical Microbiology. 2004; 42(12), 5489-92. <http://doi.org/10.1128/JCM.42.12.5489-5492.2004>

8. Ganapathi L., Arnold A., Jones S., Patterson A., Graham D., Harper M., Levy O. Use of cidofovir in pediatric patients with adenovirus infection. F1000Research, 2016; 5, 758. <http://doi.org/10.12688/f1000research.8374.2>

9. Harrison S.C. Looking Inside Adenovirus. Science. 2010; 329(5995), 1026-1027. <http://doi.org/10.1126/science.1194922>

10. Ison M.G. Emerging Infections: Adenovirus Infections in Transplant Recipients. Clinical Infectious Diseases. 2006; 43(3), 331-339. <http://doi.org/10.1086/505498>

11. Kajon A.E., Moseley J.M., Metzgar D., Huong, H., Wadleigh, A., Ryan M.A.K., Russell K.L. Molecular Epidemiology of Adenovirus Type 4 Infections in US Military Recruits in the Postvaccination Era (1997-2003). The Journal of Infectious Diseases. 2007; 196(1), 67-75. <http://doi.org/10.1086/518442>

12. Khoshdel A., Parvin N., Doosti A., Famouri F. Prevalence of Nosocomial Diarrhea Due to Adenoviruses 40 and 41 in a Paediatric Ward in Iran. Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR. 2015; 9(12), SC15-7. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15353.6976>

13. Kolankiewicz L.M., Pullman J., Raffeld M., Kopp J.B., Glicklich D. Adenovirus nephritis and obstructive uropathy in a renal transplant recipient: case report and literature review. NDT plus. 2010; 3(4), 388-92. <http://doi.org/10.1093/ndtplus/sfq024>

14. Kosulin K., Haberler C., Hainfellner J.A., Amann G., Lang S., Lion T. Investigation of adenovirus occurrence in pediatric tumor entities. Journal of Virology. 2007; 81(14), 7629-35. <http://doi.org/10.1128/JVI.00355-07>

15. Kosulin K., Hoffmann F., Clauditz T.S., Wilczak W., Dobner T. Presence of adenovirus species C in infiltrating lymphocytes of human sarcoma. PloS One. 2013; 8(5), e63646. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0063646>

16. Nizami S., Dever L.L. Fatal Adenovirus Pneumonia in an Immunocompetent Adult. American Journal of Epidemiology and Infectious Disease, 2016; Vol. 4, 2016, P. 14-17, 4(1), 14-17. <http://doi.org/10.12691/AJEID-4-1-3>

17. Okimoto S., Hyodo S., Yamamoto M., Nakamura K., Kobayashi M. Association of viral isolates from stool samples with intussusception in children. International Journal of Infectious Diseases. 2011; 15(9), e641-e645. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.05.008>

18. Park J.Y., Kim B. – J., Lee E.J., Park K.S., Park H.S., Jung S.S., Kim J.O. Clinical Features and Courses of Adenovirus Pneumonia in Healthy Young Adults during an Outbreak among Korean Military Personnel. PLOS ONE, 2017; 12(1), e0170592. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0170592>

19. Pihos A.M. Epidemic keratoconjunctivitis: A review of current concepts in management. Journal of Optometry. 2013; 6(2), 69-74. <http://doi.org/10.1016/j.optom.2012.08.003>

20. Shetty A.K., Treynor E., Hill D.W., Gutierrez K.M., Warford A., Baron E.J. Comparison of conventional viral cultures with direct fluorescent antibody stains for diagnosis of community-acquired respiratory virus infections in hospitalized children. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2003; 22(9), 789-794. <http://doi.org/10.1097/01.inf.0000083823.43526.97>

21. Shike H., Shimizu C., Kanegaye J., Foley J.L., Burns J.C. Quantitation of adenovirus genome during acute infection in normal children. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2005; 24(1), 29-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665707>

22. Tabain I., Ljubin-Sternak S., Čepin-Bogović J., Markovinović L., Knezović I., Mlinarić-Galinović G. Adenovirus Respiratory Infections in Hospitalized Children. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2012; 31(7), 680-684. <http://doi.org/10.1097/INF.0b013e318256605e>

23. Versteegh F.G.A., Mooi-Kokenberg E.A.N.M., Schellekens J.F.P., Roord J.J. Bordetella pertussis and mixed infections. Minerva Pediatrica. 2006; 58(2), 131-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835573>



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.В. Марушко**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасєнківа**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Щещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний гастроентеролог МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво – ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідцтво KB № 17675-6525ПР від 04.04.2011 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 37638
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Олена Терещенко	
ВИПУСКОВИЙ РЕДАКТОР	Наталія Шумак	
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Антон Вовчек	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Анна Аксьонова	
ДИЗАЙНЕРИ	Валентина Бордюк	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
	Ірина Гарнатко	
	Наталія Дехтяр	
	Олександр Воробійов	
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	
ПРОВІДНІ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова	Контактні телефони:
	Інна Головка	Редакція 521-86-98, 521-86-97
МЕНЕДЖЕРИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Зоя Маймескул	Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86
	Мирoslava Табачук	Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
АСИСТЕНТИ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Ганна Дребот	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
	Леся Іванченко	Підписано до друку 04.10.2017 р.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалін Крайчев	Замовлення № Наклад 15 000 прим.
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	Юридично підтверджений наклад.

Бактериальные респираторные инфекции у детей: в фокусе аминопенициллины

В структуре заболеваний респираторного тракта у детей во всем мире доминируют острые респираторные инфекции (ОРИ). И хотя большинство из них имеют вирусную этиологию, своевременное выявление и адекватное лечение бактериальных респираторных инфекций, а также вторичных бактериальных осложнений, нередко развивающихся при вирусных инфекциях, остаются важнейшими повседневными задачами для каждого педиатра. О современных подходах к назначению антибактериальной терапии и пойдет речь в данном обзоре.

На сегодняшний день ответственный подход к назначению антибиотиков является насущной необходимостью. Если еще десять лет тому назад врачи могли назначать антибиотики для лечения вирусных инфекций, не особо задумываясь о роли этиологического фактора, то в настоящее время это совершенно недопустимо. Во-первых, это неправильно, так как назначение антибиотиков при вирусных инфекциях не принесет никакой практической пользы — эрадикации возбудителя не произойдет, а риск нежелательных реакций увеличится. А, во-вторых, риск того, что антибиотики не будут применяться в педиатрической практике, становится реальной угрозой.

Задумайтесь, в педиатрии за последние 30 лет [1] не было создано ни одной (!) принципиально новой молекулы антибиотика. При этом резистентность к противомикробным препаратам возрастает с каждым годом. Например, в Китае за последние 15 лет резистентность *Streptococcus pneumoniae* к азитромицину достигла 58,3%, а *Mycoplasma pneumoniae* — 60,4% [2, 3]. В Канаде [4] почти 25% всех штаммов *Streptococcus pneumoniae* имеют резистентность к макролидам, а в США — приблизительно 40,7% [5].

Именно поэтому антибиотикорезистентность уже сегодня признана ВОЗ одной из самых серьезных угроз для здоровья человека. Поскольку разработка принципиально новых антибиотиков — задача крайне сложная и требующая многолетних исследований и многомиллионных финансовых инвестиций, наиболее реальной стратегией сдерживания антибиотикорезистентности представляется строгий контроль за применением и производством уже созданных препаратов, а также ответственный, рациональный подход к назначению антибиотиков, в частности в педиатрической практике.

В мире существует несколько специально разработанных программ, использование которых позволит сдерживать антибиотикорезистентность. Так, Antibiotics SMART Use Program (программа правильного или рационального применения антибиотиков; рис.) включает [6]:

S (Standard) — соответствие современным стандартам лечения, наличие доказательной базы, прописанной в национальных протоколах;

M (Mind) — рациональный выбор антибиотика (назначение только при бактериальной инфекции, терапия по принципу «Лечи сразу рационально»);

A (Adequate) — адекватные дозирование и сроки терапии;

R (Resistance) — выбор с учетом локальной резистентности;

T (Time) — своевременное начало антибиотикотерапии.

Какой антибиотик выбрать и какими критериями руководствоваться при этом? В педиатрии есть несколько факторов, значительно влияющих на этот выбор: возраст ребенка, чувствительность возбудителя к антибиотику, нозологическая форма и наличие/отсутствие сопутствующей патологии. Сегодня в педиатрии при бактериально-ассоциированной респираторной патологии применяют три основных класса антибиотиков:

- аминопенициллины;
- цефалоспорины;
- макролиды.

Давайте разберем подходы к антибактериальной терапии наиболее распространенных инфекций бактериального происхождения в педиатрии.

Острый БГСА-тонзиллит

Установлено, что острый тонзиллит у детей имеет бактериальную этиологию в 28-40% случаев (М. Pichichero, 1995; М.Р. Богомилский, 2005; Т.В. Спичак, 2010).

Antibiotic SMART Use Program				
Соответствие национальным стандартам лечения	Активность в отношении наиболее частого и опасного возбудителя	Адекватное дозирование	Учет данных о локальной резистентности	Своевременное начало антибиотикотерапии, оптимальный курс лечения
↓	↓	↓	↓	↓
Standart	Mind	Adequate	Resistance	Time

Рис. Программа рационального применения антибиотиков

Основным возбудителем острого бактериального тонзиллита является β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). При этом заболевании своевременное назначение адекватной антибиотикотерапии и соблюдение рекомендованной длительности ее курса имеют решающее значение для предотвращения развития гнойно-воспалительных осложнений в остром периоде заболевания (перитонзиллярный и ретрофарингеальный абсцесс, гнойный шейный лимфаденит), а также таких серьезных стрептококк-ассоциированных заболеваний, как ревматизм и гломерулонефрит. Поэтому в клинической практике так важно своевременно обоснованно предположить стрептококковую этиологию тонзиллита у ребенка.

Для решения этой задачи могут быть использованы различные шкалы клинической балльной оценки признаков заболевания, в частности модифицированная шкала W. McIsaac et al. (2004; табл.), а также методы экспресс-диагностики.

Таблица. Модифицированная шкала McIsaac, 2004	
Симптом	Балл
Температура тела >38 °C	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение шейных лимфатических узлов	1
Увеличение или налет на миндалинах	1
Возраст: 3-14 лет	1
15-44 лет	0
≥45 лет	-1
Примечание: количество баллов свыше 3 свидетельствует о высокой вероятности бактериального тонзиллита.	

В настоящее время препаратами выбора при БГСА-тонзиллите, которые уверенно сохраняют свои позиции в качестве антибиотиков первой линии в международных клинических руководствах, являются полусинтетические пенициллины широкого спектра действия. Они высокоактивны в отношении БГСА, характеризуются высоким профилем безопасности и выпускаются в пероральных лекарственных формах, оптимальных для использования при лечении в амбулаторных условиях.

Наиболее известный и широко применяемый антибиотик этой группы — амоксициллин — обладает выраженным бактерицидным эффектом. Для достижения эрадикации БГСА важно соблюдать необходимую длительность антибактериальной терапии, которая должна составлять не менее 10 дней (Л.С. Страчунский и соавт., 2007; А.Л. Заплатников и соавт., 2012). Прием препарата необходимо продолжать даже после исчезновения клинических признаков заболевания, в противном случае возможно формирование носительства БГСА и развитие серьезных осложнений.

При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита при достаточно высокой вероятности колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими β-лактамазы, рекомендуется применять амоксициллин клавулановую кислоту (Б.С. Белов, 2011).

Внебольничная пневмония

Стартовый выбор антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии, как и при других инфекциях, должен определяться в первую очередь сведениями о вероятной этиологии заболевания. В структуре типичных возбудителей внебольничной пневмонии у детей дошкольного и школьного возраста по-прежнему доминирует *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк). Также к числу основных типичных патогенов, вызывающих внебольничную пневмонию, относят *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

При нетяжелой неосложненной внебольничной пневмонии у вакцинированных против гемофильной инфекции детей именно амоксициллин рассматривается в качестве препарата первой линии в рекомендациях ВОЗ, а также в целом ряде международных рекомендаций (Британского торакального общества, Педиатрического общества инфекционных болезней США и др.). Однако

высокая распространенность среди потенциальных возбудителей типичной внебольничной пневмонии бактерий, продуцирующих β-лактамазы (в частности, их активными продуцентами являются *H. influenzae* и *M. catarrhalis*), и тот факт, что лишь незначительное количество детей получают вакцину против гемофильной инфекции, диктуют необходимость приоритетного использования в качестве стартовой антибиотикотерапии защищенных аминопенициллинов, которые по праву считаются золотым стандартом терапии острой гнойно-воспалительной патологии органов дыхания и ЛОР-органов.

Одним из наиболее часто применяемых на сегодняшний день защищенных аминопенициллинов является комбинированный препарат, содержащий полусинтетический пенициллин — амоксициллин — и необратимый ингибитор лактамаз — клавулановую кислоту. Фармакокинетика амоксициллина и клавулановой кислоты имеет много общего: оба этих вещества характеризуются хорошим распределением в жидкостях и тканях организма с быстрым достижением терапевтических концентраций в очагах инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов. Не менее важным преимуществом амоксициллина клавуланата является его высокий профиль безопасности. Амоксициллина клавуланат по праву рассматривается как незаменимый антибиотик при инфекциях, вызванных β-лактамазопродуцирующими штаммами (в том числе при внебольничной пневмонии), причем даже в случае осложненного течения этих заболеваний, когда на этапе стационарного лечения он используется в комбинации с антибактериальными препаратами других классов.

В настоящее время украинские врачи имеют возможность выбора из нескольких препаратов на основе амоксициллина и амоксициллина клавуланата, которые под различными торговыми названиями представлены на фармацевтическом рынке нашей страны. В этом контексте особого внимания педиатров заслуживают препараты Оспамокс (амоксициллин) и Амоксиклав® 2S (амоксициллина клавуланат) от мирового лидера в производстве антибиотиков — компании Sandoz. Оба этих препарата производятся в Европе в соответствии с высокими стандартами качества, предъявляемыми к производству лекарственных средств в Европейском Союзе.

Оспамокс выпускается в форме порошка для приготовления оральной суспензии (500 мг / 5 мл), которая обеспечивает возможность дозирования препарата в мг/кг массы тела ребенка и на сегодняшний день является единственной суспензией амоксициллина, широко доступной для использования в Украине [7, 8]. Оспамокс может применяться у детей уже с первых дней жизни. С точки зрения соблюдения дозирования препарат Оспамокс в форме суспензии имеет преимущества перед препаратами амоксициллина в форме таблеток, разделение которых не может быть столь точным.

Если же педиатр делает выбор в пользу назначения ребенку защищенного аминопенициллина — амоксициллина клавуланата, то ему стоит обратить внимание на Амоксиклав® 2S, который также выпускается в форме порошка для приготовления оральной суспензии и рекомендован детям в возрасте от 2 мес. Этот препарат появился в Украине сравнительно недавно, и от предыдущих комбинаций под брендом Амоксиклав® его отличает соотношение амоксициллина и клавулановой кислоты: оно составляет 7:1 (400 мг/57 мг в 5 мл), которое обеспечивает возможность более удобного, двукратного, приема. Также важным преимуществом препарата Амоксиклав® 2S является возможность наиболее точного дозирования антибиотика благодаря наличию специального дозатора с ценой деления 0,1 мл.

В заключение напомним: антибиотики следует применять исключительно при бактериальной инфекции, избегая их назначения при вирусной природе возбудителя. И главное: лечение изначально должно быть рациональным!

Литература

1. Fischbach M.A., Walsh C.T. Science, 2009.
2. Wang J., Huang N., Wang G., Yu F. Drug resistance profile and serotype of streptococcus of pneumoniae infected pediatric patients. Pak J Pharm Sci. 2016 Jul; 29(4 Suppl): 1457-1459.
3. Yu Y., Fei A. Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia. BioScience Trends. 2016; 10(1): 7-13.
4. Pereyre S., Goret J., Bébér C. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment. Front Microbiol. 2016; 7: 974.
5. Бекетова Г.В. Бактериально-ассоциированные респираторные заболевания у детей: разумный выбор антибиотикотерапии // Український медичний часопис. — 3 (113). — V/VI. — 2016.

Підготувала Людмила Медведєва

Інформація для лікарів і медичних спеціалістів.

4-42-АИГ-РЕЦ-1017

Рациональный выбор тактики терапии при ОРЗ у детей: в фокусе — назальные деконгестанты

Проблема острых респираторных заболеваний (ОРЗ) всегда крайне актуальна в педиатрической практике, однако наибольшую остроту она традиционно приобретает именно в осенне-зимний период, когда отмечается резкий подъем заболеваемости. О современных подходах к тактике лечения ОРЗ у детей подробно рассказала в рамках научно-практической конференции «Проблемы и перспективы современной педиатрии» (3 марта 2017 года, г. Киев) профессор кафедры педиатрии № 2 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Марина Евгеньевна Маменко. Особое внимание в своем докладе она уделила особенностям назначения таких широко применяемых в педиатрической практике препаратов, как назальные деконгестанты.



— В настоящее время на фармрынке Украины представлен чрезвычайно широкий ассортимент лекарственных средств, которые могут использоваться в лечении ОРЗ у детей. Для того чтобы принести пациентам с ОРЗ максимальную пользу и при этом свести к минимуму риск различных осложнений медикаментозной терапии, врачу следует критически оценить всю имеющуюся информацию о лекарственных препаратах (безусловно, с учетом степени доверия к ее источникам), а также в каждой конкретной клинической ситуации ответить на ряд ключевых вопросов, определяющих выбор тактики лечения.

- Какие возбудители вызвали заболевание — вирусы или бактерии?
- Будут ли эффективны противовирусные средства?
- Стоит ли назначать антибиотики?
- Необходима ли симптоматическая терапия?

Одной из важнейших проблем в лечении ОРЗ у детей по-прежнему остается необоснованное назначение антибактериальных препаратов для системного применения, в то время как в этиологической структуре данной патологии доминируют вирусы (до 90%), и лишь в 10-15% случаев ОРЗ первоначально вызваны бактериальной инфекцией. Это означает, что у большинства детей с ОРЗ применение антибиотиков будет неэффективным и их назначение не показано. Антибиотики должны назначаться только при доказанной бактериальной этиологии ОРЗ или развитии вторичных бактериальных осложнений. Что же касается этиотропной противовирусной терапии, то большинство существующих химиотерапевтических противовирусных препаратов характеризуются узкой специфичностью действия и риском токсичности, а препараты интерферона при длительном применении способны вызывать целый ряд серьезных побочных реакций. Это существенно ограничивает возможности эффективной этиотропной противовирусной терапии в реальной педиатрической практике.

При проведении симптоматической терапии у детей с ОРЗ важным практическим аспектом является целесообразность снижения температуры тела. Следует помнить, что умеренное повышение температуры тела при минимальной выраженности других симптомов не требует назначения жаропонижающих средств. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, жаропонижающие средства должны обязательно назначаться при повышении температуры тела >38 °C у детей первых 3 мес жизни, а также у детей всех возрастных групп с фебрильными судорогами в анамнезе. Детям любого возраста с хроническими заболеваниями нервной и/или сердечно-сосудистой системы антипиретики показаны при лихорадке и температуре тела >38,5 °C. Здоровым детям в возрасте

старше 3 мес жаропонижающие средства рекомендовано назначать при повышении температуры тела >39 °C.

Одной из наиболее частых клинических форм ОРЗ у детей является острый риносинусит (ОРС), который практически всегда сопровождается выраженной заложенностью носа и нарушением носового дыхания. Назначать ли в этом случае деконгестанты, и если да, то какому именно препарату отдать предпочтение? Эти вопросы, пожалуй, задает себе каждый педиатр. В течение многих лет эти препараты традиционно применялись у детей с ОРС при наличии выраженного отека слизистой оболочки носа и соответствующей клинической симптоматики. Однако в утвержденном приказом МЗ Украины от 11.02.2016 № 85 адаптированном клиническом руководстве «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Острый риносинусит» указывается, что с целью патогенетического и симптоматического лечения ОРС целесообразно использовать анальгетики, интраназальные и пероральные кортикостероиды, солевые растворы для промывания носа, а доказательная база в отношении эффективности деконгестантов пока недостаточна. Вместе с тем относительно применения деконгестантов у детей нет и отрицательных рекомендаций, поэтому по показаниям их вполне допустимо применять в качестве средств симптоматической терапии. Безусловно, при выборе назального деконгестанта для лечения детей с ОРЗ всегда нужно помнить об анатомо-физиологических особенностях слизистой оболочки носа у детей и вероятности системного токсического действия этих средств, поэтому необходимо избегать применения короткодействующих α-адреномиметиков, в частности нафазолина.

В педиатрической практике в настоящее время преимущество отдается назначению оксиметазолина. Длительное (до 12 ч) действие этого современного назального деконгестанта позволяет применять его всего лишь 2 раза в сутки, тем самым минимизировав поступающие в организм дозы и значительно снижая риск развития системных побочных эффектов.

Оксиметазолин сужает сосуды в месте нанесения, обеспечивая быстрое уменьшение отека слизистой оболочки носа и верхних дыхательных путей. Благодаря этому значительно сокращается количество выделений из носа, и уже через 5-10 мин после применения у ребенка существенно облегчается носовое дыхание. Устранение отека слизистой оболочки носа способствует восстановлению аэрации придаточных пазух носа и полости среднего уха, что снижает вероятность развития вторичных бактериальных осложнений вирусного ОРС. Установлено, что, помимо сосудосуживающего и противоотечного действия, свойственного всем местным α-адреномиметикам, для оксиметазолина также характерны собственный противовирусный, противовоспалительный, иммуномодулирующий и антиоксидантный

эффекты. Кроме того, очень важно, что при применении в рекомендованных дозах оксиметазолин не оказывает отрицательного влияния на мукоцилиарный клиренс, не раздражает слизистую оболочку носа и практически не вызывает ее реактивной гиперемии.

Благодаря реализации вышеперечисленных многогранных фармакологических эффектов оксиметазолин уменьшает выраженность и длительность воспаления при ОРС и, соответственно, сокращает продолжительность заболевания у ребенка.

Среди представленных сегодня в Украине препаратов оксиметазолина особого внимания педиатров заслуживают лекарственные средства торговой марки Нокспрей. Неоспоримыми преимуществами данных препаратов (Нокспрей, Нокспрей Малыш, Нокспрей Детский, Нокспрей Актив) являются немецкое качество используемого при их производстве действующего вещества (компании Siegfried), а также широкий спектр дозировок (0,01, 0,025, 0,05% оксиметазолин), позволяющих применять препарат уже начиная с рождения и затем у детей любых возрастных групп (таблица). Кроме того, в состав препаратов Нокспрей и Нокспрей Актив в качестве эксципиентов также входят активные вещества эфирных масел: камфора, эвкалипitol и левоментол. Они снимают раздражение слизистой оболочки носа и защищают ее от чрезмерного

высыхания. Камфора уменьшает зуд, а также выделения из носа за счет сужения венозной части капиллярного русла. Эвкалипitol обладает противовирусным и противовоспалительным действием, снижает секрецию слизистой оболочки носа и приносящих пазух. Препарат Нокспрей Детский, предназначенный для применения у детей в возрасте от 1 года до 6 лет, содержит только эвкалипitol, который способствует защите слизистой оболочки носа от раздражения и дает комфортное ощущение прохлады. Препарат Нокспрей Малыш, который показан для лечения детей в возрасте до 1 года, не содержит эфирных масел и выпускается в форме назальных капель. Все остальные препараты торговой марки Нокспрей выпускаются в форме назального спрея, которая обеспечивает более равномерное его распределение по поверхности слизистой оболочки.

Таким образом, применение назальных деконгестантов торговой марки Нокспрей, содержащих современный α-адреномиметик оксиметазолин в различных концентрациях, с учетом его механизма действия обоснованно и официально показано при лечении детей с ОРЗ, сопровождающимися заложенностью носа. Кроме того, назальные деконгестанты Нокспрей могут применяться в комплексной терапии аллергического и вазомоторного ринита, а также для восстановления дренажа и носового дыхания при заболеваниях придаточных пазух полости носа и евстахиите, устранения отека перед диагностическими манипуляциями в носовых ходах. Допустимая длительность применения препаратов Нокспрей составляет 5-7 суток. При этом спустя несколько дней после прекращения введения препарат можно использовать повторно без снижения его терапевтической эффективности.

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

3

Таблица. Памятка педиатра: как правильно назначать назальные деконгестанты Нокспрей			
Препарат	Кому?	Как часто?	Как?
Назальные капли Нокспрей Малыш (оксиметазолин 0,01%)	Детям в возрасте до 1 года	2-3 раза в сутки	В возрасте до 4 недель — по 1 капле в каждый носовой ход, от 5 недель до 1 года — по 1-2 капли
Назальный спрей Нокспрей Детский (оксиметазолин 0,025%)	Детям в возрасте от 1 до 6 лет	2-3 раза в сутки	По 1 впрыскиванию в каждый носовой ход
Назальные спреи Нокспрей, Нокспрей Актив (оксиметазолин 0,05%)	Детям старше 6 лет	2-3 раза в сутки	По 1 впрыскиванию в каждый носовой ход

НОКСПРЕЙ

УНИВЕРСАЛЬНА¹ ЛІНІЯ ПРЕПАРАТІВ НІМЕЦЬКОГО² ОКСИМЕТАЗОЛІНУ ДЛЯ ДІТЕЙ ВІД САМОГО НАРОДЖЕННЯ

ДІТИ ВІД НАРОДЖЕННЯ ДО 1 РОКУ	ДІТИ ВІД 1 РОКУ ДО 6 РОКІВ	ДІТИ ВІД 6 РОКІВ ТА ДОРОСЛІ
3 СУЧАСНИМ НАСОСОМ 3 РОЗПИЛЮВАЧЕМ		
Оксиметазолін 0,01 %	Оксиметазолін 0,025 % Евкалипitol	Оксиметазолін 0,05 % Евкалипitol, Камфора, Левоментол
Нокспрей Малюк Краплі назальні з кришкою-піпеткою 5 мл	Нокспрей Дитячий Спрей назальний 15 мл	Нокспрей Актив Спрей назальний 10 мл
ПОКАЗАННЯ ³ ГРЗ, що супроводжуються закладеністю носа, алергічний риніт, вазомоторний риніт, для відновлення дренажу та носового дихання при захворюваннях придаткових пазух носа та евстахії.		
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ³ Дітям від народження до 4 тижнів по 1 краплі у кожен носовий хід 2-3 рази на добу Дітям від 5 тижнів до 1 року: по 1-2 краплі у кожен носовий хід 2-3 рази на добу	Дітям від 1 до 6 років по 1 впорскуванню у кожен носовий хід 2-3 рази на добу	Дітям з 6 років та дорослим: по 1 впорскуванню у кожен носовий хід 2-3 рази на добу

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики). Побічні реакції: ³ дискомфорт у носі, печіння або сухість слизової оболонки носа, головний біль, нудота, сонливість або безсоння, алергічні реакції, у тому числі висипання, свербіж та ін. Протипоказання: ² підвищена чутливість до компонентів препарату, атрофічний риніт; підвищений внутрішньочерепний тиск та ін. ¹ Під словом «універсальна» мається на увазі можливість застосування у пацієнтів всіх вікових груп від народження до дорослості. ² Мається на увазі, що виробником оксиметазоліну, що входить до складу ЛЗ Нокспрей є компанія Siegfried, Німеччина. ³ Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів. Нокспрей Дитячий РЛ. UA/1703/01/02 від 06.11.2014; Нокспрей Актив РЛ. UA/12675/01/01 від 19.05.2014; Нокспрей Малюк РЛ. UA/12781/01/01 від 01.03.2013.

Виробник: Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперго Україна», Україна, 21027, Вінниця, вул. 600-річчя, 25. E-mail: office@spergo.ua © 2017 СІП ТОВ «СПЕРГО УКРАЇНА». Всі права захищені. Сайт SPERCO.COM.UA

НОК-20170808

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

Муколітична терапія в дитячому віці: можливості, ефективність, безпека

Муколітики широко застосовують у педіатрії для лікування захворювань дихальних шляхів – як гострих (трахеїти, бронхіти, пневмонії), так і хронічних (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, вроджені та спадкові бронхолегеневі захворювання, зокрема муковісцидоз).

Призначення муколітиків показане і при хворобах ЛОР-органів, що супроводжуються виділенням слизового і слизово-гнійного секрету (риніти, синусити). Вибір муколітичної терапії визначається характером ураження респіраторного тракту.

Окрім того, істотне значення мають вікові особливості реагування дихальних шляхів дитини на інфекційно-запальний або алергічний процес. Наприклад, в неонатальному періоді висока частота, затяжний та ускладнений перебіг респіраторної патології зумовлені анатомо-фізіологічними особливостями новонародженого. Однією з причин може бути дефіцит утворення і секреції сурфактанту, в тому числі якісний його дефіцит. Крім того, через відсутність кашльового рефлексу в дітей перших днів і тижнів життя досить часто потрібно примусово відсмоктувати слиз із верхніх і нижніх дихальних шляхів. Фізіологічні реакції дітей віком до 3 років мають особливості, пов'язані зі значною гіперпродукцією і підвищенням в'язкості слизу та набряком слизової оболонки бронхів, що спричиняє вторинне порушення мукоциліарного транспорту, обструкцію бронхів, розвиток інфекційного запалення [2].

Утворення трахеобронхіального секрету є важливим захисним механізмом, який порушується внаслідок ураження слизової оболонки респіраторного тракту різними інфекційними, хімічними, фізичними та іншими чинниками [1]. Відходження мокротиння забезпечується рухами війок миготливого епітелію і кашльовим рефлексом. При цьому діти раннього і дошкільного віку, як правило, мокротиння заковтують. Джерелом утворення трахеобронхіального слизу є бронхіальні залози, келихоподібні клітини, епітелій термінальних бронхіол і альвеол [6-8]. Кількість клітин і залоз, які виробляють секрет, збільшується в напрямку від альвеол до великих бронхів. Миготливий епітелій респіраторного тракту забезпечує постійний рух цього секрету в напрямку до порожнини рота, що уможливорює евакуацію продуктів розпаду клітин, чужорідних часток і патологічних агентів. Отже, трахеобронхіальний секрет – це перша лінія захисту організму від дії інгаляційних газів, пилу, мікроорганізмів [7, 8, 30].

За структурою трахеобронхіальний секрет складається з двох фаз – гелю і золю [9]. Гель, більш щільний та в'язкий, розташований поверхнево і в нормі тільки торкається війок. Золь – більш рідкий шар – розміщений периферіально під шаром гелю, в ньому рухаються війки миготливого епітелію.

Золь є водним розчином різних хімічних сполук, він складається з секрету залоз, капілярного трансудату та міжтканинної рідини. Ця рідина має в'язкість, подібну до в'язкості плазми. Товщина золь-шару становить 5 мкм і є незмінною, оскільки завдяки цьому забезпечуються ефективні коливання занурених у нього війок, які мають довжину 5-6 мкм [7, 8, 10].

У складі секрету гель-шару найбільш істотне значення мають глікопротеїни, які секретують келихоподібні клітини. Крім того, секрет містить інші білки (лізоцим, альбумін, α 1-антитрипсин та ін.), імуноглобулін А, комплекс ліпідів, сурфактант, які відіграють важливу роль в адгезії секрету і визначають структуру слизу. Усі елементи пов'язані дисульфідними, іонними та іншими зв'язками. Гель-шар знаходиться ніби «на килимку» з війок, занурених у рідкий золь [1, 10, 11].

Слизова оболонка бронхів містить велику кількість війчастих клітин, з яких складається миготливий епітелій, що забезпечує мукоциліарний транспорт.

Ефективне биття війок миготливого епітелію у 2-3 рази швидше, ніж їх зворотний рух. Усі війки коливаються координовано, здійснюючи близько 1000 коливальних рухів за хвилину, що забезпечує поступальний рух слизу знизу вгору. При цьому швидкість руху слизу зростає зі збільшенням відстані від альвеол [1, 12, 30].

Окрім скоординованої «роботи» війок, для ефективного мукоциліарного кліренсу важливі відповідні параметри реології секрету, передусім – його в'язкість і еластичність. Причому видалення ускладнює як занадто в'язкий, так і занадто рідкий секрет. В'язкість і еластичність секрету залежать від кількості води та глікопротеїнів, що входять до його складу, – муцинів. Слід зазначити, що муцини секрету належать до 2 різних підтипів: кислі муцини (сіаломуцини і сульфомуцини) і нейтральні (фукомуцини) [11]. Сіаломуцини – гідрофільні, вони складають 55% усіх глікопротеїнів. Фукомуцини – гідрофобні, їх частка – 40%. Решта 5% припадає на сульфомуцини. При різних патологічних станах, які зумовлюють порушення секреції, співвідношення цих глікопротеїнів змінюється, але визначальним є співвідношення концентрації сіало- і фукомуцинів. Зниження рівня сіаломуцинів супроводжується зменшенням водного компонента секрету, що характерно для більшості захворювань органів дихання, перебіг яких супроводжується порушенням секреції. Одночасно зі зниженням рівня сіаломуцинів збільшується кількість гідрофобних фукомуцинів, внаслідок цього секрет стає більш в'язким і густим [11].

При запаленні бронхіальні залози та келихоподібні клітини значно посилюють секрецію, збільшується вміст у бронхіальному секреті продуктів розпаду клітин, метаболітів життєдіяльності та розпаду мікроорганізмів, ексудату. Змінюється співвідношення фукомуцинів і сіаломуцинів, унаслідок цього підвищується в'язкість слизу, що закономірно призводить до його застою, а це, у свою чергу, сприяє розмноженню бактерій. У цих умовах війчастий епітелій «працює» з надмірним навантаженням і не в змозі належним чином забезпечити транспорт слизу. Тривале перевантаження спричиняє виснаження функціональних можливостей мукоциліарного апарату, дистрофію та атрофію миготливого епітелію. З іншого боку, бактеріальні ферменти та лізосомальні протеази зруйнованих клітин можуть повторно видозмінювати сіаломуцини і призводити до втрати ними здатності формувати волокнисті структури, що розріджує секрет і може призвести до його стікання по бронхіальній стінці через втрату еластичності [1, 11, 13, 30].

Таким чином, внаслідок будь-якого ірритативного, інфекційного або алергічного запалення слизової оболонки бронхів змінюються кількість і властивості реології мокротиння, порушується дренажна функція бронхів.

При різних патологічних станах зміни в'язкості й еластичності секрету можуть відрізнитися, що вимагає індивідуального підходу до кожного



Л.В. Квашніна

конкретного пацієнта і вибору, з урахуванням особливостей секреторних порушень, лікарського засобу, здатного впливати на секреторну функцію слизової оболонки та властивості секрету [6].

Так, на початку гострого запального процесу, що супроводжується сухим кашлем, показані до застосування препарати, які стимулюють секрецію. За наявності непродуктивного вологого кашлю – препарати, що розріджують мокротиння, продуктивного вологого кашлю – мукоурегулятори, які нормалізують утворення слизу і склад секрету. Підбір мукоурегуляторів особливо важливий у терапії захворювань нижніх дихальних шляхів у дітей віком до 5 років, оскільки підвищена в'язкість мокротиння у цьому разі є одним з основних патогенетичних чинників [6, 12, 14].

Препарати, що впливають на властивості мокротиння, класифікують на [12]:

- мукоактивні препарати, що змінюють властивості гель-шару мокротиння. Серед них виділяють препарати прямої (власне муколітики, у тому числі тіоліки та протеолітичні ферменти) і непрямой дії (секретолітики та мукоурегулятори);
- традиційні, власне відхаркувальні засоби – тобто препарати, що впливають на властивості реології мокротиння і полегшують його відходження шляхом дії на золь-шар. Серед них можна виокремити препарати рефлекторної дії, бронхоройки, мукогідратанти та стимулятори бронхіальних залоз. До цієї групи належить більшість відомих рослинних відхаркувальних засобів;
- комбіновані препарати із засобів різних груп;
- інші препарати, додатковим ефектом яких є певна мукокоригуюча дія.

Найчастіше використовують мукоактивні препарати. Серед них високу ефективність мають тіоліки – похідні цистеїну з вільною тіоловою групою [8]. Механізм дії цієї групи препаратів ґрунтується на розриві дисульфідних зв'язків білків мокротиння за рахунок вільної SH-групи. При цьому макромолекули стають менш полімеризованими, а мокротиння – менш в'язким. Ці препарати чинять відхаркувальну, секретомоторну, муколітичну, протикашльову дію, стимулюють вироблення сурфактанту. Водночас слід враховувати, що дія муколітиків не залежить від первинного стану секрету і, отже, вони можуть надмірно розрідити секрет. Внаслідок цього може порушитися мукоциліарний транспорт (у рідкому середовищі він – неефективний), що зумовлює ризик розвитку бронхореї, яка, особливо у дітей раннього віку, може призвести до аспірації [1, 11, 12, 14].

Основним препаратом цієї групи є ацетилцистеїн.

Ацетилцистеїн (АЦ) – похідне цистеїну і попередник відновленого глутатіону (rSH). Від цистеїну він відрізняється тим, що один водень аміногрупи заміщений залишком оцтової кислоти [32].

У клінічну практику АЦ як муколітик впроваджений ще у 1960-х рр. Згодом виявлено його антиоксидантні властивості. Це стало підґрунтям для подальшого вивчення АЦ в експериментальних і клінічних дослідженнях [31, 33]. Механізми антиоксидантної дії АЦ полягають у його здатності захищати клітини від ушкодження вільними радикалами за рахунок постачання цистеїну для синтезу rSH, здатних інактивувати активні форми кисню (АФК) [35].

Антиоксидантні властивості АЦ використовують для лікування цілої низки захворювань. Так, встановлено, що у пацієнтів із прогресуючою міокло-нус-епілепсією знижена активність ферменту супероксиддисмутази. Припускають, що неметаболізований у ЦНС супероксиданіон (O_2^-) має значення у розвитку судом. Застосування АЦ дозволяє знизити вміст O_2^- і забезпечує лікувальний ефект, який зберігається впродовж тривалого часу після відміни препарату [36]. Доведено ефект АЦ при паркінсонізмі та шизофренії [37].

Препарат також застосовують у кардіології та кардіохірургії. При використанні апарату штучного кровообігу підвищується вміст вільних радикалів у крові, рівень фактора некрозу пухлин і активність креатинінази в міокарді. Внутрішньовенне введення АЦ нормалізує вказані метаболічні порушення [50-52]. Доведено, що відновлення кровопостачання серця після ішемії супроводжується катастрофічним зниженням вмісту SH-груп і ушкодженням міокардіоцитів продуктами перекисного окиснення ліпідів. Експериментально доведено кардіопротекторну роль АЦ [53, 54]. АЦ може використовуватися для лікування атеросклерозу завдяки його здатності розривати дисульфідні зв'язки у ліпопротеїні А атеросклеротичної бляшки та інактивувати його [55], що уповільнює прогресування захворювання. АЦ перешкоджає розвитку толерантності до препаратів нітрогліцерину [57], що розвивається у разі їх повторного застосування через виснаження внутрішньоклітинних запасів rSH та утворення NO, який витрачається в реакціях за участю глутатіон-S-трансферази [56]. Крім того, він посилює їх дію [58, 59].

Результати численних досліджень довели позитивну роль АЦ при інтоксикації важкими металами (ртуть, кадмій, миш'як) [60-65], цитостатиками [66], доксорубіцином [67], циклоспорином [68], азатіоприном [73], блідою поганкою і дихлоретаном [56, 74].

У великому проспективному дослідженні (354 пацієнти з інфарктом міокарда) показано дозозалежну антиоксидант-опосередковану нефрозахисну дію АЦ у хворих на контрастіндуковану нефропатію [69]. Аналогічні результати були отримані у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю [70, 71], у яких виконували комп'ютерну томографію з йопромідом [72]. В усіх спостереженнях лікувальна дія АЦ підтверджена позитивною динамікою кліренсу креатиніну, а також показників вмісту креатиніну та азоту сечовини у плазмі крові.

Згідно з даними деяких публікацій, АЦ може сприяти нормалізації зниженого імунітету у хворих з опіками [75] та СНІД. У крові пацієнтів зі СНІД виявлений дефіцит цистеїну. Це призводить до зниження вмісту rSH у клітинах, гальмується інтерлейкін-2-опосередкована проліферація Т-лімфоцитів, активується чинник транскрипції NF- κ B. У разі включення АЦ у комплексну терапію у таких хворих підвищується вміст rSH і покращуються показники клітинного імунітету. Крім того, інгібується реплікація ВІЛ [76], знижується частота і зменшується тяжкість вторинних інфекцій, що приєднуються [77, 78].

Показано також ефективність АЦ і при деяких спадкових хворобах обміну речовин, зокрема порфірії, в основі розвитку якої – накопичення 5-амінолевулінової кислоти, що запускає генерацію вільних радикалів, унаслідок чого пошкоджуються білки і ДНК. АЦ, запобігаючи ушкодженню білків і ДНК вільними радикалами, покращує стан хворих [79].

Існують сучасні докази (рівень доказів В) використання АЦ для лікування безпліддя у жінок із кломіфен(Clomid)-резистентним полікістозом яєчників [3-5].

Найбільш традиційно АЦ у клінічній практиці використовують при захворюваннях органів дихання. При грипі та інших вірусних інфекціях АЦ сприяє підвищенню резистентності до вірусів [38, 39]. При ідіопатичному фіброзуючому альвеоліті, пневмоніях, раку легень, хронічному обструктивному захворюванні легень, в розвитку яких одну з провідних ролей відіграють вільні радикали, ефективною є комплексна терапія з включенням АЦ [40-49].

Нещодавно встановлено дуже важливий ефект АЦ – його здатність запобігати формуванню біоплівок (найбільш поширена форма організації життєдіяльності мікроорганізмів, в якій вони перебувають у так званій сесильній фазі, на відміну від планктонної фази мікробів, що вільно живуть).

Як відомо, близько 99% усіх бактерій існують на Землі саме у формі біоплівок, проте глибоке вивчення цієї організації уможливило тільки винайдення засобів сканувальної електронної та конфокальної мікроскопії, що дозволяє бачити цей мікросвіт в об'ємі [15, 25]. Біоплівка складається з клітинного компонента – моно- або асоціації культур мікроорганізмів і позаклітинного матриксу, що являє собою складну біохімічну суміш полісахаридів, глікопептидів, нуклеїнових кислот і ліпідів. Цей слизовий тривимірний біополімер – неоднорідний у різних шарах, більше того, він містить у своєму складі структури, аналогічні транспортним і водним каналам [16]. Метою існування біоплівки є захист наявних у ній мікроорганізмів від несприятливих фізичних, хімічних і біологічних чинників зовнішнього середовища: дії температур, висушування, ультрафіолетового опромінення, різних хімікатів, а також гуморальних і клітинних чинників захисту макроорганізму [17].

У процесі формування біоплівки виділяють кілька фаз [18, 19]:

- адгезія – мікроби «прилипають» до поверхні за допомогою чинників адгезії, таких як війки або пілі;
- колонізація – міжклітинна адгезія і формування мікроколоній як відправна точка формування складної структури біоплівки; у цю фазу відбувається транскрипція генів, необхідних для продукції позаклітинних полісахаридів;
- дозрівання – процес, що потребує наявності особливих комунікативних сигналів, здатних регулювати усередині біоплівки експресію генів і білків, а також розподіл видів. Із поверхні зрілої біоплівки відбувається виділення або дисперсія планктонних мікроорганізмів у довкілля (рис.).

За даними цілої низки авторів [18, 26-29], роль біоплівок у розвитку хронічних і/або рецидивуючих інфекцій встановлено майже у 60% випадків.

Одним із напрямів боротьби з утворенням біоплівок на біотичних поверхнях є використання речовин, здатних перешкоджати адгезії збудників, впливати на їх розвиток або руйнувати наявні структури, дія яких спрямована на дезорганізацію позаклітинного матриксу. Як виявилось, з цією метою можна використовувати давно відомі препарати.

Так, N-ацетилцистеїн – попередник L-цистеїну і глутатіону – має виражені муколітичні властивості, що є показанням для його широкого застосування при захворюваннях дихальних шляхів. Розрідження в'язкого слизового секрету в дихальних шляхах сприяє його швидкому виведенню, що є основним механізмом впливу на патогенез захворювання [15]. Як було нещодавно встановлено в експериментальних і клінічних дослідженнях, препарат має здатність зменшувати адгезію деяких збудників до слизових оболонок дихальних шляхів, а також чинить пряму руйнівну дію на позаклітинний матрикс. Це дозволяє розглядати N-ацетилцистеїн як перспективний неантибактеріальний компонент терапії інфекцій, пов'язаних з утворенням біоплівок [18, 20, 21].

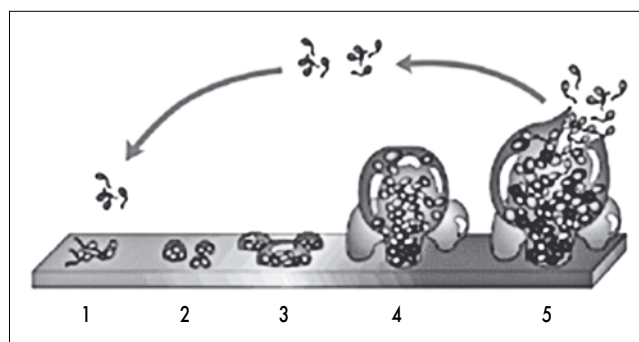


Рис. Життєвий цикл біоплівки. 1 – адгезія бактерій до поверхні; 2 – формування мікроколоній; 3 – початок продукції позаклітинних полісахаридів; 4 – дозрівання біоплівки; 5 – виділення планктонних бактерій із поверхні зрілої біоплівки [25]

Дія препарату на біоплівки є різноспрямованою. Відомо, що N-ацетилцистеїн руйнує структуру позаклітинного матриксу, утвореного *Pseudomonas aeruginosa*, та інгібує продукцію слизу *Staphylococcus epidermidis* [22-24]. В одному з досліджень встановлено, що хоча N-ацетилцистеїн у використаних концентраціях (8 мг/мл) не впливає на ріст *Staphylococcus aureus*, проте спостерігається зниження продукції слизу збудником і значна (від 56,3 до 68,2%) елімінація біоплівок, утворених тестованими штамми [20]. Окрім цього, N-ацетилцистеїн здатний негативно впливати на життєздатність бактерій у сесильній фазі, критично знижуючи (від 63% – на початку дозрівання до 52% – у зрілій структурі) кількість колонієутворюючих одиниць у біоплівці. Встановлено, що значне зменшення (у середньому на 52,4%) біоплівок, продукуваних золотистим стафілококом, відбувається за рахунок зниження об'єму мукополісахаридної складової позаклітинного матриксу [18]. Підтверджують цю дію результати комбінованого використання АЦ протягом 9 діб (парентеральне введення та аерозоль), що довели його ефективність у 88% пацієнтів із хронічним риносинуситом [35].

За результатами одного пілотного порівняльного клінічного дослідження щодо застосування N-ацетилцистеїну в педіатричній практиці зроблено висновок про те, **що використання препарату в пацієнтів із рецидивуючими інфекціями верхніх дихальних шляхів дозволяє знизити частоту загострень захворювання [18].**

Таким чином, у ході численних досліджень доведена муколітична, детоксикуюча, антиоксидантна та антимікробна дія АЦ. Його муколітична дія широко використовується у клінічній практиці для розрідження мокротиння з першого дня появи вологого непродуктивного кашлю. В інструкції також зазначено про детоксикуючу дію АЦ у разі передозування парацетамолу. На жаль, дотепер не застосовуються у клінічній практиці виражені антиоксидантні властивості АЦ. Аналіз експериментальних і клінічних спостережень свідчить про ефективність АЦ при захворюваннях і патологічних станах, що супроводжуються виснаженням системи антиоксидантного захисту, особливо в умовах зниження внутрішньоклітинного пулу rSH. Доцільним та перспективним є також подальше вивчення використання N-ацетилцистеїну з метою профілактики формування біоплівок у дітей з інфекціями дихальних шляхів.

Література

1. Замотаєв И.П. Фармакотерапия в пульмонологии. – М., 1993.
2. Майданик В.Г., Сміян О.І., Бинда Т.П. Гостра пневмонія у дітей: клінічні варіанти перебігу, діагностика та лікування. – Суми: СумДУ, 2009. – 156 с.
3. Millea P.J. N-Acetylcysteine: Multiple Clinical Applications // American Family Physician. – 2009. – Vol. 80. – № 3. – P. 265-269.
4. Rizk A.Y., Bedaiwy M.A., Al-Inany H.G. N-acetyl-cysteine is a novel adjuvant to clomiphene citrate in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, 2005; 83(2): 367-370.
5. Badawy A., State O., Abdelgawad S. N-Acetyl cysteine and clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome: a crossover trial. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007; 86(2): 218-222.
6. Мизерникий Ю.Л. Принципы терапии острых респираторных инфекций у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – М., 2005. – Вып. 5. – С. 106-111.
7. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). – М., 2000.
8. Федосеев Г.Б., Жихарев С.С. Основные механизмы защиты бронхолегочной системы. Болезни органов дыхания / под ред. Н.В. Путова. – т. 1. – М.: «Медицина», 1989. – С. 112-143.
9. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. – Рязань, 2000.
10. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Муколитические и фитотерапевтические средства. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. – М.: «Универсум Паблишинг», 1996.
11. Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. – М.: Алтус. – 1999.
12. Царегородцев А.Д., Таболин В.А. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. – Том 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии (под ред. С.Ю. Каганова). – М.: Медпрактика. – М., 2002.
13. Гелле Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция) // Детский доктор. – 1999. – № 4.
14. Орлова А.В., Гембицкая Т.Е. Бронхиальный секрет: образование, выведение, изменение под влиянием лекарств // Аллергия. – 1999. – № 4.

Повний список літератури, що включає 79 джерел, знаходиться в редакції.

Современная педиатрия, № 5, 2017.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.
4-102-СНД-ОТС-0917

Цефутил

Цефуросим

Турботливий
антибіотик

бездоганні
манери
в кишечнику



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФУТИЛ®

Склад: 1 таблетка містить цефуросиму аксетилу еквівалентно 250 або 500 мг цефуросиму. Лікарська форма: таблетки вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби для системного застосування, цефалоспорины другого покоління. Код АТС J01D C02. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефуросиму мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів: середній отит, синусит, тонзиліт і фарингіт; інфекції дихальних шляхів: пневмонія, гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту; інфекції нирок і сечовивідних шляхів: пієлонефрит, цистит та уретрит; інфекції шкіри та м'яких тканин: фурункульоз, піодермія та імпетиго, рання стадія хвороби Лайма та наступне попередження пізніх проявів хвороби у дорослих та дітей старше 12 років; гострий неускладнений гонококовий уретрит та цеврицит, гонорея. Цефутил® ефективний у послідовному лікуванні пневмонії та загострень хронічного бронхіту після попереднього парентерального застосування цефуросиму натрію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, до антибіотиків цефалоспоринового або пеніцилінового ряду. Спосіб застосування та дози: застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 2 років. Препарат приймають після їди. Звичайно дорослим призначають по 250 мг 2 рази на добу. При інфекції сечовивідних шляхів – по 125 мг 2 рази на добу. При інфекції дихальних шляхів середнього ступеня тяжкості (бронхіти) – по 250 мг 2 рази на добу; при більш тяжких інфекціях дихальних шляхів або підозрі на пневмонію – по 500 мг 2 рази на добу. При пієлонефриті – по 250 мг 2 рази на добу. При неускладненій гонореї – одноразово 1 г препарату. При хворобі Лайма у дорослих та дітей віком від 12 років – по 500 мг 2 рази на добу протягом 20 днів. При більшості інфекцій дітям призначають по 125 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 250 мг). При середньому отиті або більш тяжких інфекціях дітям віком від 2 років – по 250 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 500 мг). Середня тривалість лікування визначається тяжкістю інфекції та станом хворого. Максимальна добова доза Цефутил® для пацієнтів літнього віку та хворих з порушенням функції нирок, у тому числі хворих, які знаходяться на гемодіалізі, становить 1 г. Побічні реакції: зрідка – пропасниця; були зареєстровані випадки мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу та реакції гіперчутливості, що включають в себе шкірний висип, кропив'янку, свербіж, медикаментозну гарячку, поодинокі випадки анафілаксії; сироваткова хвороба; у невеликої кількості пацієнтів виникають гастроентерологічні розлади, такі як діарея, нудота та блювання; при тяжкій діареї слід брати до уваги, що це може бути спричинений антибіотиками псевдомембранозний коліт; головний біль, запаморочення; у пацієнтів із захворюваннями печінки може спостерігатись тимчасове зростання рівня печінкових трансаміназ у сироватці та сироваткового білірубіну, жовтяниця, гепатит; еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, зниження гемоглобіну, тромбоцитопенія позитивний тест Кумбса, гемолітична анемія; кандидоз. Р.п.: №UA/8893/01/01, №UA/8893/01/02, №UA/8893/01/03.

Сучасні клінічні рекомендації з лікування тонзилофарингіту та профілактика його ускладнень у дітей

20-22 вересня 2017 р. у м. Полтава відбулася XIX Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії», присвячена пам'яті видатного вітчизняного вченого, члена-кореспондента НАН, НАМН України, професора Віктора Михайловича Сідельникова. Наукова програма цього щорічного заходу включала обговорення широкого кола питань сучасної клінічної педіатрії, а участь у ньому взяли відомі вітчизняні клініцисти й експерти з питань організації охорони здоров'я дітей. Традиційно значний інтерес аудиторії викликали доповіді, у яких знані українські вчені розглядали практичні підходи до діагностики, лікування та профілактики найбільш поширених дитячих захворювань, адже саме ці завдання щоденно доводиться вирішувати кожному педіатру та сімейному лікарю. Однією з таких «вічних» проблем педіатрії та дитячої оториноларингології є гострий тонзилофарингіт – дуже поширене у дитячій популяції інфекційно-запальне захворювання. Здавалося б, зараз про цю патологію вже відомо майже все, проте в реальній клінічній практиці під час вибору засобів його емпіричного лікування у лікарів дійсно виникає багато запитань і сумнівів. З сучасними науковими даними про етіологічну структуру збудників гострого тонзилофарингіту, а також з клінічними рекомендаціями щодо його терапії та профілактики ускладнень учасників конференції докладно ознайомив авторитетний вітчизняний вчений-педіатр, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Віталій Григорович Майданник. Пропонуємо увазі читачів огляд цієї цікавої доповіді.

Етіологічні фактори, що викликають розвиток гострого тонзилофарингіту у дітей, досить неоднорідні – до них належать віруси, бактерії та ціла низка неінфекційних чинників (R. Gereige, B. Cunill-De Sautu, 2011). Вважається, що у 30-50% випадків тонзилофарингіт спричинюють різноманітні віруси: зокрема рино-, аденовіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус Епштейна–Барр, віруси грипу та парагрипу, корона-, ентеровіруси, вірус простого герпесу. Бактеріальними збудниками тонзилофарингіту можуть стати стрептококи різних груп (А, С, G), хламідії, мікоплазми, коринебактерії, анаеробні бактерії та ін. Проте найбільш поширеними серед них, «класичними» збудниками бактеріального тонзилофарингіту та основними етіологічними чинниками розвитку його серйозних ускладнень є, як відомо, стрептококи групи А. Встановлено, що у дітей віком до 5 років стрептококи групи А (*Streptococcus pyogenes*) обумовлюють близько 24% випадків (95% довірчий інтервал (ДІ) 21-26%) гострого тонзилофарингіту, а у дітей старших 5 років – вже близько 37% випадків (95% ДІ 32-42%) цього захворювання (N. Shalkh et al., 2010; M.E. Wessels, 2011). Саме тонзилофарингітам стрептококової етіології традиційно надається велике значення у педіатричній практиці, адже їх своєчасна діагностика й адекватна антибактеріальна терапія є запорукою попередження як місцевих гнійно-запальних ускладнень, так і тяжких ускладнень з боку інших органів і систем, таких як гостра ревматична лихоманка (ГРЛ) та гострий постстрептококовий гломерулонефрит (ГПГН). Дослідженнями останніх років було встановлено, що стрептококи групи А мають багато різних факторів патогенності, які беруть активну участь в етіопатогенезі захворювання. Зокрема серед властивих стрептококам групи А факторів патогенності сьогодні найбільше значення надається так званому білку М – типоспецифічному основному поверхневому антигену, який визначає їх вірулентність. Молекули білка М містяться в клітинній стінці стрептококів і утворюють на ній ниткоподібні вирости. Зараз відомо більше 80 варіантів цього білка, кожен із яких властивий певному серотипу бактерії. Саме білок М забезпечує стійкість стрептококів групи А до фагоцитозу та зв'язує фібриноген, перешкоджаючи активації системи комплементу та реалізації процесу опсонізації.

З позиції визначення підходу до терапії гострого тонзилофарингіту вирішальне значення має проведення диференційної діагностики між стрептококовою та вірусною етіологією захворювання. Існує ціла низка епідеміологічних ознак, які характерні саме для інфекції, викликаной стрептококами групи А (GAS-інфекції), та дозволяють її вчасно припустити. До них насамперед належать (D.M. Langlois, M. Andreae, 2011; R. Gereige, B. Cunill-De Sautu, 2011):

- вік дитини – частіше хворіють діти віком 5-10 років;
- інгалаційний характер зараження або анамнестичні відомості про прямий контакт із хворим на гострий тонзилофарингіт;
- сезон розвитку захворювання – частіше виникає взимку або ранньою весною;
- раптова поява симптомів;
- симптоми найбільш виражені протягом перших 3-5 днів захворювання.

На ймовірну вірусну етіологію гострого тонзилофарингіту вказують такі епідеміологічні ознаки, як розвиток захворювання у немовлят і дітей раннього дошкільного віку, анамнестичні відомості про прямий контакт із хворим на гостру респіраторну вірусну інфекцію, можливість розвитку захворювання у будь-яку пору року, поступова поява симптомів та їх виражений характер протягом більше ніж 4-5 днів.

У сучасній клінічній практиці широко застосовується проста бальна шкала, що була розроблена W.J. McIsaac та співавт. (1998) із метою полегшення підтвердження

клінічного діагнозу гострого тонзилофарингіту, спричиненого β-гемолітичним стрептококом групи А (БГСА), та прийняття відповідних клінічних рішень (табл.).

Таблиця. Шкала бальної оцінки стану хворих на гострий тонзилофарингіт (W.J. McIsaac et al., 1998)	
Критерій	Оцінка (бали)
Лихоманка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	+1
Відсутність кашлю	+1
Збільшення та болючість підщелепних лімфатичних вузлів	+1
Набряк мигдаликів і наявність ексудату	+1
Вік пацієнта:	
3-14 років	+1
15-45 років	0
старше 45 років	-1
Інтерпретація результату: якщо сума балів становить 0-1, то ризик БГСА-інфекції дорівнює лише 1-10% і необхідності в подальшому обстеженні та лікуванні немає. При сумі балів 2-3 ризик БГСА-інфекції становить 11-35% і необхідно провести бактеріологічне дослідження мазка з мигдаликів, при позитивному результаті якого призначити протимікробну терапію. Якщо сума балів перевищує 4, ризик наявності БГСА-інфекції високий (51-53%) і доцільно призначити емпіричну антибіотикотерапію (при високій лихоманці, поганому загальному стані хворого та недавньому початку захворювання) або виконати мікробіологічну діагностику.	

Крім того, зараз все більшої значущості набуває оцінювання симптомів ймовірного стрептококового тонзилофарингіту з позиції діагностичної чутливості та специфічності (B.A. Choby, 2009). Наприклад, найвища чутливість характерна для таких ознак, як відсутність у пацієнта кашлю (51-79%) та збільшення передніх шийних лімфатичних вузлів (55-82%), а найвища специфічність – для петехій на піднебінні (95%) та виявлення фарингеального та тонзиллярного ексудату (85-88%).

Важливим аспектом вибору тактики антибактеріальної терапії гострого тонзилофарингіту, викликаного стрептококами групи А, є аналіз сучасних даних щодо їх антибіотикорезистентності. Дані міжнародних досліджень останніх років демонструють подальше підвищення частоти виявлення стійкості стрептококів групи А до таких «класичних» антибіотиків, як еритроміцин, кліндаміцин, тетрациклін, ко-тримоксазол та ін. Водночас резистентність стрептококів групи А до цефалоспоринової III покоління цефтріаксону навпаки демонструє тенденцію до зниження: 1,3% штамів у 2013 р. порівняно з 1,7% у 2012 р. та 3,2% у 2011 р.

Різні підходи до антибіотикотерапії при тонзилофарингітах, викликаних стрептококами групи А, в останні роки були оцінені зарубіжними вченими з позицій доказової медицини шляхом виконання метааналізів відповідних клінічних досліджень. Їх результати засвідчили, що пеніциліни та цефалоспорины при цьому захворюванні характеризуються найвищою та порівнянною ефективністю. Однак цефалоспорины виявилися значно ефективнішими за пеніциліни у дітей віком до 12 років, а також у пацієнтів із хронічним рецидивуючим тонзилітом. Крім того, застосування цефалоспоринової дозволило забезпечити ерадикацію більшої кількості штамів стрептококів (K. Steller, 2014; M.L. van Driel et al., 2016).

Дані декількох більш ранніх досліджень продемонстрували, що призначення короткого курсу (5 днів) терапії цефалоспорином для перорального застосування (зокрема цефподоксиму проксетилу) забезпечувало високу ефективність ерадикації БГСА у дітей (90-98%), що навіть перевищувала таку при 10-денному лікуванні пеніциліном (M.E. Pichichero et al., 1994; A.S. Dajani et al., 1995).



В.Г. Майданник

У дослідженні Y. Aujard та співавт. (1995) також була підтверджена висока ефективність ерадикації БГСА у дітей після 4-денної терапії цефуроксиму аксетилом, аналогічна бактеріологічній ефективності 10-денного лікування пеніциліном (88% порівняно з 87%). Пізніше дані щодо можливості застосування коротких курсів терапії цефуроксиму аксетилом при стрептококовому тонзилофарингіті були підтверджені у метааналізі (W.M. Gooch et al., 2000), який показав, що прийом цього препарату протягом 4-5 днів забезпечував ерадикацію патогенних бактерій у 90% пацієнтів, у той час як 10-денна терапія пеніциліном V – у 85% пацієнтів. Тому нині цефподоксиму проксетил і цефуроксиму аксетил поряд з антибіотиками пеніцилінового ряду визнані препаратами вибору у лікуванні дітей зі стрептококовим тонзилофарингітом (D.M. Langlois, M. Andreae, 2011).

В Україні ці цефалоспоринові антибіотики для перорального прийому представлені добре відомими вітчизняним педіатрам препаратами Цефодокс і Цефутил®. Як свідчать дані клінічних досліджень і досвід, призначення дітям з гострим стрептококовим тонзилофарингітом препарату Цефодокс у дозі 10 мг/кг маси тіла, розділений на 2 прийоми, або 5 мг/кг 2 рази на добу (максимальна добова доза – 200 мг) протягом 5 днів забезпечує високу клінічну ефективність та успішну ерадикацію збудників. Цефуроксиму аксетил на території України представлений препаратом Цефутил®, який також можна призначати дітям старше 2 років згідно з інструкцією.

В узагальнених рекомендаціях з лікування GAS-тонзилофарингіту з позицій доказової медицини (M.G. Kalra et al., 2016) вказано, що лікарі мають діагностувати це захворювання, застосовуючи підхід, який поєднує верифіковані клінічні ознаки із селективним використанням швидкого тестування на наявність стрептококових антигенів. Що ж стосується призначення хворим на GAS-тонзилофарингіт антибактеріальної терапії, то антибіотиками першої лінії є пеніциліни і цефалоспорины. Слід зазначити, що обидві ці рекомендації характеризуються найвищим рівнем доказовості – А. Симптоматичне лікування GAS-тонзилофарингіту може включати пастилки, нестероїдні протизапальні препарати та топічні анестетики, застосування яких дозволяє покращити суб'єктивне самопочуття хворого (рівень доказовості В).

На жаль, у 10-15% хворих на GAS-тонзилофарингіт існує ризик виникнення такого серйозного ускладнення, як ГПГН. Показник захворюваності на ГПГН у дітей в країнах, що розвиваються, становить 2 на 100 000, а в розвинених країнах – 0,2 на 100 000 дитячого населення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно в світі реєструють близько 470 000 хворих на ГПГН і 5000 летальних випадків від ГПГН (J.R. Carapetis et al., 2005).

На сьогодні встановлено, що існує велика кількість нефритогенних штамів стрептокока, які мають на своїй поверхні М-протеїни: 1-4, 12, 25, 49. З нефритогенних штамів стрептокока були виділені два специфічні антигени – катіонна протеаза цистеїну (стрептококовий пірогенний екзотоксин В – speB) та гліцеральдегід-3-фосфат-дегідрогеназа (GAPDH, або HAPLr), які мають схожість з антигенною структурою гломерул і здатні викликати синтез антигін, що виявляють у біоптатах паренхіми нирок у хворих на ГПГН (S.R. Bafsford et al., 2005). Саме вони, згідно з сучасними уявленнями, відповідальні за розвиток імунотоксичного ураження нирок і подальше формування хронічного гломерулонефриту. Слід зазначити, що патогенез такого відомого ускладнення стрептококового тонзилофарингіту, як ГРЛ, також пов'язаний з утворенням антитіл проти стрептококів і формуванням циркулюючих імунних комплексів, які, відкладаючись на базальних мембранах капілярів, артерій і синовіальної оболонки, викликають їх пошкодження (W.G. Couser, 2016). Але незважаючи на ці глибокі знання механізмів етіопатогенезу ГПГН та ревматизму, поки що не існує лікарських засобів, які могли б ефективно їх усувати. Саме тому питання адекватного лікування гострого стрептококового тонзилофарингіту та первинної профілактики розвитку його ускладнень (зокрема ГПГН і ревматизму) як і раніше мають пріоритетне значення у сучасній педіатричній практиці.

Підготували Олена Терещенко та Марина Тітомир



Профилактика антибиотикассоциированной диареи, вызванной токсигенным штаммом *Clostridium difficile*, у детей (обзор)



Н.Л. Аряев

Наиболее частым побочным эффектом применения антибиотиков у детей является диарея, которая несет не только угрозу развития дегидратации и других осложнений, но и приводит к увеличению затрат на лечение и продолжительности пребывания в медицинских учреждениях. Инфекция *Clostridium difficile* как одна из причин такой диареи стала главной проблемой во многих странах, что привело к поиску наилучшего способа предотвращения ее возникновения. Профилактика в основном сводится к рациональному использованию антибиотиков, а также выполнению комплексных мероприятий по контролю над распространением инфекции при появлении вспышек заболевания. Широкое внимание уделяется изучению эффективности пробиотических микроорганизмов в лечении и профилактике диареи, связанной с применением антибиотиков. В статье обсуждается эффективность применения пробиотиков в качестве превентивных мероприятий развития антибиотикассоциированной диареи (ААД) у детей, в том числе *C. difficile*-ассоциированной диареи (CD-АД).

Диарея, возникающая на фоне применения антибактериальных средств и не имеющая других явных причин, определяется как антибиотикассоциированная диарея. По установленным критериям ВОЗ, под термином «диарея» подразумевается появление жидкого, неоформленного стула более 3 раз в сутки на протяжении, как минимум, 2 дней. ААД может развиваться в течение 2 ч после приема антибиотика и практически до 8-й недели после его отмены. Снижение колонизационной резистентности на фоне приема антибиотика приводит к нарушению микробиоценоза кишечника и размножению условно-патогенных микроорганизмов. Появление токсигенного штамма *Clostridium difficile* — одна из самых серьезных проблем, которая связана с антибиотикотерапией. Токсигенные штаммы *C. difficile* способны вызывать серьезные клинические проявления в виде псевдомембранозного колита¹, заканчивающегося в 30-40% случаев летальным исходом.

Частота развития ААД зависит от вида применяемого антибактериального средства и варьирует в пределах 5-30%. В структуре заболеваемости лидирует идиопатическая форма², занимающая 80-90%. Остальные 10-20% всех случаев диареи, развившейся вследствие антибиотикотерапии, связаны с *C. difficile*. ААД чаще всего наблюдается у детей в возрасте менее 2 лет и при применении комбинированного антибиотика, содержащего амоксициллин/клавулановую кислоту.

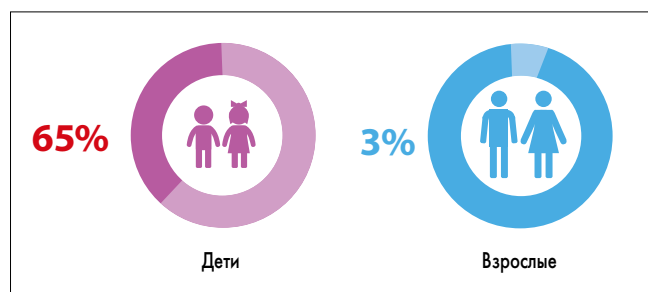


Рис. 1. Возрастной уровень носительства штамма *Clostridium difficile*

Среди новорожденных частота носительства *C. difficile* в среднем составляет 50-65% и уменьшается с возрастом, достигая 3% у здоровых взрослых (рис. 1). *C. difficile* является возбудителем нозокомиальных инфекций³.

Инфицирование *C. difficile* происходит фекально-оральным путем. Клостридиальные споры выявляют в больничной среде (помещения, оборудование, персонал, пациенты), они сохраняют свою жизнеспособность в течение 40 дней. Показано, что к концу 4-й недели пребывания в стационаре 50% больных инфицируются *C. difficile*.

Выделяют следующие факторы риска развития ААД: возраст младше 2 лет; длительное пребывание в стационаре; нахождение в палате с другими пациентами, инфицированными *C. difficile*;



Рис. 2. Факторы риска развития ААД

лечение в палатах интенсивной терапии; пожилой возраст (старше 65 лет); перенесенные оперативные вмешательства; зондовое питание; состояние иммуносупрессии; применение кислотоснижающих препаратов; тяжелая сопутствующая патология (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, почечная недостаточность и др.; рис. 2).

Не доказана положительная связь частоты возникновения диареи с путем введения и длительностью лечения антибактериальными препаратами. В ряде исследований показано, что тяжелые формы ААД могут развиваться даже после однократного приема антибиотика.

Нарушение состава и функции кишечной микрофлоры, снижение колонизационной резистентности, избыточный рост патогенных микроорганизмов, аллергическое и токсическое действие антибиотиков на слизистую оболочку кишечника, а также изменение моторики желудочно-кишечного тракта в результате прямого воздействия антибактериального препарата на определенные рецепторы являются основными механизмами, которые обуславливают развитие диареи при приеме антибиотиков.

Уменьшение количества анаэробов на фоне антибактериальной терапии приводит к нарушению метаболизма углеводов и клетчатки, которые, накапливаясь в просвете толстой кишки, индуцируют секрецию воды и электролитов, результатом чего является осмотическая диарея⁴. Кроме того, снижается синтез короткоцепочечных жирных кислот (основных источников энергии колоноцитов), и, как следствие, происходят дистрофические изменения эпителия толстого кишечника, нарушение всасывания воды и электролитов, увеличение проницаемости кишечного барьера по отношению к антигенам.

Некоторые анаэробные бактерии участвуют в метаболизации желчных кислот (ЖК) в просвете кишечника. При подавлении антибиотиками таких бактерий происходит нарушение деконъюгации ЖК. Избыток первичных ЖК, являющихся мощными стимуляторами кишечной секреции, ведет к секреторной диарее⁵.

Колонизационная резистентность — это свойство кишечного микробиоценоза, позволяющее предотвращать избыточный рост патогенных микроорганизмов в просвете кишечника. Применение антибиотиков снижает колонизационную резистентность, что ослабляет конкуренцию индигенных (постоянно присутствующих в организме хозяина) микроорганизмов с патогенными за рецепторы слизистой оболочки кишечника и, как следствие, прогрессирующее размножение и рост патогенной флоры.

Некоторые антибиотики способны стимулировать мотилиновые рецепторы, ускоряя эвакуацию пищи из желудка и ее пассаж по кишечнику. Клавулановая кислота, применяемая в качестве

¹Псевдомембранозный колит — серьезное осложнение антибиотикотерапии, характеризующееся развитием специфического дисбактериоза, приводящего к воспалительному поражению кишечника (преимущественно его дистальных отделов) с образованием фибринового налета (псевдомембран).

²Идиопатическая ААД — состояние, при котором не удается выявить конкретного возбудителя, вызывающего диарею. Как правило, это легкие формы заболевания, не требующие специфической терапии.

³Нозокомиальная инфекция — это любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его обращения в больницу за врачебной помощью или пребывания в ней, а также любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном учреждении, независимо от времени появления симптомов (после или во время нахождения в больнице).

⁴Осмотическая диарея возникает из-за гиперосмолярности кишечного содержимого, например, при приеме солевых слабительных, при внутриклеточном паразитировании кокцидий или вирусной инфекции (ротавирусы, ретровирусы).

⁵Секреторная диарея обусловлена повышенным выходом в просвет кишечника электролитов (NaCl) и воды.

ингибитора бета-лактамаз, приводит к усилению моторики тонкого кишечника, что в свою очередь сказывается на характере и частоте дефекации.

Необходимым условием для заселения и размножения *C. difficile* являются нарушения в составе и функции нормальной микрофлоры кишечника. Обычно это происходит при применении антибиотиков широкого спектра действия (пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны). Показано, что риск контаминации кишечника *C. difficile* выше у тех пациентов, которые получают комбинированную антибиотикотерапию и длительность лечения которых составляет более 3 дней. *Clostridium difficile* – строго анаэробная, спорообразующая, грамположительная палочка. Споры *Clostridium difficile* имеют высокую устойчивость к факторам внешней среды и стандартным дезинфицирующим средствам, а также они резистентны к антибиотикам (природные и полусинтетические пенициллины, ингибитор-защищенные пенициллины, цефалоспорины, линкозамиды и др.). Патогенность данного микроорганизма основана на способности продуцировать экзотоксины. Клинические формы ААД вызывают только токсигенные штаммы *C. difficile*.

Прием антибиотиков создает условия для контаминации *C. difficile*, ее роста и размножения. Сниженная колонизационная резистентность благоприятствует превращению спор *C. difficile* в вегетативные формы, после чего происходит прикрепление бактерий к колоноцитам и занятие ею определенной экологической ниши в толстом кишечнике. Организм хозяина реагирует на колонизацию путем образования иммуноглобулинов класса G. Считается, что эти антитела нейтрализуют токсины *C. difficile*, не давая им возможности связываться с рецепторами колоноцитов. При достаточно полном гуморальном ответе размножение бактерий и образование токсинов сдерживается, пациент при этом становится носителем. При недостаточном иммунном ответе происходит продукция токсинов, и у пациента развиваются клинические формы заболевания.

C. difficile продуцирует два вида токсинов: токсины А и В. Токсин А – энтеротоксин, он активирует макрофаги и моноциты, что приводит к избыточному выделению цитокинов и других медиаторов воспаления. При этом повышается проницаемость слизистой оболочки и увеличивается секреция жидкости. Токсин В – цитотоксин; приводит к дезинтеграции актиновых микрофиламентов в клетках слизистой оболочки кишечника и их гибели.

Оба токсина, как правило, продуцируются одновременно и действуют синергически. Возникающий обширный воспалительный ответ повреждает слизистую оболочку кишечника, вызывая образование язв и появление так называемых псевдомембран.

ААД могут усугублять другие возбудители, такие как *Clostridium perfringens* типа А, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella oxytoca* и, возможно, *Candida spp.* *Clostridium perfringens* типа А – возбудитель пищевой токсикоинфекции – может вызвать ААД, характеризующуюся доброкачественным течением: заболевание, как правило, заканчивается самопроизвольным выздоровлением в течение 24 ч.

Выявлено, что при развитии ААД в кале содержится увеличенное количество *Candida albicans* ($>10^5$ в 1 г кишечного содержимого), а применение нистатина приводило к уменьшению клинических проявлений. Однако многие исследователи подвергают сомнению достоверность этих доказательств.

Спектр клинических симптомов ААД может варьировать от асимптоматического бактерионосительства (особенно у новорожденных и детей первого года жизни) или легкого течения в виде водянистой диареи до 5–7 раз в сутки, не сопровождающейся системными проявлениями, до тяжелого – диарея до 20 раз в сутки (иногда с примесью крови), сопровождающаяся лихорадкой до 39–40°C, развитием тяжелой дегидратации. Вариантом тяжелого течения является псевдомембранозный колит, который отмечается у 1–2% больных с диареей, вызванной инфекцией *C. difficile*.

Отсутствие клинически манифестных форм ААД, связанной с *Clostridium difficile*, у детей объясняется, по-видимому, отсутствием или незрелостью рецепторов клеток слизистой оболочки кишечника к токсинам данного патогена. Считают, что временная резистентность к данной инфекции также может быть связана с наличием у детей первого полугодия жизни материнских антиклостридиальных антител, полученных трансплацентарно.

Терапевтическая тактика различных форм ААД имеет свои особенности, а также зависит от степени тяжести течения и наличия факторов риска со стороны пациента.

При идиопатической форме ААД отмена антибактериальной терапии или замена препарата достаточно быстро (в течение 24 ч) приводит к регрессированию клинических симптомов (прекращению диареи). Иногда применяются препараты, снижающие перистальтику, однако следует быть уверенным, что диарея не связана с *C. difficile*, так как в этом случае применение таких препаратов усугубляет течение ААД. Также эффективна коррекция диеты. Из рациона следует исключать продукты, содержащие медленно всасывающиеся углеводы. К ним относятся: фруктоза, сорбитол, пищевые волокна (пектины, камеди). У детей, у которых верифицирована лактазная недостаточность, исключают молочные продукты. При развитии дегидратации необходимо восполнение дефицита жидкости и электролитов.

Асимптоматическое бактерионосительство *C. difficile* у здоровых детей не требует проведения терапевтических мероприятий. При развитии манифестных форм ААД, связанной с *C. difficile*, используемые антибиотики незамедлительно отменяются.

При проведении специфической терапии противопоказан прием энтеросорбентов (холестирамин, активированный уголь и др.). Это обусловлено связыванием антибиотиков с энтеросорбентами в просвете кишечника и уменьшением их терапевтического эффекта. Противопоказаны также препараты, снижающие перистальтику. Уменьшение моторики кишечника приводит к усилению повреждающего действия токсинов на слизистую оболочку.

К основным мерам профилактики, прежде всего, относится рациональное использование антибиотиков у детей.

Особое место в профилактике ААД у детей занимает применение пробиотиков, которые обладают рядом полезных для организма свойств и все чаще используются для лечения широкого спектра заболеваний желудочно-кишечного тракта. Результаты многочисленных исследований подтверждают эффективность пробиотиков в предотвращении случаев ААД при одновременном использовании с антибиотиком. Сводные данные об относительном риске, полученные в результате метаанализа 63 рандомизированных контролируемых исследований при участии 11811 пациентов, говорят о статистически значимой взаимосвязи между приемом пробиотиков и уменьшением симптомов ААД (относительный риск 0,58; 95% доверительный интервал 0,50–0,68; $p < 0,05$). При анализе частоты формирования ААД в зависимости от проводимой антибактериальной терапии выявлена меньшая ее частота в основной группе на фоне лечения оральными пенициллинами или цефалоспоридами (12,5%), чем в группе сравнения (33,3%).

Прием этих пробиотиков приводил к значительному уменьшению клинических симптомов и длительности ААД. Применение йогурта, содержащего бактерии рода *Bifidobacterium*, способствовало снижению частоты дефекации при эритромицин-индуцированной диарее. Эффективность пробиотиков во многом зависит от таких свойств, как выживаемость, способность к размножению и колонизации в толстом кишечнике. Также многочисленные исследования показали отсутствие серьезных побочных эффектов при использовании пробиотиков.

Широко известные в Украине пробиотические препараты Линекс Беби® и Линекс® детские капли, содержащие *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 (BB-12), заслуживают внимания в качестве

средства профилактики ААД, в том числе связанной с *C. difficile*.

Указанный штамм бактерий на сегодняшний день является наиболее изученным пробиотическим микроорганизмом в мире, полное секвенирование генома осуществлено в 2010 г. Более 170 исследований, в которых изучали BB-12, показали его полезные свойства в отношении поддержания здоровья человека. Выявлено, что штамм BB-12 синтезирует специфические белки, которые связывают олигосахариды, аминокислоты, ионы магния, некоторые ферменты и белковые молекулы, таким образом реализуя свои защитные свойства слизистой оболочки и регуляцию иммунной системы кишечного тракта. Бифидобактерии BB-12 показали хорошую устойчивость к кислой среде желудка, а также желчным кислотам и их солям. Важным свойством BB-12 является его высокая степень адгезии к энтероцитам, что обеспечивает колонизацию толстого кишечника. Исследования показали наличие у BB-12 резистентности к широкому спектру антибиотиков, что определяет возможность его использования совместно с антибактериальной терапией, при этом подтверждено отсутствие переноса генов резистентности патогенным микроорганизмам. Штамм BB-12 соответствует всем характеристикам и требованиям, выдвигаемым сегодня Всемирной организацией здравоохранения к пробиотическому микроорганизму. Штамм *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* имеет статус GRAS, который предоставляется Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США, QPS, а также генетический паспорт; геном *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* полностью расшифрован.

Штамм BB-12 проявил *in vitro* антагонистические свойства в отношении группы патогенов, таких как *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* типа А, *Escherichia coli* ATCC4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium*, *S. enterica* subsp. *Enterida* serovar *Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* и *Candida albicans*. Это обусловлено продуцированием ацетата и лактата, особенно в присутствии пребиотических веществ. Также за счет прочной адгезии к слизистой оболочке штамм BB-12 *in vitro* препятствовал прикреплению к энтероцитам таких патогенов, как *S. enterica* serovar *Typhimurium*, *C. perfringens*, *C. difficile* и *E. coli* K2, тем самым предотвращая колонизацию кишечной стенки и проявление патогенных свойств данных бактерий.

Клинические исследования доказали его эффективность в снижении риска развития острой диареи у детей в возрасте до 8 мес, а также частоты респираторных инфекций в раннем возрасте. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценило эффективность штаммов BB-12 и *L. acidophilus* в профилактике ААД у 343 пациентов во время лечения антибиотиком. Заболеваемость ААД в группе принимавших пробиотики была на 10,8% ниже по сравнению с 15,56% в группе плацебо. Продолжительность диареи также была меньше в основной группе (2,32 дня) по сравнению с группой плацебо (4,58 дня). Эти результаты показывают, что BB-12 и *L. acidophilus* могут эффективно уменьшать продолжительность и тяжесть ААД. В другом клиническом исследовании подтверждены превентивная роль BB-12 в возникновении диареи при проведении терапии *H. pylori*-ассоциированных заболеваний с использованием антибиотиков, а также повышение эффективности ее эрадикации.

Достаточная доказательная база позволяет рекомендовать пробиотики Линекс Беби® и Линекс® детские капли *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи у детей, в том числе и CD-ААД.

Список литературы находится в редакции.
УДК 616.34-008.314.4-053.2-02:615.33/579.852.13
Статья печатается в сокращении.

4-07-ЛИН-ОТС-0717



АФІНІТОР: Розриваючи замкнене коло традиційної терапії



АФІНІТОР: Препарат вибору при лікуванні HR+/HER2- поширеного раку молочної залози, що дозволяє подолати резистентність до ендокринної терапії⁽¹⁻⁴⁾



АФІНІТОР: Друга лінія таргетної терапії поширеної нирковоклітинної карциноми за неефективності або непереносимості інгібіторів ангіогенезу^(1,2)



АФІНІТОР: Перша лінія терапії поширених нейроендокринних пухлин підшлункової залози^(1,2)

АФІНІТОР. Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: everolimus; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг everolimusу. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази. Код АТХ L01X E10. **Показання.** - Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з екземестаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування. - Лікування пацієнтів з нирковоклітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин). - Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням. - Лікування пацієнтів віком від 3 років із субependимальною гігантоклітинною астроцитомою (CEGA), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що потребує терапевтичного втручання, за винятком хірургічного. - Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміолопомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад, розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічні пухлини), які не потребують хірургічного втручання. Доказ ґрунтується на аналізі зміни об'єму ангіоміоломи. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сиролімусу. **Побічні реакції.** Дуже часто: інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити, отити; анемія, тромбоцитопенія; підвищення рівня глюкози, холестеролу, тригліцеридів, зниження рівня глюкози, зниження рівня фосфатів, анорексія; порушення смакових відчуттів, головний біль, судороги, перикардальний випіт; пневмоніт, задишка, епістаксис, кашель, плевральний випіт; стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, блювання, нудота; підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази; висипання, акне, вугровий дерматит, сухість шкіри, свербіж, ураження нігтів; втома, слабкість, периферичні набряки, гіпертермія, грижа післяопераційного рубця; зменшення маси тіла, зниження рівня імуноглобуліну G в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, порушення рівня печінкових ферментів. Часто: лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, панцитопенія, коагулопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремичний синдром, гемоліз; цукровий діабет, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, дегідратація; безсоння, тривожність; сонливість, втрата смакових відчуттів; кон'юнктивіт, набряк повік, гіперемія ока; артеріальна гіпертензія, кровотечі, лімфоцеле, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, потькові запалення, порушення дихання, кровохаркання, інфекції нижніх дихальних шляхів; гастрит, відчуття сухості у роті, біль у животі, дисфагія, диспсія, панкреатит, зниження апетиту, метеоризм, запор, біль у ротовій порожнині та гортані; підвищення рівня білірубину, долонно-підшовний еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна експлозія, оніхоклазія, ураження шкіри, помірна алопеція, ранева інфекція, хірургічне ускладнення рани; біль у суглобах; підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність), протеїнурія, інфекції сечовивідних шляхів; вторинна аменорея / дисбаланс ЛГ/ФСГ, аменорея, підвищення рівня ЛГ, нерегулярні менструації, менструації із затримкою, менорагія, вагінальні кровотечі, кісти яєчника, еректильна дисфункція; біль у грудях, біль, дратівливість. Нечасто: істинна еритроцитарна аплазія; гіпогонадизм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулоstimулюючого і лютеїнізуючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; припливи, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистрес-синдром, легеневий альвеолярний протеїноз; гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових каналців, пієлонефрит; порушення загоєння ран, порушення ходи. Рідко: лейкоцитокластичний васкуліт. **Невідомої частоти:** гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне свідоцтво № UA/11439/01/01; UA/11439/01/02; UA/11439/01/03. Інструкція по медичному застосуванню лікарського засобу Афінітор, затверджено Наказом № 406 МОЗ України від 04.05.2016

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування препарату АФІНІТОР. 2. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al.; for the RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010;116:4256-4265. 3. Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011; 364: 514-523. 4. ВБП – виживаність без прогресування.

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



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

АФІНІТОР
таблетки
евееролімусу

Э.П. Хенске, отдел пульмонологии и реаниматологии, Гарвардская медицинская школа, г. Бостон, США; **С. Жозвьяк**, отдел детской неврологии, Медицинский университет Варшавы, Институт детского здоровья, г. Варшава, Польша; **Дж. К. Кингсвуд**, Королевская окружная больница Суссекса, г. Брайтон, Великобритания; **Дж.Р. Сэмпсон**, Институт медицинской генетики, отдел рака и генетики, Школа Кардиффского университета, Великобритания; **Э.А. Тиль**, отдел неврологии, Массачусетский госпиталь общего профиля, Гарвардская медицинская школа, г. Бостон, США

Комплекс туберозного склероза

Комплекс туберозного склероза (КТС) представляет собой генетическое заболевание, при котором поражаются многие системы органов. Клинические проявления КТС включают доброкачественные опухоли головного мозга, кожи, сердца, легких и почек, а также разнообразную неврологическую патологию – судороги, расстройства спектра аутизма и когнитивную недостаточность (рис. 1). Название этого заболевания образовано от латинского слова *tuber* (корневидный побег) и греческого слова *skleros* (твердый), поскольку при аутопсии в головном мозге умерших пациентов с КТС можно обнаружить характерные твердые и бледные новообразования, именуемые туберсами. Они были впервые описаны в 1880 г. французским неврологом Дезире-Маглуаром Бурневиллем, поэтому данную патологию также называют его именем – болезнь Бурневилля. КТС наследуется по аутосомно-доминантному типу, при этом клинические признаки заболевания характеризуются широкой межличностной вариативностью (даже у членов одной семьи). Все пациенты с КТС являются носителями функциональных герминативных мутаций в любом из генов-супрессоров опухолей – *TSC1* или *TSC2*. Приблизительно две трети лиц с КТС имеют герминативные мутации, возникшие *de novo* (некоторые из них – мозаичные), тогда как в трети случаев мутации *TSC1* и *TSC2* являются наследственными.

КТС имеет характерные клинические проявления, включающие мальформации церебральной коры (туберсы), рабдомиомы сердца, которые могут формироваться в периоде внутриутробного развития и обычно регрессируют в раннем детстве, почечные ангиомиолипомы (АМЛ), содержащие аневризматические сосудистые структуры опухолевого происхождения, ангиофибромы лица (доброкачественные опухоли на лице, состоящие из заполненных кровью сосудов), гипомеланотические макулы (белые очаги на коже) и легочный лимфангиолейомиоматоз (ЛАЛМ) – деструктивное заболевание легких, развивающееся почти исключительно у женщин (рис. 2). У педиатрических пациентов с КТС часто отмечаются младенческие судороги и расстройства спектра аутизма.

Белковый комплекс туберозного склероза, который включает *TSC1* (также известный как гамартин) и *TSC2* (также известный как туберин), ингибирует mTORC1 – комплекс 1 мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), который контролирует и опосредует такие основные процессы, как клеточный рост, пролиферацию, аутофагию, а также синтез белков и липидов. Впечатляющий прогресс в фундаментальных и прикладных научно-практических исследованиях роли mTOR дал возможность проведения рандомизированных контролируемых клинических исследований по изучению применения при КТС инновационного класса лекарственных препаратов – ингибиторов mTOR. На основании их результатов за последние 5 лет Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и Европейское агентство лекарственных средств (EMA) одобрили применение у пациентов с КТС целого ряда препаратов, ингибирующих mTOR, с целью лечения почечных АМЛ, субэпендимальных гигантоклеточных астроцитом (СЭГА) и легочного ЛАЛМ.

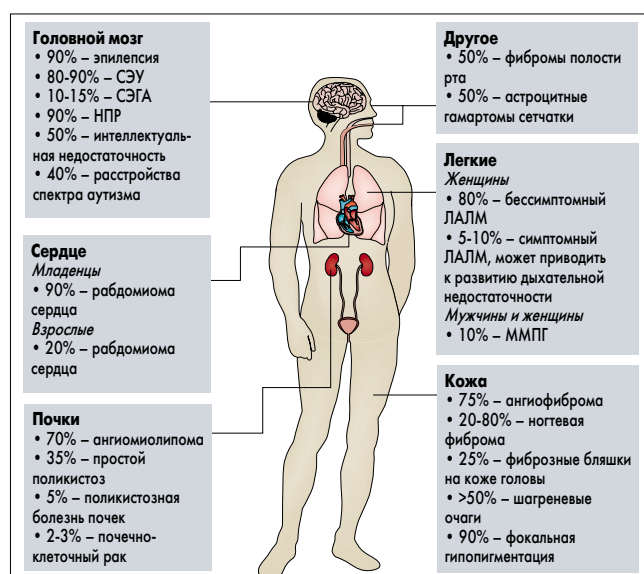


Рис. 1. Наиболее частые клинические проявления КТС (проценты отражают примерную распространенность данных проявлений у пациентов с КТС)

Примечание:
ЛАЛМ – лимфангиолейомиоматоз;
ММПГ – мультифокальная микронодулярная пневмоцистная гиперплазия;
СЭГА – субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома;
СЭУ – субэпендимальный узел;
ННР – нейропсихические расстройства, ассоциированные с КТС.

Эпидемиология

КТС встречается у лиц любой расовой/этнической принадлежности; показатели заболеваемости не различаются в зависимости от пола. Согласно оценкам, КТС отмечается почти у 2 млн человек во всем мире, при этом только в США проживает примерно 50 000 таких пациентов. Многие случаи КТС остаются недиагностированными на протяжении нескольких лет ввиду незначительной выраженности симптоматики и неустраненной природы заболевания. Частота КТС у детей составляет примерно 1 случай на 6000-10000 младенцев, рожденных живыми.

Прогноз при КТС зависит от степени выраженности клинических симптомов. При легких формах заболевания ожидаемая продолжительность жизни соответствует норме. В целом наиболее частыми причинами смерти пациентов с КТС, согласно опубликованным клиникой Мейо в 1991 г. данным, являлись эпилептический статус и бронхопневмония. Другие ведущие причины смерти включали опухоль головного мозга, осложнения со стороны почек и ЛАЛМ, а у новорожденных – сердечную недостаточность вследствие наличия рабдомиома в сердце. Однако в настоящее время – в эпоху наличия терапевтических возможностей ингибирования mTOR – прогноз у пациентов с КТС может значительно отличаться в лучшую сторону от данных, полученных в прошлом столетии.

Генетика

Мутации *TSC2* были выявлены примерно у 70%, а мутации *TSC1* – у 20% пациентов с клиническим диагнозом КТС. Недавно с использованием таких техник, как секвенирование нового поколения и подходы, основанные на анализе РНК, у части из оставшихся 10% пациентов было показано наличие низкоуровневого соматического мозаицизма или вариантов интронного сплайсинга, поражающих *TSC1* или *TSC2*.

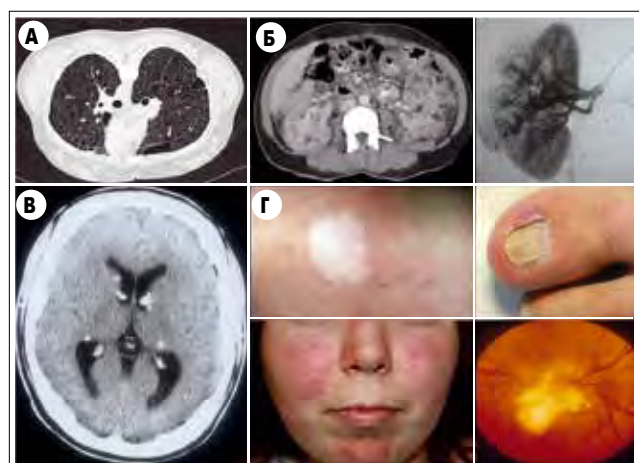


Рис. 2. Клинические проявления КТС. А. Компьютерная томограмма органов грудной клетки у пациентки с ЛАЛМ, демонстрирующая характерные признаки диффузного кистозного заболевания легких. Б. Компьютерная томограмма органов брюшной полости (слева) и ангиограмма почек (справа) у пациента с АМЛ. В. Компьютерная томограмма головы, демонстрирующая наличие субэпендимальных узлов. Г. Классические поражения кожи и глаз у пациентов с КТС: гипомеланотическая макула, ангиофиброма лица, гамартома сетчатки и подногтевая фиброма

Диагностика, скрининг и профилактика

Консенсусное заявление

в отношении диагностических критериев КТС (2012)

В 2012 г. критерии диагностики КТС были пересмотрены Международной консенсусной группой по изучению этого заболевания, в частности в них был включен анализ на наличие мутаций и улучшена идентификация клинических признаков КТС. Диагноз КТС может быть установлен на основании документальной фиксации клинических и рентгенологических признаков заболевания либо посредством генетического тестирования. Прицельное диагностическое обследование следует инициировать при наличии анамнестических сведений о КТС у родственников либо при выявлении у пациента характерных клинических признаков и симптомов заболевания. Пересмотренные критерии диагностики КТС были опубликованы в 2013 г.

Обновленные критерии диагностики КТС (2012)

Генетические диагностические критерии

«Идентификация патогенной мутации в гене *TSC1* или *TSC2* в ДНК, взятой из нормальной ткани, является достаточным основанием для установления окончательного диагноза КТС. Мутация считается патогенной, если она несомненно инактивирует функцию белков *TSC1* или *TSC2* (например, внемочная делеция или нонсенс-мутация), предотвращает синтез белка (например, крупная геномная делеция) или представляет собой миссенс-мутацию, при которой влияние на функцию белка было установлено с помощью функциональной оценки (см. Leiden Open Variation Database – <http://chromium.lodv.nl/LOVD2/TSC>). Другие варианты *TSC1* или *TSC2*, имеющие менее определенный эффект на функцию белка, не соответствуют этим критериям и не являются достаточным основанием для установления окончательного диагноза КТС. Примерно 10% пациентов с КТС не имеют мутации, которая могла бы быть идентифицирована при помощи традиционного генетического тестирования. Нормальный результат генетического тестирования не исключает КТС и не может оказывать какое-либо влияние на использование клинических критериев диагностики КТС».

Клинические диагностические критерии

Окончательный клинический диагноз КТС устанавливается, если пациент имеет два больших диагностических критерия в сочетании с наличием как минимум двух малых критериев. Вероятный диагноз устанавливается при наличии у пациента одного большого диагностического критерия или как минимум двух малых диагностических критериев.

Большие диагностические критерии

- Гипомеланотические макулы (≥ 3 из которых имеют диаметр ≥ 5 мм)
- Ангиофибромы (≥ 3) или фиброзные бляшки на голове
- Ногтевые фибромы (≥ 2)
- Шагреньевые очаги на коже
- Множественные гамартомы сетчатки
- Кортикальные дисплазии*
- Субэпендимальные узлы
- СЭГА
- Рабдомиомы сердца
- ЛАЛМ**
- АМЛ (≥ 2)**

Малые диагностические критерии

- Поражения кожи по типу «конфетти»
- Гипоплазия эмали зубов в виде ямок (>3)
- Фибромы в ротовой полости (≥ 2)
- Ахроматическое пятно на сетчатке
- Множественные почечные кисты
- Внепочечные гамартомы

*Включает туберсы и радиальные линии миграции белого вещества головного мозга.
**Сочетание двух больших клинических диагностических критериев (ЛАЛМ и АМЛ) без наличия других критериев не соответствует критериям окончательного диагноза.

Продолжение на стр. 24.

Э.П. Хенске, отдел пульмонологии и реаниматологии, Гарвардская медицинская школа, г. Бостон, США;
С. Жозвьяк, отдел детской неврологии, Медицинский университет Варшавы, Институт детского здоровья, г. Варшава, Польша;
Дж. К. Кингсвуд, Королевская окружная больница Суссекса, г. Брайтон, Великобритания;
Дж.Р. Сэмпсон, Институт медицинской генетики, отдел рака и генетики, Школа Кардиффского университета, Великобритания;
Э.А. Тиль, отдел неврологии, Массачусетский госпиталь общего профиля, Гарвардская медицинская школа, г. Бостон, США

Комплекс туберозного склероза

Продолжение. Начало на стр. 23.

Таким образом, поскольку ни одно из многочисленных клинических проявлений КТС не является патогномоничным, окончательный клинический диагноз основывается на демонстрации сочетаний клинических и/или рентгенологических признаков. Выявление патогенетически значимых мутаций *TSC* в нормальной ткани сейчас рассматривается как достаточное основание для установления окончательного диагноза, хотя мутации обнаруживают не у всех лиц с клиническими признаками КТС.

Мониторинг и профилактика клинической манифестации

Эпилепсия. Тщательный мониторинг с использованием электроэнцефалографии (ЭЭГ) в первые месяцы жизни в настоящее время считается наилучшим из доступных инструментов определения эпилептогенеза. У младенцев с подозрением на КТС оптимальной методикой мониторинга является видеорегистрация ЭЭГ (одновременная регистрация мозговых волн и поведения пациента). В соответствии с рекомендациями Консенсусной конференции 2012 г. ЭЭГ следует проводить во время установления диагноза и при любом подозрении на судорожную активность. В частности, учитывая высокую распространенность при КТС младенческих судорог, при выявлении поведения, свидетельствующего об их возникновении, всегда следует выполнять ЭЭГ. Важно помнить, что младенцы с КТС, у которых развиваются младенческие судороги, могут не иметь гипсаритмии (аномальный паттерн активности между конвульсиями, который характерен для младенческих судорог) на электроэнцефалограмме.

Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы. Согласно рекомендациям, принятым на Консенсусной конференции в 2012 г., с целью мониторинга развития СЭГА следует проводить рутинную нейровизуализацию каждые 1-3 года до достижения больными возраста 25 лет. Если рост опухоли фиксируется в период между двумя нейровизуализационными исследованиями, в дальнейшем они проводятся с более короткими интервалами.

Нейропсихические расстройства, ассоциированные с КТС. Интеллектуальная недостаточность, расстройства спектра аутизма и психические нарушения у лиц с КТС часто остаются гиподиагностированными и недостаточно скорректированными. В соответствии с рекомендациями Консенсусной конференции 2012 г. дети с КТС должны проходить тщательное нейропсихологическое обследование на момент установления данного диагноза, а также находиться под пристальным последующим наблюдением невролога и психиатра в детском и подростковом возрасте. Поскольку различные типы эпилепсии, в частности младенческие судороги и рефрактерная эпилепсия, являются факторами риска развития когнитивных нарушений и расстройств спектра аутизма при КТС, должно проводиться агрессивное лечение эпилепсии с целью достижения адекватного контроля судорожной активности.

Легкие. Женщины с КТС подвержены высокому риску развития ЛАЛМ. Всем девушкам с КТС должна проводиться исходная КТ в возрасте около 18 лет; кроме того, регулярное обследование функции легких следует проводить у всех женщин, которые по состоянию своих когнитивных функций способны выполнить инструкции во время данных исследований. Ограничение воздушного потока может быть оценено количественно с использованием показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и часто используется для оценки легочной функции у пациентов с ЛАЛМ.

Почки. Новые международные рекомендации указывают на необходимость оценки почечной

функции и контроля артериального давления как минимум 1 раз в год, а визуализации почек — каждые 1-3 года. Методом выбора является МРТ, поскольку по информативности она превосходит УЗИ и не сопряжена с риском радиоактивного облучения в отличие от КТ. При выявлении новых АМЛ и их роста нефрологи рутинно увеличивают частоту визуализации до ее выполнения каждые 6-12 мес.

Ангиофибромы. Учитывая недавно полученные доказательства наличия у пациентов с ангиофибромами вторичных мутаций, индуцированных ультрафиолетовым облучением, было высказано предположение о том, что меры по защите от солнечных лучей могут снизить частоту возникновения ангиофибром, однако это пока не было продемонстрировано.

Ведение пациентов с КТС

Проявления со стороны центральной нервной системы

Эпилепсия. Первая линия лечения эпилепсии при КТС, как и при эпилепсии другой этиологии, заключается в назначении противосудорожных препаратов. В соответствии с европейскими и международными рекомендациями в качестве терапии первой линии у детей как с парциальными, так и с младенческими судорогами следует использовать вагабатрин — необратимый ингибитор трансаминазы гамма-аминомасляной кислоты. В лечении эпилепсии при КТС может быть высокоэффективной диетотерапия — причем как классическая кетогенная диета, так и диета на основе продуктов с низким гликемическим индексом. Способствовать достижению контроля судорожной активности может также стимуляция блуждающего нерва. Роль ингибиторов mTOR в лечении рефрактерной эпилепсии при КТС в настоящее время активно изучается, и некоторые сообщения свидетельствуют о том, что у ряда пациентов они могут быть эффективны. Хирургическая резекция участка головного мозга, ответственного за развитие рефрактерной эпилепсии, также может быть весьма успешной.

Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы. Традиционно единственным вариантом лечения симптомных или растущих СЭГА являлась нейрохирургическая резекция. Однако данное вмешательство сопряжено с известными рисками, особенно при выполнении urgentной операции в условиях повышенного внутричерепного давления. Возможные осложнения хирургической резекции включают неполную резекцию, кровоизлияние, инфекцию и нарушение оттока цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), которое часто требует выполнения вентрикулоперитонеального шунтирования с целью удаления избытка ЦСЖ из головного мозга. В течение последних 10 лет интенсивно накапливался опыт использования ингибиторов mTOR в лечении СЭГА. После первоначальных сообщений о том, что лечение ингибитором mTOR привело к уменьшению размера СЭГА, были выполнены клинические исследования, итогом которых стало одобрение FDA и ЕМА применения эверолимуса в лечении данного заболевания. При этом рекомендуется долгосрочное лечение этими препаратами, поскольку прекращение лечения обычно ведет к возобновлению роста СЭГА. Эти препараты хорошо переносятся даже у детей в возрасте младше 3-х лет, а недавно полученные данные также указывают на то, что количество нежелательных эффектов при их применении с течением времени уменьшается.

Нейропсихические расстройства, ассоциированные с КТС. Если у лиц с КТС выявляют любые подобные расстройства, в дальнейшем следует использовать клинические и практические рекомендации

по ведению конкретного нейропсихического нарушения. Ведение пациентов с данными нарушениями должно быть междисциплинарным, а также удовлетворять образовательные и социальные потребности пациентов и членов их семьи. При наличии психических расстройств пациент с КТС должен быть направлен на консультацию к опытному психиатру, а также к психологам. Исследования, выполненные Tillem и соавт., продемонстрировали благоприятное воздействие эверолимуса на белое вещество головного мозга (которое может коррелировать с улучшением течения НПР), однако для подтверждения этих данных необходимы более длительные исследования. В настоящее время продолжают несколько исследований II фазы, в которых изучается влияние ингибирования mTOR при различных НПР.

Клинические проявления со стороны легких

Результаты исследования MILES поддерживают использование сиролимуса у женщин как с КТС-ассоциированным, так и со спорадическим ЛАЛМ, у которых ОФВ₁ составляет <70% от прогнозируемого нормального значения. Эффективность эверолимуса при ЛАЛМ была оценена в ходе исследования II фазы, где установлено, что лечение этим препаратом улучшает некоторые показатели легочной функции и переносимость физической нагрузки. Во время консультаций женщин с ЛАЛМ следует проинформировать о риске возникновения пневмоторакса, который может повышаться во время беременности, и о необходимости избегать приема эстрогенов.

Осложнения со стороны почек

Согласно новым международным рекомендациям, ключевым моментом в контроле нефрологических осложнений при КТС является мониторинг структурного и функционального состояния почек.

Ангиомиолипомы. Важным осложнением АМЛ является почечное кровотечение. Два исследования показали, что риск кровотечения из локализуемой в паренхиме почки АМЛ при КТС составляет 9-21%. Наиболее высокий риск кровотечения характерен для пациентов с опухолевыми очагами, которые увеличиваются и достигают размеров >30 мм в диаметре. В идеале лечение АМЛ должно быть профилактическим и направленным на предупреждение развития кровотечения, уменьшение размера опухоли либо замедление ее роста. При остром кровотечении из АМЛ терапевтической стратегией первой линии является чрескожная эмболизация. Последняя включает использование селективной артериальной катетеризации и инъекционное введение пластикового окклюдера либо склерозирующего средства напрямую в сосуд, питающий АМЛ, это позволяет заблокировать кровоснабжение опухоли. Нежелательные эффекты данного подхода включают постэмболизационный синдром — сочетание таких симптомов, как боль, лихорадка, тошнота и рвота, которые возникают в течение 72 ч после процедуры; эти проявления можно существенно ослабить с помощью профилактического применения стероидов.

В отличие от эмболизации, системная терапия ингибиторами mTOR является предпочтительной стратегией превентивного лечения АМЛ, поскольку после эмболизации существует высокий риск рецидива, а вызванное ею коллатеральное повреждение нормальной почечной ткани может усиливать риск более позднего нарушения почечной функции. Так, клинические исследования III фазы показали, что терапия эверолимусом успешна у 95% взрослых и у 100% детей в профилактике роста АМЛ и уменьшении их размера, а также обеспечивает 100% эффективность в предотвращении кровотечения во время лечения. Ответ на терапию эверолимусом являлся стойким, а нежелательные явления преимущественно были минимальными; при этом отмечалось уменьшение частоты образования новых АМЛ с течением времени при условии индивидуального подбора режима дозирования.

Нефропатия. У взрослых с КТС отмечается высокая распространенность преждевременного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Хотя это снижение может быть обусловлено острым

поражением почек вследствие острого кровотечения из АМЛ и коллатерального повреждения во время операции и эмболизации, клинические наблюдения свидетельствуют о том, что это явление также часто встречается у лиц, у которых кровотечений никогда не было. Также было высказано предположение о том, что преждевременный апоптоз дифференцированных почечных клеток может отмечаться вследствие гаплонедостаточности *TSC1* или *TSC2*, ассоциированной с умеренной гиперактивацией mTORC1 в почечной ткани, не относящейся к АМЛ. У пациентов с КТС иногда сообщается о фокальном сегментарном гломерулосклерозе, который также может быть ассоциирован с повышенной активностью mTORC1. В исследованиях по оценке эффективности терапии эверолимусом EXIST-1 (с участием детей) и EXIST-2 (с участием взрослых) значения СКФ сохранялись на исходном уровне у тех пациентов, у которых она не была серьезно снижена (<30 мл/мин) до начала исследования.

Поликистозная болезнь почек (ПБП), ассоциированная с КТС. Лечение КТС-ассоциированной ПБП, которая встречается у пациентов со смежными делециями *TSC2-PKD1*, является поддерживающим и включает контроль гипертензии, коррекцию факторов кардиоваскулярного риска и проявлений почечной недостаточности.

Дерматологические проявления

До появления в арсенале врачей ингибиторов mTOR лечение поражений кожи при КТС проводилось методом абляции (преимущественно с использованием диоксида углерода и импульсного лазера с красителем) либо хирургических подходов; также с этой целью использовался так называемый «камуфляжный» макияж. Однако использование метода абляции характеризуется высокой частотой рецидивов, и кроме того, оно весьма проблематично у детей и взрослых с поведенческими проблемами, которым может понадобиться общая анестезия. Несколько небольших исследований, в которых использовалось местное нанесение 0,1-1% рапамицина, продемонстрировали улучшение состояния кожи лица у пациентов с ангиофибромами, и на Консенсусной конференции по КТС в 2012 г. экспертная группа дерматологов включила топическое применение рапамицина в свои рекомендации по лечению ангиофибром. В исследованиях EXIST-1 и EXIST-2 по оценке системной терапии эверолимусом при СЭГА и АМЛ также осуществлялся мониторинг кожных проявлений заболевания (в качестве поисковых конечных точек); в обоих испытаниях сообщалось о значимых частичных

ответах поражений кожи на применение эверолимуса по сравнению с плацебо. Кроме того, долгосрочная пероральная терапия сиролимусом также обеспечивала значимое уменьшение размеров опухолей кожи, в частности ангиофибром (табл.).

Перспективы

После подтверждения эффективности применения ингибиторов mTOR с целью лечения нескольких серьезных осложнений КТС (в том числе СЭГА, почечные АМЛ и легочного ЛАЛМ) ученые и клиницисты сфокусировали свое внимание на потенциальной способности этих препаратов предотвращать клинические проявления КТС еще до развития осложнений. Сейчас КТС часто диагностируется пренатально или в раннем детстве, что дает возможность мониторинга и активного вмешательства еще до появления судорожных припадков и/или задержки неврологического развития. Профилактика судорог при КТС сейчас оценивается в ходе международного клинического исследования EPITOR. Этот проект был начат в 2013 г., в нем участвуют ученые из 16 госпиталей и лабораторий 10 стран мира. Его цель заключается в том, чтобы улучшить понимание патофизиологии эпилепсии, создать профилактическую стратегию, выявить новые биомаркеры и разработать новые терапевтические мишени, которые могут блокировать либо модифицировать эпилептогенез у пациентов с КТС. Недавно в исследованиях на животных, в ходе которых создавалась экспериментальная модель КТС-ассоциированной эпилепсии, было сообщено о противоэпилептических свойствах ингибиторов mTOR. В отличие от «классических» противоэпилептических средств, которые снижают возбудимость нейронов путем модуляции ионных каналов или изменения метаболизма нейротрансмиттеров, ингибиторы mTOR, по-видимому, способны модулировать фоновые молекулярные и патологические отклонения от нормы, ассоциированные с эпилептогенезом, такие как пролиферация астроцитов, дисперсия пирамидных клеток и экспрессия глутаматных транспортеров. Однако в экспериментальной модели на мышах эти эффекты при КТС сохранялись только на фоне непрерывного лечения рапамицином, поскольку исходный генетический дефект, способствующий гиперактивации mTORC1, ожидаемо сохранялся и после прекращения терапии. Хотя в настоящее время нет достаточных доказательств, которые поддерживали бы использование ингибиторов mTOR в качестве противоэпилептической терапии при КТС, некоторые исследования продемонстрировали уменьшение объема СЭГА и снижение частоты

судорожных припадков после лечения этими препаратами. Результаты продолжающихся сегодня клинических исследований могут выявить подгруппу пациентов, которые получают пользу в плане контроля судорог и/или определить ключевое временное «окно», в рамках которого терапия ингибиторами mTOR может предотвращать судорожные припадки при минимальном риске любых связанных с терапией нежелательных воздействий на развитие и функционирование головного мозга.

Исследование EXIST-1 показало, что применение эверолимуса эффективно с целью стабилизации и достижения частичного обратного развития болезни почек на ранней ее стадии у детей, при этом данный ответ является стойким. Еще предстоит изучить использование ингибиторов mTOR в профилактике ПБП у детей со смежной мутацией *TSC2-PKD1* и выяснить, может ли ингибирование mTOR предотвращать либо замедлять развитие терминальной стадии болезни почек в этой небольшой группе пациентов. Очевидно, что относительно небольшое количество детей, имеющих данный генетический синдром, будет выступать серьезным препятствием к быстрой реализации такого клинического исследования. Напротив, вполне осуществимыми в ближайшее время представляются исследования, обладающие адекватной статистической мощностью для выяснения того, будет ли ингибирование mTOR предотвращать преждевременное снижение СКФ, которое наблюдается у значительного количества пациентов с КТС.

Что же касается ЛАЛМ, то ингибирование mTOR может стабилизировать функцию легких у большинства пациенток с данной патологией, но такая терапия должна продолжаться пожизненно. При этом пока неясно, может ли ингибирование mTOR предотвращать развитие ЛАЛМ у женщин с КТС. Исследование естественного течения заболевания у девочек, которые сейчас получают ингибиторы mTOR по поводу патологии головного мозга или почек, может стать важным инструментом в решении этого ключевого вопроса.

Оценка долгосрочных нежелательных эффектов ингибиторов mTOR при КТС все еще продолжается. В настоящее время некоторые исследования демонстрируют относительно незначительное количество клинически значимых долгосрочных эффектов, в то время как другие исследования выявляют более высокую частоту токсических проявлений у пациентов, получающих ингибиторы mTOR, в сравнении с плацебо. После начала терапии ингибитором mTOR ее обычно продолжают в течение всей жизни, поскольку опухоли склонны возобновлять рост после прекращения приема этих препаратов.

В заключение следует отметить, что за последние 10 лет ведение пациентов с КТС претерпело значительные изменения ввиду получения неопровержимых доказательств эффективности ингибиторов mTOR в лечении многих клинических проявлений этого заболевания. В течение следующего десятилетия есть все основания ожидать новых научных прорывов на пути разработки стратегии профилактической терапии и полной элиминации клинических проявлений КТС, то есть фактического излечения от этого заболевания. Для достижения указанной цели недавно была создана специальная инициативная программа под названием TSCure, которую финансируют Альянс туберозного склероза (Tuberous Sclerosis Alliance, США) и Ассоциация туберозного склероза (Tuberous Sclerosis Association, Великобритания). TSCure представляет собой международное сотрудничество исследователей КТС и практикующих врачей, которое нацелено на решение вопросов, связанных с планированием клинических исследований по оценке максимально раннего начала лечения с целью излечения от КТС либо предотвращения развития его проявлений.

Список литературы находится в редакции.

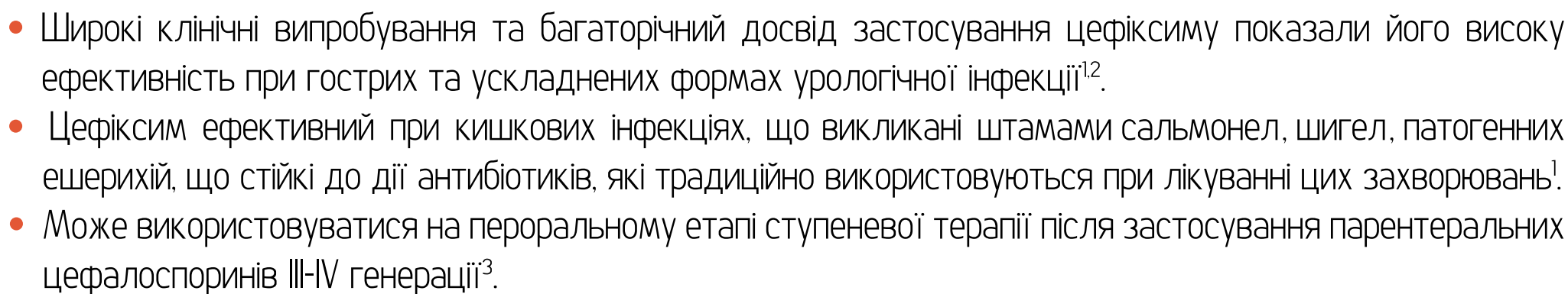
Статья печатается в сокращении.

Henske E.P., Jozwiak S., Kingswood J.C., Sampson J.R., Thiele E.A. Tuberous sclerosis complex. Nature Reviews, vol. 2, 2016, pp. 1-18.

Перевела с англ. Елена Терещенко



Вчасно в потрібному місці



- CX201602

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика



Д.Д. Іванов

Інфекції сечової системи у дітей: настанови і клінічна практика

Термінологія

Інфекції сечової системи (ІСС) – мікробно-запальне ураження органів сечових шляхів без уточнення топічного рівня ураження.

Пієлонефрит (ПН) – неспецифічне мікробне запалення нирки з переважним вогнищевим ушкодженням тубулоінтерстиційної тканини, чашечок і миски.

Цистит – неспецифічне мікробне запалення слизової оболонки сечового міхура [1].

Класифікація

Рішенням II З'їзду нефрологів України (2005) затверджено класифікацію ІСС (рис.).

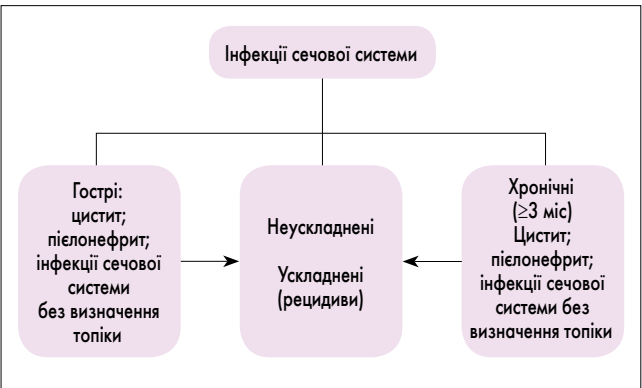


Рис. Класифікація ІСС

Діагностичні критерії

Таблиця 1. Критерії постановки діагнозу ІСС відповідно до ЕУА, 2013		
Нозологія	Клінічні симптоми	Лабораторні дані
Гострий цистит	Дизурія, часті болісні сечовипускання, біль над лоном, відсутність таких проявів протягом останніх 4 тижнів	• Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • Колонієутворювальних одиниць (КУО) $\geq 10^5/\text{мл}$
Гострий неускладнений пієлонефрит	Лихоманка, озноб, біль у животі або попереку за відсутності інших діагнозів та урологічних вад розвитку	• Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • КУО $\geq 10^4/\text{мл}$
Ускладнені інфекції сечових шляхів	Будь-які поєднання вищезазначених симптомів за наявності факторів ризику	• Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • КУО $\geq 10^{4-5}/\text{мл}$

У дітей – КУО $\geq 10^4/\text{мл}$ [5x $\geq 10^4/\text{мл}$, ААР, 2011]

Таблиця 2. Критерії постановки діагнозу ІСС відповідно до ЕУА, 2013		
Нозологія	Клінічні симптоми	Лабораторні дані
Безсимптомна бактеріурія	Немає клінічних симптомів	• Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • КУО $\geq 10^5/\text{мл}$ в 2-х культурах, взятих з інтервалом >24 год
Рецидивуюча ІСС (антибіотикопрофілактика)	Як мінімум 3 епізоди неускладненої ІСС, що підтверджені посівами протягом останніх 12 міс. Тільки для жіночої статі. Відсутність структурних або функціональних порушень	• Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ • КУО $< 10^4/\text{мл}$

ІСС вважається гострою за тривалості її перебігу до 3 міс. За хронічного ПН можливий розвиток хронічної ниркової недостатності, тому в діагнозі вказується стадія ХЗН.

Рецидив ПН документується за наявності, окрім клініко-лабораторних симптомів, того ж збудника, що й при попередньому епізоді захворювання, і може бути представлений незакінченою інфекцією (нерациональне лікування, резистентний до антибіотика збудник) або персистенцією (відокремлене вогнище бактеріовиділення). Виявлення іншого чинника при бактеріологічному дослідженні сечі свідчить про реінфекцію [1].

У нашій країні лікування інфекцій сечової системи у дітей регламентує наказ МОЗ України від 03.11.2008 № 627 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом» [1]. Його оновлену версію вже понад 2 роки опрацьовує департамент стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр» МОЗ України. Проте

щорічно Європейська асоціація урологів (EAU) представляє клінічні рекомендації з діагностики і лікування ІСС у дітей. Ми з ентузіазмом сприймаємо ініціативу МОЗ використовувати зарубіжні настанови і додержуємося такої тактики останніми роками. Незважаючи на безперечні переваги в діагностиці й узагальненні досвіду, Європейські рекомендації з лікування ІСС:

- обмежені досвідом застосування уроантисептиків, навіть тих, що виробляються в країнах Європи, і тому
- надмірно використовують антибіотики, що призводить до формування резистентності серед населення країн ЄС;
- не містять доказових даних з лікування дітей східноєвропейської популяції;
- базуються на особистих традиціях лікарів і ментальності європейського населення.

Проте діагностика і лікування ІСС у дітей в Україні дещо відрізняються від рекомендацій EAU, тому вони не будуть у повному обсязі впроваджені в нашій країні. Тези щодо сучасного лікування ІСС у дітей в Україні наведені нижче.

1. При рецидиві ІСС у дітей до 5 років з 3-го епізоду інфекції показано проведення мікційної цистограми навіть за відсутності патологічних змін за даними УЗД сечової системи, у хлопчиків до 1 року – з другого епізоду [1].

2. Відповідно до рекомендацій EAU 2017 року [2] діти з антенатальним гідронефрозом складають групу підвищеного ризику розвитку ІСС і потребують тривалої антибактеріальної профілактики (2А). На наш погляд, у цій клінічній ситуації після наявного епізоду ІСС можуть використовуватися такі препарати: а) у дівчаток – уроантисептики (Макмірор, Фурамаг або триметоприм/сульфаметаксазол) і Канефрон Н [3]; б) у хлопчиків – фітоніринговий препарат Канефрон Н [4].

3. За першого епізоду циститу у дітей призначається уроантисептик тривалістю 5 днів. Другий епізод – інший уроантисептик тривалістю 7 днів [1]. Антибіотик застосовують лише при діагнозах «ІСС без визначення топіки» або «пієлонефрит».

4. Препаратами вибору в лікуванні циститу у дітей є: Фурамаг, Макмірор (має переваги у дівчаток з вульвітами та вульвовагінітами) і триметоприм/сульфаметаксазол. Інші препарати протимікробної дії при першому-другому епізодах не використовуються, за винятком антибіотиків для лікування урогенітальних інфекцій, доведених за підвищеним титром імуноглобулінів класу G. Для полегшення симптомів циститу використовують Ріабал та Канефрон Н.

5. Антибіотики (переважно цефалоспорини III покоління) застосовуються для лікування хворих на ПН. Найчастіше використовується ступінчаста терапія: парентерально цефалоспорин III покоління внутрішньовенно 3 доби, потім цефіксим (Цефікс) – 7 днів. Загальна тривалість лікування – 10 днів за неускладненого перебігу ПН (нормалізація температури на 3-тю добу, аналізу сечі на 5-ту добу, відсутність порушень уродинаміки). Амоксицилін із сульбактамом або клавуланатом використовують переважно за наявної грампозитивної флори. Препаратом другої лінії є фторхінолони (ципрофлоксацин) у дозі 20 мг/кг маси тіла.

Основа лікування ПН у стаціонарі за схемою «3+». Приклад.

1. Антибактеріальна терапія ступінчаста (наприклад, цефалоспорин II-III покоління (цефтріаксон/сульбактам 100 мг/кг/добу в 2 введення в/в 3 дні, потім Цефікс 8 мг/кг/добу перорально 7 днів).

2. Регідrataція перорально та дезінтоксикація внутрішньовенно (Реосорбілакт 5 мл/кг/добу в 2 введення або Ксилат при ацетонемічному синдромі).

3. Жарознижувальні та протизапальні (за необхідності): парацетамол 3-4 дні і німесулід до 10 днів (дітям старше 12 років).

«+» – запобігання рецидиву: профілактичне лікування Фурамагом 25 мг на ніч 3-6 міс або Макмірором 100 мг; до нього можна також додатково включити препарати

Канефрон Н чи Уропак-36 або ж застосовувати їх як альтернативу.

Амбулаторно (нетяжкий перебіг, немає дегідратації та гіпертермії) – за схемою «2+». Приклад.

1. Цефікс 1 раз на добу 10 днів або цефуроксим 30 мг/добу в 2 прийоми 10 днів перорально.

2. Жарознижувальні та протизапальні (за необхідності): парацетамол 3-4 дні і німесулід до 7 днів (дітям старше 12 років).

«+» – запобігання рецидиву: профілактичне лікування Фурамагом 25 мг на ніч 3-6 міс або Макмірором 100 мг; до нього можна також додатково включити препарати Канефрон Н чи Уропак-36 або ж застосовувати їх як альтернативу.

6. Після лікування рецидиву ІСС використовують профілактичне лікування 1/3-1/4 від добової дози Фурамагу, Макмірору, триметоприму/сульфаметоксазолу або віковою дозою Канефрону Н чи Уропаку-36 (36 мг проантоціанідину А) для дівчаток та у виняткових випадках у хлопчиків. Однак є дані про ефективність застосування у хлопчиків Канефрону Н. Тривалість профілактичного лікування становить 1-3 міс при попередньому діагнозі циститу та 3-12 міс при попередньому діагнозі ПН.

7. Змінилася європейська думка щодо безсимптомної бактеріурії, яка зараз вважається в цілому доброякісним, а іноді і захисним станом (з формуванням біоплівки). Клінічний досвід в Україні показує вкрай низьку ефективність лікування ІСС після 3-4 курсу антибактеріальних препаратів, тому безсимптомна бактеріурія, як і симптомна (з лейкоцитурією), найчастіше лікується/контролюється за допомогою фітопрепаратів (Канефрон Н, Уропак-36) без застосування антибіотиків.

8. Доцільним є щеплення дітей після 4-6 років (аутовакцина протягом 1 міс або Уро-Ваксом протягом 6 міс) для дітей з рецидивуючими ІСС та безсимптомною/симптомною бактеріурією.

Критерії ефективності лікування

Цистит: ліквідація клінічних проявів (2-3 доба), нормалізація аналізів сечі (3-4 доба), відсутність бактеріурії (2-3 доба).

Пієлонефрит: поліпшення клінічного стану через 2-3 доби, відсутність бактеріурії (3-4 доба), нормалізація аналізів сечі (4-5 доба).

Критерії ефективності застосованого режиму антибактеріальної терапії:

- тривалість ремісії;
- кількість рецидивів;
- перехід гострого ПН у хронічний;
- швидкість прогресування ПН до розвитку хронічної ниркової недостатності;
- швидкість наростання порушення функції нирок;
- тривалість життя;
- якість життя.

Збереження стійкої ремісії протягом 1 року при циститі, 3 років при гострому ПН і 5 – при хронічному ПН та інтерстиційному нефриті дозволяє констатувати одужання [1].

Конфлікт інтересів: у поданому матеріалі автор декларує, що не представляє інтереси фармацевтичних компаній-виробників згаданих препаратів.

Література

1. Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиційним нефритом: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.11.2008 № 627.
2. <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/?type=summary-of-changes>
3. Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Іванов Д.Д. та ін. Актуальні питання нефрології в практиці сімейного лікаря. Заславський, Київ, 2015. – 356 с.
4. https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Primenenie_preparata_Kanefron_N_v_urologicheskoy_praktike/

Комплексна фітотерапія з індивідуальним підходом: у фокусі Синупрет® екстракт

Є такі препарати, які не потребують ні реклами, ні окремого подання. Бездоганна репутація виробника, ефективність, доведена десятиріччями та результатами численних клінічних досліджень, мільйони вдячних лікарів і пацієнтів – ось три «кити», що забезпечили препарату Синупрет® почесне місце в лікуванні риносинуситів (РС). Нещодавно велика родина Синупрет® на українському фармацевтичному ринку збільшилася: на полицях аптек з'явився новий Синупрет® екстракт, представлений у Європі з жовтня 2012 р. У чому ж переваги нового препарату, які особливості його застосування та які властивості за такий короткий час зробили Синупрет® екстракт фаворитом вітчизняних отоларингологів і сімейних лікарів? Спробуємо розібратися.

**Чотирикратна концентрація
активних компонентів**

Синупрет® екстракт є комбінацією 5 рослинних компонентів з добре вивченими властивостями. Відмінним від попередніх, добре відомих форм випуску препарату Синупрет® (таблетки, таблетки форте, сироп, краплі) є вміст компонентів у більш високій концентрації. Так, 1 таблетка Синупрет® екстракт, – це 4 таблетки Синупрет® Форте! За своїм складом Синупрет® екстракт є унікальним рослинним комплексом. Як і у випадку інших лікарських форм Синупрет®, до списку активних фармацевтичних інгредієнтів екстракту входять: корінь горечавки (*Gentianae radix*), квітки первоцвіту із чашечкою (*Primulae flos*), трава щавлю (*Rumicis herba*), квітки бузини (*Sambuci flos*) і трава вербени (*Verbena herba*). Завдяки унікальному поєднанню складових Синупрет® екстракт має широкий спектр дії, препарат спеціально призначений для лікування гострого РС. Доведено, що Синупрету властива дозозалежна секретолітична та протизапальна активність. Він швидше, ніж звичайний Синупрет® таблетки зменшує запалення слизової оболонки, розріджує секрет, знижує його в'язкість і сприяє виведенню слизу з приносових пазух. Варто наголосити, що Синупрет® екстракт ще впливає на етіологічні чинники РС – віруси та бактерії.

Один препарат – комплексна дія

Секретолітична. Доведено, що дозозалежна дія біофлавоноїдів у складі препарату Синупрет® підвищує секрецію хлоридів (шляхом активації транспортування хлору через канал CFTR-муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності), розріджує секрет (за рахунок стимуляції секреції хлору респіраторний епітелій стає більш зволеним), стимулює мукоциліарний кліренс (підвищує частоту коливання війок миготливого епітелію). Саме ці дії забезпечують реалізацію секретолітичного ефекту. Секреція хлору прямо корелює з дозою, тому 4-кратне підвищення концентрації в препараті Синупрет® екстракт зумовлює відповідне зростання рівня вивільнення іонів хлору. Отже, Синупрет® екстракт має більш виражену секретолітичну активність, ніж Синупрет® форте, який має удвічі більшу концентрацію діючих речовин, ніж Синупрет® таблетки.

Протизапальна/протинабрякова. Синупрет® екстракт значно знижує виділення таких прозапальних цитокінів, як інтерлейкін (ІЛ) 1β, ІЛ-6, ІЛ-17 та інтерферон-γ, дозозалежно зменшує об'єм ексудату та кількість запальних клітин у ньому, інгібує продукцію простагландину PGE2, зниження кількості якого залежить від пригнічення циклооксигенази-2. Таким чином, препарат



Нежить? Синусит?

Синупрет® екстракт

4 кратна концентрація*



- усуває нежить¹
- полегшує носове дихання²
- запобігає ускладненням³

Лікування гострого риносинуситу⁴

Синупрет® екстракт. Показання для застосування: Гострі неускладнені запальні захворювання придаткових пазух носа (гострі неускладнені риносинусити). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі та діти віком від 12 років по 1 таблетці 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

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

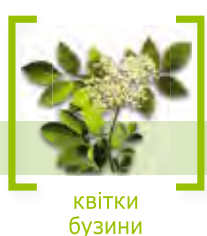
4. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при ГРС від 11.02.2016 №85.

Синупрет® екстракт. Р.П. № UA/15267/01/01 від 15.08.16.

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

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

* Ø 720 мг застосованої рослинної сировини у Синупрет® екстракт відповідає 160 мг сухого екстракту у порівнянні з 156 мг рослинної сировини у Синупрет® форте



достовірно зменшує запальні процеси в дихальних шляхах, що є необхідною умовою успішної терапії РС згідно з рекомендаціями чинної Європейської настанови з лікування РС (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS).

Противірусна. Синупрет® екстракт демонструє противірусну дію під час реакції пригнічення бляшкоутворення та випробування на визначення цитопатичного ефекту (CPE). Реплікація вірусу інгібується в цій тестовій системі з культивованими людськими клітинами. Інгібуючий ефект Синупрет® екстракту відзначається для вірусів грипу, парогрипу, риновірусів людини, вірусів Коксакі, аденовірусів та респіраторно-синцитіальних вірусів.

Антибактеріальна. Синупрет® демонструє антибактеріальний потенціал щодо різноманітних бактеріальних патогенів РС. Під час випробувань *in vitro* *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes* виявляють чутливість до препарату Синупрет® за мінімальної бактерицидної концентрації 390 мкг/мл, *Streptococcus pneumoniae* – 200 мкг/мл (резистентні та полірезистентні штами).

Синупрет® екстракт: доведена ефективність

Ефективність Синупрет® екстракту (рівень доказів 1A) було продемонстровано у 2 подвійних сліпих плацебо-контрольованих багатоцентрових дослідженнях III фази (Jund et al., 2012). Загалом у дослідженнях брали участь 589 пацієнтів з гострим вірусним РС, які були розподілені на 2 групи. З них 294 учасники тричі на добу отримували 160 мг сухого екстракту BNO 1016* (по 1 таблетці 3 рази на добу), який входить до складу препарату Синупрет® екстракт, а 295 пацієнтів тричі на добу отримували плацебо. Загальна тривалість

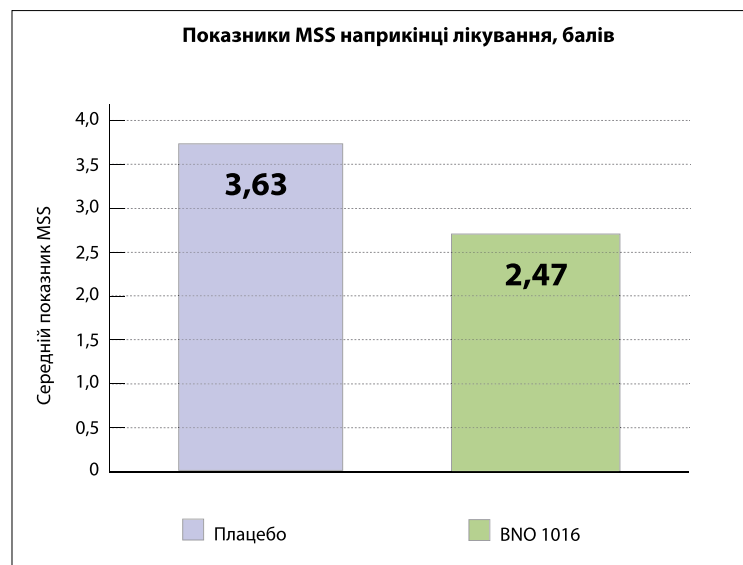


Рис. 1. Середні показники MSS наприкінці лікування: істотна клінічно значуща перевага препарату Синупрет® екстракт у порівнянні з плацебо

лікування становила 15 днів. Критеріями включення для пацієнтів з РС була наявність принаймні 3 з 5 симптомів (визначали за шкалою вираженості симптомів – MSS): виділення з носа; стікання виділень задньою стінкою глотки, чи постназальне затікання; закладеність носа, головний біль і лицевий біль / відчуття тиску. Кожен симптом оцінювали за шкалою від 0 до 3 балів (0 – відсутній, 1 – слабо виражений, 2 – помірний, 3 – тяжкий). Участь у дослідженні взяли пацієнти, які набрали 8-12 балів за шкалою MSS. Клінічні симптоми підтверджували ультразвуковим обстеженням пазух. В усіх пацієнтів мав місце слабкий та помірний лицевий біль, що вказував на неускладнений перебіг захворювання. Первинною кінцевою точкою дослідження була середня кількість балів за шкалою MSS для симптомів наприкінці лікування. Крім цього, ремісію симптомів фіксували під час перевірок на 3-й, 7-й, 10-й та 14-й день. BNO 1016 продемонстрував істотну та клінічно значущу перевагу в порівнянні з плацебо ($p < 0,0001$) після 15-денного курсу

лікування. Крім того, частка пацієнтів, яких вважали вилікованими ($MSS \leq 1$), була значно більшою в групі пацієнтів, які приймали Синупрет® екстракт, порівняно з групою плацебо (48,4 проти 35,8%; $p = 0,0063$) (рис. 1).

Результати ультразвукових досліджень приносних пазух підтвердили перевагу препарату Синупрет® екстракт. У групі активної терапії кількість пацієнтів, у яких не виявляли жодних ознак РС, наприкінці лікування була значно вищою, ніж у групі пацієнтів, які отримували плацебо (73,2 проти 61,6%; $p = 0,0131$). Оцінка основних 5 симптомів за шкалою MSS підтвердила високу здатність препарату Синупрет® екстракт ефективно впливати на всі основні симптоми РС – головний біль, лицевий біль, стікання слизу задньою стінкою глотки, ринорею та закладеність носа (рис. 2). У порівнянні з групою плацебо спостерігалось зниження частоти головного болю на 46% ($p < 0,0001$), лицевого болю – на 39% ($p = 0,0003$), постназального затікання – на 33% ($p < 0,0001$), ринореї – на 28% ($p < 0,0001$), закладеності носа – на 22% ($p = 0,0028$). Пацієнти, яких лікували препаратом

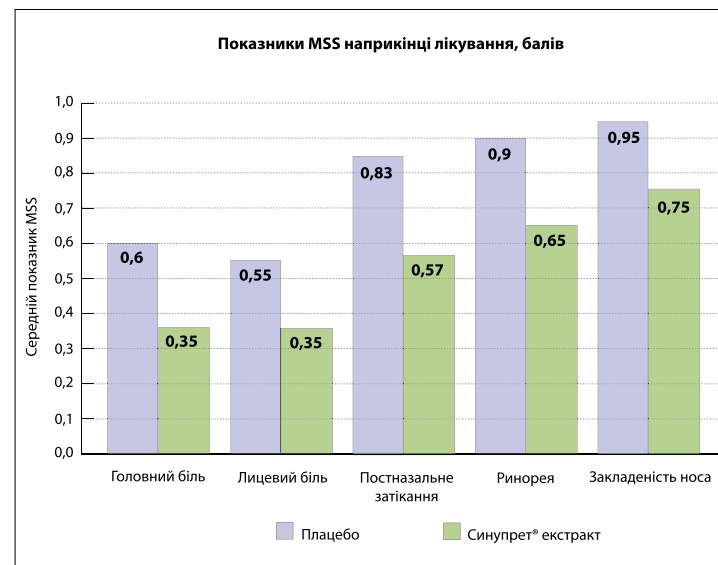


Рис. 2. Ретроспективний підрахунок вираженості кожного з 5 основних симптомів

Синупрет® екстракт, почувалися краще значно раніше, ніж учасники, які отримували плацебо. На 7-й день лікування в пацієнтів, які приймали Синупрет® екстракт, одужання відзначали на день раніше порівняно з відповідним показником у групі плацебо. До кінця лікування цей показник покращився на 2,5 дня. Якщо брати до уваги дані пацієнтів, які завершили дослідження відповідно до протоколу, то на фоні терапії Синупрет® екстракт одужання відзначали на 3,8 дня швидше в порівнянні з використанням плацебо (у цій групі одужання реєстрували на 10-й день). Переносимість препарату Синупрет® екстракт була зіставна з такою в плацебо. Важливо підкреслити, що на 14-й день частка пацієнтів, які не відповіли на лікування, у групі плацебо була 14,9%. В основній групі, що отримувала препарат Синупрет® екстракт, цей показник був більш ніж удвічі нижчим (6,8%). 96,4% лікарів та 94,8% пацієнтів оцінили переносимість препарату як дуже добру чи добру; для плацебо цей показник становив 95,3 і 94,8% відповідно.

Індивідуальний підхід до кожного пацієнта з риносинуситом

Гострий РС. Це захворювання характеризується вираженістю та гостротою симптомів. Саме в такій ситуації Синупрет® екстракт, препарат з 4-кратно вищою концентрацією компонентів, – найкраще рішення. Дозозалежні секретолітичний, протизапальний, протинабряковий, противірусний та антибактеріальний ефекти є запорукою швидкого одужання та усунення симптомів. Препарат показаний для лікування гострого РС у дітей з 12 років і дорослих, може бути рекомендований з 1-го дня захворювання. Застосування: по 1 таблетці, що містить 160 мг сухого екстракту (720 мг суміші лікарських рослин в еквіваленті) тричі на день.

Швидка дія в боротьбі з симптомами...



...з першого дня захворювання з 12 років та дорослі

Дитяча практика. Для маленьких пацієнтів з 2 років лікарською формою вибору є сироп. Зарекомендацією експертів ВООЗ, саме сироп є найбільш прийнятною формою ліків у дитячій практиці.

• Синупрет® сироп може використовуватися з 2 років (2,1 мл 3 р/день до 5 років; 3,5 мл 3 р/добу в 6-11 років).

• Синупрет® краплі (2-5 років – 15 крапель 3 р/день; 6-11 років – 25 крапель 3 р/день; 12 років і дорослі – 50 крапель 3 р/день) чи таблетки (6-11 років – 1 таблетка 3 р/день).

За умови прийому препарату за рекомендованою схемою з урахуванням віку оптимальні концентрації діючих речовин забезпечують найбільш сприятливу фармакокінетику: препарат вивільняється піково, що є найкращим варіантом саме в дитячому віці.



...з 2 до 12 років

Хронічні захворювання. У порівнянні з гострою формою захворювання перебіг хронічних РС завжди супроводжується менш вираженою симптоматикою, натомість є більш тривалим і виснажливим. У лікуванні пацієнтів із хронічним РС першочерговими завданнями вважаються профілактика ускладнень та прискорення ремісії. Для цих цілей найбільш підходить форма Синупрет® Форте, що забезпечує оптимальну секретолітичну та протизапальну, імунomodulatory дію саме в умовах хронічного запалення слизової оболонки приносних пазух. 1 таблетка містить 156 мг суміші лікарських рослин, що в разі 3-кратного денного прийому забезпечує повноцінне лікування. Форма «форте» дозволяє підтримувати постійну концентрацію активних речовин в середовищах організму протягом доби, що є фармакокінетично найбільш оптимальним у лікуванні дорослих пацієнтів із хронічною патологією. Простий режим дозування та безпека лікування – ідеальні умови для тривалої терапії хронічного РС.



...для тривалого лікування

* BNO1016 – активна субстанція препарату Синупрет® екстракт

О.Г. Шадрін, д. мед. н., професор, керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку, Г.А. Гайдучик, к. мед. н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Щодо застосування антигістамінних засобів у дітей раннього віку з алергією до білків коров'ячого молока

Дані вітчизняних та зарубіжних наукових досліджень свідчать про стрімке зростання поширеності алергічних захворювань, початок яких припадає на ранній дитячий вік. Клінічні прояви алергічних реакцій у дітей грудного віку здебільшого пов'язані з особливостями харчування. Харчова алергія (ХА) є стартовою сенсibiлізацією, першою «сходиною» у формуванні та подальшому розвитку алергічного маршу.

ХА – побічна реакція на їжу, яка має імунологічний механізм – із залученням специфічних IgE (IgE-залежних), клітинно-опосередкованих механізмів (IgE-незалежних) чи обох – IgE- та клітинно-опосередкованих реакцій (змішаний механізм). Точні епідеміологічні дані щодо поширеності ХА відсутні, показники в різних країнах варіюють від 1 до 11%.

Для дітей першого року життя найбільш значущими є антигени коров'ячого молока, курячого яйця, злаків, а у дітей віком 1-3 років ХА найчастіше виявляють на алергени риби, деяких овочів, фруктів, бобових.

Алергія до білків коров'ячого молока (БКМ) здебільшого проявляється шкірними симптомами (атопічний дерматит, екзема) – у 5-90% пацієнтів, гастроінтестинальними (зригування, кишкові кольки, діарея, закрепи, домішки крові та слизу в калі) – у 32-60%, респіраторними (риніт, бронхообструктивний синдром) – у 20-30%, анафілаксією – в 0,8-9%. Симптоми алергії до БКМ можуть спостерігатися у малюків як на штучному, так і на грудному вигодовуванні.

Основними алергенами коров'ячого молока є сироваткові білки та казеїн. Сироваткові білки включають:

- α -лактоальбумін (Bos d 4) – поширеність алергічних реакцій до нього, за даними різних досліджень, становить від 0 до 80%;
- β -лактоглобулін (Bos d 5) – його кількість найбільша порівняно з іншими сироватковими протеїнами, які наявні у молоці багатьох ссавців, але відсутні у жіночому молоці. Частка пацієнтів з алергічними реакціями до цього білка коливається від 13 до 76%.
- бичачий сироватковий альбумін (Bos d 6) відповідає за перехресну алергію до яловичини. Частка дітей, які сенсibiлізовані до Bos d 6, сягає 88%, у той час як клінічні симптоми спостерігаються лише у 20% дітей;
- бичачі імуноглобуліни (Bos d 7) – рідко спричиняють клінічні симптоми алергії.

Казеїни (Bos d 8) складаються з 4 різних фракцій (α -s1-, α -s2-, β - і κ -казеїн), які характеризуються незначною гомологією, але часто дають загальну сенсibiлізацію. Пацієнти майже завжди сенсibiлізовані до α -казеїнів (100%) та κ -казеїнів (91,7%).

На думку дослідників, після контакту слизової оболонки кишечника з антигенами коров'ячого молока антиген-презентуючі клітини взаємодіють із субепітеліальними Т- та В-лімфоцитами. Розпізнавання антигенів рецепторами Т-клітин (TCR) включає взаємодію з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС – major histocompatibility complex). Активовані Т- та В-клітини лімфатичних фолікулів мігрують через лімфатичну систему в органи-мішені – шлунково-кишковий тракт, дихальну систему, шкіру та ін. Якщо толерантність не досягається, Т- та В-клітини активуються, що призводить до запальної реакції в органі-мішені, внаслідок якої виникають клінічні прояви алергії до БКМ.

Згідно з рекомендаціями, затвердженими МОЗ України, діагностику алергії до БКМ слід розпочинати з ретельного збору алергологічного анамнезу. На другому етапі проводять алергологічне обстеження яке включає визначення рівнів алерген-специфічних IgE до БКМ, шкірних прик-тестів з алергеном БКМ, однак вони інформативні лише при алергії з IgE-опосередкованим механізмом, їх результати можуть тільки підтвердити наявність сенсibiлізації організму. Золотий стандарт діагностики алергії до БКМ – проведення оральної провокаційної проби (ОПП) з БКМ. Підготовка до ОПП передбачає обов'язкове дотримання суворої елімінаційної дієти з виключенням БКМ та перехресно-реагуючих білків із раціону харчування дитини на 2 тижні з наступною оцінкою ефекту елімінації. Проведення ОПП починається з нанесення краплі молочної суміші на нижню губу на 2 хв із подальшим спостереженням за появою локальної або системної реакції протягом наступних 30 хв. Дозу збільшують

у логарифмічній прогресії (0,1; 0,3; 1,0; 3,0; 10; 30; 100 мл (загальний об'єм – 145 мл). Суб'єктивні симптоми алергії включають: свербіж, нудоту або дисфагію, прояви бронхіальної обструкції, диспное, зміну поведінки, протрацію, головний біль, відмову від молока. Процедуру переривають у разі появи перших об'єктивних симптомів (еритематозного висипу, блювоти, болю у животі, ринореї, стридору, кашлю). Якщо дитина здатна засвоювати молоко без реакції, провокаційна проба може розцінюватися як негативна для негайної реакції, але необхідно принаймні 24-48 год для виключення можливості відстроченої реакції.

Клінічні прояви ХА потребують медикаментозної корекції відповідно до конкретної клінічної ситуації та нозологічної одиниці. Лікування поділяють на специфічне і неспецифічне. До специфічного лікування належать методи, що безпосередньо діють на контакт алергену з організмом дитини, – це елімінаційна дієта та алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) харчовими алергенами. Неспецифічне лікування може включати: системні кортикостероїди, антигістамінні та антисеротонінові препарати; препарати, що запобігають виділенню келихоподібними клітинами біологічно активних речовин; засоби, що нормалізують роботу шлунково-кишкового тракту (прокінетики, ентеросорбенти, ферменти, гепатопротектори, про- і пребіотики); імуномодуючі препарати.

Із раціону харчування дітей з алергією до БКМ необхідно виключити коров'яче молоко до 12-місячного віку і не менше ніж на 6 міс від початку дотримання матер'ю елімінаційної дієти. Діти з проявами алергії до БКМ мають отримувати спеціальні лікувальні суміші, що містять гідролізовані БКМ (при легкому та середньому ступені ХА), або суміші амінокислот (при тяжкій формі ХА).

У літературі дискутується питання щодо застосування антигістамінних препаратів при ХА. Однак алергія – це системне захворювання, у розвитку якого основним медіатором запалення є гістамін, тому як вагома ланка протиалергічної терапії розглядається блокада гістамінових рецепторів лікарськими засобами, дія яких реалізується за рахунок зв'язування з рецепторами гістаміну на клітинах різних тканин. У 2001 р. завдяки застосуванню нової технології вдалося виділити ізомер левоцетиризину. Левоцетиризин – активний стабільний R-енантіомер цетиризину, який має удвічі більшу спорідненість з H1-гістаміновими рецепторами, він впливає на гістамін-залежну стадію розвитку алергічної реакції, зменшує міграцію еозинофілів та судинну проникність, а також обмежує вивільнення медіаторів запалення. Левоцетиризин чинить виражену антиексудативну, протизапальну та протисвербінну дію, має швидкий початок дії та високий профіль безпеки при тривалому застосуванні, зручну форму випуску – оральні краплі, не містить у своєму складі барвників та ароматизаторів, рекомендований з 6-місячного віку та відповідає усім критеріям для застосування у дітей грудного та раннього віку.

Метою роботи було оцінити ефективність левоцетиризину (Алерзин у краплях) у складі комплексної терапії дітей раннього віку з алергією до БКМ.

Матеріали і методи

Спостереження охоплювало 35 пацієнтів віком від 6 міс до 2 років з алергією до БКМ, підтвердженою позитивною оральною провокаційною пробю, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України».

Діагноз алергії до БКМ встановлювали на підставі: даних алергологічного анамнезу, що підтверджує роль БКМ у появі клінічних симптомів (шкірних, гастроінтестинальних, респіраторних), наявності сенсibiлізації до БКМ, підвищення рівня еозинофільного катіонного білка (ЕКБ) у сироватці крові, еозинофілії крові,



О.Г. Шадрін



Г.А. Гайдучик

позитивного клінічного ефекту від елімінації «причинного» алергену та позитивної оральної провокаційної проби з БКМ.

Методом простої рандомізації дітей розділили на дві групи, які були ідентичні за статтю, віком та тяжкістю захворювання. Терапія включала: елімінаційну дієту (суміш з екстенсивним гідролізом білка за штучного вигодовування, виключення з раціону харчування матер'ю-годувальниці молочних продуктів та яловичини за грудного вигодовування), замісну ферментотерапію (призначення лактази) за грудного вигодовування у разі недостатності лактози, топічні кортикостероїди, зволожувальні засоби при ураженні шкіри.

20 дітей у складі комплексної терапії протягом 2 тижнів приймали препарат левоцетиризину (Алерзин у краплях) у дозі: 5 крапель 1 р/добу – діти віком від 6 міс до 1 року, 5 крапель 2 р/добу – діти віком 1-2 років. У групу порівняння увійшли 15 дітей, які отримували стандартну терапію без включення у схему лікування левоцетиризину чи інших антигістамінних препаратів.

Клінічну ефективність комбінованої терапії із застосуванням левоцетиризину оцінювали у динаміці за інтенсивністю клінічних проявів з боку шкіри (площею ураження, вираженістю свербіжу), гастроінтестинальних проявів (кишкових кольок, метеоризму, зригувань), показниками рівнів загального IgE та ЕКБ у сироватці крові.

Для оцінки тяжкості шкірних алергічних реакцій використовували систему бального оцінювання ступеня тяжкості атопічного дерматиту (АД) – SCORAD.

Для обробки отриманих даних використовували загальноприйняті математичні методи варіаційної статистики.

Результати дослідження

Усі 35 дітей (18 хлопчиків та 17 дівчаток) народились доношеними, з нормальними масо-ростовими показниками. Більшість із них (22-62,8%) приклали до грудей матері в першу годину життя. П'ятеро дітей (14,3%) народились після ускладненої вагітності, перебіг пологів був обтяженим при народженні чотирьох (11,4%), 8 (22,8%) дітей народились шляхом кесаревого розтину.

Обтяжений сімейний алергологічний анамнез мали 24 (68,6%) дітей: у 11 (45,8%) – по материнській лінії, у 9 (37,5%) – по лінії батька, у 4 (16,7%) – алергічні захворювання були в обох батьків.

В обстежених дітей алергія до БКМ мала клінічні прояви з боку різних органів та систем, а саме гастроінтестинальні, шкірні та респіраторні. Їх дебют припадав на перші 3 міс життя дитини на тлі вживання сумішей на основі коров'ячого молока або споживання матер'ю-годувальницею молочних продуктів.

У 28 (80%) обстежених дітей виявлено сенсibiлізацію до БКМ. У 20% дітей показники алерген-специфічних IgE-антитіл до БКМ були в межах норми, однак алергію до БКМ підтверджено позитивними результатами ОПП з БКМ, що вказує на не-IgE-опосередкований механізм розвитку алергії. Аналіз параклінічних даних дітей з алергією до БКМ показав зміни з боку червоної крові у вигляді гіпохромної анемії та незначної еозинофілії у 19 (54,3%) дітей.

19 (54,2%) обстежених дітей мали середньотяжку та тяжку форму АД, яка характеризувалася хронічним рецидивним перебігом, з переважанням еритематозно-сквамозних середньотяжких і тяжких форм (сухість, лущення, еритема, ексоридації) та вираженим свербіжем у 100% малюків, у 11 (57,9%) – з ділянками мокноття.

У 12 (34,3%) дітей мали місце гастроінтестинальні прояви: зригування – 6 (50,0%), абдомінальний больовий синдром – 11 (91,7%), метеоризм – 8 (66,7%), неоформлені випорожнення – 7 (58,3%), закрепи – 4 (33,3%), гемоколіт – 3 (25,0%). Четверо (11,4%) з них

Таблиця 1. Частота клінічних симптомів у дітей з алергією до БКМ у динаміці лікування				
Клінічні симптоми	Основна група (n=20)		Контрольна група (n=15)	
	До лікування, абс.ч. (%)	Після лікування, абс.ч. (%)	До лікування, абс.ч. (%)	Після лікування, абс.ч. (%)
Больовий абдомінальний синдром	7 (35,0)	1 (8,0)	4 (26,7)	3 (40,0)
Метеоризм	5 (25,0)	1 (5,0)	3 (20,0)	3 (15,0)
Неоформлені випорожнення	4 (20,0)	–	3 (20,0)	1 (6,7)
Зригування або блювання	3 (15,0)	1 (5,0)	3 (20,0)	5 (25,0)
Гемоколіт	2 (10,0)	–	1 (6,7)	–
Закрепи	2 (10,0)	–	2 (13,3)	1 (6,7)
Свербіж шкіри	10 (50,0)	1 (5,0) *	9 (60,0)	5(33,3) ^
Порушення сну	10 (50,0)	1 (5,0)*	9 (60,0)	5 (33,3) ^
Бронхообструктивний синдром	2 (10,0)	–	2 (13,3)	–
Закладеність носа	2 (10,0)	–	2 (13,3)	2 (13,3)

Примітка: * – різниця достовірна у динаміці лікування (p<0,05).
^ – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння (p<0,05).

Таблиця 2. Динаміка показників шкали SCORAD у дітей з алергією до БКМ на тлі лікування (n=35)				
	Основна група (n=20)		Група порівняння (n=15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Індекс SCORAD, M±m	79,76±3,21	34,21 ± 2,23*	76,27 ± 3,31	59,6 ± 3,48 ^

Примітка: * – різниця достовірна у динаміці лікування (p<0,05).
^ – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння (p<0,05).

Таблиця 3. Динаміка концентрації ЕКБ та загального IgE у сироватці крові обстежених дітей з алергією до БКМ				
Показник	Основна група (n=20)		Група порівняння (n=15)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Еозинофільний катіонний білок, нг/мл	78,4±2,6	28,6±1,5*	78,3±0,4	46,2±2,8
Загальний IgE, IU/ml	89,3±3,6	55,9±2,7	83,4±3,7	62,9±2,6

Примітка: * – різниця достовірна в основній групі та групі порівняння після лікування, p<0,05.

мали респіраторні прояви алергії до БКМ у вигляді алергічного риніту та бронхообструктивного синдрому.

Обстеження дітей у динаміці лікування показало, що включення у схему терапії левоцетиризину у дітей з алергією до БКМ сприяє більш значному та швидкому зменшенню вираженості клінічних симптомів (шкірних, гастроінтестинальних, респіраторних) порівняно з групою дітей, які його не отримували. У дітей обох груп спостереження відмічено позитивну динаміку відносно шкірних симптомів, однак у групі дітей, які отримували левоцетиризин, на заключному етапі дослідження кількість дітей зі свербіжем шкіри та порушенням сну була достовірно нижчою (табл. 1).

У процесі спостереження за дітьми, які отримували левоцетиризин, на тлі лікування відмічено регресію шкірного висипу та значне зменшення інтенсивності свербіжу, що підтвердило також зниження середнього показника індексу SCORAD у 2,3 рази (з 79,76±3,21 до 34,21±2,23 балів). У 15 пацієнтів групи контролю, які отримували базисну терапію, індекс SCORAD до лікування був 76,27±3,31 бали, після курсу терапії він знизився лише до 59,6±3,48 балів (у 1,3 рази) (табл. 2). Таким

чином, в основній групі спостереження відмічено достовірне зниження індексу SCORAD порівняно з контрольною групою в динаміці лікування (p=0,01).

В усіх пацієнтів визначили рівень ЕКБ у сироватці крові на початку та після закінчення курсу лікування. ЕКБ є одним з основних медіаторів, які вивільняються із гранул еозинофілів у відповідь на взаємодію алергену та IgE-імуноглобуліну, та об’єктивним маркером активації еозинофілів, тому збільшення концентрації цього медіатора запалення може використовуватись як для первинної діагностики алергічних захворювань, так і для оцінки ефективності проведеного лікування. У пацієнтів основної групи виявлено достовірне зниження концентрації ЕКБ у динаміці лікування (з 78,4±2,6 нг/мл до 28,6±1,5 нг/мл) порівняно з групою дітей, які не отримували препарат левоцетиризину, що свідчить про вищу ефективність терапії в основній групі (табл. 3).

Рівень загального IgE сироватки крові був підвищений (більше ніж у 2-3 рази) лише у 15 (42,8%) обстежених дітей, 20 (57,2%) з них мали нормальні показники, середнє значення загального IgE становило 88,6±4,2 IU/ml при референтних значеннях (<45 IU/ml).

У динаміці лікування відмічено тенденцію до зниження концентрації загального IgE сироватки крові у пацієнтів обох груп спостереження.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження була підтверджена висока ефективність левоцетиризину в складі комплексної терапії дітей раннього віку з алергією до БКМ.

Висновки

1. У дітей раннього віку прийом антигістамінного препарату левоцетиризину (Алерзин у краплях) у дозі 5 крапель 1 р/добу (дітям з 6 до 12 міс) або 5 крапель 2 р/добу (дітям віком 1-2 років) протягом 2 тижнів дозволяє зменшити частоту і тяжкість шкірних, гастроінтестинальних та респіраторних проявів алергії до БКМ, що підвищує ефективність лікування.

2. Алерзин у формі крапель добре переноситься хворими. Не зареєстровано випадків побічної дії препарату.

Список літератури знаходиться в редакції.



ДІТЯМ
з 6 місяців!

Алерзин
Alerzin®
Левосетиризин
(Levocetirizine)
5 мг/мл
Краплі оральні, розчин

Алерзин
Alerzin®
Левосетиризин (Levocetirizine)
7 таблеток, вкритих оболонкою

Алерзин
Alerzin®
Левосетиризин (Levocetirizine)
14 таблеток, вкритих оболонкою

Алерзин

левоцетиризин

ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ
ПЕРЕБІГ ПЛЕРГІЧНИХ РЕККЦІЙ*

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 6–12 міс:

1,25 мг або 5 крапель 1 раз на добу

Діти 1–6 років:

1,25 мг або 5 крапель 2 рази на добу

Дорослі та діти
старші 6 років:

5 мг або 20 крапель
або 1 таблетка 1 раз на добу

Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

Здоров'я України

31

Л.Г. Кирилова, д. мед. н., науковий керівник відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями; О.О. Мірошников, О.О. Юзва, відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»; О.І. Цюбоко, лабораторія імунології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

Діагностика та корекція порушень метаболізму гамма-аміномасляної кислоти у дітей із розладами аутистичного спектра

Сьогодні розлади аутистичного спектра (РАС) є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної нейропедіатрії через зростання їх поширеності в усьому світі та значний негативний вплив на якість життя як пацієнтів, так і їх родин.

Згідно з сучасними уявленнями, РАС – це гетерогенна група порушень нейророзвитку, що мають різну етіологію, але характеризуються спільними симптомами, пов'язаними з порушеннями соціальної взаємодії, комунікативних функцій та наявністю обмеженості та стереотипності поведінки та інтересів [1]. Це визначення підкреслює спектральний характер розладу, який поєднує пацієнтів із захворюваннями різної етіології, з різним ступенем тяжкості клінічних проявів та різними супутніми захворюваннями, а також акцентує на його біологічній природі. Зараз загальноновизнаним є уявлення про РАС як результат порушення розвитку мозку внаслідок взаємодії факторів – генетичних і зовнішнього середовища [2, 3].

Поширеність РАС у популяції щорічно зростає як в Україні, так і в усьому світі. Нині вона становить приблизно 1 випадок на 50 дітей шкільного віку [4]. Згідно з даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, за п'ять років – з 2009 по 2013 р. – захворюваність на РАС зросла на 194%: з 0,55 до 1,61 на 100 тис. дитячого населення [5].

Діти з РАС часто мають такі супутні розлади, як епілептичні напади, порушення сну, шлунково-кишкові та метаболічні порушення. Типові метаболічні захворювання (наприклад, фенілкетонурія, мітохондріальні захворювання, дефіцит біотинідази) та метаболічні порушення (наприклад, мітохондріальні дисфункції) можуть призводити до обтяження симптомів РАС та часто супроводжуються фармакорезистентними епілептичними нападами [6]. Епілептичні напади, у свою чергу, значно знижують якість життя дитини та спричиняють прогресування когнітивних та поведінкових порушень [7]. Численні дослідження показують, що поширеність епілепсії при РАС становить близько 30%, при цьому частота епілептиформних змін, виявлених за даними електроенцефалографії, є значно вищою та сягає 82% [8, 9].

Про роль порушення метаболізму нейромедіаторів, зокрема гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), у патогенезі епілептичних нападів відомо давно, однак системних досліджень у дітей з РАС поки що немає. Діагностика таких порушень у конкретного пацієнта з РАС може мати вирішальне значення для вибору тактики лікування. Деякі порушення обміну ГАМК потребують специфічного лікування, яке дозволить у багатьох випадках не лише полегшити симптоми РАС, а й знизити частоту епілептичних нападів (за їх наявності).

Мета даного дослідження – визначити поширеність і характер порушень метаболізму нейромедіатора ГАМК у дітей з РАС шляхом вимірювання її концентрації у плазмі крові.

Матеріали і методи дослідження

Протягом 2013–2016 рр. проводилося визначення концентрації ГАМК у плазмі крові у дітей з РАС, які перебували на обстеженні у відділенні психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Загалом обстежено 80 дітей віком 1–7 років (середній вік – $3,22 \pm 1,21$ року) з різних регіонів України. Серед них – 65 дітей із проявами РАС та 15 дітей контрольної групи. Усі діти мали встановлений діагноз РАС відповідно до критеріїв DSM-V, а також ознаки аутизму згідно з опитувальником M-CHAT.

Дітям, котрі брали участь у дослідженні, було виконано EEG-моніторинг (електроенцефалографія) та вимірювання концентрації ГАМК у плазмі крові, яке проводили на базі лабораторії імунології ДУ «Інститут нейрохірургії НАМН» спектрофотометричним методом.

Результати дослідження

Для проведення дослідження сформовано чотири групи дітей: 1-ша група (n=33) – діти з РАС, котрі мали супутні епілептичні напади; 2-га група – діти без клінічних

епілептичних нападів, але з наявністю епілептиформної активності на енцефалограмі (ЕЕГ) (n=14); 3-тя група (n=18) – діти з РАС без епілептичних нападів та епілептиформних патернів на ЕЕГ; 4-та група (контрольна, n=15) – здорові діти.

Середній показник концентрації ГАМК у плазмі крові у дітей 1-ї групи становив $17,8 \pm 2,3$ мкг/мл (рис. 1); 2-ї групи – $18,3 \pm 1,9$ мкг/мл (рис. 2); 3-ї групи – $25,14 \pm 7,05$ мкг/мл (рис. 3); контрольної групи – $24,65 \pm 0,85$ мкг/мл (рис. 4). Середні показники концентрації ГАМК у плазмі крові у дітей із досліджуваних груп наведено в таблиці.

Таблиця. Концентрація ГАМК у плазмі крові у дітей, мкг/мл			
1-ша група, n=33	2-га група, n=14	3-тя група, n=18	4-та група, n=15
$17,8 \pm 2,3$	$18,3 \pm 1,9$	$25,14 \pm 7,05$	$24,65 \pm 0,85^*$

Примітка: * – достовірна різниця, відповідно, для $p < 0,001$

За результатами дослідження виявлено, що концентрація ГАМК у плазмі крові у дітей 1-ї та 2-ї груп, тобто у дітей з РАС, які мали клінічні епілептичні напади або епілептиформну активність на ЕЕГ, була нижчою, ніж у дітей з РАС без епілептичних нападів та у дітей контрольної групи (різниця між групами – статистично достовірна, $p < 0,001$). Найнижчі значення концентрації ГАМК зафіксовані у плазмі крові у дитини з вродженою вадою розвитку головного мозку в поєднанні з вираженою затримкою психомоторного розвитку та аутистико-подібною поведінкою (12,3 мкг/мл) та у дитини з епілептичною енцефалопатією з поліморфними нападами,

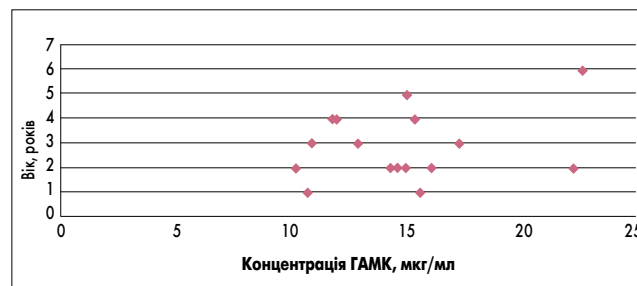


Рис. 1. Концентрація ГАМК у дітей із клінічними епілептичними нападами

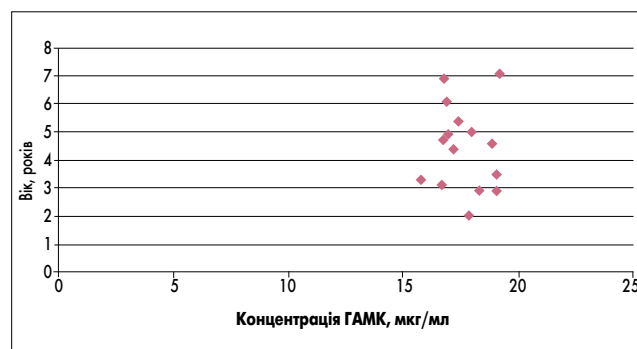


Рис. 2. Концентрація ГАМК у дітей без клінічних епілептичних нападів, але з наявністю епілептиформної активності на ЕЕГ

під-хвилювою активністю у фазі повільного сну з вираженими порушеннями інтелектуального розвитку і поведінки (12,8 мкг/мл).

Середня концентрація ГАМК у плазмі крові у дітей з РАС без епілептичних нападів та епілептиформної активності (3-тя група), навпаки, була дещо вищою, ніж у дітей контрольної групи (середнє значення ГАМК – $24,65 \pm 0,85$ мкг/мл, різниця між групами – статистично недостовірна, $p > 0,001$).

Таким чином, результати дослідження свідчать про статистично достовірне зниження концентрації ГАМК у плазмі крові винятково у тих дітей з РАС, які мають супутні епілептичні напади або епілептиформні зміни на ЕЕГ. Ураховуючи те, що ГАМК утворюється у мозку шляхом декарбоксилювання глутамінової кислоти, низьку концентрацію ГАМК у плазмі крові у хворих можна пояснити, зокрема, тим, що при епілептичних нападах знижується активність ферменту, який бере участь у синтезі ГАМК, – глутаматдекарбоксилази, що призводить до порушення балансу між збуджуючою та гальмівною системами нейромедіаторів мозку та може зумовлювати підвищення ризику повторних епілептичних нападів.

Обговорення

У науковій літературі описано феномен формування когнітивних та поведінкових змін, що виникають після дебюту епілептичних нападів. Особливо це характерно для епілептичних енцефалопатій, при яких тяжкі судомні напади у поєднанні із руйнівною епілептиформною активністю на ЕЕГ призводять до когнітивних та поведінкових порушень. До них, зокрема, належать епілептичні синдроми неонатального та дитячого віку (Отараха, Веста, Ленкса-Гасто, Драве та ін.). У деяких випадках

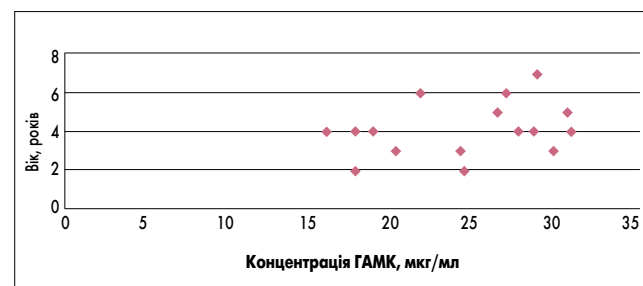


Рис. 3. Концентрація ГАМК у дітей з РАС без епілептичних нападів та епілептиформних патернів на ЕЕГ

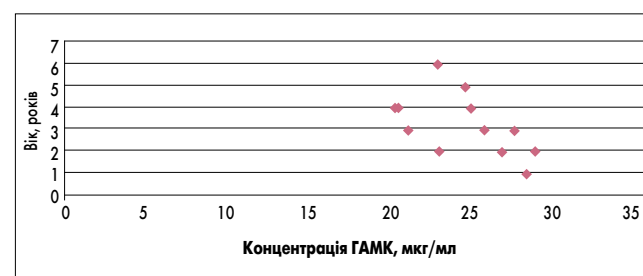


Рис. 4. Концентрація ГАМК у дітей контрольної групи



Л.Г. Кирилова



О.О. Мірошников



О.О. Юзва

розвиток дитини з перших місяців життя має аутистичний (первазивний) характер, а епілептичні напади приєднуються згодом [10].

У значній кількості дітей з РАС після певного періоду нормального розвитку розпочиналися регрес мови та раніше набутих навичок, заміна цілеспрямованої поведінки стереотипною та неупорядкованою, вони поступово втрачали контакт з оточуючими, але при цьому епілептичних нападів у них не було. До відомих сьогодні станів, що характеризуються наявністю персистуючої епілептиформної активності за відсутності нападів, належать синдром Ландау-Клефнера, епілепсія з продовженою пік-хвильовою активністю під час фази повільного сну (ESES-синдром), когнітивна епілептиформна дезінтеграція та дитячий аутистичний епілептиформний регрес. Останній, зокрема, характеризується розвитком у дітей раннього віку тяжких комунікативних порушень у результаті постійної епілептиформної активності на ЕЕГ, з переважанням доброякісних епілептиформних патернів дитинства [11, 12].

Останнім часом дослідники звертають увагу на поєднання у дітей розладів аутистичного спектра з маніфестними клінічними або субклінічними електроенцефалографічними епілептиформними змінами біоелектричної активності головного мозку. Тому у науковий обіг було введено термін «когнітивна епілептиформна дезінтеграція» — симптомокомплекс набутих порушень вищої нервової діяльності у дітей, що асоціюється з вираженою епілептиформною активністю на ЕЕГ за відсутності у них епілептичних нападів (при цьому допускається наявність одиничних епілептичних нападів в анамнезі) [13].

Зв'язок РАС та епілепсії вказує на наявність органічної мозкової дисфункції та підтверджує біологічну причину аутизму. Враховуючи численні дані, які свідчать про поєднання аутистичних розладів з епілептичними нападами, виникає питання про існування загальних базових патофізіологічних механізмів, які допомогли б пояснити взаємозв'язок цих станів. Зроблено припущення, що в основі патогенезу як РАС, так і епілепсії — порушення синаптичної пластичності, спричинене дисбалансом збудження і гальмування у мозку, який розвивається. Відомо, що зміни у гальмівній трансмісії впливають на процес навчання, порушуючи його нормальний перебіг [14, 15].

Нейротрансмітери відіграють ключову роль у передачі нервових імпульсів. При переході збудження до нервового закінчення везикули з нейротрансмітером, який знаходиться у синаптичній бляшці, розриваються, виділяючи в синаптичну щілину певну його кількість. Потрапляючи на постсинаптичну мембрану, нейротрансмітер вступає у взаємодію з рецепторами синапсу, змінюючи його конфігурацію і відкриваючи канали для переміщення іонів. Деякі трансмітери є збуджуючими, інші — гальмівними [11-13]. Для нормального функціонування мозку важливе значення має баланс між збуджуючими та гальмівними нейромедіаторами. Порушення співвідношення між гальмівним нейротрансмітером — ГАМК і збуджуючими — глутаматом і аспаратом — є одним із механізмів епілептогенезу в мозку. Виникнення вогнища епілептогенезу можливе при порушенні метаболічних процесів або структурної цілісності в нейронально-синаптичній системі мозкової тканини, яка бере участь в обробленні та передачі біоелектричних сигналів [16-17]. Пригнічення ГАМК-ергічних синапсів призводить до порушення контролю ГАМК над іонно-електролітною рівновагою з подальшим формуванням стійкого синаптичного потенціалу деполаризації. Формування стійкої деполаризації посилює збудження нейронів [18-19].

ГАМК — найпоширеніший гальмівний нейромедіатор. Його виявили у центральній нервовій системі (ЦНС) у 1950 р., але до 1960-х рр. його роль залишалася не з'ясованою [20].

ГАМК-ергічна інгібуюча система є принципово важливою для функціонування мозку. Встановлено важливе значення ГАМК для нормального функціонування мозку при деяких патологічних станах, спричинених порушенням або її метаболізму, або функціонування ГАМК-рецепторів. За наявності епілептичних нападів ГАМК-ергічна регуляція порога судомної готовності перебуває у тісній взаємодії з іншими медіаторними системами і здійснюється на пресинаптичному рівні. При цьому змінюється функція ГАМК-ергічних пресинаптичних рецепторів, які регулюють синтез і вивільнення ГАМК. Незбалансованість процесів збудження

та гальмування упродовж тривалого часу супроводжується надмірними енерговитратами, що потребують компенсаторного використання різних альтернативних ланок енергетичного метаболізму для забезпечення функціонування нейронів, у тому числі «епілептогенної» спрямованості. Відомо, що епілептичне вогнище формується при порушенні функціональної взаємодії значної кількості нейронів і характеризується дисбалансом активності медіаторних систем мозку, надмірною збудливістю та дефектністю гальмівних механізмів. Фармакологічний аналіз змін біоелектричної активності мозку і судомної готовності експериментальних тварин, ультрацитохімічні та біохімічні дослідження активності холінестерази та вмісту моноамінів у тканинах мозку виявили посилення активності холінергічної системи у зонах кіркового епілептичного вогнища та прогресуюче зменшення вмісту дофаміну у тканинах хвостатого ядра та гіпоталамуса. Крім того, встановлено, що зв'язування ГАМК синапсами тканин кіркового епілептичного вогнища підвищується, а це свідчить про дефіцит медіаторного пулу ГАМК за умови збереження ГАМК-чутливих рецепторів. Такий тип дисбалансу у ГАМК-дофамін-холінергічних кірково-стріарних системах є характерним для епілептогенезу та формування моторних порушень епілептогенного типу. У свою чергу, ці порушення активності медіаторних систем потребують своєчасної корекції з підтриманням балансу між збуджуючими і гальмівними регуляторами [21]. Переконливі дані щодо концентрації ГАМК у крові у дітей з РАС майже відсутні у зарубіжних публікаціях, і їх зовсім немає у вітчизняній літературі.

Вивчаючи дану проблему, деякі дослідники встановили низький рівень ГАМК у тромбоцитах у дітей з аутизмом [22]. Інші дослідження, навпаки, показали підвищений рівень ГАМК у плазмі крові та сечі дітей з РАС [23]. Borgatti та співавт. повідомили про відсутність істотних відмінностей рівня ГАМК у плазмі крові у дітей з РАС віком 4-14 років та у здорових дітей (контрольна група) [24]. І навпаки, інші дослідження показали підвищений рівень ГАМК у плазмі крові у дітей з РАС [25].

Одним з негативних ефектів епілептогенезу на мозок є порушення роботи нейротрансмітерних систем. Зокрема, під впливом епілептичних нападів відбувається зміна дії ГАМК на CA1 нейрони гіпокампа деполаризуючої (інгібуючої) на гіперполяризуючу (збуджуючу). Деполаризуюча дія ГАМК є критично важливою для багатьох нормальних процесів розвитку, включаючи проліферацію нейронів, міграцію, таргетинг та синаптогенез [26].

Порушення балансу між системами збудження та гальмування, зокрема, у вигляді зменшення концентрації ГАМК, призводить до розвитку серйозних патологічних змін у ЦНС. Такі порушення є одним із ключових факторів розвитку епілептичних нападів, а також можуть проявлятися в патогенезі РАС. Грунтуючись на цих фактах, можемо зробити висновок, що у багатьох випадках розвиток РАС є наслідком епілептичної енцефалопатії, яка розвивається у мозку внаслідок нейрометаболічних порушень [6, 27].

Також у дітей з РАС можуть спостерігатися специфічні метаболічні порушення, наприклад, дефіцит сукцинат-напівальдегіддегідрогенази порушує обмін ГАМК, а мітохондріальні порушення впливають на обмін ГАМК та ацетилхоліну [6, 27, 28].

У 1981 р. вперше описано дефіцит сукцинат-напівальдегіддегідрогенази — рідкісний розлад метаболізму ГАМК, що виникає внаслідок мутації гена *ALDH5A1*. Цей ензим відповідальний за деградацію ГАМК, при порушенні його синтезу спостерігається підвищений рівень ГАМК. Надлишок ГАМК утилізується іншим шляхом, в результаті чого продукується γ -гідроксимасляна кислота, підвищений рівень якої часто виявляється у дітей з РАС. Дослідження за допомогою позитронної емісійної томографії виявили, що підвищений рівень ГАМК знижує активність рецепторів GABAA [29].

Окрім цього, у таких дітей можна виявити субмікроскопічні генетичні аномалії, відомі як «варіації числа копій генів», у локусах 15q11–q13, які кодують субодиниці рецептора GABAA. Також можливе пошкодження цих локусів епігенетичними факторами. Можливі мутації генів *GABRB3*, *GABRA5* та *GABRG3*, які кодують субодиниці $\beta 3$, $\alpha 5$ і $\gamma 3$ рецепторів GABAA [30].

Клінічними проявами порушень обміну ГАМК є загальна затримка розвитку, гіпотонія, гіпореклексія, РАС, судоми, атаксія, хореоатетоз, дистонія, міоклонус, страбизм, ністагм, ретиніт, білість дисків зорових

нервів, окорохова апраксія. МРТ показує підвищення T2 сигналу у базальних гангліях, субкортикальній білій речовині, стовбурі мозку та мозочку. У сечі, сироватці крові та лікворі відмічається підвищення рівня 4-гідроксимасляної кислоти. Секвенування гена *ALDH5A1* може підтвердити діагноз [31-33].

Зниження рівня ГАМК у мозку, а також зменшення ГАМК-ергічних синапсів виявлено при дослідженні тваринних моделей синдрому Х-ламкої хромосоми — генетичного захворювання, що зазвичай супроводжується ознаками РАС [34]. При синдромі Ретта виявлено зниження кількості рецепторів GABAA у мозку, а також порушення ГАМК-ергічної трансмісії у таламусі та стовбурі мозку [35, 36].

Спроби застосовувати препарати, що впливають на обмін ГАМК, у дітей з РАС показали суперечливі результати. Зокрема, такі препарати, як арбаклофен, буметанід, які мають здатність покращувати нейротрансмісію ГАМК, перебувають на заключних етапах клінічних досліджень та показали обнадійливі результати у відкритих дослідженнях. Перспективним засобом є L-карнозин, який має ГАМК-модуючі та антиоксидантні властивості та був ефективним у покращенні мови та зменшенні аутистичних проявів у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [37, 38]. Мемантин — антагоніст N-метил-d-аспартат рецепторів — показав свою ефективність у покращенні мови, соціальних функцій та поведінки [39]. Подібну дію також мають амантадин та N-ацетил-L-цистеїн [40, 41]. Зважаючи на часті негативні побічні ефекти психотропних засобів, у практиці ми надаємо перевагу ноотропним засобам, зокрема похідним ГАМК. Ми вважаємо одним із кардинальних напрямів лікування РАС за наявності епілептичних нападів або епілептиформної активності застосування ГАМК-ергічних препаратів, що, зокрема, сприяють відновленню балансу в системі «збудження-гальмування» в ЦНС та нормалізації концентрації ГАМК. До таких належать препарати, що містять або ГАМК, або ті речовини, які опосередковано впливають на її метаболізм, наприклад, піридоксин (вітамін B₆) та його активна форма піридоксаль-5-фосфат, що є кофактором декарбоксілази глутамінової кислоти — ензиму, який перетворює глутамінову кислоту на ГАМК.

Висновки

За результатами проведеного дослідження встановлено зниження концентрації ГАМК у крові у дітей з РАС, які мають епілептичні напади або епілептиформні зміни на ЕЕГ. Найнижчою концентрацією ГАМК була у дітей з епілептичними нападами ($p < 0,01$). Натомість істотних відмінностей показників між групою дітей з РАС без епілептичних нападів та контрольною групою не виявлено. Незважаючи на обмеженість даного дослідження (малий об'єм досліджуваної вибірки, відсутність розподілу пацієнтів за віковими групами, рівнем інтелекту і соціального функціонування, медикаментозною терапією), отримані результати демонструють роль порушення балансу в системі збуджуючих та гальмівних нейротрансмітерів у патогенезі епілептичних нападів при РАС, а також перспективність подальших досліджень у цьому напрямі.

У даній роботі ми також навели наявні в сучасній літературі докази того, що РАС характеризується порушенням функціонування ГАМК. Більшість досліджень вказує на дефіцит ГАМК у дітей з РАС, а також при генетичних розладах, які зазвичай супроводжуються симптомами РАС (синдроми Х-ламкої хромосоми та Ретта). Інтерес до ролі метаболічних порушень у патогенезі РАС дедалі зростає. Незважаючи на те що дослідження, присвячені вивченню порушень метаболізму ГАМК при РАС, є потенційно важливими не тільки з теоретичної точки зору, а й для подальшого вивчення шляхів медикаментозної корекції виявлених порушень, їх кількість є порівняно незначною. Одним із таких шляхів є призначення дітям із РАС, які мають епілептиформні зміни на ЕЕГ, антиконвульсантів, що сприяють відновленню балансу в системі «збудження-гальмування» у ЦНС.

Література

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000
2. Grubner A. Environmental Factors in Autism. Frontiers in Psychiatry. 2013; 3.
3. Matsuzaki, Iwata, Manabe T, Norio Mori. Triggers for Autism: Genetic and Environmental Factors. Journal of Central Nervous System Disease. 2012; 27.

Повний список літератури,
що включає 41 джерело, знаходиться в редакції.

Применение пробиотиков в детской гастроэнтерологии: обзор литературы и рекомендации экспертов

Стабильность и состав кишечной микрофлоры играют важную роль в здоровье и благополучии человека на протяжении всей жизни, начиная с его рождения. Целью данной статьи является детальный обзор современных научных данных по применению пробиотиков в педиатрии, их преимуществах, переносимости и безопасности.

Острая инфекционная диарея

Профилактика острой инфекционной диареи

Грудное молоко обеспечивает наилучшую защиту от инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей. Предпринимались попытки по адаптации ингредиентов детских смесей, полученных из коровьего молока, посредством введения в них пробиотиков и/или пребиотиков для моделирования иммунологического развития грудных детей. В Индии Sagan и соавт. на протяжении 6 мес давали детям ферментированное молоко, что привело к значимому увеличению массы тела и 50% снижению случаев инфекционной диареи. В трех крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) получены данные о статистически значимой, но клинически неоднозначной роли некоторых пробиотических штаммов (*Lactobacillus rhamnosus GG*, – Американская коллекция типовых культур (ATCC) 55730, *Bifidobacterium lactis Bb12*) в профилактике внебольничной диареи.

Класс рекомендации по профилактике ОИД при помощи смесей, обогащенных пробиотиками	1b для <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> , <i>B. lactis</i>
--	---

Профилактика нозокомиальной диареи

В 1994 г. Saavedra и соавт. сообщили, что *Streptococcus thermophilus* и *Bifidobacterium bifidum* (переименованная в *B. lactis*) уменьшали распространенность нозокомиальной диареи в небольших группах детей, госпитализированных на длительный срок в медицинские учреждения для хронических больных. В работе Szajewska доказано, что *Lactobacillus rhamnosus GG* также снижает распространенность нозокомиальных инфекций, в том числе ротавирусных гастроэнтеритов. Однако в двойном слепом РКИ (n=220) Mastretta и соавт. не выявили статистически значимого защитного действия *Lactobacillus rhamnosus GG* в отношении нозокомиальной ротавирусной инфекции.

Класс рекомендации по профилактике нозокомиальной диареи	1b для <i>B. lactis Bb12</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
--	---

Лечение

Диагностика и лечение острой инфекционной диареи (ОИД) должны основываться на патофизиологических данных об этом заболевании, для которого характерны потеря воды и электролитов, изменения гастроинтестинальной экосистемы.

Прием пробиотиков может защитить кишечную микробиоту от развития ОИД; в 2005 г. Shamir и соавт. зафиксировали снижение длительности острого гастроэнтерита от 1,96±1,24 до 1,43±0,71 дня (p=0,017) при дополнительном приеме 10⁹ колониеобразующих единиц (КОЕ) *Str. thermophilus*, *B. lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, 10 мг цинка и 0,3 г фруктоолигосахаридов в сутки. В некоторых исследованиях доказана эффективность *Lactobacillus rhamnosus GG* в уменьшении длительности острой вирусной диареи и ОИД, а также в сокращении продолжительности госпитализации, как у эутрофных детей, так и у детей с недостаточностью питания. Guarino и соавт. также продемонстрировали значимое снижение распространенности ротавирусной инфекции. В одном проспективном европейском РКИ пробиотик *Lactobacillus rhamnosus GG* (10¹⁰ КОЕ/ 250 мл) использовался в качестве вспомогательного средства при терапии пероральными регидратационными растворами (ПРР) детей с острой диареей (n=287); результаты зафиксировали достоверное сокращение продолжительности диареи на 10% (средняя длительность в группе плацебо – 123 ч; в группе *Lactobacillus rhamnosus GG* – 110 ч).

Кокрановский обзор 63 РКИ (n=8014; в 56 исследованиях принимали участие дети грудного и раннего возраста) доказал преимущества применения пробиотиков в сочетании с ПРР в отношении уменьшения длительности диареи, хотя величина эффекта значительно варьировала в разных исследованиях. Средний показатель эффекта был статистически значимым для средней длительности диареи (24,76 ч; 95% доверительный интервал (ДИ) 15,9–33,6; n=4555; 35 РКИ), продолжительности диареи ≥4 дней (относительный риск (ОР) 0,41; 95% ДИ 0,32–0,53; n=2853; 29 РКИ), частоты стула на второй день болезни (0,80; 95% ДИ 0,45–1,14; n=2751; 20 РКИ). Наиболее изученными пробиотиками являлись *Lactobacillus rhamnosus GG* (13 РКИ).

Относительно недавно два международных руководства по лечению диареи у детей рекомендовали использовать пробиотики для терапии диареи одновременно с ПРР; полагая, что *Lactobacillus rhamnosus GG* уменьшает длительность диареи на 1 день, эксперты присвоили уровень доказательности 1 этому пробиотику. Всемирное руководство «Пробиотики и пребиотики»,

опубликованное Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO) в 2011 г., подтвердило целесообразность использования указанных пробиотиков в лечении детей с острой диареей в сочетании с ПРР; уровень доказательности 1a присвоен только этим пробиотикам.

Класс рекомендации по лечению ОИД	1a для <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
-----------------------------------	--

Антибиотикассоциированная диарея

Антибиотикотерапия изменяет гастроинтестинальную микрофлору, что провоцирует появление различных клинических симптомов, в том числе диареи. Заболеваемость антибиотикассоциированной диареей (ААД) у детей составляет ≈10% при использовании терапии первой линии вне зависимости от причины приема антибиотика; наиболее часто эпизод ААД развивается у детей младше 2 лет, особенно у принимавших несколько антибиотиков или их комбинацию, например, амоксицилин-клавулановую кислоту (23%). Однако в подавляющем большинстве случаев ААД характеризуется легким / среднетяжелым течением и редко требует госпитализации. Согласно данным метаанализа, выполненного Szajewska в 2006 г., пробиотики уменьшают риск развития ААД у детей. Подгрупповой анализ случаев, в которых пробиотики назначались с профилактической целью, показал, что снижение риска развития ААД преимущественно ассоциировалось с применением *Lactobacillus rhamnosus GG* (95% ДИ 0,15–0,6), *S. boulardii* (95% ДИ 0,07–0,6) или *B. lactis* и *Str. thermophilus* (95% ДИ 0,3–0,95). Указанные данные свидетельствуют, что один из семи пациентов с диареей, возникшей на фоне антибиотикотерапии, получит пользу от проведения профилактики ААД, если будет принимать любой из этих пробиотиков.

В ряде РКИ получены доказательства средней силы о благоприятном воздействии *Lactobacillus rhamnosus GG*, *B. lactis*, *Str. thermophilus*.

Класс рекомендации по профилактике ААД	1b для <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
--	--

Некротизирующий колит

Некротизирующий колит (НЕК) является широко распространенным неотложным гастроэнтерологическим состоянием у новорожденных и основной причиной заболеваемости и смертности недоношенных детей, особенно младенцев с очень низкой массой тела при рождении <1500 г.

На протяжении последних лет растет интерес к изучению потенциальных преимуществ назначения пробиотиков недоношенным детям с целью профилактики НЕК. К механизмам, при помощи которых пробиотики могут защищать детей из группы высокого риска от развития НЕК и/или сепсиса, относят: создание барьера, предотвращающего миграцию бактерий и их продуктов через слизистую; конкурентное вытеснение потенциальных патогенов; модификацию ответа организма хозяина на микробные продукты; увеличение синтеза IgA слизистой; улучшение энтерального питания, что способствует ингибированию роста патогенов и стимуляции иммунного ответа посредством регуляции Toll-подобных рецепторов, ядерного фактора κВ и продукции воспалительных цитокинов.

Недавно опубликованный метаанализ, выполненный Deshpande и соавт. в 2010 г., включил 4 новых РКИ (n=783), одно из которых было многоцентровым, по сравнению с метаанализом, обнародованным в 2007 г. этой же группой авторов. Анализ выявил статистически значимое снижение риска развития тяжелого НЕК и летального исхода (p<0,00001). Изучались штаммы *Bifidobacterium breve*, смесь *Bifidobacterium* и *Streptococcus*, *Lactobacillus rhamnosus GG* и *L. acidophilus*. Во всех исследованиях применение пробиотиков расценивалось как безопасное и хорошо переносимое.

Класс рекомендации по профилактике НЕК	1a для <i>B. breve</i> , смеси <i>Bifidobacterium</i> и <i>Streptococcus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> , <i>L. acidophilus</i> DSM 17938
--	--

Функциональные заболевания ЖКТ: синдром раздраженного кишечника

Функциональные заболевания ЖКТ относятся к наиболее распространенной патологии, поражающей миллионы людей всех возрастных групп, включая детей. Приблизительно двое из пяти человек могут страдать функциональной гастроинтестинальной патологией. В это же время по причине частого перекреста желудочно-кишечных заболеваний многие пациенты могут одновременно иметь более одной функциональной патологии. В критериях, используемых для дефиниции

функциональных заболеваний ЖКТ, – Римский консенсус III (2006) – заболевания сгруппированы в зависимости от наличия хронических / рецидивирующих симптомов функционального происхождения. Синдром раздраженного кишечника (СРК) рассматривается как функциональное заболевание ЖКТ, характеризующееся абдоминальным дискомфортом или болью, ассоциированными с дефекацией или изменениями частоты / характера дефекации при отсутствии органической патологии. Патогенез СРК является многофакторным и включает изменение реактивности, усиление моторики кишечника, увеличение секреции под воздействием внутрипросветных стимулов, таких как пища, воспаление, бактерии, или внекишечных элементов (эмоциональные факторы). СРК также может быть связан с непереносимостью лактозы, фруктозы, мальабсорбцией желчных кислот, синдромом избыточного бактериального роста, увеличением концентрации короткоцепочечных жирных кислот. В настоящее время не существует радикального лечения СРК, но возможно снизить интенсивность симптомов и увеличить длительность ремиссии. Пробиотики уменьшают проявления функциональных заболеваний посредством модификации ферментных и метаболических функций. В исследованиях доказана эффективность пробиотиков при СРК у взрослых, но у детей доказательная база ограничена. В двух исследованиях, проведенных с участием детей, принимавших *Lactobacillus rhamnosus GG*, получены противоположные результаты. В ходе 6-недельного РКИ (n=50, возраст участников – 6–20 лет) Baussetman и Michail сопоставили *Lactobacillus rhamnosus GG* и плацебо и получили отрицательные результаты. И наоборот, в другом РКИ (n=37) эффективность *Lactobacillus rhamnosus GG* превосходила плацебо в отношении уменьшения частоты возникновения болевого синдрома (p=0,02), но не интенсивности боли.

Класс рекомендации по уменьшению интенсивности симптомов СРК	2c для <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> и VSL#3
--	--

Безопасность и побочные эффекты

Пробиотики считаются «общепризнанными безопасными» (GRAS) и хорошо переносимыми препаратами. К наиболее распространенным нежелательным явлениям относят вздутие живота, метеоризм; однако они, как правило, выражены незначительно и уменьшаются при продолжительном применении. Одной из теоретических проблем, связанных с пробиотиками, является возможность перемещения этих жизнеспособных организмов за пределы ЖКТ и их способность вызывать системные инфекции. Зафиксированы случаи (хотя они единичны) пробиотикассоциированной бактериемии и фунгемии, в том числе у новорожденных. Предполагается, что риск развития бактериемии при приеме пробиотических лактобактерий составляет <1 на 1 млн потребителей, риск развития фунгемии при приеме *S. boulardii* оценивается как 1 на 5,6 млн потребителей.

Выводы

Пробиотики доказали свою эффективность в профилактике различных заболеваний, особенно при поражении ЖКТ у детей. Пробиотики полезны при некоторых инфекционных, воспалительных и функциональных заболеваниях, но необходимо отметить, что данные доказательной медицины указывают на специфичность штамма в каждом конкретном случае. Некоторые пробиотики широко используются в лечении различных заболеваний; имеющиеся данные подтверждают рост их клинического применения. Доступные литературные источники демонстрируют статистически значимые преимущества специфических пробиотиков и ПРР в снижении интенсивности, длительности и количества консультаций по поводу острого гастроэнтерита, вызванного различными инфекционными агентами, преимущественно вирусного и паразитарного генеза.

Lactobacillus rhamnosus GG является наиболее изученным пробиотиком. Особым показанием является НЕК, при котором назначение таких пробиотиков, как *B. breve*, смеси *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и штаммов *Lactobacillus*, значительно снижает риск развития тяжелых форм заболевания и ассоциированной смертности.

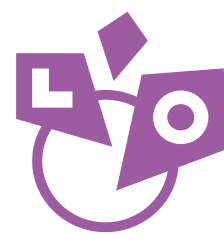
В связи со специфичностью штаммов только клинически изученные пробиотики могут быть рекомендованы для применения в педиатрии.

Статья печатается в сокращении.
Pediatric Drugs (2015)17:199-216.

Перевела с англ. Татьяна Можина



На правах рекламы. Не є лікарським засобом.DMUA. PRE. 17.10.25



LORDE
HYAL HYPER

**Прямий шлях
до виведення
мокротиння!**



- ✓ **покращує виведення мокротиння;**
- ✓ **зменшує набряк слизової;**
- ✓ **сприяє розрідженню секрету та полегшенню дихання.**



www.ulaizer.com

ЮРІЯ·ФАРМ

03038 м. Київ, вул. Амосова, 10
тел./факс: (044) 275-01-08, 275-92-42
www.uf.ua

Лорде» hyal hyper, розчин стерильний для інгаляцій і промивання порожнини носу по 4 мл в контейнерах полімерних №10 (РП МОЗ України №14425/2014)

Лорде гіпер. Склад: 1 мл розчину містить: натрію хлорид - 30,0 мг. Показання. LORDE hyper 3% показаний хворим з бронхітами, бронхіолітами, муковісцидозом, бронхоектатичною хворобою та хронічними обструктивними захворюваннями легень. Також застосовується при гострих та хронічних захворюваннях носоглотки, носової порожнини та пазух, гіпертрофії аденоїдів у дітей, цілорічного та сезонного алергічного риніту для зменшення набряку слизової, розрідження секрету та полегшення дихання. Протипоказання. LORDE hyper 3% протипоказаний при підвищеній індивідуальній чутливості до компонентів виробу Побічні реакції. В осіб з індивідуальною непереносимістю компонентів розчину можливі алергічні реакції. В поодиноких випадках можуть виникати гіперемія слизової носа, кашель або бронхоспазм. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



Реальная клиническая практика глазами врачей-педиатров

История корпорации «Юрия-Фарм» началась в 90-е годы XX века, когда было создано открытое акционерное общество с одноименным названием и начата системная работа по модернизации производства, расширению портфеля препаратов и выведению на качественно новый уровень модели управления предприятием. Уже очень скоро визитной карточкой компании стал выпуск высококачественных инфузионных растворов, в частности известного, пожалуй, каждому практикующему врачу инновационного раствора Реосорбилакт. Сегодня корпорация «Юрия-Фарм» ежедневно отправляет потребителям в Украине и за рубежом тысячи тонн жизненно необходимой продукции. Так, в настоящее время компания покрывает 60% потребностей лечебно-профилактических учреждений нашей страны в госпитальных растворах. Эта цифра говорит сама за себя. Помимо расширения портфеля препаратов, который включает широкий спектр инфузионных растворов, современных антибактериальных, противогрибковых и противотуберкулезных препаратов, бронходилататоров, ингаляционные кортикостероиды, антисептики, ирригационные растворы, препараты для мульти-modalной анестезии и др., корпорация выпускает и средства их доставки. Среди последних в педиатрической практике особенно востребованы небулайзеры – современные устройства для небулайзерной терапии, использование которой в амбулаторной и стационарной практике открыло новую страницу в лечении пациентов с заболеваниями органов дыхания. Корпорация «Юрия-Фарм» предлагает потребителям готовые комплексные решения, поскольку кроме самих небулайзеров и комплектов к ним она производит целый ряд препаратов в однодозовых контейнерах, специально предназначенных для небулайзации: Небутамол, Небуфлюзон, Декасан, Ингамист. Совсем недавно эту линейку пополнила интересная новинка – в распоряжении врачей и пациентов появились препараты Лорде гипер 3% (раствор натрия хлорида) и Лорде гяль гипер (комбинация гипертонического раствора натрия хлорида и гиалуроната натрия). Насколько эти новые ингаляционные растворы эффективны в комплексном лечении заболеваний респираторного тракта у детей и каковы основные преимущества их использования? Эти вопросы мы решили адресовать практикующим детским врачам, поскольку главным критерием истины, как известно, является практика. Опытные педиатры согласились поделиться с коллегами собственным клиническим опытом.



Александр Васильевич Катиллов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии детского отделения Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Винницкая областная детская клиническая больница.

— Ежедневно я консультирую амбулаторно педиатрических пациентов различных возрастных категорий: от младенцев до подростков в возрасте до 18 лет. Кроме того, занимаюсь ведением пациентов старше 2 лет, госпитализированных в детское отделение стационара. Соответственно, круг клинических проблем, с которыми мне приходится ежедневно сталкиваться в реальной практике, весьма широк, и среди них одно из ведущих мест закономерно занимает патология органов дыхания. О существовании лекарственных препаратов на основе физиологического и гипертонического раствора натрия хлорида я узнал достаточно давно, когда в свое время в нашу клинику осуществлялись гуманитарные поставки аналогичных зарубежных медикаментов. Еще тогда мы с коллегами заинтересовались практическими возможностями их применения в детской пульмонологии и аллергологии, анализировали зарубежную научную литературу по данному вопросу. Сегодня в своей работе мы ориентируемся на авторитетные международные клинические руководства и протоколы, основанные на данных доказательной медицины. В этих документах по лечению заболеваний респираторного тракта (в частности, бронхитов и бронхиолитов, бронхиальной астмы) рекомендовано применение препаратов на основе растворов натрия хлорида различной концентрации с целью увлажнения слизистых оболочек дыхательных путей, а также разжижения и облегчения выведения мокроты. Поэтому, когда на фармацевтическом рынке Украины появились препараты Лорде гяль изо, Лорде гипер 3% и Лорде гяль гипер производства корпорации «Юрия-Фарм», мы с коллегами практически сразу начали использовать их в своей практике. Следует отметить, что сегодня эти отечественные препараты пока остаются единственными ингаляционными растворами натрия хлорида, которые представлены на территории нашей страны и официально разрешены к применению с помощью небулайзеров. Препараты Лорде гипер 3% мы широко применяем в комплексном лечении бронхита у детей. Лорде гяль гипер, содержащий гипертонический раствор натрия хлорида в комбинации с гиалуронатом натрия, в нашей практике оказался высокоэффективен в качестве муколитика и экспекторанта у пациентов с такими серьезными заболеваниями, как муковисцидоз, острый бронхиолит и тяжелые приступы бронхиальной астмы. Как известно, во всех этих ситуациях выведение мокроты из бронхов крайне затруднено. Кроме того, в ряде случаев мы используем этот препарат и у детей с врожденными пороками развития легких. Если при бронхиальной астме продолжительность применения Лорде гяль гипер обычно не превышает 2-3 дней, то при бронхиолите она составляет около 10 дней. Пациенты с хроническими заболеваниями легких, врожденными аномалиями развития легких и муковисцидозом получают небулайзерную муколитическую терапию достаточно долго, порой на протяжении нескольких месяцев. Препараты Лорде гипер 3% и Лорде гяль гипер обладают высокой клинической эффективностью в качестве муколитиков и увлажняющих средств, а их применение через небулайзеры

хорошо переносится пациентами. В целом появление такой современной технологии лечения, как небулайзерная терапия, стало значительным прорывом в детской пульмонологии, а появление специально предназначенных для небулайзации ингаляционных растворов и доступных для использования в домашних условиях портативных небулайзеров существенно облегчило ее широкое внедрение в практику. И если раньше родители наших маленьких пациентов порой скептически относились к предлагаемым схемам лечения, то, оценив быстрый и выраженный эффект небулайзерной терапии ингаляционными растворами (в том числе препаратами Лорде гипер 3% и Лорде гяль гипер), сегодня они высказывают свое удовлетворение результатами терапии.

В заключение хочу отметить, что сегодня в зарубежной научной литературе, а также на веб-сайтах ведущих профильных европейских и американских научных сообществ представлен большой массив доказательных данных по методам лечения заболеваний органов дыхания у детей, и, по моему мнению, практикующим врачам важно иметь к ним доступ и самостоятельно анализировать появляющуюся новую информацию. Со своей стороны, медицинские представители корпорации «Юрия-Фарм» также доносят до нас актуальные научные сведения, касающиеся тех или иных аспектов назначения выпускаемых предприятием лекарственных средств. Кроме того, я и мои коллеги регулярно принимаем участие в научно-практических конференциях по педиатрии, детской пульмонологии и аллергологии, во время которых активно обсуждаем все возникающие вопросы с авторитетными отечественными экспертами в этих областях.



Валентин Иванович Дячук, врач-педиатр, Киевская городская детская больница № 8.

— Я работаю в стационарном отделении младшего детства городской детской больницы № 8, которая находится в Шевченковском районе г. Киева. В наше отделение госпитализируют детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, и, конечно же, очень многие из них поступают на лечение по поводу заболеваний органов дыхания. О препаратах Лорде гипер 3% и Лорде гяль гипер я узнал около полутора лет назад и, тщательно изучив о них всю доступную информацию, начал применять в своей практике. Аргументами в пользу назначения детям Лорде гипер 3% и Лорде гяль гипер для меня, в первую очередь, стали возможности их применения с помощью небулайзеров на этапе стационарного лечения, которое обеспечивает сокращение сроков пребывания маленького пациента в больнице, а также возможность при необходимости продолжить терапию уже в амбулаторных условиях. Конечно же, очень важной, приоритетной характеристикой данных препаратов представлялась их безопасность и отсутствие риска развития аллергических реакций, поскольку многие поступающие к нам дети с патологией органов дыхания имеют отягощенный аллергологический анамнез. В настоящее время препараты Лорде гипер 3% и Лорде гяль гипер активно используются в нашем отделении в качестве муколитиков при проведении небулайзерной терапии у детей с кашлем, который сопровождается трудным отделением мокроты. В среднем длительность курса такого лечения составляет 7-10 дней.

Исходя из накопленного мной на сегодня клинического опыта, я могу оценить эффективность их применения в комплексной терапии заболеваний органов дыхания у детей как достаточно высокую. С этим мнением согласны многие мои коллеги, а также родители моих маленьких пациентов, от которых мы слышим слова благодарности за результативное лечение и, соответственно, за возможность раньше выписать ребенка домой.



Ірина Володимирівна Баранова, кандидат медичних наук, доцент кафедри медичної реабілітації та медико-соціальної допомоги Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, лікар вищої категорії, завідувач відділення фізіотерапії Вінницької міської клінічної лікарні № 2.

— Оскільки я працюю в галузі реабілітології, вікові категорії моїх пацієнтів різні. Однак з настанням осені, коли знижується температура повітря та починає дощити, серед них переважають саме діти. Залежно від ступеня тяжкості наявного патологічного процесу маленькі пацієнти можуть лікуватися в різних умовах – як в амбулаторних, так і в стаціонарних. Про препарати Лорде гіпер 3% та Лорде гяль гіпер я, як, мабуть, і багато моїх колег, вперше дізналася від медичного представника фармацевтичної компанії «Юрія-Фарм». Саме завдяки професійному підходу та наполегливості представника з'явилося бажання якомога швидше випробувати ефективність цих препаратів на практиці. Щодо аргументів, які переконали мене почати застосовувати препарати Лорде гіпер 3% та Лорде гяль гіпер, то, по-перше, ними стали природність їх якісного складу та можливість використання шляхом безпосередньої доставки лікарського засобу у вогнище патології (інгаляційний шлях введення). По-друге, це відсутність вікових обмежень і можливість застосовувати ці препарати при наявності у пацієнта коморбідної патології без зайвого медикаментозного навантаження. Позитивну роль також відіграє економічна доступність і зручне дозування препаратів Лорде гіпер 3% та Лорде гяль гіпер. Як відомо, гіпертонічний сольовий розчин здатний пригнічувати життєдіяльність вірусів і бактерій, навіть проявляє в деяких випадках бактеріо- та вірусоліцидну дію. Крім того, гіпертонічний розчин натрію хлориду може зменшувати в'язкість мокротиння. Якщо перша властивість препаратів дуже важлива при гострих або хронічних запальних процесах дихальної системи, то друга робить Лорде гіпер 3% та Лорде гяль гіпер важливими препаратами в лікуванні таких хронічних захворювань зі складним патогенетичним механізмом, як бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень і муковисцидоз. Середня тривалість курсу лікування препаратами Лорде гіпер 3% та Лорде гяль гіпер у нашому відділенні зазвичай становить 8-10 процедур. Але залежно від тяжкості патологічного процесу курс лікування може бути подовжений до 12-14 процедур. Ефективність препаратів Лорде гіпер 3% та Лорде гяль гіпер, безпечність їх застосування у дітей починаючи з раннього віку дають можливість скоротити терміни лікування та широко використовувати їх у клінічній практиці. Особливість поєднання у складі препарату Лорде гяль гіпер гіпертонічного сольового розчину з 0,01% розчином гіалуронату натрію дає можливість майже природним шляхом відновити стан слизової оболонки бронхіального дерева, зволожити її, полегшити дихання та запобігти виникненню такої можливої побічної дії препарату, як подразнення. Слід додати, що муколітичний ефект і полегшення дихання можуть відзначатися вже після перших процедур небулайзерної терапії із застосуванням препарату Лорде гяль гіпер. Небулайзери для домашнього користування сьогодні купують усе більше родин, і деякі маленькі пацієнти починають отримувати лікування препаратами для небулайзерної терапії вже при появі перших ознак респираторного захворювання, адже в душах багатьох мам і бабусь живе «досвідчений професор медицини». Оскільки препарати Лорде гіпер 3% та Лорде гяль гіпер мають статус безрецептурних і характеризуються високим профілем безпеки, ця практика може мати сенс. У неускладнених випадках візит до лікаря дозволяє скорегувати схеми комплексного лікування та визначити його тривалість. Представники «Юрія-Фарм» не оминають лікарів увагою та співпрацюють з нами у напрямку подальшого вдосконалення сучасних методів лікування. Що ж стосується фармацевтичної розробки цієї компанії інноваційних лікарських засобів, то, на мою думку, перспективним було б створення інгаляційного препарату, здатного вплинути на такі важливі ланки патогенезу хронічної бронхолегеневої патології, як оксидативний стрес і фіброгенез.

Підготували **Елена Терещенко** і **Марина Титомір**



І.С.Т. Perez, А.Г. Корена, А.К.З. Вергара

Міокардит, асоційований з інфекцією вірусом грипу, в педіатричній практиці: клінічний випадок і огляд літератури

Гострий міокардит – нечастий прояв багатьох вірусних інфекцій, що має широкий спектр симптомів і клінічних проявів. При грипі частота ураження міокарда становить від 0 до 11% (фактично кожна 10-а дитина) залежно від застосованих діагностичних критеріїв. Іншими етіологічними чинниками вірусного міокардиту є ентеровіруси (найчастіше – вірус Коксаки В), аденовіруси, парвовіруси, віруси гепатиту С, імунodefіциту людини та ін. Міокардит – запалення серцевого м'язу, що характеризується некрозом кардіоміоцитів та асоційованим запальним інфільтратом. Провідними патогенетичними механізмами вважають імунну реакцію макроорганізму і цитоліз унаслідок безпосередньої дії вірусів.

Більшість випадків мають безсимптомний перебіг і вчасно не діагностуються. Фульмінантний вірусний міокардит розпочинається гостро з раптовим виникненням серцевих симптомів на тлі неспецифічних грипозоподібних симптомів зі швидким зниженням гемодинаміки та потенційно фатальними серцевими ускладненнями. У дітей фульмінантний міокардит становить 30-40% випадків міокардиту і супроводжується 30-40% летальністю.

Клінічний випадок

Хлопчик, віком 3 місяці і 5 днів, обстежений у неспеціалізованому медичному закладі з приводу рідких випорожнень без домішок слизу або крові протягом останніх 3 днів. Йому призначили амбулаторне лікування оральним регідратативним розчином і антибіотиком, проте стан дитини погіршувався, виникла дихальна недостатність. Дитину у невідкладному порядку було госпіталізовано в спеціалізовану клініку для немовлят.

На момент госпіталізації загальний стан пацієнта був тяжким: відзначалися дегідратація, дихальна недостатність, частота серцевих скорочень (ЧСС) становила 150/хв, частота дихання (ЧД) – 30/хв, артеріальний тиск (АТ) – 60/40 мм рт. ст., температура тіла (ТТ) 36,0 °С, насиченість артеріальної крові киснем (SaO₂) 80%, маса тіла – 5,5 кг, ріст – 70 см, оцінка

за шкалою коми Глазго – 10 балів з 15. Дані фізикального огляду: дитина малоактивна, слизові оболонки сухі, послаблений судинний тон у лівій половині грудної клітки, непостійні хрипи (під час аускультатії був епізод апное), гепатомегалія (печінка виступає на 4 см з-під краю ребрової дуги), пульс слабкий, час наповнення капілярів на кінцівках – 4 с.

Проведена оротрахеальна інтубація, призначена внутрішньовенна інфузійна терапія для заміщення об'єму рідини. Спостерігалось дві зупинки серця, які потребували масажу серця й інотропної підтримки. Через припущення сепсису гастроінтестинального походження та наявні дихальні симптоми було прийнято рішення розпочати лікування антибіотиком широкого спектра (цефтріаксоном), дитину перевели у відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Вітальні показники на цей

час були такими: ЧСС 161/хв, ЧД 25/хв, АТ 75/47 мм рт. ст., ТТ 36,0 °С, маса тіла – 5,5 кг, оцінка за шкалою коми Глазго – 7 балів. Кінцівки були холодними, хрипи вислуховувалися вже в обох легенях. Після ще одного болюсного введення кристалоїдних розчинів і коригування інотропної підтримки (адреналін + мілринон) перфузія покращилася. Через анемію було виконано переливання еритроцитарної маси. Підвищений час коагуляції коригували введенням плазми крові та вітаміну К. Позитивний аналіз на антиген вірусу грипу В став підставою для призначення озельтамівіру.

Рентгенографія грудної клітки показала збільшення розмірів серця (рис. 1), тож була проведена кольорова доплерівська ехокардіографія, яка надала такі дані: лівошлуночкова дилатаційна кардіоміопатія з фракцією викиду 23%, відсутність

вроджених дефектів, помірна мітральна недостатність внаслідок дилатації кільця клапана, непрямі ознаки легеневої гіпертензії (51 мм рт. ст.).

На 6-й день перебування пацієнта у ВІТ кардіоміопатія зберігалася (фракція викиду 23%), на кардіомоніторі спостерігалися широкі комплекси *QRS* (наявність D-хвилі під питанням), пароксизми надшлуночкової тахікардії тривалістю декілька секунд (коригувались введенням аміодарону у дозі 5 мг/кг за 1 хв) і шлуночкові екстрасистолі (рис. 2).

У наступні дні пацієнт продовжував перебувати в критичному стані. Дистальна перфузія зберігалася. В аналізі крові виявлено гіпокальціємію, яку коригували до нормалізації. Спостерігалася тенденція до дихального алкалозу, продовжували введення мілринону в дозі 0,5 мкг/кг за 1 хв. Контрольна ехокардіографія показала збільшення фракції викиду до 36%, дилатацію порожнин лівих відділів серця, значне зменшення загальної скоротливості. Легеневий тиск становив 25 мм рт. ст. Через дилатаційну кардіоміопатію пацієнту призначили карведилол, який згодом замінили на дигоксин (стартова доза 30 мг/мг у перші 24 год і потім 10 мг/кг на добу) й еналаприл.

Після виписування з ВІТ дитина перебувала під пильним спостереженням, будь-яких ускладнень не відзначено.

КАРДОНАТ ПРОТИАСТЕНІЧНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ
ОСЛАБЛЕНИХ І ЧАСТОХВОРЮЧИХ² ДІТЕЙ
З 1-ИХ ДНІВ¹ ТЕРАПІЇ СЕРЦЕ ЗАХИЩАЄ,
ОДУЖАТИ ДОПОМАГАЄ!

З 1-ИХ ДНІВ¹
КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ
ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ:

- ✓ попереджає кардіоускладнення
- ✓ пришвидшує одужання, скорочує витрати на лікування¹
- ✓ виражена протиастенічна дія³



Інструкція для медичного застосування препарату Кардонат. Р.п. МОЗ України. UA/6386/01/01 від 27.04.17
Інформаційний лист про нововведення в системі опору здоров'я МОЗ України № 332-2016.
¹Ослаблені діти, які часто хворіють, у період інфекційних захворювань, тобто в період реконвалесценції.
Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардонат.
Показання до застосування: метаболічні кардіоміопатії, астеничний синдром, вегето-судинна дистонія, після перенесених соматичних та інфекційних захворювань.
Побічні ефекти: алергічні реакції, диспептичні явища, прискорене серцевиття, коливання артеріального тиску.
Інформація представлена у скороченому вигляді, повну інформацію про лікарський засіб містить інструкція для медичного застосування лікарського засобу «Кардонат». Категорія відпуску: без рецепта.
Виробник: Спільне українсько-іспанське підприємство «Стерео Україна», Україна, 21027, м. Вінниця, вул. 600-річчя, 25. Офіційний сайт: www.stereo.com.ua © 2017 ТОВ «СТЕРЕО УКРАЇНА». Всі права захищені.



Рис. 1. А: збільшені контури серця, ознаки легеневої гіпертензії. Б: значне зменшення правих відділів серця відносно лівих відділів

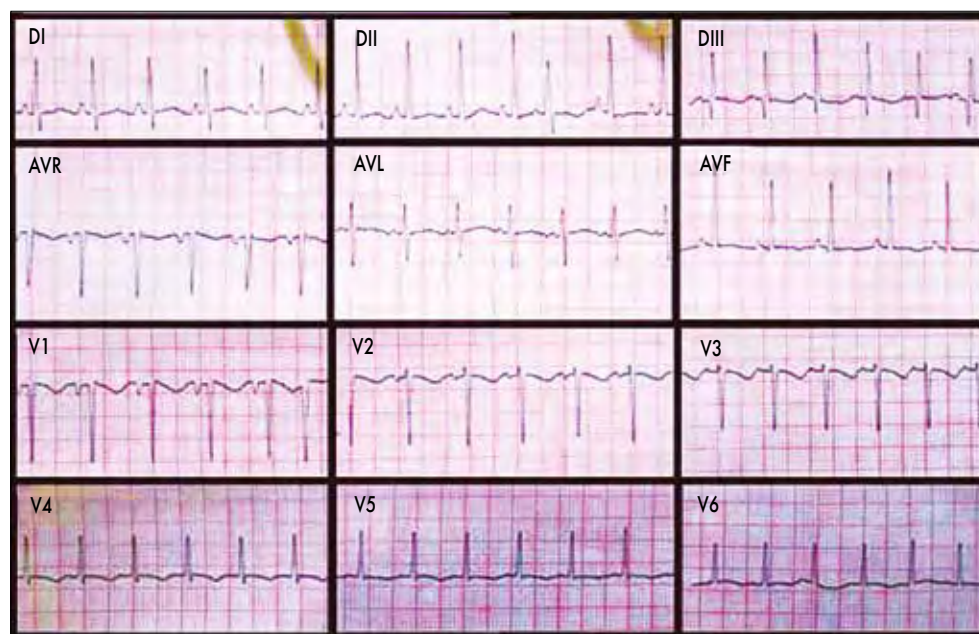


Рис. 2. Шлуночкові екстрасистолі на електрокардіограмі

Обговорення

Представлений клінічний випадок гострого міокардиту, асоційованого з інфекцією вірусом грипу В, свідчить про роль цього вірусу як етіологічного чинника.

Відомо, що кардіотропні віруси, зокрема вірус грипу, Коксаки В, еховірус, аденовіруси 2 і 5-го типів, мають спільні рецептори на кардіоміоцитах (coxsackie-adenovirus receptor; CAR). Дослідження показали, що експресія CAR є вищою у перші роки життя і в дорослому віці поступово знижується. Це може пояснювати більшу схильність дітей молодшого віку до вірусного міокардиту. Безпосереднє пошкодження міокарда опосередковується вірусною протеазою 2A, яка руйнує дистрофін (білок, що зв'язує актин). Крім того, протеази 2A і 3A можуть викликати апоптоз кардіоміоцитів.

Прогноз вірусного міокардиту значною мірою визначається взаємозв'язком між вродженим і набутих протівірусним імунітетом. Ефектори вроджених імунних відповідей, зокрема фактор некрозу пухлини, оксид азоту, активація комплементу і Toll-подібні рецептори (які розпізнають молекулярні патерни, асоційовані з патогенними мікроорганізмами), можуть брати участь у пошкодженні міокарда. Запальний інфільтрат з великою кількістю мононуклеарів при вірусному міокардиті свідчить про активне залучення клітинного імунітету. У дослідженнях на тваринах встановлено, що вивільнення Т-хелперами певних прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-17 Т-хелперами 17-го типу, підвищує тяжкість експериментального міокардиту.

Діагноз захворювання встановлюють на підставі клінічних і лабораторних даних, зокрема електрокардіограми, візуалізації (ехокардіографія, скінтиграфія міокарда, магнітно-резонансна томографія), а також ендоміокардіальної біопсії з гістологічним дослідженням.

Ехокардіографія є важливим інструментом для діагностики дисфункції міокарда, дозволяє виключити інші причини серцевої недостатності, зокрема вроджені вади серця, хвороби клапанів і перикарда, та допомагає виявити фульмінантний перебіг захворювання. Класичними ехокардіографічними ознаками є гіпокінезія з перикардальним випотом різного ступеня, дилатація порожнини серця й атріо-вентрикулярна регургітація.

У представленому клінічному випадку відзначались лівошлуночкова дилатаційна кардіоміопатія з фракцією викиду 23%, відсутність вроджених вад, помірна мітральна недостатність через дилатацію кільця клапана та непрямі ознаки легеневої гіпертензії.

Стосовно лікування гострого вірусного міокардиту в педіатричній практиці, є повідомлення про деяке покращення функції лівого шлуночка та підвищення виживаності при застосуванні високих доз імуноглобуліну внутрішньовенно, проте консенсусу в цьому питанні немає.

У представленому клінічному випадку пацієнт не отримував імуносупресивних засобів та імуноглобуліну, натомість використовували інтенсивну гемодинамічну підтримку і механічну вентиляцію. Гемодинамічна підтримка базується на застосуванні інотропних препаратів, можливо в комбінації з вазопресорними засобами.

Артеріальний вазоконстриктор нор-адреналін чинить позитивний ефект у разі гіпотензії, проте він підвищує споживання кисню міокардом без збільшення серцевого викиду. Дія адреналіну є подібною, проте супроводжується інотропним ефектом, особливо при застосуванні в низьких дозах. При розвитку легеневої гіпертензії діуретики можна вводити внутрішньовенно. В описаному клінічному випадку діагноз дисфункції міокарда без гіпотензії був підставою для вибору мілринону як стартового вазоактивного препарату.

Летальність при фульмінантному міокардиті є високою навіть за інтенсивного лікування. За даними літератури, у випадках фульмінантного міокардиту, асоційованого з інфекцією вірусом грипу, цей показник становить 39%. Проте віддалений прогноз у пацієнтів, які одужали, є сприятливим, серцева функція зазвичай добре відновлюється, що підкреслює важливість адекватної гемодинамічної підтримки в гострій фазі захворювання.

Висновки

Вірус грипу й інші віруси є потенційними етіологічними чинниками міокардиту. Випадки фульмінантного перебігу потребують негайного виявлення ознак і симптомів дисфункції міокарда та призначення відповідного лікування.

Застосування імуносупресивних або протівірусних препаратів при фульмінантному міокардиті вірусної етіології є суперечливим, тож основу терапії має становити гемодинамічна і дихальна підтримка. Перспективною є екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Список літератури знаходиться в редакції.

Perez I.S.T., Corena A.G., Vergara A.C.Z.
Myocarditis Associated with Influenza Virus B
in Pediatric: A Case Report and Literature Review.
J Pediatr Care. 2017; 3:1.

Переклад з англ. **Олексій Терещенко**



До уваги практикуючих педіатрів

З метою запобігання розвитку серцевих ускладнень, а також усунення астеничних проявів і скорочення періоду захворювання рекомендовано застосовувати спеціальний комплекс Кардонат з 1-х днів терапії інфекційних захворювань.

Кардонат містить унікальну комбінацію: карнітину хлориду – 100 мг, лізину гідрохлориду – 50 мг, кобамаміду (дибенкосиду, коферменту вітаміну B₁₂) – 1 мг, кокарбоксілази (хлориду) (коферменту вітаміну B₁) – 50 мг, піридоксаль-5-фосфату (коферменту вітаміну B₆) – 50 мг.

Препарат чинить виражену кардіопротекторну дію з 1-х днів комплексної терапії інфекційних захворювань, а також сприяє:

- ✓ регресії симптомів астенії – від 82 до 100% випадків;
- ✓ усуненню головного болю, запаморочення – від 82 до 90%;
- ✓ зникненню кардіалгій, міалгій, артралгій – у 100% випадків;
- ✓ покращенню апетиту – у 73% випадків.

Кардонат доцільно застосовувати для корекції астеничного синдрому при інфекційних захворюваннях у дітей з перших днів терапії, усунення симптомів астеничного синдрому, скорочення термінів перебування хворого в стаціонарі, зменшення витрати на лікування. Препарат добре переноситься і є зручним у застосуванні.

За матеріалами: Можливість корекції астеничного синдрому при інфекційних хворобах у дітей: Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 332-2016 / Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). – К., 2016. – [Випуск 16 з проблеми «Педіатрія»].

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

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

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 330 грн
- на 6 місяців – 660 грн
- на 12 місяців – 1320 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **49291**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 350 грн

АЛЕРГІЯ?

L-цет® сироп

коли ми приймаємо, про алергію швидко забуваємо!



Р.П. МОЗ України № UA/8612/02/01.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. **Склад.** Діюча речовина: levocetirizine dihydrochloride; 5 мл сиропу містять левоцетиризину дигідрохлориду 2,5 мг. **Лікарська форма.** Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. **Показання до застосування.** Симптоматичне лікування алергічних ринітів, у тому числі цілорічних алергічних ринітів; хронічна ідіопатична кропив'янка. **Протипоказання.** Гіперчутливість до левоцетиризину, цетиризину або його первинної сполуки – гідразину. **Побічні ефекти.** З боку нервової системи: головний біль, сонливість, стомлюваність, слабкість. З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття. З боку органів зору: порушення зору. З боку гепатобіліарної системи: гепатит. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**


Kusum

Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм», м. Суми
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

Патогенетичне значення блокаторів H1-рецепторів при поширених захворюваннях у дітей

За матеріалами Сідельниковських читань 2017 року

Під час XIX Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії» (20-22 вересня 2017 р., м. Полтава) з доповіддю «Патогенетичне значення блокаторів H1-рецепторів при поширених захворюваннях у дітей» виступив професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Сергій Петрович Кривопустов.



С.П. Кривопустов

— Проблема алергічних захворювань у дітей — надзвичайно актуальна через її велику медико-соціальну значущість. Згідно з оцінками Всесвітньої організації алергії (WAO), поширеність алергії становить 10-40% (R. Pawankar et al., 2013). Європейська академія алергії та клінічної імунології (EAACI, 2016) прогнозує, що до 2025 р. хронічні алергічні захворювання матиме половина населення Європейського Союзу.

Так, на алергічний риніт, як зазначено у White Book on Allergy, страждають до 30% дорослих та до 40% дітей (R. Pawankar et al., 2013). У нашій країні, ймовірно, має місце його гіподіагностика. Так, поширеність алергічного риніту в Україні — 5,09 на 1000 дітей, захворюваність — 2,18 на 1000 дітей (Т.Р. Уманець, 2014).

Як відомо, основним первинним медіатором алергічних реакцій I типу є гістамін. Ендогенний гістамін утворюється шляхом декарбоксілювання амінокислоти гістидину та накопичується у базофілах тканин. Що стосується екзогенного гістаміну, слід пам'ятати про продукти, багаті гістаміном, гістамінолібератори, продукти — блокатори діаміноксидази (DAO) та вплив бактерій. При вірусних інфекціях також виділяється гістамін (D.P. Skoner et al., 2001). Дія гістаміну добре відома: він, зокрема, підвищує проникність капілярів і венул, розширює дрібні і звужує великі судини, спричиняє набряк, розвиток уртикарії, появу свербіжів, скорочення гладеньких м'язів бронхів, а також назальні прояви — гіперемію, набряк і гіперсекрецію слизу.

Зауважимо, що у більшості осіб з алергічним ринітом назальні симптоми посилюються вранці. Результати дослідження A. Reinberg та співавт. (1988), які ґрунтуються на даних, отриманих за допомогою хронобіологічних методів, підтвердили великі амплітудні циркадні ритми з ранніми ранковими піками, приблизно о 6-й годині ранку, для чхання, закладеності носа та нежитю. Можливо, це пов'язано з біоритмічними змінами рівнів гістаміну та інших медіаторів запалення. Згідно з даними D. Rehn та співавт. (1987), встановлено, що найвищий рівень гістаміну в плазмі крові відмічається рано-вранці.

80 років тому Daniel Bovet (1937) відкрив першу антигістамінну сполуку. Сьогодні дія антигістамінних препаратів, а саме блокаторів H1-рецепторів, добре відома. Вони є зворотними конкурентними антагоністами H1-гістамінових рецепторів, блокують їх.

Антигістамінні препарати (блокатори H1-рецепторів) за хімічною структурою поділяють на 6 класів, а також виокремлюють 2 покоління препаратів. Препарати I покоління мають високу ліпофільність, тому проникають через гематоенцефалічний бар'єр, їх седативний ефект — загальновідомий. Перевага препаратів II покоління полягає у відсутності такого ефекту або низькій седативній дії порівняно з препаратами I покоління (S. Vupavanich et al., 2016). В окрему групу виділяють також метаболіти та стереоізомери II покоління, які часто називають препаратами III покоління, однак коректно говорити про I та II покоління антигістамінних препаратів (седативні та неседативні відповідно).

Рівень доказовості щодо ефективності використання антигістамінних препаратів при алергічному ринокон'юнктивіті та кропив'янці становить Ib A (A. Del Cuvillo et al., 2007). Антигістамінні препарати II покоління мають переваги щодо застосування у разі неанафілактичних алергічних реакцій, алергічного риніту, атопічної екземи, хронічної спонтанної кропив'янки (R. Fitzsimons et al., 2015).

Левोцетиризин — лівообертаючий ізомер цетиризину, його активний стабільний R-енантіомер, похідне піперазину. Енантіомери — це стереоізомери, які є неідентичними повними дзеркальними відображеннями один одного. Левоцетиризин має вдвічі вищу спорідненість

до H1-рецепторів порівняно з цетиризином (M. Gillard et al., 2002). У дослідженні за участю дітей віком 6-11 років показано, що він займає $94 \pm 0,4\%$ рецепторів протягом 4 год та $60 \pm 3\%$ рецепторів через 24 год порівняно з 90 та 57% відповідно у дорослих (K.J. Simons et al., 2006).

Левоцетиризину притаманні висока біодоступність, швидкий початок дії, висока спорідненість і заповнюваність рецептора H1, обмежений розподіл та мінімальний метаболізм; він має протизапальний ефект; використовується як для довготривалої терапії, так і для лікування гострих проявів алергії (G.M. Walsh, 2008).

Консенсусна група з нової генерації антигістамінних препаратів (CONGA, 2003) підкреслила важливість відсутності у цих засобів кардіотоксичності, лікарських взаємодій та впливу на центральну нервову систему (S.T. Holgate et al., 2003).

В організмі людини метаболізується приблизно 14% левоцетиризину. J. Bartra та співавт. (2006) вказують, що він не має взаємодій з іншими лікарськими речовинами, які задокументовані. Левоцетиризин не подовжує QT/QTc інтервал у здорових людей (R. Hulhoven et al., 2007). Його седативний ефект не відрізняється від такого інших препаратів II покоління (K. Snidvongs et al., 2017).

У численних працях доведено доцільність використання левоцетиризину в терапії алергічного риніту в дорослих та дітей (E. Nettis et al., 2009; Devada Singh-Franco et al., 2009 та ін.). Підтверджено довгострокову безпеку левоцетиризину в лікуванні дітей віком 12-24 міс з атопією (F.E. Simons, 2007).

Відомо про досвід застосування в педіатрії сиропу L-Цет® (5 мл сиропу містить 2,5 мг левоцетиризину дигідрохлориду). Після прийому він швидко та інтенсивно всмоктується. Препарат використовують у дітей віком від 6 міс перорально, незалежно від прийому їжі, згідно з інструкцією для медичного застосування. Прийом їжі не впливає на ступінь всмоктування левоцетиризину, але знижує його швидкість. У 50% хворих препарат починає діяти через 12 хв після прийому одноразової дози, а у 95% — через 0,5-1 год.

Показання для застосування L-Цет® сиропу — лікування алергічного риніту та кропив'янки. Протипоказання — підвищена чутливість до левоцетиризину, або до інших компонентів препарату, або до будь-яких похідних піперазину, а також тяжка форма хронічної ниркової недостатності. Дозування — згідно з інструкцією для медичного застосування L-Цет® сиропу.

Досвід клінічного використання L-Цет® сиропу (левоцетиризину) в дітей із сезонним алергічним ринітом накопичений в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України». Отримані дані підтверджують високу терапевтичну ефективність і добру переносимість цього препарату у дітей. Він істотно полегшує такі назальні симптоми, як свербіж та чхання. Його антигістамінна дія доповнюється протизапальним ефектом за рахунок зниження проникності судин, міграції еозинофілів та обмеження вивільнення медіаторів запалення. Протизапальний вплив препарату підтверджують результати цитоморфологічних досліджень (Ю.Г. Антипкін та співавт., 2013).

У дослідженні клінічної ефективності та безпеки L-Цет® сиропу (левоцетиризину) в терапії дітей віком 2-6 років із проявами харчової алергії встановлено високий профіль його безпеки, в тому числі з боку серцево-судинної системи за даними контролю інтервалу QT (Л.С. Овчаренко та співавт., 2012).

Препарат левоцетиризину L-Цет® може бути рекомендований до використання у клінічній практиці у комплексній терапії патології органів дихання на фоні алергії (Ю.В. Марушко, 2014). L-Цет® сироп (левоцетиризин)

є оптимальною опцією в терапії алергічних захворювань у дітей, а також у лікуванні різних захворювань на фоні алергії (Т.П. Борисова, 2015). До його переваг належать висока зайнятість H1-рецепторів, швидке настання ефекту і тривалість дії (А.Е. Абатуров, Т.П. Борисова, 2017).

У клінічній практиці часто трапляються випадки коморбідності — наявності у пацієнта одночасно з одним захворюванням ще й іншої хвороби. У педіатрії велику увагу приділяють збору анамнезу та з'ясуванню преморбідного фону — наявності захворювань, що передують хворобі, а може, і сприяють її розвитку. Так, у дитини може бути гостра респіраторна вірусна інфекція (наприклад, гострий вірусний назофарингіт) на тлі алергічного риніту (наприклад, цілорічного алергічного риніту). Клінічний інтерес викликає взаємозв'язок алергії та інфекції.

У пацієнтів з алергічним ринітом персистуюче запалення є мінімальним (G.W. Canonica, E. Compalati, 2009). Як відомо, молекули міжклітинної адгезії ICAM-1 — це важливі медіатори процесу запалення, вони беруть участь у забезпеченні адгезії нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів. Рівень ICAM-1 у сироватці у пацієнтів із назальною алергією значно вищий, а підвищення експресії ICAM-1 може мати значення в патогенезі назальної алергії (N. Terada et al., 1993). Вкрай важливо, що саме ICAM-1 є основним рецептором для риновірусу людини. Ген, який кодує рецептор ICAM-1, локалізується на хромосомі 19, яка також містить гени для інших пікорнавірусних рецепторів (J.M. Greve et al., 1989).

Отже, дитина з алергією має підвищений ризик розвитку риновірусної інфекції. Крім того, показано, що алергія може також спричиняти підвищення рівня експресії рецепторів вірусу грипу (P. Tantilipikorn, P. Auewarakul, 2011). Отже, існує складна взаємодія між алергією дихальних шляхів та вірусною інфекцією. З одного боку, при алергії підвищується ризик розвитку інфекції. З іншого, існують дані, які підтверджують, що вірусна респіраторна інфекція може ініціювати, підтримувати та активізувати загострення алергічних станів з боку дихальних шляхів (P. Tantilipikorn, P. Auewarakul, 2011).

У клінічній педіатрії обґрунтований інтерес викликає питання застосування у таких випадках левоцетиризину. Як відомо, він пригнічує синтез молекул міжклітинної адгезії ICAM-1, продукцію інтерлейкінів-6 та -8, може чинити сприятливий вплив на патофізіологічні зміни, пов'язані з інфікуванням риновірусом. Левоцетиризин пригнічує реплікацію риновірусу, зменшує експресію ядерного фактора каппа В (NF-κB), Toll-рецептора TLR3. Його застосування може бути корисним для лікування запалення дихальних шляхів, спричиненого риновірусною інфекцією (Y.J. Jang et al., 2008). Слід враховувати, що левоцетиризин має протизапальні, імунорегуляторні властивості без ефекту блокування H1-рецепторів (F. Mahmoud et al., 2008; G.M. Walsh, 2009).

Так, Ю.В. Марушко та Г.Г. Шеф (2013) здійснили оцінку ефективності L-Цет® сиропу (левоцетиризину) в терапії бронхіту та пневмонії у дітей віком 2-10 років з атопічним дерматитом. У деяких пацієнтів спостерігалися також алергічний риніт поза загостренням, в анамнезі — прояви харчової алергії, гострої кропив'янки. Автори вважають, що зазначений лікарський засіб слід застосовувати у комплексній терапії гострих захворювань бронхолегеневих системи у дітей з обтяженим алергічним фоном.

Таким чином, наведені дані дозволяють зробити висновок про доцільність використання сиропу L-Цет® (левоцетиризину дигідрохлориду) в терапії дітей з алергічним ринітом, кропив'янкою, а також тих дітей з інфекцією дихальних шляхів, які мають алергічний риніт.

Т.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, **Є.Ю. Марушко**, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

Принципи ультразвукового обстеження опорно-рухового апарату у дітей

Ультразвукове дослідження (УЗД) посідає провідні позиції в діагностичному арсеналі дитячих кардіоревматологів, оскільки надає можливість обстеження та динамічного спостереження стану скелетно-м'язової та серцево-судинної систем. У деяких випадках УЗД – це основний метод діагностики патології (синовіту, ентозиту, міозиту, легаментиту, бурситу, перикардиту, ендокардиту та ін.).

Метод УЗД ґрунтується на побудові зображення досліджуваних структур на основі обробки відбитих від них ультразвукових (УЗ) променів. Зараз у сонографії використовують 4 режими – М- і В-режими, режим тканинної гармоніки та 3D-зображення. М-режим – одновимірне зображення, зміни якого розгортаються на часовій шкалі. В-режим – двовимірне зображення структур під датчиком, що відображається в реальному часі. Режим тканинної гармоніки нагадує В-режим та використовується для покращення контрастності зображення тканин, проте має певні обмеження щодо використання паралельно із кольоровим картуванням. 3D-режим дозволяє отримати тривимірне зображення структур під датчиком та спостерігати його зміни в реальному часі. У разі проведення УЗД опорно-рухового апарату переважно використовують М-режим.

Додатково до вказаних режимів сонографії були розроблені методи на основі ефекту Доплера для кількісної та напівкількісної оцінки рухомих структур. Принцип доплерографії (ДГ) полягає у збільшенні частоти хвилі, що відбивається від об'єкта, який рухається до приймача, та у зменшенні частоти відбитої хвилі, якщо об'єкт віддаляється. Визначаючи кількісні зміни частоти відбитого УЗ-променя, можна вирахувати напрям та швидкість руху досліджуваного об'єкта. Існує кілька режимів ДГ: постійнохвильовий доплерівський режим (CW) та імпульсний доплерівський режим (PW) – це графічні зображення сумарного профілю швидкостей вздовж усього променя та профілю швидкостей із вказаної глибини УЗ-променя відповідно. Ці режими застосовують для визначення кількісних показників кровотоку при доплерехокардіографії та ДГ судин. Режим швидкісного кольорового доплерівського кодування ґрунтується на загальних доплерографічних принципах, але при його використанні на сірій шкалі зображення В-режиму рухомі точки стандартно зафарбовуються у червоний колір, якщо вони рухаються у напрямку до датчика, та у синій, якщо вони віддаляються від нього. При цьому інтенсивність та яскравість кольору – прямо пропорційні до величини швидкостей об'єктів, що дозволяє добре візуалізувати внутрішньосерцеві потоки крові та кровотік у магістральних та середніх за діаметром судинах, вказуючи їх напрям. У режимі енергетичного кольорового доплерівського кодування (ЕКДК) реєструють не кількісні характеристики швидкостей, а інтенсивність сигналів зі зміненою через ефект Доплера частотою. Завдяки ЕКДК не можна отримати дані щодо напрямку руху крові та його швидкісних характеристик, але цей метод – більш чутливий щодо встановлення низьких швидкостей, наприклад, кровотоку в дрібних судинах. Оскільки в місцях запалення м'яких тканин опорно-рухового апарату (ентезити, теносиновіти, проліферація синовіальної оболонки тощо) посилюється кровотік та знижується інтенсивність васкуляризації, ЕКДК є стандартом візуалізації цих змін, які прямо корелюють з активністю запального процесу, та використовуються для моніторингу результатів лікування.

Оскільки в сонографії та ДГ досліджувані об'єкти розташовуються по-різному, були розроблені різні за функціонуванням УЗ-датчики (конвексний, лінійний, секторальний та векторний; модифіковані – вагінальний, чрезнабdomінальний тощо). При УЗД опорно-рухового апарату більшість досліджуваних структур розташовані близько до поверхні та здебільшого – паралельно до шкіри. Саме тому для обстеження цих ділянок, як правило, використовують лінійні датчики з частотою 7,5-20 МГц, які дають змогу добре візуалізувати паралельні до шкіри поверхневі структури, та проводять ЕКДК для виявлення посилення кровотоку в місцях запалення.

УЗД не замінює інші методи обстеження пацієнтів із ураженням опорного-рухового апарату, але має переваги порівняно з іншими методами. Так, рентгенографія дозволяє добре відобразити кісткові структури, об'єм їх візуалізації може бути досить великим, але зображення є статичним, кількість проекцій обмеженою, м'які тканини практично не візуалізуються, окрім того, рентгенівське опромінення є шкідливим, тому частота проведення дослідження суворо обмежена. Комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ) візуалізують всі структури пошарово, при цьому перший метод особливо важливий

для візуалізації кісткової тканини, а другий – м'яких тканин, рідин, набряку. МРТ визнано золотим стандартом діагностики випоту в суглобі, синовіту і патології суглобового хряща. Проте це дослідження не є загальнодоступним, підготовка та проведення потребують значних витрат коштів та часу, діти раннього віку потребують премедикації, зрізи проводяться в заданих проекціях (тривимірна реконструкція, що дозволяє візуалізувати структури під будь-яким кутом, – технологія, яку нечасто використовують), зображення є статичним, навантажувальні тести провести неможливо, для їх інтерпретації потрібен відповідний спеціаліст. Окрім того, КТ супроводжується променевим навантаженням, оскільки є рентгенівським методом, тому показання для його проведення у дітей дуже обмежені.

УЗД опорно-рухового апарату дозволяє провести детальну візуалізацію досяжних для УЗ-променів структур кістково-м'язової системи (доведено, що у разі дослідження архітектоніки поверхнево розташованих сухожилків та зв'язок цей метод дозволяє отримати більш точні дані навіть порівняно з МРТ), а також оцінку ступеня васкуляризації патологічного локусу. При цьому дослідник може в реальному часі пересувати датчик, змінюючи кут візуалізації, для покращення якості зображення, проводити різні навантажувальні тести для більш достовірної діагностики патології (виявлення прихованого синовіту, надриків та розривів волокнистих структур тощо).

Сьогодні метод УЗД є широко застосовуваним, високоінформативним і швидким у використанні (дозволяє за короткий проміжок часу дослідити велику кількість суглобів), що має важливе значення для обстеження дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА). Так, Wakefield та співавт. (2004) та Haslam та співавт. (2010) показали, що серед дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) та дітей з ЮРА при скринінговому УЗ-обстеженні у третини хворих виявляють УЗ-ознаки синовіту в суглобах, які клінічно інтактні. Здебільшого це були дрібні суглоби кистей. Деяким пацієнтам було встановлено інший діагноз – поліартрит. Внаслідок цього змінилася тактика лікування ЮРА. Ці дослідження показали, що УЗД опорно-рухового апарату є цінним доповненням до методів клінічного обстеження пацієнтів з артритом.

При проведенні УЗД опорно-рухового апарату оператором не обов'язково має бути лікар УЗ діагностики. За кордоном загальнопоширеною є практика, коли УЗД опорно-рухового апарату ревматологічним хворим проводить ревматолог, який отримав спеціалізацію з УЗД. Деякі зарубіжні спеціалісти навіть висловлюють таку думку: «УЗД опорно-рухового апарату – це стетоскоп у руках ревматолога». Крім того, за умов дотримання регламенту проведення УЗД відсутні достовірні дані щодо шкідливого впливу УЗ-випромінювання на організм пацієнта, що дає можливість часто проводити обстеження з метою моніторингу результатів лікування.

Проте, незважаючи на вказані переваги, УЗД опорно-рухового апарату має низку обмежень, з яких основними є такі:

- кісткові утвори є непроникними для УЗ-променів, а отже, структури, що знаходяться за кістками (наприклад, хрестоподібні зв'язки в коліні, частина суглобового хряща, внутрішньосуглобовий простір тощо), та внутрішню структуру самих кісток неможливо оцінити за допомогою УЗД;
- товщина підшкірної клітковини – це фактор, що безпосередньо впливає на якість візуалізації (так, у людей із високим індексом маси тіла якість зображення може бути незадовільною);
- довжина датчика по довгій вісі обмежує максимально можливий об'єм візуалізації. Цю проблему частково вирішено в сучасних УЗ-апаратах за допомогою впровадження методу панорамної реконструкції, який передбачає проведення повздовжньої сумації отриманих зображень в одне при поступовому пересуванні датчика по поверхні шкіри в напрямку його довгої вісі.

Врахувавши всі наведені вище переваги та недоліки цього методу, Капе та співавт. (2004) в узагальнюючому огляді запропонували перелік показань для проведення УЗД опорно-рухового апарату в ревматології (табл. 1).



Т.В. Марушко

Раніше слабким місцем УЗД опорно-рухового апарату була суб'єктивна інтерпретація оператором отриманого зображення. Метод вимагав стандартизації. Сьогодні як у дорослій, так і в дитячій ревматології активно накопичуються наукові дані щодо формалізованих критеріїв патології. Так, у 2004 р. створено групу спеціалістів з УЗ діагностики EULAR/OMERACT ultrasound group для узагальнення доказової бази УЗД опорно-рухового апарату. Ця група опублікувала визначення основних ультразвукографічних понять у ревматології, які подано нижче.

Синовіальний випіт – патологічний гіпоехогенний або анехогенний вміст (відносно підшкірної жирової клітковини, але інколи ізо- або навіть гіперехогенний) у порожнині суглоба, який зміщується та стискається датчиком та в якому не виявляються доплерівські сигнали при ЕКДК.

Гіпертрофія синовіальної оболонки – патологічна гіпоехогенна (відносно підшкірної жирової клітковини, але інколи ізо- або навіть гіперехогенна) тканина, яка розташована у порожнині суглоба, не зміщується та практично не стискається при компресії датчиком та в якій можуть виявлятися доплерівські сигнали при ЕКДК.

Кісткові ерозії при РА – уривчастість контуру внутрішньосуглобової частини кісток, що візуалізується у двох перпендикулярних площинах сканування.

Теносиновіт – гіпо-/анехогенне потовщення тканини всередині сухожильної піхви з випотом або без нього, що візуалізується у двох перпендикулярних площинах сканування, в якій може виявлятися доплерівський сигнал при ЕКДК.

Ентезопатія/ентезит – патологічно гіпоехогенна (через втрату нормальної волокнистої архітектури) структура та/або потовщення сухожилка/зв'язки в місці їх проникнення в кістку (ентезис) (у деяких випадках можуть містити гіперехогенні включення, які є кальцифікатами), що візуалізуються у двох перпендикулярних площинах сканування, в цьому локусі можуть виявлятися доплерівські сигнали та/або кісткові зміни в ділянці ентезису (ентезофіті, ерозії, нерівності кісткового контуру).

В Україні щодо синовіту переважно вживають таку термінологію: за наявності ізолюваного суглобового випоту синовіт визначається як ексудативний, у разі його поєднання з гіпертрофією синовіальної оболонки – ексудативно-проліферативний. Окрім того, ЮРА часто зумовлює деструктивні та дегенеративні зміни у суглобах, особливо при поліартикулярному варіанті хвороби. Якщо виявлено поєднання кількох ознак, таких як порушення цілісності чи зниження висоти суглобового хряща, ознаки дегенерації суглобових структур (наприклад, менісків у колінному суглобі чи склерозу тіла Гофа), УЗ-ознаки звуження суглобової щілини (виявляється шляхом порівняння з контрлатеральною стороною при асиметричному артриті), кісткових ерозій чи нерівності кортикального шару, в заключенні можна констатувати наявність УЗ-ознак вторинного остеоартрозу.

Критерії EULAR/OMERACT ultrasound group для градації синовіту в дорослих наведено в таблиці 2.

Загалом за умови використання сучасних УЗ-сканерів із чутливим ЕКДК доплерівська оцінка ступеня посилення кровотоку в синовії – це чутливий метод визначення активності синовіту. Як зазначають більшість авторів, на основі комплексної оцінки синовії за «сірою шкалою» УЗД та ЕКДК визначають стадію перебігу запалення в синовії при ЮРА (табл. 3).

Дані щодо анатомії суглобів та опис методики проведення УЗД опорно-рухового апарату не буде подано у цій статті. У таблиці 4 представлено стандартні УЗ-доступи, рекомендовані робочою групою EULAR з питань УЗД опорно-рухового апарату.

Подані вище визначення і критерії діагностики та оцінки різних патологічних станів, рекомендовані робочою групою EULAR/OMERACT, є універсальними, але вони створені для дорослих та не пройшли валідацію у дітей. Саме тому нижче ми узагальнимо дані літератури щодо застосування УЗД-критеріїв відносно норми та патології в дітей із ревматологічними захворюваннями окремо для різних суглобів (табл. 5).

Таблиця 1. Показання для проведення УЗД опорно-рухового апарату в ревматології		
Діагностичний локус	Показання з доведеною ефективністю УЗД	Показання, щодо яких дослідження ефективності УЗД триває
Випіт	Діагностика випоту в суглобах, суглобових сумках та сухожилкових піхвах. Контроль аспірації випоту. Диференційна діагностика кістозних та солідних утворень, виявлення розриву кіст, їх фістул. Виявлення стиснення судинно-нервових пучків синовітом та кістами	Підвищення точності внутрішньосуглобових та внутрішньосумкових ін'єкцій
Синовіальна оболонка	Діагностика синовіальної проліферації та синовіту	Діагностика субклінічного синовіту. Диференціація активного та неактивного синовіту
Бурсити	Діагностика бурситів, проведення внутрішньосумкової аспірації та ін'єкцій	Диференційна діагностика справжнього ексудативного бурситу та запалення м'яких тканин (бурсит великого вертлюга або ентезит вертлюга без ексудації в бурсі)
Кістки	Візуалізація кісткових ерозій	Діагностика переломів, кісткових пухлин, періостальної патології
Зв'язки / сухожилки	Діагностика розриву зв'язок / сухожилків, лігаментитів / тендинітів, теносиновітів, ентезитів. Кальцифікуючі тендо-/лігаментопатії	Моніторування відповіді на терапію, проведення прицільних ін'єкцій у піхву сухожилка
Суглобовий хрящ	Візуалізація локальних чи генералізованих дефектів хряща, хондрокальцинозу	Моніторування товщини хряща та його гомогенності
М'язи	Діагностика розривів, гематом, пухлин, абсцесів, кальцифікатів	УЗД-супровід м'язової біопсії, аспірації гематом
Шкіра	Визначення товщини шкіри при склеродермії. Діагностика набряку підшкірної клітковини. Діагностика гіпертрофії, атрофії підшкірної клітковини, абсцесів, кальцифікатів, вузлів, пухлин	УЗД шкіри та підшкірної клітковини для визначення прогнозу склеродермії, моніторингу ефективності терапії
Судини	Виявлення посилення кровотоку в місцях запалення при ЕКДК, візуалізація морфології васкулярних структур	Діагностика васкулітів
Нерви	Вивчення морфології нервів, УЗД-супровід при проведенні блокади	Діагностика пухлин із нервової тканини, ураження нервів (наприклад, синдром зап'ясткового каналу)
Слинні залози	Визначення розмірів та морфології при синдромі Шегрена	Кореляція між даними УЗД та гістологічного дослідження

Таблиця 2. Критерії EULAR/OMERACT ultrasound group для градації синовіту в дорослих із РА	
Ступені градації суглобового випоту за даними В-режиму УЗД	
0 ступінь	Випіт не виявляється
1 ступінь	Невелика кількість синовіального випоту
2 ступінь	Середня кількість синовіального випоту (незначне розтягнення суглобової капсули)
3 ступінь	Значна кількість синовіального випоту (значне розтягнення суглобової капсули)
Ступені градації гіпертрофії синовіальної оболонки за даними В-режиму УЗД	
0 ступінь	Гіпертрофії синовіальної оболонки не виявлено
1 ступінь	Мінімальні ознаки потовщення синовіальної оболонки (заповнює западину між двома периартикулярними кістками, не виходячи за лінію, що сполучає краї кісток)
2 ступінь	Потовщення синовіальної оболонки, що випинається за лінію, яка сполучає краї периартикулярних кісток, але не розповсюджується на діафізи цих кісток
3 ступінь	Потовщення синовіальної оболонки, що випинається за лінію, яка сполучає краї периартикулярних кісток, та розповсюджується на діафіз як мінімум однієї з цих кісток
Ступені градації доплерівських сигналів від синовіальної оболонки за даними ЕКДК	
0 ступінь	Сигналів не визначається
1 ступінь	До 3 поодиноких сигналів (у вигляді точок), або до 2 злитих сигналів, або до 1 злитого сигналу та 2 поодиноких*
2 ступінь	Доплерівські сигнали, що займають менше половини площі синовії
3 ступінь	Доплерівські сигнали, що займають більше половини площі синовії
Сумарна система градації синовіту	
0 ступінь (норма)	–
1 ступінь (помірний)	Мінімальний суглобовий випіт, мінімальна гіпертрофія синовії з можливим посиленням кровотоку в синовії не більше 1 ступеня
2 ступінь (середній)	1). Середній ступінь гіпертрофії синовії з можливим посиленням кровотоку в синовії не більше 2 ступеня 2). Мінімальна гіпертрофія синовії та посилення кровотоку в синовії 2 ступеня
3 ступінь (виражений)	1). Виражена гіпертрофія синовії з можливим посиленням кровотоку в синовії будь-якого ступеня 2). Мінімальна /середнього ступеня гіпертрофія синовії та посилення кровотоку в синовії 3 ступеня
Градація кісткових ерозій	
Невеликі	До 2 мм
Середні	2-4 мм
Великі	Більше 4 мм
* Поодинокі доплерівські сигнали можуть визначатися периартикулярно у здорових людей, саме тому оцінку кровотоку слід проводити виключно всередині капсули суглоба (P. Collado et al., 2007).	

УЗД кульшових суглобів доцільно проводити для диференційної діагностики запальних захворювань у пацієнтів із синдромом Легга-Кальве-Пертеса. Ця хвороба належить до групи остеохондродисплазій, розвивається переважно у дітей у віці 3-14 років. Патогенетичною основою захворювання вважають порушення трофіки головки стегнової кістки, що призводить до її асептичного некрозу, імпресійного перелому та сплюснення. Клінічні прояви, які включають біль у ділянці стегнового суглоба та неможливість опори на хвору ногу, розвиваються поступово. Рентгенографічні ознаки синдрому дебютують із розширення суглобової щілини, переходячи в ущільнення та сплюснення голівки

стегнової кістки. УЗД дає змогу виявляти ранні ознаки синдрому Легга-Кальве-Пертеса ще до появи рентгенологічних ознак. На стороні ураження суглобовий хрящ має більшу товщину, згідно з різними теоріями, через набряк, гіперплазію або сповільнення енхондрального окостеніння. При цьому може спостерігатися реактивний випіт у порожнині кульшового суглоба. На стороні ураження з часом відбувається атрофія м'язів стегна через спінальний рефлекс пригнічення їх тонусу при патології кульшового суглоба. УЗ-ознаки цієї патології можна виявити при поперечному УЗ-скануванні квадрицепса стегна по передній поверхні на рівні середини між колінним суглобом та передньою

Таблиця 3. Критерії визначення стадії перебігу синовіту при ЮРА		
Стадія	Гіпертрофія синовії	Ознаки посилення кровотоку за даними ЕКДК
Активний синовіт	+	+
Неактивний синовіт	+	–
Ультразвукова ремісія	–	–

Таблиця 4. Стандартні ультразвукові доступи для обстеження окремих суглобів згідно з рекомендаціями щодо проведення УЗД опорно-рухового апарату в ревматології (M. Backhaus et al., 2001)	
Суглоб	УЗ доступ
Плечовий	- Передній поперечний у нейтральному положенні руки - Передній поперечний при максимальній внутрішній ротації - Передній повздожний - Передній повздожний при максимальній внутрішній ротації - Бічний повздожний у нейтральному положенні руки - Бічний повздожний при максимальній внутрішній ротації - Задній поперечний зріз - Пахвовий повздожний із піднятою рукою - Зріз акроміально-ключичного суглоба
	- Передній плечопромений повздожний - Передній плечолітховий повздожний - Передній поперечний - Задній повздожний - Задній поперечний - Бічний повздожний при розігнутій у літтьовому суглобі руці - Бічний повздожний зріз при зігнутій у літтьовому суглобі (на 90°) руці - Медіальний повздожний
Променезап'ястковий	- Долонний повздожний - Долонний поперечний - Дорсальний повздожний (променевий) - Дорсальний повздожний (серединний) - Дорсальний повздожний (літтьовий) - Дорсальний поперечний (променевий) - Дорсальний поперечний (літтьовий)
	- Передній повздожний - Передній поперечний - Бічний повздожний
Колінний	- Наднадколінковий повздожний - Наднадколінковий поперечний у нейтральному положенні - Наднадколінковий поперечний при максимальному згинанні - Піднадколінковий повздожний - Піднадколінковий поперечний - Медіальний повздожний - Латеральний повздожний - Задній медіальний повздожний - Задній латеральний повздожний - Задній поперечний
	- Передній повздожний - Передній поперечний - Наволокістчковий медіальний повздожний - Наволокістчковий медіальний поперечний - Наволокістчковий латеральний повздожний - Наволокістчковий латеральний поперечний - Задній поперечний - Задній повздожний
Кисть	- Дорсальний поперечний - Дорсальний повздожний - Долонний повздожний - Долонний поперечний - Повздожний зріз тенара - Поперечний зріз тенара - Повздожний зріз гіпотенара - Поперечний зріз гіпотенара - Бічний повздожний (проксимальних міжфалангових та I, II, V п'ястково-фалангових суглобів) - Медіальний повздожний проксимальних міжфалангових суглобів
	- Сканування у всіх доступах проводиться з проксимального у дистальному напрямку: - Підшовний поперечний - Підшовний повздожний - Дорсальний поперечний - Дорсальний повздожний - Латеральний (I та V пальці)
Стопа	

верхньою остю клубової кістки. Дослідження проводять із двох сторін, із мінімальним контактом датчика, щоб запобігти стисненню м'язів. Вимірюється передньо-задня відстань між переднім краєм квадрицепса та поверхнею стегнової кістки. У разі виявлення 3 критеріїв, перелічених у таблиці 6, можна констатувати наявність УЗ-ознак хвороби Легга-Кальве-Пертеса із чутливістю 71% та специфічністю 99% (S. Robben, 1999).

Діагностика кіст Беккера. Кіста Беккера являє собою розтягнуту випотом суглобову сумку колінного суглоба,

Продовження на стор. 44.

Т.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, **Є.Ю. Марушко**, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

Принципи ультразвукового обстеження опорно-рухового апарату у дітей

Продовження. Початок на стор. 42.

що розташована по його задньо-медіальній поверхні в підколінній ямці або над медіальною голівкою m. gastrocnemius. Вона може бути одно- або багатокамерною, містить синовіальну рідину та сполучається із порожниною колінного суглоба через ніжку, що проходить між медіальною голівкою m. gastrocnemius та сухожилком напівсухожилкового м'яза. Це утворення може виникати на фоні запальних змін у суглобах, при різних типах дисплазії сполучної тканини у результаті мікротравм, а також у здорових дітей. Н. Neubauer та співавт. (2011) при УЗД колінних суглобів діагностували наявність кіст Беккера майже у 60% дітей із хронічним артритом, у 60% дітей із синдромом гіпермобільності суглобів та у приблизно третини здорових дітей, які не мали будь-яких скарг щодо опорно-рухового апарату.

Таблиця 5. УЗД-критерії патологічних змін кульшового суглоба	
Патологія	Критерії
Випіт	Найбільш достовірні - Сепарація листків капсули переднього суглобового простору ан-/гіпоехогенним вмістом більш ніж на 2 мм; чутливість і специфічність – майже 100% (S. Robben et al., 1999) - Випукла форма капсули; чутливість – 94%, специфічність – 91% (S. Robben et al., 1999) - Додаткові - Збільшення висоти переднього суглобового простору на хворій стороні порівняно зі здоровою більш ніж на 2 мм (S. Robben et al., 1999) - Висота переднього суглобового простору більше 7,5 мм у дітей, зріст яких вище 100 см (W.K. Rohrschneider et al., 1996) - Достовірні ознаки відсутності випоту (S. Robben et al., 1999) - Візуалізація лінії змикання листків капсули переднього суглобового простору - Увігнута форма переднього суглобового простору
Гіпертрофія синовіальної оболонки	Гістологічно доведено, що товщина синовіальної шару капсули кульшового суглоба становить кілька клітин, тому він не візуалізується – в нормі та при ексудативному кокситі. За визначенням робочої групи EULAR/OMERACT, критерієм гіпертрофії синовії є наявність між фіброзними шарами капсули гіпоехогенної тканини (відносно підшкірної жирової клітковини, але інколи ізо- або навіть гіперехогенної), яка не стискається при компресії датчиком та в якій можуть виявлятися доплерівські сигнали
Патологія суглобового хряща	- Нечіткість, нерівність контурів, візуалізація дефектів хряща - Зниження висоти суглобового хряща на хворій стороні порівняно із здоровою більш ніж на 0,2 мм при асиметричному процесі (A. Castriota-Scanderbeg et al., 1995) - Зниження висоти суглобового хряща порівняно з референтними значеннями для віку і статі, наведеними A. Castriota-Scanderbeg et al. (1995) у дослідженні за участю здорових дітей (рис. 1 та 2)

Таблиця 6. УЗ-критерії хвороби Легга-Кальве-Пертеса (S. Robben, 1999)	
1. Висота суглобового хряща голівки стегнової кістки на стороні ураження на $\geq 0,5$ мм більше порівняно зі здоровою стороною	
2. Товщина м'язового шару квадрицепса стегна при зазначеній методиці сканування як мінімум на 3 мм менша порівняно зі здоровою стороною, що дозволяє констатувати УЗ-ознаки м'язової атрофії на стороні ураження	
3. Наявність випоту в кульшовому суглобі на стороні ураження	

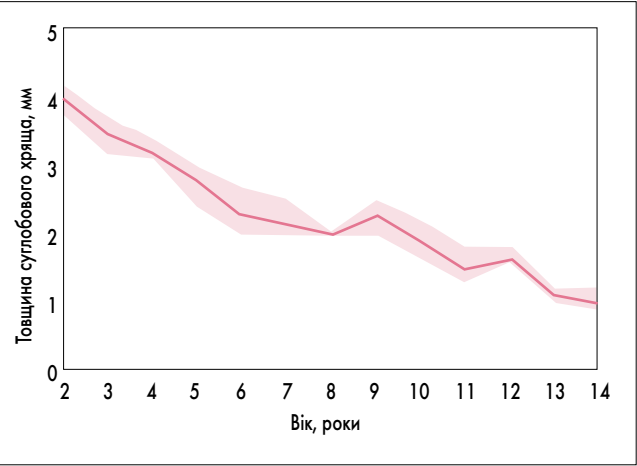


Рис. 1. Товщина суглобового хряща голівки стегнової кістки (25-75 перцентилі) у хлопчиків залежно від віку (A. Castriota-Scanderbeg et al., 1995)

Це дослідження показало, що кісти Беккера можуть з'являтися та зникати у здорових дітей спонтанно та при невеликих розмірах і за відсутності клінічних проявів не потребують терапевтичного втручання. Кісту Беккера діагностують при проведенні УЗД колінного суглоба в задньому поперечному та медіальному повздовжньому доступах. При цьому вирішальною ознакою, що дозволяє майже із 100% точністю діагностувати це утворення (E.E. Ward et al., 2000), є візуалізація ніжки кісти, що проходить у напрямку до суглобової щілини між медіальною голівкою m. gastrocnemius та сухожилком напівсухожилкового м'яза.

При обстеженні дефігурованого гомілковостопного суглоба у дітей з ЮРА слід враховувати результати дослідження M.E. Rooney та співавт. (2009), яке показало, що при УЗД у таких випадках ізольований синовіт виявляється лише у третині випадків, ще в третині випадків – поєднання синовіту і теносиновіту, а в 30% – теносиновіт. Саме тому УЗД гомілковостопного суглоба має важливе значення для правильної класифікації ЮРА на олігоартрит/поліартрит, а також для визначення показань для внутрішньосуглобових ін'єкцій.

УЗ діагностика ентезитів

Окрім розвитку запального або дистрофічного процесу в суглобі, спостерігається досить велика кількість уражень навколосуглобових структур, які можуть клінічно проявлятися симптомами, подібними до артриту, або обтяжувати його перебіг. Вкрай важливим є виявлення паралельно з артритом супутніх ентезитів. Це має істотне значення для правильної класифікації хвороби. Артрит, який розвивається паралельно з ентезитами, класифікується як ентезит-асоційований артрит відповідно до класифікаційних критеріїв ILAR (1997, 2001) для ювенільного ідіопатичного артрититу (ЮІА). Цей варіант хвороби відрізняється від інших категорій ЮІА за ILAR, має генетичне підґрунтя (часта HLA-B27 позитивна асоціація), особливості перебігу (висока вірогідність розвитку гострого увеїту, сакроілеїту, можливий перехід у ювенільний анкілозуючий спондиліт) та лікування (згідно з рекомендаціями ACR (2011) щодо

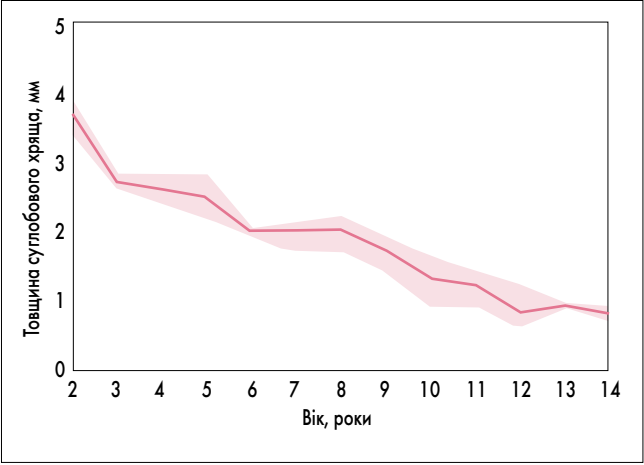


Рис. 2. Товщина суглобового хряща голівки стегнової кістки (25-75 перцентилі) у дівчаток залежно від віку (A. Castriota-Scanderbeg et al., 1995)

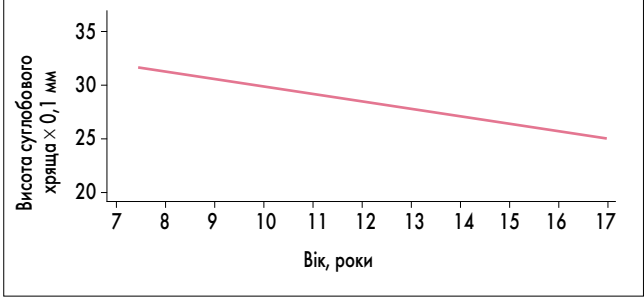


Рис. 3. Нижня межа референтних значень висоти суглобового хряща колінного суглоба у хлопчиків (A.H. Spannow et al., 2010)

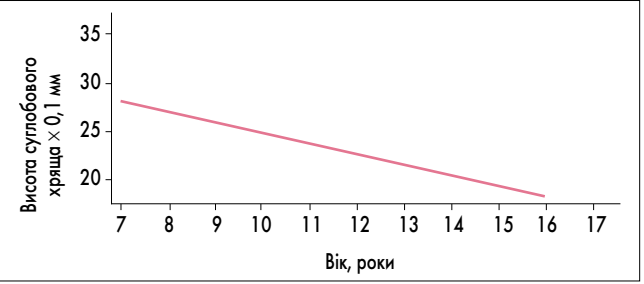


Рис. 4. Нижня межа референтних значень висоти суглобового хряща колінного суглоба у дівчаток (A.H. Spannow et al., 2010)

Таблиця 7. УЗД-критерії патологічних змін колінного суглоба	
Випіт	Максимальний передньо-задній розмір наднадколінкового завороту більше ніж 2,7 мм за рахунок розтягнення ан-/гіпоехогенним вмістом (для дітей віком 2-16 років). Мінімальна кількість рідини може бути наявна у верхньому завороті колінного суглоба та виявляється у 60% дітей (P. Collado et al., 2007). Порівняно з контрлатеральною стороною, діагностичним критерієм є збільшення розмірів верхнього завороту на ураженій стороні з сепарацією листків капсули ан-/гіпоехогенним вмістом без посилення кровотоку за даними ЕКДК. Для візуалізації прихованих синовітів (коли випіт знаходиться переважно в порожнині суглоба та не виходить у верхній заворот у нейтральному положенні ноги) рекомендується проводити навантажувальний тест із напруженням квадрицепса. Наприклад, потягнути на себе стопу, при цьому випіт витискається із порожнини суглоба у верхній заворот і стає доступним для візуалізації
Гіпертрофія синовіальної оболонки	Товщина синовіальної оболонки більше ніж 2 мм (Doria et al., 2001; M. Frosch et al., 2003), потовщення відповідає визначенню робочої групи EULAR/OMERACT. Деякі дослідники (P. Kakati et al., 2007) вважають доцільним проводити компресію датчиком верхнього завороту до повного витиснення випоту та контакту переднього і заднього листків капсули, а після цього вимірювати сумарну товщину синовіальної оболонки, величина якої до 3 мм, за їх визначенням, є нормою
Патологія суглобового хряща	- Нечіткість, нерівність контурів, візуалізація дефектів хряща - При вимірюванні висоти хряща перпендикулярно до кортикального шару кістки в міжконділярній ділянці дистального епіфіза стегнової кістки: - Зниження висоти хряща на хворій стороні порівняно зі здоровою більш ніж на 0,54 мм (хлопчики) та 0,53 мм (дівчатка) у віці 7-17 років при асиметричному процесі (A.H. Spannow et al., 2010) - Зниження висоти суглобового хряща відносно референтних значень для віку і статі, наведених A.H. Spannow et al. (2010) у дослідженні за участю здорових дітей віком 7-17 років (рис. 3 і 4) - Зниження висоти суглобового хряща на 6 мм у дітей віком 0-3 років (О.Р. Зубарев, 2006)

Таблиця 8. УЗД-критерії патологічних змін гомілковостопного суглоба	
Випіт	Наявність патологічного гіпоехогенного або анехогенного вмісту (відносно підшкірної жирової клітковини, але інколи ізо- або навіть гіперехогенного) у порожнині суглоба, який зміщується та стискається при компресії датчиком та в якому не виявляються доплерівські сигнали
Гіпертрофія синовіальної оболонки	Наявність патологічної гіпоехогенної тканини (відносно підшкірної жирової клітковини, але інколи ізо- або навіть гіперехогенної), що розташована у порожнині суглоба, не зміщується та практично не стискається при компресії датчиком в якій можуть виявлятися доплерівські сигнали
Патологія суглобового хряща	- Нечіткість, нерівність контурів, візуалізація дефектів хряща - При вимірюванні висоти хряща перпендикулярно до кортикального шару на 5 мм проксимальніше переднього краю суглобового хряща таранної кістки: - Зниження висоти хряща на хворій стороні порівняно із здоровою більш ніж на 0,37 мм (хлопчики) та 0,31 мм (дівчатка) у віці 7-17 років при асиметричному процесі (A.H. Spannow et al., 2010) - Зниження висоти суглобового хряща нижче референтних значень для віку та статі, за даними дослідження A.H. Spannow та співавт. (2010) за участю здорових дітей віком 7-17 років (рис. 5 і 6)

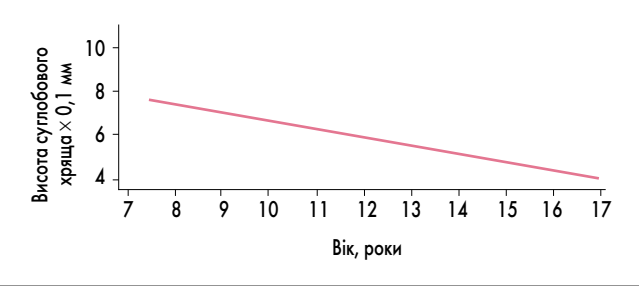


Рис. 5. Нижня межа референтних значень висоти суглобового хряща гомілковостопного суглоба у хлопчиків (A.H. Spannow et al., 2010)

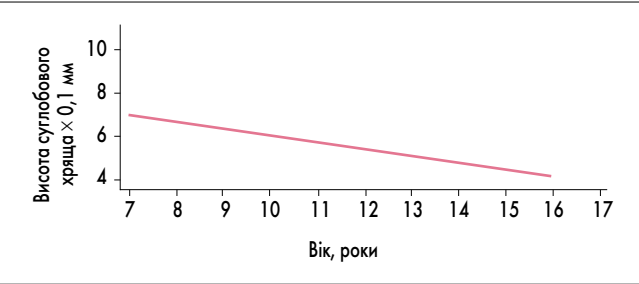


Рис. 6. Нижня межа референтних значень висоти суглобового хряща гомілковостопного суглоба у дівчаток (A.H. Spannow et al., 2010)

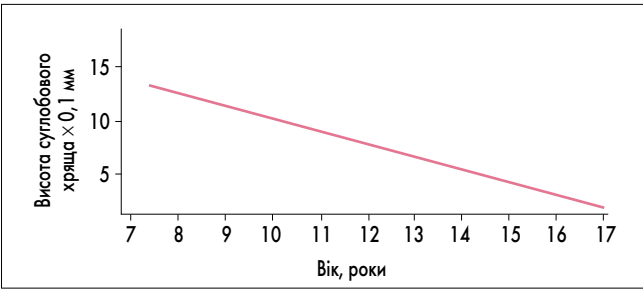


Рис.7. Нижня межа референтних значень висоти суглобового хряща променезап'ясткового суглоба у хлопчиків (A.H. Spannow et al., 2010)

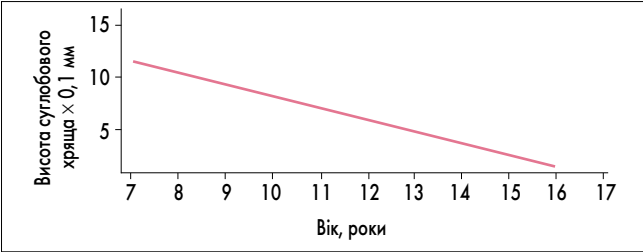


Рис.8. Нижня межа референтних значень висоти суглобового хряща променезап'ясткового суглоба у дівчаток (A.H. Spannow et al., 2010)

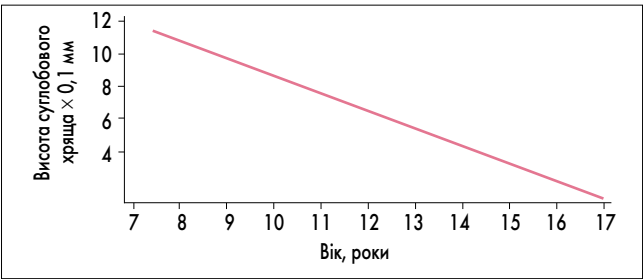


Рис.9. Нижня межа референтних значень висоти суглобового хряща п'ястково-фалангових суглобів у хлопчиків (A.H. Spannow et al., 2010)

Таблиця 9. УЗД-критерії патологічних змін променезап'ясткового суглоба	
Випіт	Наявність патологічного гіпоехогенного або анехогенного вмісту (відносно підшкірної жирової клітковини, але інколи ізо- або навіть гіперехогенного) у порожнині суглоба, який зміщується та стискається при компресії датчиком та в якому не виявляються доплерівські сигнали
Гіпертрофія синовialної оболонки	Наявність патологічної гіпоехогенної тканини (відносно підшкірної жирової клітковини, але інколи ізо- або навіть гіперехогенної), що розташована в порожнині суглоба, не зміщується та практично не стискається при компресії датчиком, в якій можуть виявлятися доплерівські сигнали
Патологія суглобового хряща	• Нечіткість, нерівність контурів, візуалізація дефектів хряща • При вимірюванні висоти суглобового хряща перпендикулярно до кортикального шару човноподібної кістки при дорсальному позаддовжньому середньому доступі: • Зниження висоти хряща на хворій стороні порівняно із здоровою більш ніж на 0,75 мм (хлопчики) та 0,74 мм (дівчатка) у віці 7-17 років при асиметричному процесі (A.H. Spannow et al., 2010) • Зниження висоти суглобового хряща нижче референтних значень для віку та статі, за даними дослідження A.H. Spannow та співавт. (2010) за участю здорових дітей віком 7-17 років (рис. 7 та 8)

Таблиця 10. УЗД-критерії патологічних змін п'ястково-фалангового суглоба	
Випіт	Наявність патологічного гіпоехогенного або анехогенного вмісту (відносно підшкірної жирової клітковини, але інколи ізо- або навіть гіперехогенного) у порожнині суглоба, який зміщується та стискається при компресії датчиком та в якому не виявляються доплерівські сигнали
Гіпертрофія синовialної оболонки	Наявність патологічної гіпоехогенної тканини (відносно підшкірної жирової клітковини, але інколи ізо- або навіть гіперехогенної), що розташована в порожнині суглоба, не зміщується та практично не стискається при компресії датчиком, в якій можуть виявлятися доплерівські сигнали
Патологія суглобового хряща	• Нечіткість, нерівність контурів, візуалізація дефектів хряща • При вимірюванні висоти суглобового хряща перпендикулярно до кортикального шару голівки п'ясткової кістки, п'ястково-фаланговий суглоб зігнутий на 90°, датчик розташований уздовж проксимальної фаланги пальця: • Зниження висоти хряща на хворій стороні порівняно із здоровою більш ніж на 0,28 мм (хлопчики) та 0,25 мм (дівчатка) у віці 7-17 років при асиметричному процесі (A.H. Spannow et al., 2010) • Зниження висоти суглобового хряща нижче референтних значень для віку та статі, за даними дослідження A.H. Spannow та співавт. (2010) за участю здорових дітей віком 7-17 років (рис. 9 та 10)

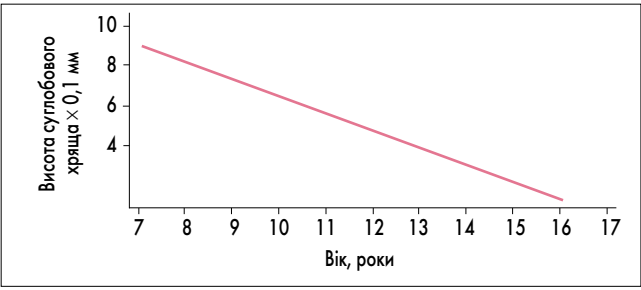


Рис.10. Нижня межа референтних значень висоти суглобового хряща п'ястково-фалангових суглобів у дівчаток (A.H. Spannow et al., 2010)

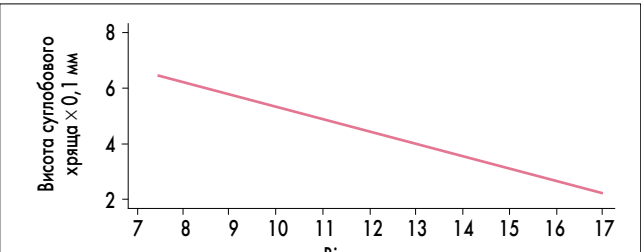


Рис.11. Нижня межа референтних значень висоти суглобового хряща проксимальних міжфалангових суглобів кисті у хлопчиків (A.H. Spannow et al., 2010)

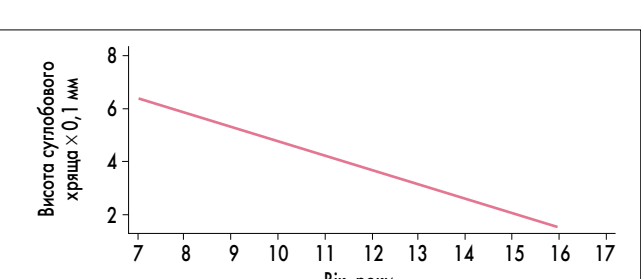


Рис.12. Нижня межа референтних значень висоти суглобового хряща проксимальних міжфалангових суглобів кисті у дівчаток (A.H. Spannow et al., 2010)

лікування ЮІА, тільки при цій формі рекомендоване застосування сульфасалазину). УЗД дає змогу виявляти навіть клінічно невиражені ентезити при скринінговому обстеженні найбільш характерних для ентезит-асоційованого ЮІА локусів. Такими локусами є місце входження власної зв'язки надколінка в горбистість великогомілкової кістки, місце входження Ахіллового сухожилка та підшовної фасції в бугор п'ясткової кістки (A. Ravelli, 2007).

Виявлення ентезитів за допомогою УЗД проводиться відповідно до представлених критеріїв EULAR/OMERACT. Однак при ентезиті горбистості великогомілкової кістки необхідно провести диференційну діагностику з іншим ювенільним захворюванням — хворобою Осгуда-Шляттера, яка є одним із видів остеохондродисплазії та найчастіше розвивається у віці 12-15 років у хлопчиків та у віці 8-12 років у дівчаток (Z. Czygny, 2010). В основі патогенезу захворювання — тракційне порушення цілісності, розшарування та/або фрагментація горбистості (апофіза) великогомілкової кістки під дією тракції власної зв'язки надколінка. Саме тому хворобу Осгуда-Шляттера часто називають тракційним апофізитом. Клінічно захворювання проявляється болем у колінному суглобі (особливо при русі), локального припухлості та болючисті при натискуванні в ділянці горбистості ураженої великогомілкової

Таблиця 11. УЗД-критерії патологічних змін проксимального міжфалангового суглоба кисті	
Випіт	Наявність патологічного гіпоехогенного або анехогенного вмісту (відносно підшкірної жирової клітковини, але інколи ізо- або навіть гіперехогенного) у порожнині суглоба, який зміщується та стискається при компресії датчиком та в якому не виявляються доплерівські сигнали
Гіпертрофія синовialної оболонки	Наявність патологічної гіпоехогенної тканини (відносно підшкірної жирової клітковини, але інколи ізо- або навіть гіперехогенної), що розташована в порожнині суглоба, не зміщується та практично не стискається при компресії датчиком, в якій можуть виявлятися доплерівські сигнали
Патологія суглобового хряща	• Нечіткість, нерівність контурів, візуалізація дефектів хряща • При вимірюванні висоти суглобового хряща перпендикулярно до кортикального шару голівки проксимальної фаланги, проксимальний міжфаланговий суглоб зігнутий на 90°, датчик розташований уздовж середньої фаланги пальця: • Зниження висоти хряща на хворій стороні порівняно із здоровою більш ніж на 0,24 мм (хлопчики) та 0,2 мм (дівчатка) у віці 7-17 років при асиметричному процесі (A.H. Spannow et al., 2010); • Зниження висоти суглобового хряща нижче референтних значень для віку та статі, за даними дослідження A.H. Spannow та співавт. (2010) за участю здорових дітей віком 7-17 років (рис. 11 та 12)

Таблиця 12. УЗ-ознаки хвороби Осгуда-Шляттера	
Тип 1	Розшарування центру окостеніння горбистості великогомілкової кістки з появою гіпоехогенного прошарку між утвореними шарами, куполоподібне вип'ячування місця входження зв'язки надколінка вперед, проксимально контакт відшарованої та основної частин апофіза не порушений
	Бурсит глибокої піднадколінкової сумки
	Лігаментопатія дистальної частини зв'язки надколінка (потовщення, втрата волокнами паралельної орієнтації, поява гіпоехогенної ділянки, локальне посилення кровотоку за даними ЕКДК, що є ознаками запальної гіперемії)
Тип 2	Можливий поверхневий піднадколінковий бурсит
	Розшарування центру окостеніння горбистості великогомілкової кістки з тракційним переломом та проксимальним зміщенням відшарованого місця входження зв'язки надколінка, проксимально контакт відшарованої та основної частин апофіза втрачений
	Ознаки бурситу глибокої піднадколінкової сумки (насправді (Z. Czygny, 2010) розтягнення глибокої піднадколінкової сумки геморагічним вмістом внаслідок кровотечі з місця перелому). Впродовж кількох днів геморагічний вміст сумки згущується і стає ізоехогенним, тому погано піддається компресії датчиком
Тип 3	Лігаментопатія дистальної частини зв'язки надколінка (потовщення, втрата волокнами паралельної орієнтації, поява гіпоехогенної ділянки, локальне посилення кровотоку за даними ЕКДК, що є ознаками запальної гіперемії)
	Можливий поверхневий піднадколінковий бурсит
	Розшарування центру окостеніння горбистості великогомілкової кістки з можливою її фрагментацією, можливим частковим розривом чи відривом зв'язки надколінка, тракційним переломом та проксимальним зміщенням відшарованого місця входження зв'язки надколінка, при цьому проксимально контакт відшарованої та основної частин апофіза може бути втрачений
Тип 3	Ознаки бурситу глибокої піднадколінкової сумки (насправді (Z. Czygny, 2010) розтягнення глибокої піднадколінкової сумки геморагічним вмістом внаслідок кровотечі з місця перелому). Впродовж кількох днів геморагічний вміст сумки згущується і стає ізоехогенним, тому погано піддається компресії датчиком
	Лігаментопатія дистальної частини зв'язки надколінка (потовщення, втрата волокнами паралельної орієнтації, поява гіпоехогенної ділянки, локальне посилення кровотоку за даними ЕКДК, що є ознаками запальної гіперемії)
	Наявність вогнищевого рубцювання та ектопічного відкладення кальцію в товщі зв'язки надколінка, що походить від місця входження в горбистість великогомілкової кістки

кістки. За ступенем порушення цілісності центру окостеніння та патології власної зв'язки наколінка класифікують 3 типи хвороби Осгуда-Шляттера. УЗ-ознаки цієї хвороби різних типів (Z. Czygny et al., 2010) представлені в таблиці 12. При цьому сканування місця входження зв'язки надколінка в горбистість великогомілкової кістки проводиться в позаддовжньому та поперечному напрямках.

Важливо зазначити, що за допомогою УЗД не завжди можна достовірно диференціювати хворобу Осгуда-Шляттера та ентезит. До того ж можливе поєднання ЮРА та хвороби Осгуда-Шляттера, і для того, щоб віднести біль та припухлість у ділянці горбистості великогомілкової кістки до клінічних ознак остеохондродисплазії, яка є супутньою патологією при ЮРА, або діагностувати ентезит як ентезит-асоційовану форму ЮРА, потрібно обережно інтерпретувати дані клініко-лабораторно-інструментальних досліджень. За наявності УЗ-ознак, наведених у таблиці 6, та рентгенологічних ознак діагноз хвороби Осгуда-Шляттера не викликає сумнівів. Однак за відсутності характерних УЗД-критеріїв (деламінації центру окостеніння, тракційного перелому, фрагментації горбистості) та чітких рентгенологічних ознак, а також за наявності УЗ-ознак ентезитів/ентезопатій за термінологією EULAR/OMERACT більш високою є вірогідність ентезиту. В сумнівних випадках можна провести тест на наявність *HLA-B27* антигена.

З метою визначення підшовного фасціїту проводять сканування стопи у підшовному поперечному та позаддовжньому доступах, візуалізуючи місце приєднання підшовної фасції до п'ясткового горба. Ентезит місця входження Ахіллового сухожилка до горба п'ясткової кістки виявляють при скануванні гомілковостопного суглоба за допомогою заднього поперечного та позаддовжнього доступів. В обох випадках використовують В-режим та ЕКДК. За наявності ознак ентезитів/ентезопатій за термінологією EULAR/OMERACT констатують наявність вказаних патологій.

Таким чином, обстеження опорно-рухового апарату за допомогою УЗД є важливим, додатковим, високоінформативним методом діагностики уражень суглобів та навколосуглобових тканин, що робить його незамінним у клінічній практиці дитячого кардіоревматолога.

Домрид®

домперидон
суспензія оральна 60 мл, 100 мл
таблетки 10 мг № 10, № 30



**Відрижка, важкість, нудота та блювота?
ДОМРИД® відновить шлунка роботу!**



Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
м. Суми, Україна
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
Домрид® Р.С. МОЗ України № UA/8976/02/01, № UA/8976/01/01. **Склад.** Діюча речовина: domperidone; 1 мл суспензії містить домперидону 1 мг; 1 таблетка містить домперидону малеат еквівалентно домперидону 10 мг. **Лікарська форма.** Суспензія оральна. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Стимулятори перистальтики (пропульсанти). Код АТС A03F A03. **Показання.** Ослаблення симптомів нудоти і блювоти. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Не слід застосовувати препарат, якщо стимуляція рухової функції шлунка може бути небезпечною, наприклад, при шлунково-кишковій кровотечі, механічній непрохідності або перфорації. **Побічні реакції.** З боку імунної системи: дуже рідко – анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, рук, гомілок або ступень, кропив'янка, алергічні реакції. З боку ендокринної системи: рідко – підвищення рівня пролактину в плазмі крові. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**

Здуття та кольки?



суспензія

КОЛІКІД®

**Від кольок та здуття
з перших днів життя!**

Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми
тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Р.П. МОЗ України № UA/10461/02/01. **Склад.** 1 мл суспензії містить симетикон емульсію еквівалентно симетикону 40 мг. **Лікарська форма.** Суспензія оральна. **Фармакотерапевтична група.** Препарати для лікування функціональних розладів кишечника. Силікони. **Показання.** Симптоматичне лікування порушень з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних з газоутворенням, наприклад, метеоризм, у тому числі у післяопераційний період, колики у немовлят. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату та його компонентів. Непрохідність кишечника. Обструктивні захворювання травного тракту. **Побічні ефекти.** Алергічні прояви, реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, шкірний висип, кропив'янку. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**

Альбела®

Альбендазол 400 мг

Територія без глистів!

- Широкий спектр антигельмінтної дії
- Жувальна таблетка з приємним смаком
- 1 таблетка на день



Антигельмінтний препарат широкого спектру дії

Виробник: ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми, тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusumpharm.com

Р.С. МОЗ України № UA/14958/01/01 від 16.03.2016 р. **Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.** **Склад.** 1 таблетка містить альбендазолу 400 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, дозволені до розжовування. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Альбендазол – антипротозойний і антигельмінтний препарат. Препарат діє як на кишкових, так і на тканинних паразитів у формі яєць, личинок і дорослих гельмінтів. **Показання.** Кишкові форми гельмінтозів та шкірний синдром Larva Migrans (короткострокове лікування малими дозами); ентеробіоз, анкілостомоз та некатороз, гіменолепідоз, теніоз, стронгілоїдоз, аскаридоз, трихоцефалоз, клонорхоз, опісторхоз, шкірний синдром Larva Migrans, лямблійоз у дітей. Системні гельмінтні інфекції (тривале лікування високими дозами): цистний ехінокоз (спричинений Echinococcus granulosus), альвеолярний ехінокоз (спричинений Echinococcus multilocularis), нейроцистицеркоз (спричинений личинками Taenia solium), капілярроз (спричинений Capillaria philippinensis), гнатостомоз (спричинений Gnathostoma spinigerum та спорідненими видами), трихінельоз (спричинений Trichinella spiralis та Tracheosporalis), токсокароз (спричинений Toxocara canis та спорідненими видами). **Протипоказання.** Гіперчутливість до альбендазолу або до будь-якого компоненту препарату. Жінкам, які планують вагітність. **Діти.** Препарат призначений для застосування у дітей віком від 3 років. **Передозування.** Симптоми. Залежно від прийнятої дози препарату при передозуванні можуть виникати діарея, нудота, блювання, тахікардія, підвищення рівня трансаміназ. **Побічні реакції.** З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, панцитопенія, апластична анемія, агранулоцитоз. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи висипання, свербіж і кропив'янку. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення. З боку шлунково-кишкового тракту: симптоми з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (наприклад, біль в епігастрії, нудота, блювота), діарея. Ці явища пов'язані з лікуванням альбендазолом хворих з ехінокозом. З боку гепатобілярної системи: підвищення рівня печінкових ферментів від легкого до помірного ступеня, гепатит. З боку шкіри і підшкірної клітковини: поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, алопеція (витончення волосся і помірна втрата волосся). **Загальні розлади:** пихоманка. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.**

*Надійний
оверіг
печінки!*



**УкрЛІВ® суспензія –
сучасний гепатопротектор,
комплексної дії**

- Холеретична дія
- Цитопротекторна дія



Виробник: ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми, тел.: 0(44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. **УКРЛІВ®** Р.П. МОЗ України № UA/11750/02/01. **Склад.** Діюча речовина: урсодіоксихоліва кислота; 5 мл суспензії містять урсодіоксихолівої кислоти 250 мг; суспензія оральна. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Засоби, що застосовують у разі біліарної патології. **Показання.** Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якої речовини, що входить до складу лікарського засобу. **Побічні реакції.** Порушення з боку шлунково-кишкового тракту, порушення з боку печінки та жовчного міхура, реакції гіперчутливості. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.**

Особенности течения и терапевтической коррекции гастроэзофагеального рефлюкса у детей младшего возраста

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – широко распространенное заболевание во всех возрастных группах. Однако если у взрослых и подростков диагностика типичного рефлюксного синдрома не представляет сложностей, то у детей младшего возраста наблюдается значительная гиподиагностика ГЭРБ. Об особенностях диагностики и лечения ГЭРБ у детей в своем выступлении в рамках XIX всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» («Сидельниковские чтения», 20-22 сентября 2017 г., г. Полтава) рассказал руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний у детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Олег Геннадиевич Шадрин.



О.Г. Шадрин

— Согласно данным статистики, у каждого третьего взрослого имеются симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Достоверная распространенность ГЭР среди детей неизвестна. По данным Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), ГЭРБ входит в пятерку наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. В структуре поражений пищевода у детей 37% приходится на рефлюкс-эзофагит, около 60% — на эндоскопически негативную ГЭРБ. Частота выявления рефлюкс-эзофагита у детей с заболеваниями пищеварительной системы составляет, по данным разных авторов, от 8,7 до 17%, а в Украине — 0,6%. Даже по сравнению с другими постсоветскими странами выявляемость ГЭРБ среди детей в Украине крайне низка. Это вызывает значительную обеспокоенность, так как уже с 8-летнего возраста у детей констатируют развитие пищевода Барретта (подтвержденного патогистологически) с истинной кишечной метаплазией.

Физиологический ГЭР не приводит к формированию рефлюкс-эзофагита и связан с анатомо-физиологическими особенностями желудочно-кишечного тракта у детей младшего возраста (недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, особенности расположения желудка, недостаточный клиренс пищевода и др.). Патологический ГЭР приводит к повреждению слизистой оболочки пищевода и возникновению пищеводных и внепищеводных проявлений.

Симптомы ГЭРБ значительно варьируют в зависимости от возраста, поэтому диагностика этого заболевания и тактика лечения определяются возрастом пациента. У детей старше 12 лет предварительный диагноз ГЭРБ может быть установлен только на основании клинических симптомов и данных анамнеза. Если подросток предъявляет типичные для ГЭРБ жалобы, не требуется дополнительного эндоскопического обследования. Типичный рефлюкс-синдром включает изжогу, боль в эпигастральной области и за грудиной после приема пищи, отрыжку кислым. Таким пациентам следует назначить пробное лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) на протяжении 5-7 дней. При положительном ответе на тест-терапию диагноз ГЭРБ считают подтвержденным. Эндоскопическое исследование показано лицам, не ответившим на пробное лечение или имеющим «симптомы тревоги» (дисфагия, анемия, уменьшение массы тела и др.).

У детей младшего возраста не может быть диагностирован типичный рефлюкс-синдром, поскольку дети до 8-11 лет не могут подробно сообщить о своих симптомах. В этой возрастной группе при диагностике ГЭРБ приходится ориентироваться только на объективные симптомы, которые достаточно неспецифичны. У младенцев и детей до 8 лет (а также детей старшего возраста с нарушением познавательных функций) с ГЭРБ наиболее вероятно связаны: избыточная отрыжка, отказ от пищи и потеря аппетита, беспричинный плач, удушье, рвота, кашель, нарушения сна, боль в животе. Также необходимо обращать внимание на наличие внепищеводных проявлений (табл.).

Детям младшего возраста с подозрением на патологический ГЭР для подтверждения или исключения диагноза ГЭРБ необходимо проведение эндоскопического исследования.

Сегодня во всем мире ИПП признаны золотым стандартом для лечения ГЭРБ. Эти препараты вытеснили остальные методы терапии и широко назначаются детям. Однако метаанализ, проведенный L. Martigne (2012), показал, что ИПП демонстрируют более высокую эффективность по сравнению с антацидами и прокинетики только у подростков 12-17 лет. В возрастных группах 0-11 мес и 1-11 лет антациды и прокинетики были эффективнее ИПП в лечении патологического ГЭР (рис.).

Одним из эффективных прокинетиков является домперидон. Ранее его применение было ограничено из-за сообщений о нежелательных побочных явлениях со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако в 2015 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) обнародовал результаты оценки данных эффективности и безопасности домперидона, включая опубликованные данные клинических испытаний и обзоров, экспериментальные данные, данные спонтанных сообщений, пострегистрационный мониторинг и другую информацию. PRAC рекомендует продолжить применение домперидонсодержащих лекарственных средств только для уменьшения выраженности тошноты и рвоты. Для подростков с массой тела ≥ 35 кг необходимо снизить рекомендованную дозу — 10 мг до 3 раз в день ежедневно перорально. У детей и подростков с массой тела ≤ 35 кг рекомендованная доза составит 0,25 мг/кг массы тела до 3 раз в день ежедневно. Суспензии для перорального применения у детей младшего возраста должны быть снабжены специальным калиброванным шприцем для точного дозирования препарата. Домперидон не следует применять более одной-двух недель.

Таблица. Внепищеводные проявления ГЭРБ	
Достоверно ассоциированы с ГЭР	Вероятно ассоциированы с ГЭР
Синдром Сандифера	Ларинготрахеальные и глоточные симптомы: — хронический кашель; — хронический ларингит; — охриплость; — фарингит
Дентальная эрозия	Бронхолегочные симптомы: — астма, удушье; — легочной фиброз
	Рино- и отоларингологические симптомы: — серозный отит; — гайморит
	Симптомы, характерные для младенцев: — патологическое апноэ; — брадикардия; — возможно развитие угрожающих жизни состояний

В отделении проблем питания и соматических заболеваний у детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» имеется большой опыт работы с препаратом домперидона Домрид® суспензия. Противорвотное действие препарата Домрид® суспензия обусловлено периферическим (гастрокинетическим) влиянием и антагонизмом к рецепторам дофамина в триггерной зоне хеморецепторов. Этот препарат повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера и активизирует перистальтику пищевода, повышает спонтанную активность желудка, усиливает частоту, амплитуду и продолжительность сокращений двенадцатиперстной кишки. Домрид® суспензия показан для уменьшения выраженности тошноты и рвоты и в 1 мл содержит 1 мг домперидона. Детям старше 12 лет с массой тела ≤ 35 кг этот препарат назначают по 0,25 мг/кг до 3 р/сут, детям старше 12 лет с массой тела ≥ 35 кг и взрослым — по 10 мл 3 р/сут.

Эффективность и безопасность лекарственного препарата Домрид® суспензия были изучены в исследовании, проведенном в клинике ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Это лекарственное средство использовали для лечения синдрома срыгивания и рвоты функционального характера на фоне неврологических нарушений у детей младшего возраста. Выраженный клинический эффект от применения суспензии Домрид® отмечен более чем у 90% детей. При использовании данного лекарственного средства у детей раннего возраста (в том числе первых месяцев жизни) ни в одном случае не было отмечено побочных реакций, что свидетельствует о хорошей переносимости и высоком

профиле безопасности препарата у пациентов данной возрастной категории. Благодаря высокой клинической эффективности, хорошей переносимости и высокому профилю безопасности, суспензия Домрид® может быть рекомендована для широкого применения в комплексной терапии функциональных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста.

ГЭР часто сопровождается коликами младенцев. Из-за повышения внутрибрюшного давления у детей младшего возраста возможно развитие синдрома срыгивания и рвоты, ГЭР. В связи с этим для лечения ГЭР у младенцев патогенетически обосновано применение препаратов-пеногасителей. Так, в исследовании В.В. Бережного и соавт. (2014) оценивалась эффективность пеногасителей в комплексной терапии функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей раннего возраста, в частности клиническую эффективность и безопасность препарата Коликид® в форме суспензии.

У детей, которые получали Коликид® суспензию в дозе 0,5-1 мл во время или после каждого кормления, статистически достоверно уменьшались продолжительность плача, беспокойство и натуживание, что свидетельствует о высокой эффективности лекарственного средства при кишечных коликах у младенцев. Побочные явления, связанные с приемом ветрогонного средства Коликид® суспензия, не отмечены. Высокая терапевтическая эффективность в комплексном лечении детей раннего возраста с кишечными коликами, быстрое купирование метеоризма, безопасность, удобство использования и низкие экономические затраты позволяют рекомендовать препарат Коликид® суспензия для широкого использования в медицинской практике врачами-педиатрами и семейными врачами.

Препарат симетикона Коликид® производится на современном украинском заводе согласно международным стандартам GMP. Симетикон не всасывается в желудочно-кишечном тракте и выводится из организма в неизменном виде. Он не влияет на абсорбцию питательных веществ, не нарушает всасывания витаминов, минералов и микроэлементов, а также не нарушает микробиocenоз кишечника. Вспомогательные вещества препарата Коликид® не оказывают негативного системного влияния и безопасны для ребенка.

Детям в возрасте до 1 года Коликид® назначают по 0,5-1 мл во время или после каждого кормления. Для детей 1-6 лет разовая доза составляет 1 мл, 6-14 лет — 1-2 мл, старше 14 лет — 2 мл во время или после приема пищи каждые 4-6 часов. У пациентов старше 12 лет может быть использован Коликид® в форме таблеток — 1 таблетка трижды в день.

Таким образом, проблема ГЭРБ в педиатрии остается крайне актуальной, в Украине наблюдается существенная гиподиагностика этого заболевания. Подходы к диагностике и лечению ГЭРБ различны в разных возрастных группах. Применение прокинетиков (Домрид® суспензия) у детей младше 12 лет более эффективно в лечении ГЭРБ, чем ИПП. Назначение ветрогонных средств (Коликид® суспензия) патогенетически оправдано для лечения ГЭР у детей раннего возраста.

Подготовила Мария Маковецкая

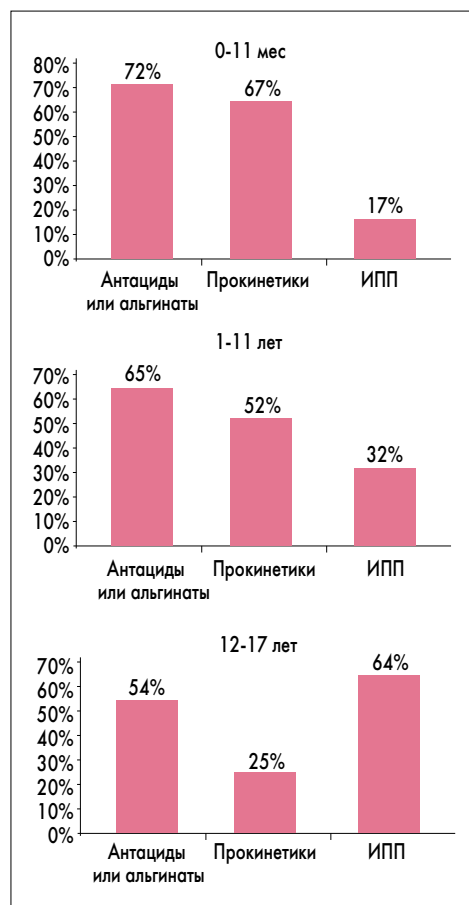


Рис. Препараты, применяемые для лечения ГЭРБ у детей различных возрастных групп: данные перекрестного обсервационного исследования (L. Martigne, 2012)

Амізон®

ЛІКУЄ ГРИП¹, ПРИСКОРЮЄ ОДУЖАННЯ²!



Склад: 1 таблетка містить амізону® (енісаміуму йодиду) 125 мг (0,125 г), або 250 мг (0,25 г); 1 капсула містить амізону® (енісаміуму йодиду) 0,5 г; 1мл сиропу містить амізону® (енісаміуму йодиду) 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби для системного застосування. Код АТС J05 AX10. **Показання до застосування.** Лікування і профілактика захворювань: грип та респіраторні вірусні інфекції; лікування кору, краснухи, вітряної віспи, паротитної інфекції; у складі комплексної терапії вірусних, вірусно-бактеріальних та бактеріальних пневмоній та ангін. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препаратів йоду та до компонентів препарату; наявність алергічних реакцій незалежно від природи алергену в анамнезі; тяжкі органічні ураження печінки та нирок; туберкульоз; герпетиформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока); маніфестний і латентний гіпертиреоз; автономна аденома щитовидної залози, фокальні та дифузні автономні осередки щитовидної залози; геморагічний діатез. **Побічна дія.** В окремих хворих може виникати легкий набряк слизової оболонки ротової порожнини та відчуття гіркоти у роті; алергічні реакції. **Реклама лікарського засобу.** З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться інструкцію для медичного застосування.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Амізон, Амізон макс, Амізончик.

² За даними проспективного простого-сліпого порівняльного плацебо-контрольованого дослідження по вивченню ефективності і безпеки препарату Амізон, НДІ грипу Російської академії медичних наук, м. Санкт-Петербург, квітень 2009 р. - січень 2010 р.

Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.

Р.П. МОЗ України № UA/6493/01/01 від 28.04.2017 р.,
Р.П. МОЗ України № UA/12415/01/01 від 04.07.2017 р.,

Р.П. МОЗ України № UA/6493/01/02 від 28.04.2017 р.,
Р.П. МОЗ України № UA/11862/01/01 від 31.10.2016 р.,

Вивчення противірусних, протизапальних та жарознижувальних властивостей енісаміуму йодиду

Із настанням осені у практиці педіатрів та сімейних лікарів традиційно найбільшої ваги набуває проблема гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), переважна більшість яких, як відомо, має вірусну етіологію. Водночас перелік лікарських засобів, яким властива пряма противірусна дія та які при цьому характеризуються високим профілем безпеки, що дозволяє впевнено застосовувати їх у педіатричній практиці, на жаль, невеликий. Тому противірусні препарати, офіційно дозволені для використання у дітей, завжди викликають особливий інтерес вчених та лікарів-практиків, які прагнуть оптимізувати лікування пацієнтів. Саме таким лікарським засобом є енісаміуму йодид – системний противірусний засіб прямої дії. Він є діючою речовиною вітчизняних препаратів Амізон (таблетки) та Амізончик (сироп) виробництва ПАТ «Фармак», які дедалі частіше застосовуються у клінічній практиці та стрімко завоюють довіру фахівців у сфері охорони здоров'я. Слід зазначити, що всебічному вивченню ефективності, безпеки та переносимості цих препаратів були присвячені низка передреєстраційних та постмаркетингових досліджень, у тому числі щодо їх застосування в дитячих популяціях. Про результати експериментальних і клінічних досліджень ефективності та безпеки препаратів Амізон та Амізончик за участю дітей із ГРЗ під час науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасний погляд на діагностику, лікування та профілактику» (30 березня 2017 р., м. Київ) докладно розповів завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Юрій Володимирович Марушко. Пропонуємо до уваги читачів стислий огляд цієї доповіді.

— За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ГРЗ посідають перше місце у структурі захворюваності дітей у всьому світі. Максимальна захворюваність спостерігається у дітей дошкільного віку, і саме діти цієї вікової категорії формують групу тих дітей, які часто хворіють, — її чисельність становить до 25-50%. У чинних нормативних документах МОЗ України, які регламентують ведення дітей з грипом та ГРЗ (зокрема, в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим і дітям «Грип» та в Уніфікованому клінічному протоколі первинної медичної допомоги дорослим і дітям «Гострі респіраторні захворювання», затверджених наказом МОЗ від 16.07.2014 № 499 «Про затвердження і впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі і гострих респіраторних інфекціях»), особливо наголошується на необхідності уникати поліпрагмації при терапії неускладнених гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Сучасні вимоги до терапії ГРЗ у дітей також включають призначення етіотропної терапії строго за показаннями, а також обов'язкове врахування при призначенні лікування преморбідного фону в кожній конкретній дитині та впливу захворювання на її стан та якість життя. У вказаних клінічних протоколах висвітлені й питання симптоматичної терапії ГРЗ, спрямованої на полегшення їх перебігу та зниження ризику розвитку ускладнень.

На жаль, у педіатричній практиці зберігається стійка тенденція до зростання кількості дітей із хронічними соматичними захворюваннями, порушеннями імунного захисту, вогнищами хронічної інфекції та іншими факторами, що істотно підвищують ризик ускладненого перебігу ГРЗ та вимагають від лікаря дуже відповідального підходу до призначення лікування, насамперед етіотропного. У цьому контексті на особливу увагу заслуговують можливості застосування у таких дітей противірусного препарату прямої дії енісаміуму йодиду, що являє собою похідне ізонікотинової кислоти та показаний до застосування для лікування грипу та ГРВІ як у дітей, так і в дорослих. На фармацевтичному ринку України енісаміуму йодид представлений у вигляді сиропу Амізончик, який можна застосовувати у дітей віком 3-6 років, і таблеток Амізон, які призначають дітям віком від 6 років і старше.

Механізм противірусного ефекту енісаміуму йодиду полягає у його безпосередній дії на гемаглютиніні вірусу грипу, внаслідок чого віріон втрачає здатність приєднуватися до клітин-мішеней для подальшої реплікації, а також у істотному підсиленні інтерферогенезу в організмі.

При цьому, крім власне противірусної дії, енісаміуму йодид також має низку інших, важливих при ГРЗ, фармакологічних властивостей:

- **протизапальну дію** — стабілізація клітинних та лізосомальних мембран, уповільнення дегрануляції базофілів, антиоксидантна дія, нормалізація рівня простагландинів, циклічних нуклеотидів та енергетичного обміну у вогнищі запалення;
- **жарознижувальну дію**, що реалізується за рахунок впливу на терморегулюючі центри мозку;

- **аналгезуючу дію**, опосередкована впливом на ретикулярну формування стовбура мозку;
- **імуностимулювальну дію**, що реалізується шляхом підвищення рівня ендogenous інтерферону у плазмі крові у 3-4 рази, лізоциму та збільшення титру антитіл до збудників інфекцій, стимулювання функціональної активності Т-лімфоцитів і макрофагів.

Саме широкий спектр фармакологічної активності енісаміуму йодиду — його основна перевага при застосуванні у лікуванні ГРЗ, адже, признаючи тільки один препарат, лікар може досягти одночасного впливу на кілька ланок патогенезу захворювання, полегшення суб'єктивного стану пацієнта та, головне, — уникнути поліпрагмації. Слід зазначити, що препарат на основі енісаміуму йодиду Амізон уперше створений та впроваджений у клінічну практику саме в Україні, однак згодом активне його вивчення здійснювалося і за її межами. Так, результати проспективного сліпкого порівняльного клінічного дослідження ефективності та безпеки препарату Амізон за участю 100 пацієнтів із ГРВІ (60 із них отримували Амізон), виконаного на базі Науково-дослідного інституту грипу в м. Санкт-Петербурзі (Е.А. Охупкіна і соавт., 2010), продемонстрували, що його застосування сприяє скороченню тривалості періоду лихоманки, гострої стадії захворювання (на 3-й день у групі Амізону — у 73% пацієнтів, у групі контролю — у 57%), а також зменшенню проявів інтоксикаційного та катарального синдромів. У результаті лікування препаратом Амізон відмічалися зниження температури тіла (тривалість лихоманки скорочувалася у середньому на 1,1 днів), що свідчить про його виражений жарознижувальний ефект, а також статистично достовірна, порівняно з контрольною групою, позитивна динаміка відносно проявів інтоксикаційного синдрому, риніту, кашлю та гіперемії зів'я. Важливо, що результати цього дослідження підтвердили також потужну противірусну дію препарату Амізон. Так, продемонстровано, що його застосування сприяє достовірному скороченню кількості вірусів, виділених у мазках із носа: на 2-му візиті кількість вірусів у назальному секреті зменшилась більше ніж удвічі, а на 4-му їх вже майже не виявляли. Амізон сприяв більш швидкій елімінації з організму вірусів грипу та інших збудників ГРВІ (респіраторно-синцитіального вірусу, аденовірусів, вірусів парогрипу та ін.): на 3-й день лікування препаратом Амізон віруси продовжували виділятися у 28,3% пацієнтів, на 7-й день — лише у 1,7%. При цьому в контрольній групі виділення вірусів зменшувалося набагато повільніше. Про імуномодельючу дію препарату Амізон свідчило істотне збільшення рівня інтерферону-альфа та інтерферону-гамма у сироватці крові вже на 3-й день прийому.

Противірусна дія енісаміуму йодиду була предметом досліджень, які проводилися у 2013 р. на базі Іллінойського технологічного інституту (м. Чикаго, США) і в Дитячому дослідницькому госпіталі ім. св. Юди (м. Мемфіс, США). Їх результати були представлені на III Міжнародному конгресі з противірусної терапії, що відбувся в м. Амстердамі (Нідерланди) у жовтні 2014 р. На моделі з використанням диференційованих бронхоепітеліальних клітин людини *in vitro* була продемонстрована виражена противірусна активність енісаміуму йодиду відносно вірусів



Ю.В. Марушко

грипу та респіраторно-синцитіального вірусу. При експериментальному додаванні енісаміуму йодиду до культури клітин за годину до можливого зараження або відразу після нього було зафіксовано достовірне зниження експресії матричних вірусних генів та вірусних титрів протягом наступних 8 год, що підтверджує здатність препарату інгібувати синтез вірусної РНК. Також встановлено, що енісаміуму йодид ефективно (більш ніж у 100 разів) пригнічував реплікацію вірусів грипу А та В на початковій стадії, у тому числі резистентного до озельтамівіру штаму вірусу грипу А (H1N1) з мутацією H275Y. Результати досліджень *in vivo* вкотре підтвердили не тільки противірусну активність Амізону, а й його протизапальні, жарознижувальні та анагезуючі властивості.

Слід зазначити, що педіатри України вже напрацювали значну доказову базу щодо клінічного застосування препаратів на основі енісаміуму йодиду при грипі та ГРВІ. Так, у дослідженні А.П. Юрцевої (2011) був продемонстрований клінічний ефект застосування енісаміуму йодиду (Амізончик) у дітей при ГРВІ, який полягав у зниженні температури тіла та зменшенні закладеності носа. У дослідженні під керівництвом В.М. Бураяка (2012), участь у якому загалом узяли 40 пацієнтів із ГРВІ (віком 3-13 років), показано, що на тлі прийому препарату Амізон показники вмісту лізоциму та секреторного імуноглобуліну А (sIgA) у дітей з ГРВІ наближались до таких у здорових дітей. Автори дослідження зробили висновки про регулюючу дію Амізону на фактори клітинного та гуморального імунітету, що запобігає персистуючому перебігу захворювання та сприяє регресії клінічних проявів інфекційного процесу.

У 2012-2014 рр. ми — Ю.В. Марушко та співавт. — також провели клінічне дослідження, у ході якого застосовували препарат Амізончик у 36 дітей віком 3-6 років із повторними епізодами ГРЗ (переважно гострими бронхітами легкого або середнього ступеня тяжкості), що перебували на стаціонарному лікуванні у Дитячій клінічній лікарні № 5 м. Києва. Аналіз отриманих нами результатів засвідчив, що у результаті терапії препаратом Амізончик спостерігалася стрімка позитивна динаміка відносно загального стану хворих дітей (поліпшення самопочуття та зменшення інтоксикації вже на 2-й день лікування, покращення апетиту — на 3-й день), а також відносно окремих клінічних симптомів захворювання, зокрема кашлю та хрипів. Окрім клінічного перебігу ГРЗ, було вивчено можливості застосування енісаміуму йодиду як протизапального та імуномодулюючого препарату шляхом проведення в дітей імунологічних досліджень ротоглоткового секрету. На тлі терапії препаратом Амізончик були зафіксовані позитивні зміни кожного досліджуваного показника: зниження підвищених на початку рівнів інтерферону альфа, прозапального цитокіну — інтерлейкіну-1β та макрофагального загального протеїну (MIP1). Таким чином, застосування сиропу Амізончик у дітей віком 3-6 років сприяло більш швидкому полегшенню та зникненню симптомів ГРЗ, а його клінічну ефективність підтверджувала позитивна динаміка вказаних імунологічних показників у ротоглотковому секреті. Препарат Амізончик переносився дітьми добре, і під час дослідження не зафіксовано жодного випадку виникнення небажаних явищ при його застосуванні. Сироп Амізончик можна застосовувати у лікуванні грипу та ГРВІ у дітей починаючи з 3-річного віку. Дітям старше 6 років, які не мають труднощів із проковтуванням, можна призначати таблетки Амізон. Слід зазначити, що, крім грипу та ГРВІ, призначення Амізону також може бути ефективним при таких інфекційних захворюваннях, як інфекційний мононуклеоз, кір, краснуха, вітряна віспа та паротитна інфекція, показники захворюваності на які серед дитячого населення України, на жаль, продовжують зростати.

Підготували **Олена Терещенко та Марина Тітомір**

Е.А. Ошлянская, д. мед. н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», В.Н. Вовк, ООО «Добробут», г. Киев

Что нужно делать, если у ребенка болят ножки

Ничто так не пугает мир,
Как всем известный рыбий жир.
Никто его не хочет пить –
Ни дети и ни взрослые,
И ребятишек накормить
Им, право же, непросто...
Э. Успенский

– Удивить хочу весь мир!
– Тогда выпей рыбий жир...
Т. Петухова

Сложное впечатление вызывают эти строки, с одной стороны, «невкусные» ассоциации, с другой – трепетные детские воспоминания. Для многих поколений рыбий жир стал символом детства, поскольку применялся врачами уже не одно столетие. Этот уникальный продукт по праву является для организма источником жирорастворимых витаминов Е, А и D, микроэлементов (фосфора, брома, железа, селена, марганца, хлора, йода, магния, кальция и др.), полиненасыщенных жирных кислот (омега-6 и омега-3). Как известно, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты участвуют в выработке простагландинов, что помогает детскому организму сопротивляться инфекциям. Наиболее богаты ими форель, тунец, лосось, сельдь, морской окунь, скумбрия, угорь, пикша. Известно, что у народов, основной пищей которых являются морепродукты, регистрируется значительно меньшее число сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, чтобы получить все необходимые продукты с пищей, ребенку необходимо съедать по 350 г морской рыбы 2-3 раза в неделю. Растительными источниками омега-3-полиненасыщенных жирных кислот являются грецкие орехи, льняное и тыквенное семя, масла (оливковое, льняное, соевое, рапсовое, тыквенное) [1].

Если раньше рыбий жир преимущественно использовался для профилактики такого поражения опорно-двигательного аппарата, как рахит, то сегодня он намного чаще назначается в составе комплексной терапии множества других заболеваний.

В последнее столетие существенно выросло количество известных врачам болезней опорно-двигательного аппарата. Это объясняется тем, что суставы представляют собой сложную систему, уязвимую для воздействия многих неблагоприятных факторов. Кроме того, опорно-двигательный аппарат ребенка имеет ряд особенностей, обусловленных его незрелостью. Так, кости маленьких детей содержат больше воды и меньше минеральных веществ, что обуславливает их эластичность и меньшую подверженность переломам, но в неблагоприятных условиях эти же особенности строения могут способствовать их деформации. Суставы у детей младшего возраста отличаются избыточной подвижностью из-за физиологической слабости связочного аппарата и мышц, которую необходимо отличать от чрезмерного переразгибания при так называемом гипермобильном синдроме (ГМС).

Гипермобильный синдром является наиболее распространенной и наименее известной широкому кругу практикующих врачей патологией, который представляет собой увеличение амплитуды движений одного или нескольких суставов, в основе которой лежат врожденные нарушения строения белков соединительной ткани. Частота его регистрации колеблется от 10 до 25% у взрослых, а у детей европейской расы может достигать 30% [2-4].

Метод Бейтона, используемый для оценки степени гипермобильности суставов (R. Wynn-Davis, 1970) [2], основан на выявлении признаков, перечисленных ниже.

1. Пассивное тыльное сгибание мизинца кистей рук на 90 градусов.
2. Пассивное изгибание 1-го пальца кистей рук в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.
3. Переразгибание обоих локтевых суставов больше чем на 10 градусов.
4. Переразгибание обоих коленных суставов больше чем на 10 градусов.

Он не горький и не сладкий,
Но, поверьте, очень гадкий.
Не компот и не кефир,
Нам давали рыбий жир...
С. Колбасов

Приплыл по океану из Африки матрос
Мартышку-обезьяну он в ящике привез
Мартышка вспоминает страну свою Алжир
И утром потребляет по ложке рыбий жир...
С. Маршак

5. При наклоне вперед при фиксированных коленных суставах ладони пациентов целиком касаются пола.

За каждый из п. 1-4 присваивается по 1 баллу при выявлении признака с каждой стороны.

Диагноз доброкачественной семейной гипермобильности суставов устанавливается на основании Брайтоновских критериев (1998) [4]. К большим Брайтоновским критериям относится счет по шкале Бейтона 4-9 баллов и наличие артралгий более 3 мес в 4 и более суставах.

К малым критериям относятся:

- счет по шкале Бейтона 1-3 балла;
- артралгии менее 3 мес в 1-3 суставах или люмбагия, спондилез, спондилолизис, спондилолистез;
- вывихи/подвывихи более чем в одном суставе или повторные вывихи в одном суставе;
- периартикулярные изменения более чем 2 локализаций (энтезопатия, теносиновит, бурсит);
- марфаноидный фенотип;
- кожные проявления, типичные для дисплазии соединительной ткани;
- глазные признаки: нависающие веки, миопия, антимонголоидный разрез глаз;
- варикозные изменения, грыжи, висцероптоз.

Для установления диагноза ГМС необходимо наличие 2 больших критериев или 1 большого и 2 малых, или 4 малых критериев.

Одним из основных признаков поражения суставов у детей является боль. Согласно мнению большинства практикующих врачей, каждый 20-й ребенок жалуется на боль в ногах. Многие авторы [5, 6] отмечают, что именно артралгии или дорсалгии являются одним из ведущих клинических проявлений ГМС и в трех четвертях случаев – первым симптомом, приводящим ребенка к врачу.

Следует помнить, что ГМС может сопровождаться артралгиями по разным причинам: вследствие нарушения оси нижних конечностей и конгруэнтности суставных поверхностей, возникновения вторичных синовитов при микротравматизации суставной сумки после повторных подвывихов, гипоксических изменений как проявлений нарушения микроциркуляции, интоксикации вследствие хронических очагов инфекции и т.д.

Недостаточно изученной остается роль особенностей питания в развитии артралгий при ГМС. С одной стороны, переедание и ожирение способствует увеличению нагрузки на опорно-двигательный аппарат, а избыточное потребление продуктов, богатых некоторыми солями органических веществ, приводит к их отложению в суставах. С другой стороны, недостаток в пище ряда ингредиентов (витамин D, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, кальций-содержащие продукты) может способствовать развитию нарушений в строении суставообразующих тканей и в иммунной системе. Поэтому к немаловажным провоцирующим факторам появления артралгий при ГМС относится повторная респираторная патология.

Клинические проявления возникающих в таких случаях синовитов соответствуют критериям реактивных артритов: преходящая отечность и болезненность крупных суставов, иногда с поражением энтезисов, предшествующими или сопутствующими катаральными явлениями, конъюнктивальной реакцией, урогенитальными или желудочно-кишечными проявлениями с обязательными выявлением этиологического фактора.

Согласно общепринятым сегодня стандартам, терапия ГМС предусматривает в основном симптоматическое



Е.А. Ошлянская

лечение, важным аспектом которого является выбор оптимальной тактики купирования артралгий [9]. С этой целью используются курсы массажа, лечебной физкультуры, назначаются различные физиотерапевтические процедуры. Важную роль играет своевременное и регулярное проведение метаболической коррекции.

При ГМС она предусматривает стимуляцию синтеза коллагена, коррекцию минерального, аминокислотного обмена и усиление энергообмена. Для стимуляции коллагенообразования используются витамины С, В, препараты меди, цинка, магния, гликозаминогликанов, карнитин. Стабилизация минерального обмена предусматривает назначение препаратов кальция и витамина D, улучшение биоэнергетического состояния – применение фосфорных соединений, рибоксина, милдроната, для коррекции уровня аминокислот назначаются глицин, лизин, метионин, глутаминовая кислота, триметабол, глутамин и др. Настоящей природной кладовой, содержащей множество из вышеперечисленных компонентов метаболической коррекции, является рыбий жир.

Рыбий жир представлен на отечественном рынке в основном в жидком виде и в желатиновых капсулах. В жидкой форме он намного дешевле, однако имеет неприятный вкус и часто вызывает абдоминальную боль. Относительно новой его формой является выпускаемый Турцией «Крилом сироп». Каждые 10 мл сиропа содержат: 2350 мг рыбьего жира (омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты 705 мг: эйкозапентаеновая кислота 376 мг и докозагексаеновая кислота 235 мг).

«Крилом сироп» – экологически чистый препарат. Натуральные ароматизаторы персика, манго придают ему приятный вкус и способствуют позитивному психологическому восприятию ребенком. Важным показателем к его назначению является профилактика болезней опорно-двигательного аппарата.

Целью данного исследования было изучение эффективности и безопасности использования препарата «Крилом сироп» у детей с артралгиями на фоне ГМС и после перенесенных реактивных артропатий (РеА) для уменьшения болевого синдрома.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были обследованы 18 детей с РеА в анамнезе и 30 детей с ГМС без РеА в возрасте 3-10 лет. Критериями включения в исследование детей с ГМС были наличие артралгий на протяжении не менее 3 предшествующих месяцев. Критериями исключения являлись аллергическая патология и поражения слизистых желудочно-кишечного тракта в анамнезе.

Всем детям проведено следующее обследование:

- объективный осмотр, сбор анамнеза;
- общеклинические лабораторные исследования в динамике: общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма;
- родителям предлагалось оценить изменения общего состояния ребенка по 10-бальной шкале (0 – нет изменений) и его основные жалобы по 3-бальной шкале в динамике (до приема препарата и через 5-6 мес после).

Переносимость препарата оценивалась на основании субъективных ощущений, сообщаемых родителями, и объективных данных. При оценке переносимости учитывались аллергические кожные реакции, отмечалось наличие или отсутствие боли в животе, тошнота, диарея, запор и другие побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам исследования, практически у всех детей в процессе лечения наблюдалась положительная клиническая динамика: исчезали жалобы на артралгии, повышалась двигательная активность, улучшался эмоциональный тонус (табл. 1).

В среднем у всех больных, получавших «Крилом сироп», уже к середине курса отмечалось улучшение общего самочувствия и уменьшение выраженности артралгий.

Таблица 1. Общее состояние и общая оценка боли в суставах по мнению родителей детей, получавших «Крилом сироп»				
Показатель	Значение показателя в группе детей			
	ГМС		РеА	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общая оценка боли в суставах у ребенка родителями, баллы (1-10)	2,9±0,4	(0,3±0,3)*	4,9±0,7	(1,2±0,3)*
Активность ребенка, баллы (1-3)	1,5±0,5	2,8±0,6	1,1±0,5	2,6±0,7
Настроение ребенка, баллы (1-3)	1,1±0,2	2,3±0,5	0,9±0,3	2,2±0,6
Среднее число жалоб на головную боль в месяц	6,2±0,6	1,4±0,5	7,3±1,5	2,2±1,0
Среднее число заболеваний за предыдущие и последующие 6 мес	5,2±1,7	3,4±1,1	4,1±1,6	3,5±0,9
Состояние кожи, баллы (1-3)	2,3±1,3	2,8±1,1	2,2±1,2	2,9±0,8

* статистически достоверное различие показателей до и после применения препарата «Крилом сироп» ($p \leq 0,05$).

Динамическое наблюдение детей в катамнезе через 5-6 мес после завершения приема препарата «Крилом сироп» позволило отметить уменьшение у них не только выраженности, но и частоты жалоб на артралгии (рис.).

Учитывая, что заболеваемость до и после использования препарата «Крилом сироп» оценивалась в разный сезон, влияние его на иммунную систему требует отдельного изучения.

Необходимо отметить, что исследуемые общеклинические лабораторные показатели были в целом в пределах возрастной нормы и после приема препарата «Крилом сироп» существенно не изменялись (табл. 2).

Родителями обследуемых детей в 46 случаях (95,8%) была дана высокая оценка эффективности применения препарата «Крилом сироп», только 2 родителя считали его применение неэффективным.

При оценке безопасности применения препарата обращало на себя внимание то, что жалобы диспептического характера в виде болей в эпигастрии и усиления отрыжек при его приеме, которые требовали дополнительной медикаментозной коррекции (назначения антацидов, спазмолитиков, прокинетики), у детей не отмечались. Проведенное нами клиническое исследование показало, что серьезных побочных реакций и нежелательных эффектов в процессе лечения препаратом «Крилом сироп» у наблюдаемых детей не зарегистрировано.

Таблица 2. Динамика отдельных показателей общего анализа крови у детей, получавших «Крилом сироп»				
Показатель	Значение показателя в группе детей			
	ГМС		РеА	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	8,3±1,9	5,6±3,1	10,1±2,9	7,8±1,9
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	5,9±2,9	6,8±1,3	6,9±1,1	7,1±1,8
Гемоглобин, г/л	114,4±9,1	119,1±7,2	108,9±5,4	113,8±6,1

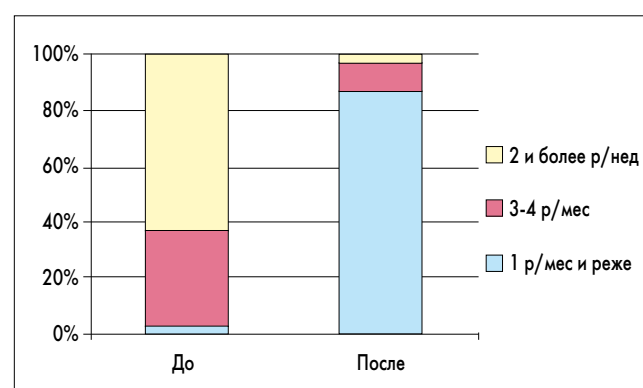


Рис. Частота жалоб на артралгии у детей с ГМС и РеА до и после приема препарата «Крилом сироп»

Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что применение препарата «Крилом сироп» оказывает обезболивающее действие при артралгиях у детей, он хорошо переносится пациентами. Хорошие вкусовые качества и отсутствие нежелательных эффектов способствуют повышению степени комплаенса.

Выводы

При ГМС у детей, сопровождающемся артралгиями, и у детей с РеА в анамнезе целесообразно использование препарата «Крилом сироп» в качестве компонента метаболической коррекции. Применение его способствует купированию болевого синдрома и не сопровождается побочными эффектами.

Литература

1. Яковлева А. Гипермобильный синдром. Конспект врача // Наука. — 2000. — № 14.
2. Gurley-Green S. Living with the hypermobility syndrome // Rheumatology. — 2001. — Vol. 40. — № 5. — P. 487-489.
3. Murrey K.J., Woo P. Benign joint hypermobility in childhood // Rheumatology. — 2001. — Vol. 40. — № 5. — P. 489-491.
4. Bird H.A. Joint hypermobility in children // Rheumatology. — 2005. — Vol. 44. — № 6. — P. 703-704.
5. Adib N., Davies K., Grahame R., Woo P. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? // Rheumatology. — 2005. — Vol. 44. — № 6. — P. 744-750.
6. Sills J.A. Non-inflammatory musculoskeletal disorders in childhood // Arch. Dis. Child. — 1997. — № 77. — P. 71-75.
7. Рыбий жир: польза для детей. Как давать его ребенку? — Режим доступа: <http://babyfoodtips.ru/2020944-rybij-zhir-polza-dlya-detej-kak-davat-ego-rebenku/>

Анкета читателя

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Педиатрия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Педиатрия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Педиатрия»?

На какую тему?

Является ли наше издание эффективным для повышения
вашей врачебной квалификации?

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти;
Т.В. Гишак, д. мед. н., доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Інструментальні методи дослідження в дитячій кардіології: електрокардіографія

На сторінках цього тематичного номера ми започатковуємо нову рубрику, метою створення якої є надання практикуючим педіатрам можливості поглибити свої знання та навички у сфері інструментальних методів діагностики – як класичних, так і новітніх. Сьогодні у фокусі нашої уваги буде метод, без якого неможливо уявити собі сучасну клінічну практику та навички інтерпретації результатів якого повинен мати кожен лікар. Це електрокардіографія (ЕКГ). Метод ЕКГ заснований на графічній реєстрації різниці потенціалів, що виникає під час збудження (деполяризації) клітин міокарда. За допомогою ЕКГ вивчають властивості серця: автоматизм, збудливість, провідність, рефрактерність; опосередковано – метаболізм серцевого м'яза і перевантаження окремих відділів серця. Потенціали, які виникають у м'язі серця, передаються на поверхню тіла і за допомогою накладання відповідних електродів на різні ділянки тіла реєструються через електрокардіограф.

Відведення ЕКГ

За розміщенням електродів виокремлюють відведення грудні і від кінцівок. За фізичною ознакою – двополюсні і однополюсні. Двополюсні відведення від кінцівок називаються також стандартними, або класичними.

Для запису стандартних відведень електроди накладають таким чином:

I відведення – на праве і ліве передпліччя;

II відведення – на праве передпліччя і ліву голілку;

III відведення – на ліве передпліччя і ліву голілку.

Окрім стандартних відведень, використовують ще три посилені однополюсних відведення від кінцівок (aVR, aVL, aVF) і шість однополюсних грудних відведень (V1, V2, V3, V4, V5, V6).

На рисунку 1 схематично подано місця накладання електродів на кінцівки і грудну клітку при реєстрації ЕКГ.

У назві трьох однополюсних відведень від кінцівок (aVR, aVL, aVF) «a» означає «посилений» (англ. augmented), «V» – потенціал (англ. value leads). Третя літера вказує на розташування активного електрода: R – на правій руці, L – на лівій руці, F – на лівій нозі.

Осі шести однополюсних прекардіальних відведень лежать у площині, що є близькою до горизонтальної. Їхній аналіз дає змогу оцінити відхилення вектора електрорушійної сили у горизонтальній площині (рис. 2).

Грудні відведення накладаються таким чином:

V1 – IV м/р праворуч біля груднини;

V2 – четверте м/р ліворуч біля груднини;

V3 – посередині між V2 і V4;

V4 – ділянка верхівки, п'яте м/р по серединно-ключичній лінії;

V5 – по передній аксилярній лінії ліворуч на рівні горизонтальної лінії, проведеної через V4;

V6 – по середній аксилярній лінії ліворуч на рівні горизонтальної лінії, проведеної через V4.

Відведення V1-V2, що наближені до правих відділів серця, називають правими грудними. Вони більш чутливі до змін електричних процесів у правому відділі серця. Відведення V5-V6, що розташовані ближче до лівого шлуночка, переважно відображають зміни в цьому відділі серця. При вогнищевому ураженні зміни передньої перетинкової зони лівого шлуночка знаходяться відображені у відведеннях V1-V3, ділянки верхівки – у відведенні V4 і передньої бокової стінки лівого шлуночка – у відведеннях V5-V6.

Таким чином, запис ЕКГ у декількох відведеннях дає можливість вивчати електричні процеси, що відбуваються в різних відділах серця (табл. 1).

Відведення I, aVL, V5, V6 називають лівими, відведення III, aVF, V1, V2 – правими. Вони, відповідно, відображають електричні потенціали в лівих чи правих відділах серця або порушення провідності по лівій чи правій ніжці пучка Гіса.

Додаткові відведення

Можливості ЕКГ можуть бути розширені завдяки реєстрації додаткових відведень. Необхідність у них виникає при недостатній інформативності 12-ти загальноприйнятих відведень. Так, у діагностиці задньобазальних і задньобочових інфарктів міокарду можуть стати в пригоді крайні ліві грудні відведення V7-V9. Для запису цих відведень активний електрод встановлюється, відповідно, по задній аксилярній, лопатковій і паравертебральній лінії на горизонтальному рівні електродів V4-V6.

Провідна система серця

До провідної системи серця входять (рис. 3):

– синоатріальний вузол (СВ) – центр автоматизму I порядку («головна електрична станція») з потужністю

60-90 імп./хв. СВ – скупчення клітин у правому передсерді біля впадання верхньої порожнистої вени, які генерують (Р-клітини) і проводять (Т-клітини) імпульси;

– атріовентрикулярний вузол (АВ) – центр автоматизму II порядку з потужністю 40-60 імп./хв. АВ – скупчення клітин у перегородці над тристулковим клапаном;

– пучок Гіса – ще нижчий центр автоматизму III порядку з потужністю 20-40 імп./хв. Пучок Гіса розгалужується на праву і ліву ніжки, а остання – на передню та задню гілки;

– волокна Пуркінє – дрібні розгалуження, що вкривають ендокард обох шлуночків.

Електричні імпульси в серці у нормі генерують Р-клітини СВ, що мають найбільш високий автоматизм (здатність до спонтанної повільної діастолічної деполяризації). З СВ, що розташований у верхній частині правого передсердя, збудження розповсюджується по скоротливому міокарду передсердь (спочатку правого, потім обох і на заключному етапі – лівого), по міжпередсердному тракту Бахмана і міжвузловим спеціалізованим трактам (Бахмана, Венкебаха, Тореля) до АВ.

Пройшовши атріовентрикулярне з'єднання, де відбувається різке сповільнення швидкості розповсюдження збудження (атріовентрикулярна затримка проведення імпульсу), електричний імпульс швидко розповсюджується по внутрішньошлуночкової провідній системі. Вона складається із пучка Гіса (передсердно-шлуночкового пучка), ніжок (гілок) пучка Гіса і волокон Пуркінє. Пучок Гіса поділяється на праву і ліву ніжки. Ліва ніжка близько від основного стовбура пучка Гіса поділяється на два розгалуження: передньоверхнє і задньонижнє. Інколи буває третя, серединна гілка. Кінцеві розгалуження внутрішньошлуночкової провідної системи представлені волокнами Пуркінє. Вони розташовуються переважно субендокардіально і безпосередньо пов'язані зі скоротливим міокардом. Тому розповсюдження збудження по вільним стінкам шлуночків відбувається з багатьох вогнищ у напрямку від субендокардіального шару до субепікардіального.

Збудження скоротливого міокарда шлуночків починається з лівої половини міжшлуночкової перетинки, куди раніше надходить електричний імпульс по більш короткій лівій ніжці. Хвиля збудження рухається праворуч. У нормі залучення у збудження всієї міжшлуночкової перетинки відбувається за 0,02-0,03 с. Через 0,005-0,01 с від початку збудження перегородки процес деполяризації розповсюджується на субендокардіальні шари міокарду верхівки, передньої та бокової стінок правого шлуночка. Хвиля збудження переміщується до епікарда. Кінцева частина шлуночкового комплексу формується

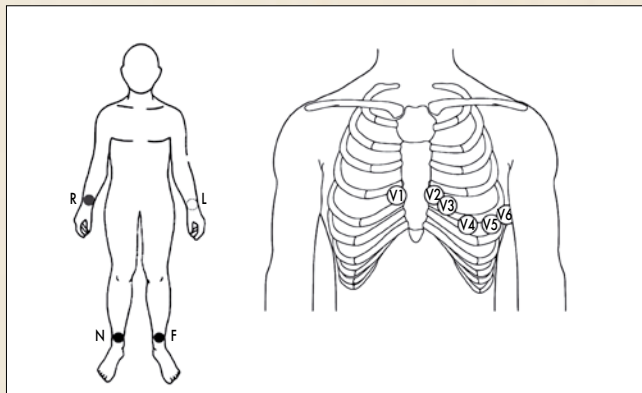


Рис. 1. Місця накладання електродів на кінцівки і грудну клітку під час запису ЕКГ. Маркування електродів є єдиним у всьому світі: електрод із червоною позначкою накладають на праву руку, із жовтою – на ліву руку, із зеленою – на ліву ногу, із чорною – на праву ногу, із білою – на грудну клітку

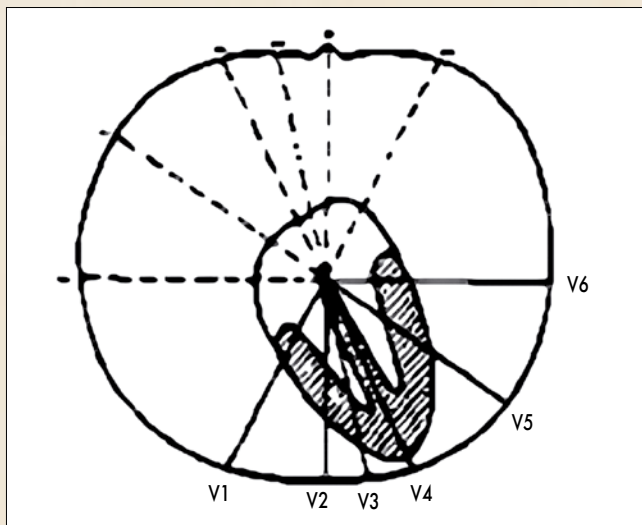


Рис. 2. Проекція грудних відведень у горизонтальній площині

Таблиця 1. Відображення відділів міокарда відведеннями ЕКГ		
Відведення		Відділ міокарда
Стандартні	I	Передня стінка лівого шлуночка, боковий сегмент
	II	Проміжне, повторює I або III (в бік патології)
	III	Задні діафрагмальні відділи, нижній сегмент або правий шлуночок
Однополюсні посилені	aVR	Дзеркальне відображення II
	aVL	Верхні бокові відділи лівого шлуночка
	aVF	Діафрагмальні відділи або правий шлуночок
Грудні	V1	Передня стінка
	V2	Передня стінка
	V3	Перетинка
	V4	Верхівка
	V5	Нижні бокові відділи лівого шлуночка
	V6	

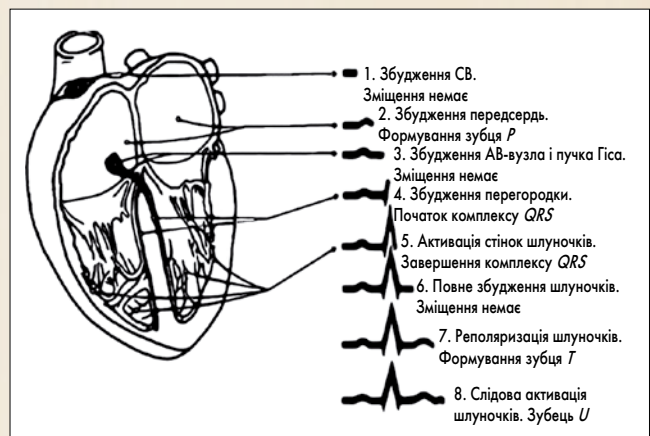


Рис. 3. Схема розповсюдження збудження по провідній системі серця та схематичне зображення кривої ЕКГ

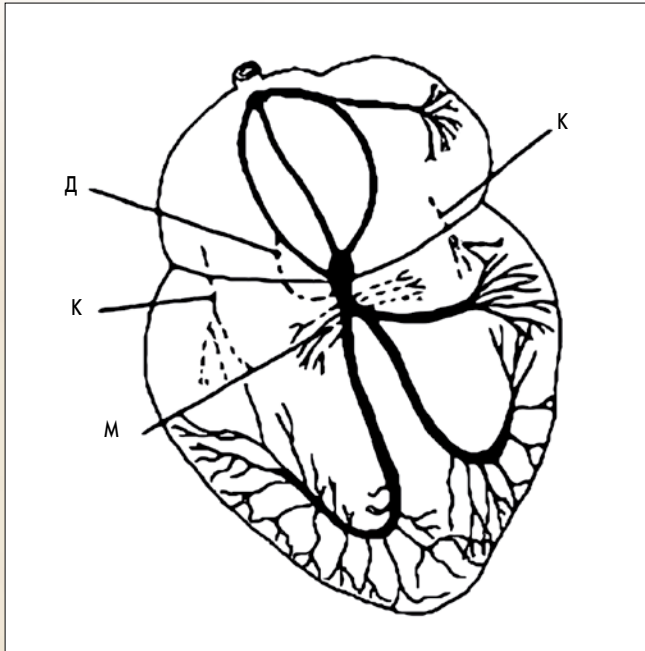


Рис. 4. Схематичне зображення додаткових шляхів проведення в серці: К – пучок Кента; Д – пучок Джеймса; М – пучок Махейма

внаслідок збудження основи міжшлуночкової перетинки і шлуночків.

Реполяризація шлуночків, починаючись із суб-епікардіальних шарів міокарда, розповсюджується до ендокарда.

Крім вказаних основних, у міокарді зарезервовано додаткові провідні шляхи, які в нормі не функціонують (рис. 4):

- Кента – передсердно-шлуночковий;
- Джеймса – між СВ і нижньою частиною AV або пучка Гіса;
- Махейма – провідні волокна в міжшлуночковій перетинці, у зоні розгалуження гілок пучка Гіса.

Проведення імпульсів по додаткових шляхах є основною причиною передчасного збудження шлуночків (синдромів Вольфа – Паркінсона – Уайта, Лауна – Генонга – Лівайна й інших), сприяє виникненню феномена повторного входу імпульсу (re-entry), тобто є передумовою розвитку екстрасистолії, пароксизмальної тахікардії та інших аритмій.

У нормі, коли водій ритму – СВ, нижчі центри автоматизму «не працюють», а є лише провідниками імпульсів. При порушеннях діяльності СВ або провідності (блокади) функцію водія ритму виконують нижчі центри автоматизму відповідно до рівня блокади. При цьому основним клінічним проявом є стійке зниження частоти скорочень шлуночків.

Методика запису ЕКГ

Запис ЕКГ повинен проводитись у теплом приміщенні при максимальному розслабленні м'язів. Планове обстеження проводять після 10-15 хв відпочинку і не раніше ніж через 2 години після прийому їжі. Звичайне положення – лежачи на спині. Дихання рівне, неглибоке.

1. Накладання електродів. З метою покращення якості запису ЕКГ необхідно забезпечити добрий контакт електродів зі шкірою. Зазвичай це досягається застосуванням марлевих прокладок між шкірою та електродами,

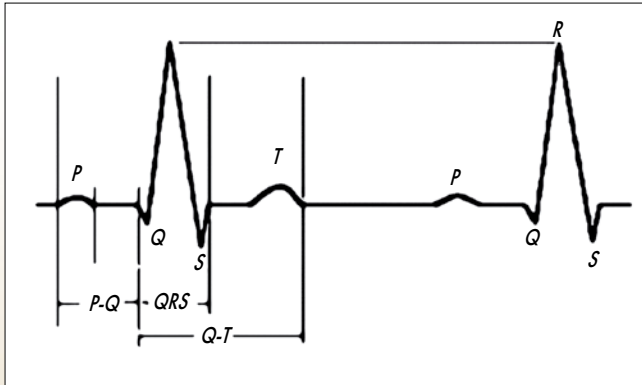


Рис. 5. Схематичне зображення зубців, сегментів та інтервалів ЕКГ

що змочені 5-10% розчином хлориду натрію, або за рахунок застосування спеціальних токопровідних гелів. За необхідності у місцях накладання електродів попередньо знежирюють шкіру.

На внутрішню поверхню передпліч і гомілок у нижній третині накладають пластинчасті електроди, закріплюючи їх гумовими стрічками або спеціальними фіксаторами. На грудну клітку встановлюють грудні електроди за допомогою груші-фіксатора.

2. Після включення апарата в електричну мережу проводять запис контрольного мілівольту. Це необхідно для калібрування посилення, що дозволяє стандартизувати дослідження, тобто оцінювати і порівнювати при динамічному спостереженні амплітудні характеристики. Для цього в положенні перемикача відведень «0» на гальванометр електрокардіографа натисканням спеціальної кнопки подається стандартне калібрувальне напруження 1 мілівольт. У сучасних електронних електрокардіографах калібрування відбувається автоматично.

3. Вибір швидкості запису – 12,5; 25; 50; 75; 100 мм/с. Найбільш зручною для звичайного аналізу ЕКГ є швидкість 50 мм/с. Менша швидкість (зазвичай 25 мм/с) використовується з метою виявлення й аналізу аритмії, коли необхідний більш тривалий запис ЕКГ.

При швидкості запису 50 мм/с кожен 1 мм відповідає 0,02 с, при швидкості руху 25 мм/с 1 мм відповідає 0,04 с.

4. Реєстрація ЕКГ складається з послідовного запису електрокардіографічних відведень, що проводять, повертаючи ручку перемикача відведень. У сучасних електронних системах відбувається фіксація одночасно всіх 12-ти загальноприйнятих відведень. У кожному відведенні записують не менше 4-х циклів. Прийнято III стандартне відведення реєструвати при затримці дихання на глибокому вдиху. Це необхідно для встановлення позиційного характеру змін, що часто виявляють у цьому відведенні, а також із метою диференціації змін на ЕКГ, пов'язаних із диханням.

Параметри нормальної ЕКГ

На ЕКГ розрізняють ізоелектричну лінію, зубці, сегменти (відрізок ЕКГ між зубцями) та інтервали (включають окремі зубці й сегменти). Схематично це подано на рисунку 5.

Зубець P відображає збудження (деполяризації) передсердь. Під час збудження передсердь перші 0,02-0,03 с хвиля збудження розповсюджується тільки по правому передсердцю, наступні 0,03-0,06 с проходить одночасно

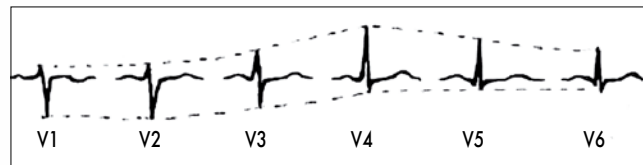


Рис. 6. Співвідношення зубців R і S в грудних відведеннях

по обох передсердях. У заключні 0,02-0,03 с розповсюджується тільки по лівому передсердцю, оскільки весь міокард правого передсердя у цей час вже перебуває у збудженому стані.

Зубець P завжди позитивний (+) у відведеннях I, II, V3-V6; завжди негативний (-) у відведенні aVR; може бути (+), (-), (+ -), (- +) в III, aVL, V1, V2. У нормі тривалість зубця P < 0,1 с, амплітуда < 2,5 мм.

Сегмент PQ характеризує затримку імпульсу при проходженні через атріовентрикулярне з'єднання.

Інтервал P-Q відповідає за деполяризацію передсердь, поширення імпульсу через атріовентрикулярне з'єднання та шлуночкову провідну систему. Цей показник включає зубець P і сегмент PQ і вимірюється від початку зубця P до початку шлуночкового комплексу.

Тривалість інтервалу P-Q залежить від частоти серцевих скорочень – ЧСС (табл. 2) і в нормі перебуває в межах 0,12-0,20 с (у дітей допускається нижня межа 0,10 с).

Комплекс QRS – шлуночковий комплекс, що формується в процесі деполяризації шлуночків. Його тривалість вимірюється від початку зубця Q до кінця зубця S і в нормі складає < 0,09 с.

Середні і граничні значення ширини комплексу QRS у дітей подано в таблиці 3.

Зубець Q характеризує початок деполяризації шлуночків. Його тривалість < 0,03-0,04 с, глибина < 1/4 R. Q – завжди (-), може бути лише один і тільки перед першим зубцем R. Його присутність обов'язкова у відведеннях V4-V6. Наявність цього зубця у відведеннях V1-V3 є ознакою патології.

R – позитивний зубець шлуночкового комплексу. Його амплітуда в нормі в I, II і III відведеннях перебуває в межах 5-15 мм, < 10 мм в aVL і aVF, < 25 мм в V5-V6. Якщо в комплексі QRS містяться декілька позитивних зубців, то їх позначають R1, R2 і т.д.

У практичній ЕКГ часто більше значення має співвідношення амплітуд зубця R у різних відведеннях, ніж його абсолютна величина. Це пояснюється впливом екстракардіальних факторів на амплітудні характеристики ЕКГ (емфіза легень, ожиріння). У дітей амплітудні характеристики шлуночкового комплексу можуть бути більші, ніж у дорослих, за рахунок тонкої грудної стінки і більш близького розташування електродів до серцевих структур. Співвідношення висоти зубців R у відведеннях від кінцівок визначається положенням електричної осі серця. У грудних відведеннях в нормі амплітуда зубця R поступово збільшується від V1 до V4, де звичайно реєструється його максимальна висота. Від V4 до V6 відбувається поступове зниження висоти зубця R. Таким чином, динаміку амплітуди зубця R у грудних відведеннях можна представити у вигляді: RV1 < RV2 < RV3 < RV4 > RV5 > RV6.

Зубець S відображає кінцеву частину шлуночкового комплексу, має тривалість < 0,04 с. S – завжди (-) і розташований після зубця R; відповідно до кількості зубців R, у шлуночковому комплексі може бути декілька зубців S: S1, S2 і т.д. S у V4 в нормі < 4 мм.

Максимальну амплітуду зубець S має у відведеннях V1 або V2 і поступово зменшується до відведень V5-V6 (де може бути відсутній). Співвідношення зубців S у грудних відведеннях можна представити у вигляді: SV1 < SV2 > SV3 > SV4 > SV5 > SV6.

У відведеннях від кінцівок наявність і глибина цього зубця залежить від положення електричної осі серця і поворотів серця. Як правило, у цих відведеннях амплітуда зубця S не перевищує 5-6 мм.

Описаний динаміці зубців R і S в грудних відведеннях відповідає поступове збільшення відношення амплітуд R/S від правих відведень, де воно < 1,0, до лівих, у яких це відношення становить > 1,0. Грудне відведення з рівними амплітудами зубців R і S (R/S = 1,0) називається перехідною зоною. Частіше у здорових людей це відведення V3 (рис. 6).

Зубці шлуночкового комплексу позначають великими літерами, коли їх амплітуда > 5 мм (Q, R, S), і малими, коли < 5 мм (q, r, s). Відповідно до форми, шлуночковий комплекс може позначатися: QRS, QRS, QRS, QRS, QRS (рис. 7).

Крім загальної тривалості шлуночкового комплексу, важливим показником внутрішньошлуночкової провідності є час активації шлуночків або внутрішнє відхилення (intrinsicoid deflection) – ID. Воно характеризує час розповсюдження збудження від ендокарда до епікарда стінки шлуночка, що знаходиться під електродом. Для правого

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти;
Т.В. Гишак, д. мед. н., доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Інструментальні методи дослідження в дитячій кардіології: електрокардіографія

Продовження. Початок на стор. 54.

шлуночка цей показник (IDd) вимірюється у відведенні V1 за відстанню від початку шлуночкового комплексу до вершини зубця R (або до вершини останнього зубця R при комплексі R₁SR₂), як показано на рисунку 8). У нормі IDd=0,02-0,03 с.

Внутрішнє відхилення для лівого шлуночка (IDs) оцінюють у відведенні V6 за відстанню від початку шлуночкового комплексу до вершини зубця R (або вершини останнього зубця R при його розщепленні). У нормі IDs=0,04-0,05 с.

Сегмент ST характеризує повільну реполяризацію шлуночків і вимірюється від кінця шлуночкового комплексу до початку зубця T. Сегмент ST відповідає періоду повного залучення у збудження міокарду шлуночків. При цьому різниця потенціалів у серцевому м'язі відсутня або дуже мала. Тому сегмент ST знаходиться на ізолінії або незначно зміщений відносно неї.

У відведеннях від кінцівки і в лівих грудних відведеннях у нормі зустрічається зміщення сегменту ST донизу або доверху від ізолінії на відстань не більше 0,5 мм. У правих грудних відведеннях допускається зміщення його вгору на 1,0-2,0 мм (особливо при високих зубцях T у цих відведеннях). Зміщення вниз сегменту ST у лівих грудних відведеннях у нормі не буває.

Точку, де закінчується комплекс QRS і починається сегмент ST, позначають літерою J, вона є точкою з'єднання (рис. 9). За цією точкою визначають величину зміщення сегмента ST від ізоелектричної лінії.

Зубець T відображає швидку реполяризацію шлуночків. Сумарний вектор реполяризації шлуночків, хвиля якої розповсюджується від субепікардіальних шарів до субендокардіальних, має той самий напрямок, що й головний момент вектора деполізації. У зв'язку з цим і полярність зубця T у більшості відведень збігається

з полярністю головного зубця комплексу QRS. Як правило, T — позитивний зубець, за винятком відведення aVR, у якому він завжди негативний. Також він може бути (+) (—) (—+) у III, V1-V3. Амплітуда зубця T у лівих грудних відведеннях у нормі перебуває в межах 1/4-2/3 зубця R.

Інтервал Q-T — електрична систола серця. Цей показник вимірюється за відстанню від початку шлуночкового комплексу до кінця зубця T.

Нормативне значення інтервалу Q-T можна розрахувати за формулою Базета: $Q-T = k \times R-R$, де k — коефіцієнт, що у дітей дорівнює 0,38.

Інтервал Q-T вважається нормальним, якщо його фактична величина не перевищує нормативні значення більше ніж на 0,04 с.

Оскільки тривалість інтервалу Q-T залежить від частоти серцевих скорочень, у практичній ЕКГ-діагностиці часто використовують систолічний показник (СП). Він являє собою відношення тривалості електричної систоли до тривалості всього серцевого циклу:

$$СП = (Q-T/R-R) \times 100\%$$

Припустимою нормою вважається відхилення СП на 5% від належних значень (табл. 4).

Зубець U. Єдиного погляду на походження цього зубця ЕКГ немає. Появу його пов'язують із потенціалами, що виникають при розтягненні міокарду шлуночків у період швидкого наповнення, з реполяризацією сосочкових м'язів, волокон Пуркінє, гіпокаліємією. Це позитивний зубець незначної амплітуди, який фіксується на ЕКГ через 0,02-0,03 с за зубцем T. Частіше його вдається зареєструвати у відведеннях II, III, V1-V4.

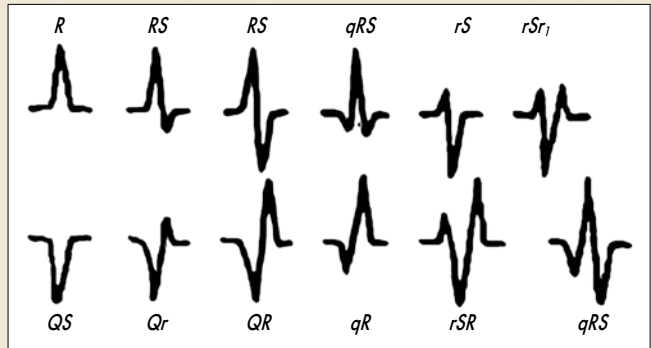


Рис. 7. Позначення зубців шлуночкового комплексу залежно від їхньої амплітуди

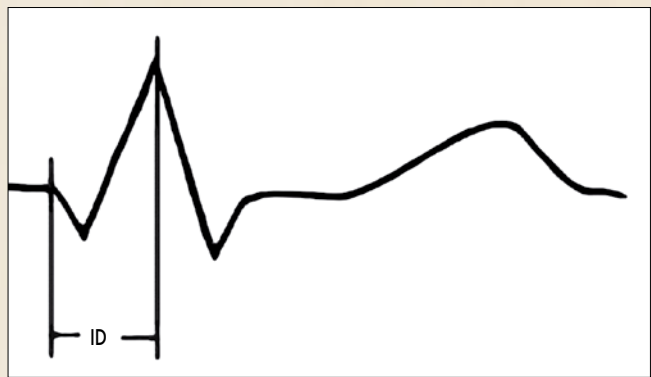


Рис. 8. Визначення часу внутрішнього відхилення

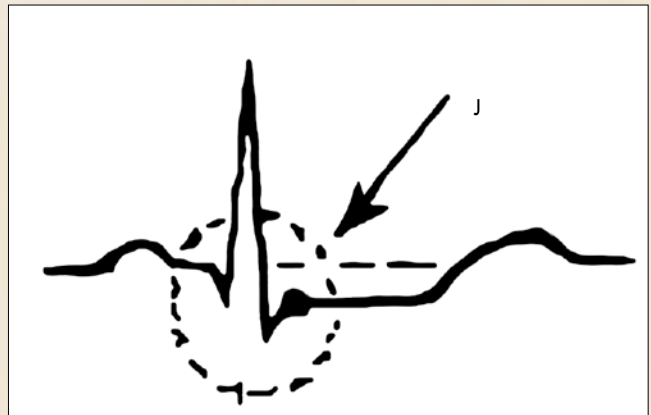


Рис. 9. Визначення точки з'єднання

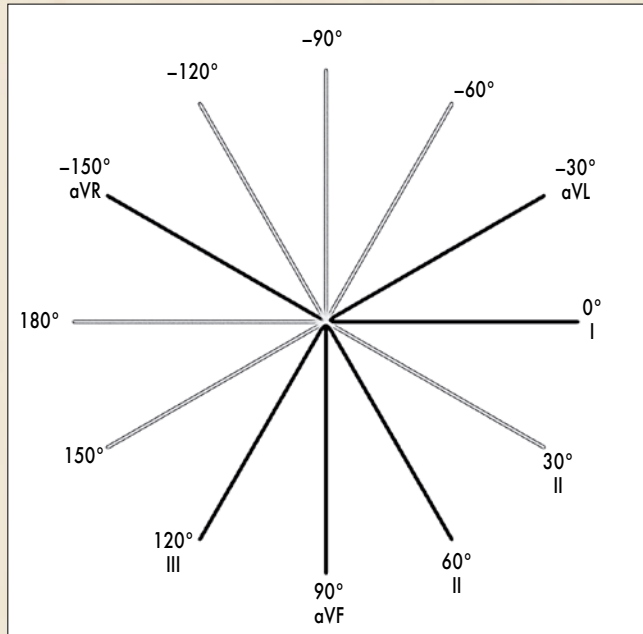


Рис. 10. Визначення ЕВС за допомогою 6-осьової системи координат Бейлі

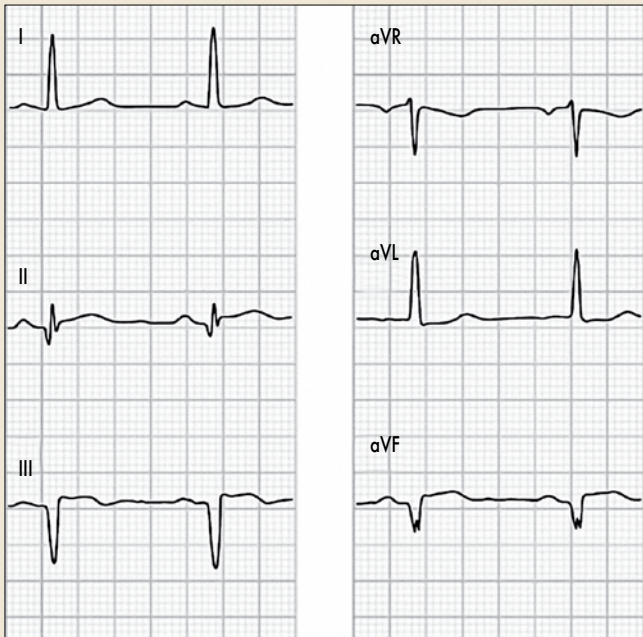


Рис. 11. У цьому випадку відведення II (60°) майже еквіфазне, отже вісь розташована перпендикулярно до цього відведення. Це або +150°, або -30°. Оскільки алгебраїчна сума зубців комплексу QRS у відведенні I більша, ніж у відведенні III, це означає, що ЕВС близько -30°

Таблиця 4. Тривалість електричної систоли і значення СП залежно від тривалості серцевого циклу у здорових дітей (С.С. Казак, 2004)

R-R, с	Q-T, с	СП (%)	R-R, с	Q-T, с	СП (%)
1,10	0,39	35	0,62	0,30	48
1,05	0,39	37	0,60	0,29	48
1,00	0,38	38	0,55	0,28	50
0,95	0,37	38	0,50	0,27	54
0,90	0,36	40	0,48	0,26	54
0,85	0,35	41	0,45	0,25	55
0,80	0,34	42	0,40	0,24	60
0,75	0,33	44	0,35	0,22	62
0,70	0,32	45	0,33	0,21	63
0,65	0,31	47			

Електрична вісь серця

Електрична вісь серця (ЕВС) — переважаючий напрямок вектора під час деполізації шлуночків.

У нормі положення електричної осі серця є близьким до його анатомічної осі, тобто орієнтована з правого на лівий бік і зверху донизу. У здорових людей положення електричної осі серця може варіювати в певних межах залежно від положення серця в грудній клітці. Воно може змінюватися у зв'язку з поворотом навколо передньо-задньої осі, при порушеннях внутрішньошлуночкової провідності.

Положення ЕВС кількісно виражається кутом альфа (α), що утворюється електричною віссю серця і позитивною половиною осі I стандартного відведення, зміщеною в електричний центр серця (центр трикутника Ейнтховена).

У нормі кут α може варіювати від 0° до +90°. При цьому виділяють такі варіанти положення ЕВС:

- нормальне — кут α від +30° до +69°;
- вертикальне — кут α від +70° до +90°, зустрічається в осіб з астеничною конституцією, при схудненні, низькому стоянню діафрагми;
- горизонтальне — кут α від 29° до 0°, спостерігається при гіперстенічній конституції, ожирінні, високому стоянню діафрагми.

При патології ЕВС може відхилитися за межі сектора, розташованого між 0° і +90°. Можливі такі варіанти:

- відхилення ЕВС ліворуч — кут α < 0°, тобто перебуває в діапазоні негативних значень;
- відхилення ЕВС праворуч — кут α більше +90°.

Існують декілька способів визначення величини кута α. Можливе побудування його графічним способом у трикутнику Ейнтховена з наступним вимірюванням. Цей спосіб рідко застосовується.

Частіше значення кута α визначають за спеціальними таблицями, використовуючи алгебраїчні суми зубців шлуночкового комплексу в I і III відведеннях (табл. 5).

Візуальне визначення кута α можливе за допомогою 6-осьової системи координат Бейлі, де кут між поряд розташованими осями дорівнює 30° (рис. 10).

Метод заснований на двох принципових положеннях:

1) алгебраїчна сума зубців комплексу QRS має максимальне позитивне значення в тому відведенні, вісь якого є близькою до положення ЕВС;

2) алгебраїчна сума зубців комплексу QRS має нульове значення у тому відведенні, вісь якого є перпендикулярною ЕВС.

Цей спосіб дозволяє визначити кут α з точністю до 15%.

Як приклад застосування цього методу можна розглянути ЕКГ на рисунку 11.

Орієнтовно уявлення про положення ЕВС можна отримати шляхом візуального аналізу співвідношення амплітуд R і S у трьох стандартних відведеннях (рис. 12). При нормальному положенні ЕВС RII>RI>RIII. При відхиленні ЕВС ліворуч RI>RII>RIII і IIII>RIII. При відхиленні ЕВС праворуч RIII>RII>RI і SI>RI.

Аналіз геометрії розташування серця в грудній порожнині

ЕКГ дає можливість оцінити повороти серця навколо продовжної і поперечної осей. Повороти серця навколо продовжної осі, умовно проведеної від основи до верхівки серця, змінюють положення правих і лівих відділів відносно передньої грудної стінки. При повороті лівим шлуночком наперед (проти годинникової стрілки) в грудних відведеннях відмічається зміщення

Таблиця 5. Розрахунок ЕВС

III відв. (-)		Величина комплексу QRS III відведення, спрямованого переважно вниз (-), мм																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
I відв. (+)		Відхилення електричної осі серця																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Величина комплексу QRS I відведення, спрямованого переважно вгору (+), мм	1	-30	-57	-70	-73	-78	-82	-83	-84	-85	-86	-86	-86	-86	-86	-87	-87	-87	-87	-87	-88
	2	+5	-30	-47	-60	-39	-70	-73	-77	-78	-79	-81	-82	-82	-83	-83	-84	-84	-85	-85	-85
	3	+10	-8	-30	-41	-51	-60	-63	-67	-70	-72	-74	-77	-77	-78	-79	-79	-80	-81	-81	-81
	4	+23	+8	-13	-30	-38	-47	-54	-60	-63	-66	-69	-71	-73	-74	-75	-75	-77	-78	-78	-79
	5	+20	+7	-5	-18	-30	-38	-45	-51	-56	-60	-62	-65	-67	-69	-71	-72	-74	-74	-75	-75
	6	+22	+11	+2	-10	-19	-30	-36	-43	-49	-53	-57	-62	-62	-68	-68	-68	-70	-71	-72	-73
	7	+23	+15	+5	-4	-13	-23	-30	-36	-42	-46	-51	-54	-57	-60	-62	-64	-66	-68	-69	-70
	8	+24	+16	+10	+1	-7	-16	-22	-30	-35	-40	-45	-49	-52	-55	-58	-60	-62	-64	-65	-67
	9	+24	+18	+11	+6	-3	-10	-17	-24	-30	-34	-39	-44	-47	-50	-53	-56	-58	-60	-61	-63
	10	+25	+19	+13	+7	+1	-7	-13	-19	-24	-30	-35	-39	-42	-45	-49	-51	-54	-56	-58	-60
	11	+25	+20	+15	+10	+4	-3	-9	-14	-20	-25	-30	-34	-48	-41	-44	-47	-50	-53	-54	-57
	12	+26	+21	+16	+11	+6	0	-5	-11	-16	-21	-25	-30	-34	-37	-41	-43	-46	-49	-51	-53
	13	+26	+22	+17	+12	+8	+3	-2	-7	-12	-17	-22	-26	-30	-33	-37	-40	-43	-45	-48	-50
	14	+27	+22	+18	+14	+10	+5	+1	-5	-9	-14	-18	-22	-26	-30	-33	-37	-39	-42	-44	-47
	15	+27	+23	+20	+15	+12	+7	+3	-3	-7	-11	-15	-19	-23	-26	-30	-33	-36	-39	-42	-44
	16	+27	+24	+20	+16	+13	+8	+4	0	-6	-8	-12	-16	-19	-23	-26	-30	-33	-36	-39	-41
	17	+27	+24	+20	+17	+13	+10	+6	+2	-2	-5	-9	-14	-17	-20	-24	-27	-30	-33	-36	-38
	18	+27	+24	+21	+18	+15	+11	+8	+3	0	-4	-7	-11	-14	-18	-20	-24	-27	-30	-33	-35
	19	+27	+25	+21	+18	+15	+12	+9	+5	+2	-2	-5	-9	-12	-15	-18	-22	-25	-27	-30	-32
	20	+27	+25	+22	+19	+17	+13	+10	+6	+3	0	-3	-7	-11	-13	-16	-19	-22	-25	-27	-30

III відв. (+)		Величина комплексу QRS III відведення, спрямованого переважно вгору (+), мм																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
I відв. (+)		Відхилення електричної осі серця																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Величина комплексу QRS I відведення, спрямованого переважно вгору (+), мм	1	+60	+70	+75	+78	+81	+82	+83	+84	+85	+85	+86	+86	+86	+86	+87	+87	+87	+87	+87	+87
	2	+50	+60	+67	+71	+74	+76	+78	+79	+80	+81	+82	+82	+83	+83	+84	+84	+84	+85	+85	+85
	3	+43	+54	+60	+65	+68	+71	+73	+75	+76	+77	+78	+79	+80	+81	+81	+82	+82	+82	+83	+83
	4	+41	+50	+56	+60	+64	+67	+69	+71	+73	+74	+75	+76	+77	+78	+78	+79	+80	+80	+80	+80
	5	+39	+46	+52	+57	+60	+63	+66	+68	+69	+71	+72	+73	+74	+75	+76	+77	+77	+78	+79	+79
	6	+37	+44	+49	+53	+57	+60	+63	+65	+67	+68	+70	+71	+72	+73	+74	+75	+76	+76	+77	+77
	7	+36	+42	+47	+51	+55	+57	+60	+62	+64	+66	+67	+69	+70	+71	+72	+73	+74	+75	+75	+76
	8	+35	+41	+45	+49	+53	+55	+58	+60	+62	+64	+66	+67	+68	+69	+70	+71	+72	+73	+73	+73
	9	+35	+40	+44	+47	+51	+53	+56	+58	+60	+62	+63	+65	+66	+67	+68	+69	+70	+71	+71	+72
	10	+34	+39	+43	+46	+49	+52	+53	+57	+59	+60	+62	+63	+65	+66	+67	+68	+69	+70	+70	+71
	11	+34	+38	+42	+45	+48	+50	+52	+55	+57	+59	+60	+62	+63	+64	+65	+66	+67	+68	+69	+70
	12	+34	+38	+41	+44	+47	+49	+52	+53	+55	+57	+59	+60	+62	+63	+64	+65	+66	+67	+68	+68
	13	+34	+38	+40	+43	+46	+48	+50	+52	+54	+56	+57	+59	+60	+61	+63	+64	+65	+65	+67	+67
	14	+33	+37	+40	+42	+45	+47	+49	+51	+53	+54	+56	+58	+59	+60	+61	+62	+63	+64	-	-
	15	+33	+36	+39	+41	+44	+46	+48	+50	+52	+53	+55	+56	+58	+59	+60	+61	-	-	-	-
	16	+33	+36	+38	+41	+43	+45	+47	+49	+51	+52	+54	+55	+57	+58	-	-	-	-	-	-
	17	+33	+35	+38	+40	+43	+45	+47	+48	+50	+51	+53	+54	-	-	-	-	-	-	-	-
	18	+33	+35	+38	+40	+42	+44	+46	+47	+49	+50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	19	+32	+35	+37	+39	+41	+43	+45	+47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	20	+32	+35	+37	+39	+41	+43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

III відв. (+)		Величина комплексу QRS III відведення, спрямованого переважно вгору (+), мм																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
I відв. (-)		Відхилення електричної осі серця																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Величина комплексу QRS I відведення, спрямованого переважно вниз (-), мм	1	+150	+120	+110	+105	+102	+99	+98	+97	+96	+95	+95	+94	+94	+94	+93	+93	+93	+93	+93	+91
	2	+180	+150	+130	+120	+112	+109	+106	+102	+101	+100	+99	+99	+98	+97	+97	+97	+96	+96	+95	+95
	3	-170	+168	+150	+135	+127	+120	+116	+112	+109	+107	+105	+104	+102	+102	+101	+100	+99	+99	+98	+98
	4	-164	-179	+163	+150	+139	+131	+124	+120	+115	+113	+110	+109	+107	+106	+105	+104	+103	+102	+101	+101
	5	-161	-175	+173	+161	+150	+140	+134	+128	+124	+119	+117	+114	+112	+110	+109	+108	+107	+106	+105	+104
	6	-158	-170	+180	+168	+158	+150	+142	+136	+129	+125	+122	+120	+117	+115	+113	+112	+110	+109	+108	+107
	7	-158	-167	-175	+175	+166	+157	+150	+143	+138	+138	+129	+125	+122	+120	+117	+116	+114	+113	+112	+110
	8	-157	-164	-172	+180	+170	+164	+156	+150	+144	+139	+134	+131	+127	+124	+122	+120	+118	+116	+115	+113
	9	-156	-162	-169	-177	+176	+169	+161	+155	+150	+145	+140	+136	+132	+129	+126	+124	+122	+120	+118	+117
	10	-155	-161	-168	-174	+180	+173	+167	+160	+155	+150	+145	+141	+137	+134	+131	+128	+126	+124	+122	+120
	11	-155	-160	-165	-172	-177	+177	+171	-165	+160	+155	+150	+145	+141	+142	+135	+132	+130	+127	+125	+123
	12	-154	-160	-164	-169	-175	+180	+174	+169	+164	+159	+154	+150	+146	+142	+139	+136	+133	+131	+132	+127
	13	-154	-160	-163	-168	-173	-178	+177	+172	+167	+163	+158	+154	+150	+146	+143	+140	+137	+134	+132	+130
	14	-154	-158	-162	-167	-171	-175	+180	+175	+170	+168	+161	+157	+153	+150	+146	+143	+140	+138	+135	+133
	15	-154	-157	-161	-165	-169	-174	-178	+178	+173	+169	+164	+161	+157	+153	+150	+145	+144	+141	+138	+136
	16	-153	-157	-161	-164	-168	-172	-179	+180	+176	+172	+168	+164	+160	+156	+153	+150	+147	+144	+142	+139
	17	-153	-156	-159	-163	-166	-169	-173	-178	+178	+174	+170	+166	+163	+159	+156	+153	+150	+146	+144	+142
	18	-153	-156	-159	-162	-166	-169	-173	-177	+180	+176	+172	+169	+166	+162	+159	+156	+153	+150	+147	+145
	19	-153	-156	-159	-162	-165	-168	-171	-175	-178	+178	+175	+171	+168	+165	+162	+158	+156	+153	+150	+147
	20	-153	-155	-158	-160	-164	-167	-170	-173	-177	+180	+176	+173	+170	+167	+164	+161	+158	+155	+152	+150

перехідної зони праворуч, у відведення V1 або V2. Одночасно з'являються або поглиблюються зубці QI і SIII. При повороті правим шлуночком наперед (за годинниковою стрілкою) в грудних відведеннях перехідна зона зміщується ліворуч, у відведення V4- V6. З'являються або поглиблюються SI і QIII



ВІБУРКОЛ

Комплексний гомеопатичний препарат

-Heel 
healthcare designed by nature

РЯТУВАЛЬНА МІСІЯ ЗАВЕРШИТЬСЯ УСПІШНО!

ОДИН РУХ — І НІХТО НЕ ПЛАЧЕ

Препарат протизапальної, знеболювальної, седативної, дезінтоксикаційної та спазмолітичної дії

Для дорослих та дітей

**Увага!
3 народження!**



Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Вібуркол, супозиторії ректальні.

Р.П. №UA 6662/01/01 від 04.07.17. Склад. Діючі речовини: Atropa bella-donna D2, Calcium carbonicum Hahnemannii D8, Matricaria recutita D1, Plantago major D3, Pulsatilla pratensis D2, Solanum dulcamara D4. Побічні ефекти: у дуже рідко виникаючих випадках можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмБХ», Німеччина. Макет затверджено Замовником – 25.09.2017.

Феністил Краплі -

gsk

антигістамінний
засіб з вираженим
протисвербіжним
ефектом

Застосовують
дітям з 1 місяця*



Феністил Краплі оральні

- ✓ Симптоматичне лікування алергічних захворювань різної етіології^{1,2}
- ✓ Швидкий початок дії – протягом 30 хвилин³
- ✓ Без додавання етилового спирту та цукру⁴
- ✓ Легкий седативний ефект забезпечує спокійний сон для дітей та немовлят, який не порушується свербіжем*

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

*Феністил краплі можна застосовувати дітям віком від 1 місяця до 1 року тільки після консультації з лікарем та у випадку наявності чітких показань для лікування антигістамінними засобами. Не можна перевищувати рекомендовану дозу.

¹ Згідно інструкції для медичного застосування.

¹ IPSOS, Skin Irritation Insights & Innovation, Consumer research in Spain, Germany & Russia, December 2015. ² Dobmeyer T. Clinical Expert Report on Fenistil 1mg coated tablets, Fenistil 1mg/ml drops and Fenistil 0.1 mg/ml syrup. Novartis Consumer Health. 31 August 1999. ³ Fenistil Coated tablet; prolonged-release capsule; oral drops, solution/syrup Dimetindene maleate. Core Data Sheet (CDS). 2014. ⁴ Інструкція для медичного застосування препарату Феністил, краплі оральні. ФЕНІСТИЛ, краплі оральні, 1 мг/мл, Р.П. МОЗ України №УА/9377/01/01 від 09.12.2013. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Повідомити про небажане явище чи скаргу на якість продукту Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.» за тел. (044) 585-51-85 або на e-mail: oax70065@gsk.com, Інформаційний матеріал № CHUKR/CHFENI/0002/17, дата виробництва: квітень 2017 р.