ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР

Здоров'я України — Видавничий дім

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

№ 4 (43)
грудень 2017 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37638

Педіатрія

Академик НАМН Украины
Юрий Антипкин
Рецидивирующий бронхит у детей: современные вопросы патогенеза и диагностики
Читайте на сторінці **14**

Академік НАМН України
Віталій Майданник
Ефективна антибактеріальна терапія пієлонефриту у дітей
Читайте на сторінці **21**

Доктор медичних наук, професор
Людмила Квашніна
Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули
Читайте на сторінці **29**

Доктор медичних наук, професор
Тетяна Марушко
Міокардит у дітей
Читайте на сторінці **54**

Доктор медичних наук, професор
Юрій Марушко
Інструментальні методи дослідження в дитячій кардіології: електрокардіографія
Читайте на сторінці **64**

Амоксиклав® 2S
амоксицилін + клавуланова кислота

НОВИНКА ВІД САНДОЗ!

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

Препарат № 1[4] у протоколах лікування дітей з гострими та рецидивуючими інфекціями[4,5]

- Для дітей від 2-х місяців[1]
- Точність дозування завдяки піпетці дозатора[1,2]
- Зручний дворазовий прийом[1]
- Доступна ціна[3]

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ АМОКСИКЛАВ® 2S[1]

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. остеомієліти.

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

SANDOZ A Novartis Division

ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ[1]

Список літератури
1. Інструкція для медичного застосування препарату.
2. Державний реєстр лікарських засобів України http://www.drlz.com.ua/
3. http://pharmbase.com.ua/poisk1/ - для порівняння використовувалися середньозважені аптечні ціни за липень 2017. Порівняння проводилося з амоксицилін клавуланатами у формі порошку 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 молекула амоксицилін-клавуланової кислоти.
5. Рекомендації Британського торакального суспільства (БТС) 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 представника 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-АМВ-АИГ-0817

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
* Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Виходить 4 рази на рік

ЛІНЕКС БЕБІ® та ЛІНЕКС® ДИТЯЧІ КРАПЛІ

Пробіотики, розроблені спеціально для дітей

Доведена ефективність *BB-12** при:

- Антибіотико-терапії[1]
- Діареї / закрепах[1]
- Кишкових коліках / здутті[2,3]
- Атопічному дерматиті[4] (в комплексній терапії)
- Стимулюванні імунітету[2]

- Для дітей з народження[5]
- 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. Probootics 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

Г.В. Салтикова, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Роль пробіотиків у лікуванні та профілактиці атопічного дерматиту в дітей

Г.В. Салтикова

Атопічний дерматит (АД) – генетично зумовлене хронічне алергічне запалення шкіри з рецидивуючим перебігом, яке має вікові особливості клінічної картини, супроводжується свербінням, часто поєднується з респіраторними проявами алергії негайного типу (алергічним ринокон'юнктивітом, атопічною бронхіальною астмою) та характеризується підвищенням загального рівня IgE і специфічних IgE в сироватці крові.

З огляду на те що у визначенні використовується поняття атопії (АД) та алергії, варто наголосити на останніх номенклатурних і класифікаційних змінах в алергології. Сучасна класифікація та номенклатура була розроблена групою вчених за завданням Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI) і пізніше допрацьована за участю Всесвітньої організації алергії (World Allergy Organisation, WAO).

Важливим у номенклатурі алергії є визначення гіперчутливості, під якою розуміють об'єктивні прояви та симптоми, що розвиваються внаслідок впливу певних стимулів у дозах, що не викликають цих проявів у несенсибілізованих індивідуумів. Вказане поняття об'єднує всі види гіперчутливості: неалергічну та алергічну, у тому числі опосередковану імунологічними механізмами. Із його введенням зникає потреба в таких термінах, як «ідіосинкразія» та «псевдоалергія».

Алергія – це реакції гіперчутливості, опосередковані імунологічними механізмами. У більшості хворих алергічні прояви асоційовані з антитілами IgE-класу, у зв'язку з чим вони віднесені до IgE-опосередкованої алергії. Ця група включає також захворювання за участю атопічних механізмів.

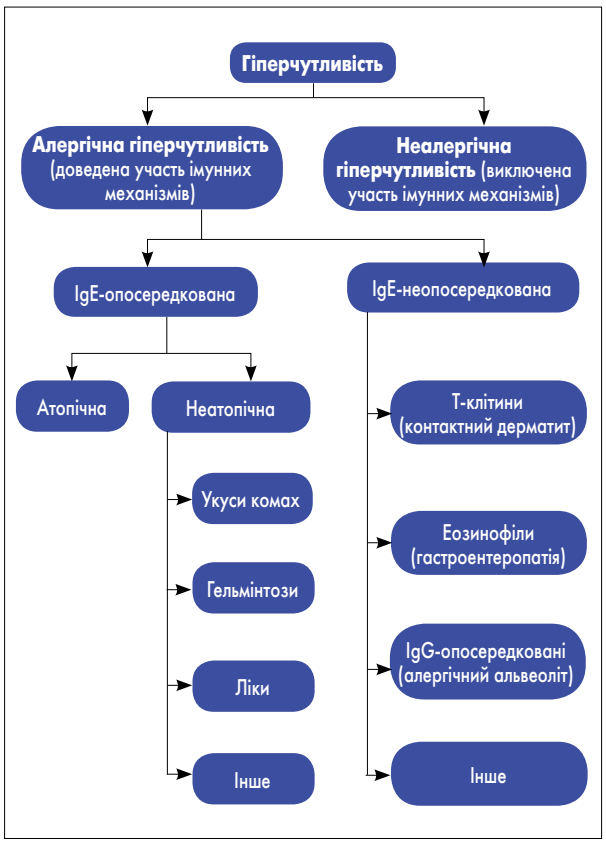


Рис. 1. Номенклатура та класифікація алергії

! Під атопією розуміють індивідуальну або спадкову схильність, зазвичай у дитячому або підлітковому віці, до сенсибілізації та продукуванняIgE-антитіл при звичайному контакті з алергенами, як правило, білкової природи, з появою типових симптомів, таких як астма, ринокон'юнктивіт або екзема.

Однак далеко не всі IgE-опосередковані реакції розвиваються за атопічним механізмом. Термін «атопія» стосується лише генетичної схильності розвивати IgE-опосередковану сенсибілізацію до звичайних білкових речовин навколишнього середовища, при контакті з якими у більшості представників популяції сенсибілізація не розвивається – наприклад, пилком рослин, виділеннями домашніх тварин, кліщів домашнього пилу. Алергічні захворювання в осіб з атопічною конституцією[1] можуть називатися атопічними, наприклад, атопічний риніт або атопічна бронхіальна астма, АД/екзема.

Таким чином, у сучасній класифікації розділені атопічні та неатопічні IgE-опосередковані захворювання, і цей поділ має доведену патогенетичну основу. Їх розмежування необхідне для реальної клінічної практики, оскільки передбачає розроблення комплексу профілактичних заходів, насамперед первинної профілактики атопічних захворювань серед дітей зі спадковою схильністю. Класифікацію окремих нозологій уніфіковано відповідно до класифікації алергічних реакцій.

Ще 2001 року під час розгляду номенклатури для міжнародного використання було вилучено з наукового обігу такі терміни, як «нейродерміт», «ендогенна екзема», «ексудативний екзематоїд», «почесуха». Запропонований раніше термін «атопічний дерматит» був замінений тимчасово на «синдром атопічного дерматиту / екземи (AEDS)», який у 2008 році запропоновано замінити на термін «екзема». У дітей і молодих людей з атопічною конституцією, в яких найчастіше запалення спричиняють IgE-антитіла, захворювання визначають як атопічну екзему. При цьому підкреслюється, що діагноз атопічної екземи можна встановлювати лише у випадках IgE-опосередкованої сенсибілізації, підтвердженої шкірними пробами або визначенням IgE-антитіл до алергенів. У решті випадків встановлюють діагноз неатопічної екземи. Диференційна діагностика цих двох різновидів екземи має також важливе прогностичне значення: у дітей з атопічною екземою ризик розвитку бронхіальної астми в підлітковому віці істотно вищий, ніж у хворих на неатопічну екзему.

Вплив низькомолекулярних хімічних речовин або подразників, які викликають місцевий запальний процес у шкірі, призводить до розвитку контактного дерматиту.

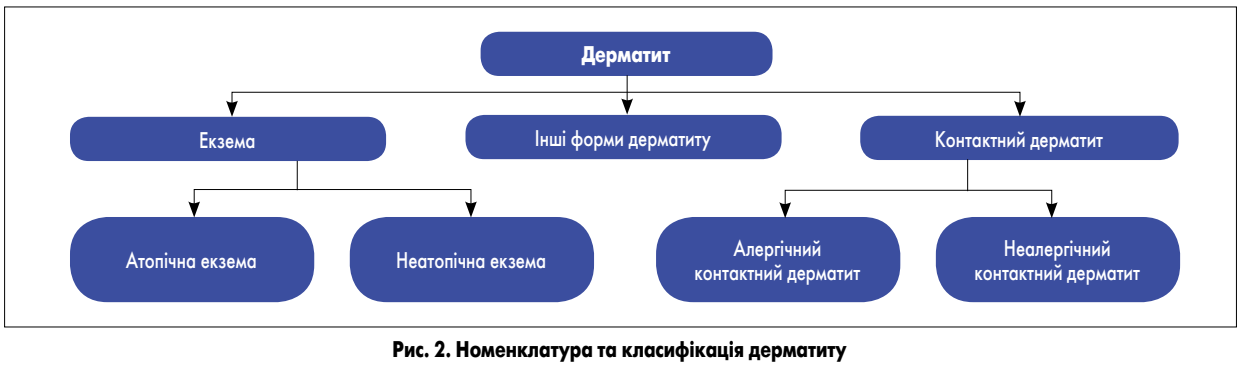


Рис. 2. Номенклатура та класифікація дерматиту

У тих випадках, коли запалення спричинене сенсибілізованими Th1-лімфоцитами, захворювання називають алергічним контактним дерматитом. Розуміння цих термінів дозволить більш якісно проводити диференційну діагностику атопічної екземи з іншими захворюваннями.

Сьогодні всі лікарі використовують у своїй роботі перелік захворювань відповідно до МКХ-10. МКХ-11 зараз розробляють, у 2018 році заплановано її представити для подальшого використання. У ній будуть враховані результати роботи щодо оновлення класифікацій і номенклатури. Згідно з сучасною термінологією, АД й екзема розглядаються як синоніми.

Відповідно до МКХ-10:

L20 – L20.9 Атопічний дерматит
L 20 Атопічний дерматит
L 20.8 Інші атопічні дерматити
L 20.9 Атопічний дерматит неуточнений

Причини, патофізіологія та патогенез АД мають багатофакторну природу.

! АД є результатом складної взаємодії між генетичними, екологічними, соціальними факторами.

Доведено зв'язок АД з аномаліями шкіри (дефіцитом філагрину, що призводить до трансепідермальної втрати води, порушення епідермального бар'єру шкіри) та імунорегуляторними порушеннями з переважанням активації Th2, збільшення IgE і підвищення рівня циркулюючих еозинофілів. Сприятливим тлом для розвитку АД є ендогенні фактори, зокрема порушення центральної нервової регуляції, вегетативної нервової системи та шлунково-кишкового тракту.

Сьогодні АД розглядають як міжгалузеву проблему, тому над вирішенням питань профілактики, своєчасної діагностики, адекватного лікування та забезпечення соціальної адаптації дитини, хворої на АД, працюють лікарі алергологи, дерматологи, гастроентерологи та педіатри. Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 04.07.2016 № 670 діагноз АД встановлює лікар-дерматовенеролог / дерматовенеролог дитячий, лікар-алерголог / дитячий алерголог на підставі діагностичних критеріїв. Ступінь тяжкості АД визначає лікар-дерматовенеролог / дитячий дерматовенеролог за допомогою бальної оцінки ступеня тяжкості АД за індексом 10 SCORAD (шкала оцінки ступеня тяжкості АД).

Підтвердження діагнозу АД здійснює лікар-алерголог / алерголог дитячий за допомогою спеціальних алергологічних методів обстеження, компонентної алергодіагностики тощо. Лікарі загальної практики – сімейні лікарі та дільничний педіатр відіграють ключову роль в організації раннього (своєчасного) виявлення АД, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів і забезпеченні належної медичної реабілітації.

Діагностичні критерії АД (за Hanifin&Rajka)

Основні:

- свербіння шкіри;
- типова морфологія і локалізація уражень: згинальні поверхні кінцівок, посилення шкірного малюнка та ліхенізація шкіри на згинальних поверхнях кінцівок;

Продовження на стор. 10.

[1] *Атопічна конституція – фактор ризику розвитку IgE-сенсибілізації.*

Оригінальний дезлоратадин

ЕРІУС®

НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ

ІННОВАЦІЙНА ФОРМУЛА[1]
усуває різні симптоми алергії

ПОТРІЙНА ДІЯ[1]
протиалергійна, протизапальна, антигістамінна

ЛИШЕ 1 РАЗ НА ДОБУ[1]
активний протягом 27 годин

[1] Реклама для медичного застосування препарату Еріус. Р.П.: таблетки – наказ МОЗ України від 15.02.2017 №UA/5827/01/01, сироп – наказ МОЗ УКраїни від 01.02.2013 №UA/5827/02/01. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я. ТОВ «Байєр» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б. тел.: +38(044)220-33-00, www.bayer.ua
L.UK.MKT.CC.03.2017.0235

Оригінальні й генеричні антигістамінні препарати: питання вибору

Сьогодні в усьому світі спостерігається тенденція до широкого використання генериків більшості оригінальних лікарських препаратів. Застосування якісних і при цьому дешевших за оригінальні бренди препаратів-генериків істотно скорочує витрати на охорону здоров'я й водночас сприяє більш широкому впровадженню сучасних міжнародних рекомендацій із використання медикаментозної терапії. Проте активне застосування в клінічній практиці генериків породило міф, поширений як серед лікарів, так і серед пацієнтів, нібито будь-який аналог оригінального препарату є його точною копією. На жаль, ця думка залишається міфом, адже довести свою біоеквівалентність брендовим препаратам може лише невеликий відсоток генериків. Не є винятком і антигістамінні засоби, що традиційно користуються високим попитом та широко застосовуються у клінічній практиці, у тому числі педіатричній. У цій статті мова піде про дезлоратадин – оригінальний препарат та його копії.

Загальні положення. Термінологія

У процесі реєстрації лікарського засобу (ЛЗ) залежно від обсягу даних доклінічних досліджень препарати поділяють на оригінальні й відтворені. У разі реєстрації відтворених ЛЗ заявник наводить докази ідентичності заявленої субстанції оригінальному препарату. Оригінальний ЛЗ – це вперше синтезований ЛЗ, що пройшов повний цикл доклінічних і клінічних досліджень. Виробники відтворених препаратів не мають юридичних підстав для реєстрації препарату, що перебуває під патентним захистом. Як правило, це 8-20 років від моменту реєстрації компанією-розробником оригінального препарату.

У вітчизняній фармакологічній літературі відтвореним називається ЛЗ, який містить таку саму фармацевтичну субстанцію або комбінацію таких самих фармацевтичних субстанцій у такій самій лікарській формі, що й оригінальний ЛЗ, і який надійшов в обіг після надходження в обіг оригінального препарату. Європейські експерти (European Medicines Agency, EMEA) визначають генеричний ЛЗ як препарат із таким самим якісним і кількісним складом діючої речовини, такою самою фармацевтичною формою і доведеною під час проведення тестів на біодоступність біоеквівалентністю референтному (еталонному) ЛЗ. Експерти з Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (Food and Drug Administration, FDA) застосовують термін «багатоджерельні ЛЗ» (генеричні лікарські препарати) і визначають їх як «лікарські препарати, що містять однакову субстанцію або комбінацію діючих речовин і випускаються більш ніж одним виробником» (Orange book, FDA). Отже, основна відмінність оригінального препарату від його генеричної версії (відтвореного лікарського препарату) – наявність відомостей про терапевтичну ефективність та безпечність препарату, отриманих під час клінічних досліджень (D. Tschabitscher, 2008). Дозвіл на випуск і продаж генеричного лікарського препарату ґрунтується на припущенні, що його терапевтична ефективність і безпечність будуть відтворені у разі дотримання подібності оригінальному препарату за такими фармацевтичними та фармакокінетичними ознаками, як всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення активного компонента.

Дослідження еквівалентності генерика оригінальному препарату

Як відомо, процес взаємодії ЛЗ з організмом має 4 послідовні стадії.

1. Доставка і вивільнення активних речовин.

2. Всмоктування, абсорбція, потрапляння в системний кровообіг, розподіл, метаболізм і виведення. Як приклад розглянемо особливості фармакокінетики антигістамінних препаратів (АГП) II покоління. Серед них можна виділити активні похідні препаратів II покоління, які характеризуються поліпшеною фармакокінетикою. Фармакокінетичні параметри АГП упливають на міжіндивідуальні коливання, швидкість початку і тривалість ефектів.

3. Фармакологічна стадія.

! Молекули активної речовини знаходять мішені дії АГП – H_1-рецептори – і міцно зв'язуються з ними, розвиваючи надалі антигістамінні, протизапальні й протиалергічні ефекти. Селективність АГП є найважливішою їх фармакологічною характеристикою. Перше покоління H_1-блокаторів має невисоку селективність стосовно H_1-рецепторів; препарати II покоління вирізняються високою селективністю й міцністю зв'язування з H_1-рецепторами. Так, дезлоратадин має в 60 разів більшу афінність до H_1-рецепторів, ніж до H_2-рецепторів. H_1-блокатори II покоління загалом характеризуються досить високим ступенем афінності до H_1-рецепторів і повільною дисоціацією зв'язку з ними. Дезлоратадин при цьому має найбільшу афінність серед інших АГП II покоління – у 200 разів більшу, ніж фексофенадин, у 50 разів більшу, ніж лоратадин і цетиризин, і в 3 рази більшу, ніж левоцетиризин. Причому дезлоратадин є найбільш потужним зворотним агоністом H_1-рецепторів порівняно з фексофенадином і цетиризином, що пов'язано з його високою афінністю (G.W. Canonica, M. Blaiss, 2011; М.В. Леонова, 2011).

4. Терапевтичний етап. Він відображає відповідь організму на фармакологічну дію ЛЗ, у тому числі її клінічні прояви (антиалергічну дію, протизапальний ефект у випадку АГП) і небажані ефекти (уплив на когнітивні функції, сухість у роті, затримка сечі, запор, тахікардія тощо). Варто зазначити, що згадані (здебільшого антихолінергічні) ефекти спостерігаються переважно під час прийому АГП I покоління. Афінність дезлоратадину до М-холінорецепторів у 50-100 разів менша, ніж до H_1-рецепторів. Максимальна плазмова концентрація дезлоратадину при застосуванні терапевтичних доз у 10 разів менша за необхідну концентрацію для прояву М-холіноблокувальної дії (М.В. Леонова, 2011).

В Україні кожний зареєстрований генеричний засіб має відповідати оригінальному за такими показниками, як фармацевтична еквівалентність і фармакокінетична еквівалентність (біоеквівалентність). За визначенням FDA, лікарські препарати вважають фармацевтичними еквівалентами, якщо вони не відрізняються за складом активних інгредієнтів, мають однакову лікарську форму і спосіб введення. Однак фармацевтичний еквівалент може відрізнятися від оригіналу за такими характеристиками, як просторова конфігурація, механізм виведення, за складом допоміжних речовин, терміном зберігання тощо. Один із головних методів підтвердження фармацевтичної еквівалентності – тест на розчинність (Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, 1997). Оцінка біоеквівалентності препарату – основний вид медико-біологічного контролю генеричних ЛЗ, які не відрізняються за лікарською формою і складом діючих речовин від відповідних оригінальних ЛЗ. Біоеквівалентність – це еквівалентність відтвореного ЛЗ оригінальному ЛЗ за фармакокінетичними параметрами. Тобто біоеквівалентними визнають два препарати, якщо в рівних експериментальних умовах вони мають однакові ступінь і швидкість всмоктування, розподілу й виведення з організму. Дослідження біоеквівалентності зазвичай проводять на 18-24 здорових добровольцях за допомогою рандомізованого перехресного методу (О.С. Духанін, 2011). Дослідження ЛЗ найчастіше здійснюються за відкритою, рандомізованою й перехресною збалансованою схемою – кожен учасник випробування послідовно отримує досліджуваний препарат (T) і препарат порівняння (R) або навпаки (схема «RT/TR»). Вважається, що 90% значень, отриманих щодо генеричного препарату, не повинні виходити за межі 80-125% щодо таких самих показників для оригінального препарату.

! Слабкі місця дослідження біоеквівалентності (J.A. Reffel, P.R. Kowey, 2000; С.І. Дроздецький, 2005; Orange book, 2015):

- **дослідження біоеквівалентності проводять на здорових людях, організм яких може значно відрізнятися від такого у хворих, що, у свою чергу, може істотно впливати на фармакокінетику;**
- **дослідження біоеквівалентності дає змогу оцінити дію разової дози ЛЗ, тоді як курсовий прийом здатний істотно впливати на фармакокінетичні параметри ЛЗ;**
- **у процесі вивчення біоеквівалентності далеко не завжди є можливість визначити метаболіти ЛЗ, багато з яких можуть мати власну фармакологічну активність;**
- **під час дослідження біоеквівалентності, як правило, не визначають наявність наповнювачів і домішок, уміст яких може бути різним в оригінальному препараті й у генерику. Проте ці домішки можуть визначати деякі побічні ефекти ЛЗ.**

Які є гарантії того, що генерик так само ефективний і безпечний, як і оригінальний ЛЗ?

FDA щорічно публікує оновлюваний список усіх безрецептурних і рецептурних препаратів, що отримали дозвіл на маркетинг (Orange book). FDA визнає терапевтично еквівалентними препарати тільки за умови відповідності таким критеріям:

- дозвіл до застосування як ефективних і безпечних;
- фармацевтична еквівалентність, тобто ідентичність якісного й кількісного складу, а також сили дії, дозування й способів введення;
- біоеквівалентність;
- наявність належного маркування;
- виробництво відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP).

В Orange book для позначення рівня терапевтичної еквівалентності використовується система буквених кодів, яка дає змогу швидко дізнатися, чи встановлено біоеквівалентність для конкретного генерика (перша буква коду), та загальну оцінку FDA (друга буква). Дві основні категорії, до яких можуть бути віднесені генеричні ЛЗ, позначають буквами A або B. До категорії A належать препарати, терапевтично еквівалентні іншим фармацевтичним еквівалентним продуктам. Їх існуючі чи потенційні проблеми з біоеквівалентністю були вирішені шляхом проведення досліджень *in vivo* і або *in vitro*. Якщо фармакологічні й фармацевтичні властивості препаратів дають можливість припустити проблеми з біоеквівалентністю, таким препаратам присвоюють код AB. Висновок про терапевтичну еквівалентність може бути зроблений, тільки якщо заявка містить адекватні наукові докази, отримані в ході дослідження біоеквівалентності *in vivo* і/або *in vitro*. Якщо ЛЗ не визнають терапевтично еквівалентними, їм присвоюють код B. Так позначають препарати, які FDA на сьогодні вважає терапевтично нееквівалентними, тобто є реальні або потенційні проблеми з доведенням біоеквівалентності цих ЛЗ. Часто проблема полягає у певній лікарській формі, а не в діючій речовині. У таких випадках використовують коди: BC, BD, BE, BN, BP, BR, BS,

Продовження на стор. 6.

Оригінальні й генеричні антигістамінні препарати: питання вибору

Продовження. Початок на стор. 5.

BT, BX. Код B застосовують також, якщо препарат потребує подальшого вивчення FDA.

! Для реалізації можливості створення якісного генеричного ЛЗ мають бути дотримані 4 умови:

- **відносна простота хімічної природи діючої/активної речовини препарату – відносно невелика молекулярна маса активної молекули;**
- **простота і прозорість фармакокінетики ЛЗ. Це підвищує валідність даних із вивчення еквівалентності оригінального/референтного і генеричного препаратів;**
- **сертифікація допоміжних компонентів і всіх стадій виробничого процесу. Вибір допоміжного компонента визначається технологічним рівнем виробництва, хімічною природою активної речовини (має бути виключена несумісність активного компонента й допоміжних інгредієнтів). У підсумку це визначає якість лікарського препарату і його собівартість. Застосування несертифікованих допоміжних речовин значно знижує витрати на виробництво препарату, проте створює передумови для його непрогнозованої фармакокінетики, а отже, ефективності та безпеки. Сертифікатом якості допоміжних речовин є їх відповідність Європейській фармакопеї, Британській фармакопеї або Фармакопеї США. Таку докладну інформацію, а також дані про відповідність виробництва засобу критеріям GMP, як правило, важко або неможливо знайти у відкритому доступі. Інструкція до ЛЗ такої інформації не містить. В умовах закритої інформації про препарат важливим критерієм оцінки його якості й технологічного рівня виробництва є вказівка на країну-виробника. У країнах Європейського Союзу, США, Японії виробництво лікарської продукції завжди відповідає стандартам GMP. Не може бути й мови про якість аналога інноваційного ЛЗ, якщо підприємство-виробник не має сертифіката GMP;**
- **відкритий діалог із виробником: доступ до даних щодо біоеквівалентності та нормативних документів (наприклад, на офіційному сайті виробника чи фармацевтичної компанії-представника).**

У наявних довідниках лікарських препаратів немає даних ні про біоеквівалентність окремих генериків, ні про їхні фармацевтичні властивості. Згідно з даними цих довідників, різні генерики того самого препарату можуть мати відмінності в максимально допустимих дозах, побічних діях і протипоказаннях. Це створює хибне уявлення, що кожен з генериків проходив окреме клінічне випробування (А.В. Соколов, 2004; С.Ю. Марцевич і співавт., 2005). На жаль, далеко не всі виробники генериків відстежують небажані побічні ефекти своїх препаратів, більш того, не поспішають зазначити в інструкції з їх застосування всі виявлені в результаті клінічних досліджень оригінального препарату небажані явища, а відповідальність за небажані реакції, що виникли під час прийому, покладають на оригінальний препарат. Як показує досвід, лікарі-клініцисти далеко не завжди орієнтуються в питанні генеричної заміни. За результатами проведеного в Росії опитування, про існування на фармацевтичному ринку оригінальних препаратів і генериків знають 60% лікарів, 75% провізорів і 20% споживачів (О. Максимкіна, 2010), при цьому обізнаність щодо оригінальних засобів, як правило, є вищою за таку стосовно генериків.

Приклади аналізу оригінального й генеричного дезлоратадину

Дезлоратадин має безперечні ознаки препарату зі складною фармакокінетикою: значний питомий обсяг розподілу (>100 л/кг), тривалий період напіввиведення (27 год). Отже, дослідження біоеквівалентності препаратів-генериків дезлоратадину за спрощеною схемою наразі неприйнятні. На сьогодні в Україні зареєстровано більш як 10 генериків препарату Еріус® (оригінальний препарат дезлоратадину, реєстраційний номер UA/5827/01/01). Усі стадії виробництва препарату здійснюються в Бельгії. Заявник на реєстрацію в Україні – фармацевтична компанія «Байєр Консьюмер Кер АГ», Швейцарія (інформація – офіційний сайт Державного реєстру лікарських засобів України – *http://www.drlz.com.ua*).

На жаль, в Україні наразі немає аналога Orange book, хоча спроби створити його є. Інформація щодо випробувань біоеквівалентності генериків дезлоратадину на сайті Державного реєстру лікарських засобів України наразі також недоступна. З цієї причини звернемося до Orange book США. У ній представлено 9 генериків оригінального дезлоратадину, який продається в США під торговою назвою Clarinex. Генеричні засоби представлені як у формі сиропу, так і у формі таблеток по 2,5 та 5 мг. Категорію AA за кодом FDA в США наразі має лише один генерик дезлоратадину. З огляду на те, що дезлоратадин був синтезований ще в 1998 році й наразі є одним із найважливіших медикаментів сучасності, видається дивним, що підтвердити біоеквівалентність засобу в FDA зміг лише один виробник. І це в США, де існує найжорсткіше у світі законодавство стосовно фармацевтичної промисловості й широкі можливості для виробників ЛЗ.

На жаль, вітчизняні лікарі та провізори не мають інформації із джерел на зразок Orange book про генерики дезлоратадину, представлені на українському фармацевтичному ринку. Безумовно, ситуацію дещо полегшує той факт, що наразі в Україні на полицях аптек відповідно до законодавства представлені лише ЛЗ, вироблені за стандартом GMP. Проте за відсутності іншої достовірної інформації використання генериків є своєрідною лотереєю. Тож оскільки на вітчизняному фармацевтичному ринку представлено оригінальний препарат Еріус®, у лікуванні алергічної патології перевагу варто віддавати саме йому, особливо коли йдеться про здоров'я дитини.

! Отже, підтвердження біоеквівалентності генерика оригінальному ЛЗ є дуже складним і затратним процесом. Зрозуміло, що далеко не всі виробники можуть собі дозволити таку розкіш. Зважаючи на те, що інформація про біоеквівалентність того чи іншого препарату в Україні є недостатньо прозорою, варто рекомендувати використання оригінального засобу замість сумнівних генериків. Ця рекомендація повною мірою стосується оригінального препарату дезлоратадину Еріус®.

Питання про наявність доказів біоеквівалентності генериків оригінальному препарату, безумовно, набуває особливої актуальності в педіатричній практиці, оскільки йдеться про здоров'я дитини. Вибір на користь призначення дитині того чи іншого препарату (у тому числі антигістамінного засобу) покладає на педіатра дуже велику відповідальність. Саме тому в ситуації, коли генерик не має переконливих доказів біоеквівалентності, варто обирати оригінальний лікарський засіб – тільки в цьому випадку педіатр може бути впевнений у його еталонній клінічній ефективності та прогнозованому профілі безпеки. Якщо розглянути цю проблему на прикладі препаратів дезлоратадину, то таку впевненість в отриманні заявлених результатів лікування дитячим лікарям надає призначення оригінального препарату Еріус®, який по праву завоював високу довіру лікарів та мільйонів пацієнтів в усьому світі. На сьогодні клінічна ефективність препарату Еріус® та його високий профіль безпеки переконливо підтверджені в 192 клінічних дослідженнях, участь у яких взяли понад 500 тис. пацієнтів, у тому числі діти. Усебічному вивченню безпеки препарату Еріус® були присвячені 3 окремих рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих клінічних дослідження. Їх результати довели, що застосування препарату Еріус® в педіатричній практиці характеризується високим профілем безпеки, та дали підстави для його реєстрації з метою лікування дітей з 6-місячного віку.

Чи можна сказати те саме про генерики дезлоратадину, які не мають доведеної біоеквівалентності оригінальному препарату Еріус®, – питання риторичне...

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Олена Риженко***

НОВИНИ

Риновирусная виремия у пациентов, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии

Риновирусы представляют собой убиквитарные респираторные патогены, которые часто вызывают легкие или субклинические инфекции. Риновирусы также часто выявляют у пациентов с респираторными заболеваниями, вызванными вирусно-бактериальными ассоциациями. Недавно группа ученых из США изучила, какое потенциальное диагностическое значение может иметь обнаружение риновирусной виремии у детей и взрослых, госпитализированных с диагнозом внебольничной пневмонии (ВП). С целью подтверждения циркуляции риновирусов в системном кровотоке образцы крови, взятые у пациентов с ВП, были исследованы методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (в режиме реального времени). Виды и серологические типы выявленных риновирусов идентифицировали с помощью метода парциального секвенирования генома.

Как показал анализ полученных результатов, в целом риновирусная виремия имела место у 10% госпитализированных пациентов с ВП (у 57 из 570 участников исследования). Примечательно, что при ВП риновирусы в сыворотке крови обнаруживались исключительно у детей в возрасте младше 10 лет (57 из 375 пациентов педиатрического профиля, 15,2%). Хотя в образцах мокроты наиболее часто выявляли риновирусы вида A, при этом виремия почти во всех случаях была вызвана риновирусами вида C (98,2%). У детей с виремией реже выявляли сопутствующие патогены, но в клинической картине у них чаще, чем у детей без виремии, отмечались такие симптомы, как втягивание межреберных промежутков и эпизоды свистящего дыхания (wheezing). Кроме того, в анамнезе у детей с ВП и риновирусной виремией чаще имелась бронхиальная астма и синдром гиперреактивности бронхов. На основании полученных данных авторы исследования заключили, что виремия, вызванная риновирусами вида C, может выступать важным диагностическим индикатором при ВП у детей.

Lu X. et al., J Infect Dis, 2017 Aug 29 [Epub ahead of print].

Взаимосвязь между железодефицитной анемией и фебрильными судорогами у детей: данные метаанализа

Результаты, полученные к настоящему времени в различных исследованиях по изучению возможной взаимосвязи между железодефицитной анемией (ЖДА) и повышенным риском развития фебрильных судорог (ФС) у детей, являются неоднозначными. Поэтому недавно с целью подтверждения либо опровержения ее наличия учеными был выполнен систематический обзор и метаанализ 17 клинических исследований, участие в которых в целом приняли 2416 детей с ФС и 2387 детей контрольной группы. Поиск релевантных исследований, опубликованных до августа 2015 г., проводился в базах данных PubMed и EMBASE, а также Кокрановского сотрудничества. Результаты метаанализа продемонстрировали статистически значимую ассоциацию между ЖДА и ФС (ОР 1,98; 95% ДИ 1,26-3,13; P=0,003). В ходе подгрупповых анализов также были оценены отдельные лабораторные показатели, на которых основывается диагностика ЖДА, в том числе содержание железа в сыворотке крови, уровень ферритина в плазме и средний корпускулярный объем эритроцита (MCV). Их результаты показали, что связь между ФС и ЖДА, диагностированной на основании уровня плазменного ферритина (ОР 3,78; 95% ДИ 1,80-7,94; P<0,001) или MCV (ОР 2,08; 95% ДИ 1,36-3,17; P=0,001), была умеренной. При этом ЖДА, диагностированная на основании снижения содержания железа в сыворотке крови в ходе двух клинических исследований, не была достоверно ассоциирована с ФС (ОР 0,57; 95% ДИ 0,24-1,37; P=0,210). Таким образом, согласно интегральной оценке авторов метаанализа, накопленные к настоящему времени научные данные свидетельствуют, что наличие фоновой ЖДА у детей приводит к повышению риска развития у них ФС.

Kwak B.O. et al., Seizure, 2017 Sep 15; 52: 27-34 [Epub ahead of print].

Подготовила ***Елена Терещенко***

Майкл Дж. Смит, доктор медицины, магистр клинической эпидемиологии, отдел детских инфекционных заболеваний, Университет Дьюка, г. Дарем, США

Макролиды и внебольничная пневмония у детей: пришло время изменить парадигму?

Азитромицин – один из наиболее часто используемых в педиатрической практике антибиотиков. Так, в 2013 г. он был выписан 12,2 миллионам амбулаторных пациентов в США, что составило почти 20% всех назначений антибиотиков детям в условиях амбулаторной практики (K.E. Fleming-Dutra et al., 2013). Вместе с тем зачастую азитромицин используется ненадлежащим образом. Это прежде всего касается клинических ситуаций, в которых было бы вполне достаточно назначения антибактериального препарата с более узким спектром действия, а также тех случаев, в которых вообще нет необходимости в проведении антибиотикотерапии. Одним из основных показаний к назначению азитромицина детям является внебольничная пневмония (ВП). Показано, что около 1/3 детей, госпитализированных с этим диагнозом, получают лечение макролидами (R.K. Ross et al., 2014). И хотя терапия макролидами предусмотрена современными стандартами лечения педиатрических пациентов с ВП, результаты исследования Williams и соавт. (2017), которые уже опубликованы онлайн в последнем выпуске журнала JAMA Pediatrics, ставят под вопрос целесообразность такой практики.

Сегодня макролиды весьма широко используются для лечения ВП. В первую очередь, это связано с тем, что антибактериальные препараты этого класса обладают активностью *in vitro* в отношении двух наиболее частых возбудителей атипичной пневмонии – *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. В руководстве по ведению младенцев и детей старше 3 мес с ВП, изданном американскими Обществом детских инфекционных заболеваний (Pediatric Infectious Diseases Society) и Обществом инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America), назначение макролидов рекомендуется у тех «госпитализированных детей, у которых *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* являются значимыми этиологическими факторами» (J.S. Bradley et al., 2011). Однако это – слабая рекомендация, которая поддерживается доказательствами только умеренного качества. В двух недавно завершенных независимых систематических обзорах не выявлено достаточных доказательств для того, чтобы сделать какие-либо значимые выводы в отношении эффективности макролидов у детей с микоплазменной пневмонией (E. Biondi et al., 2014; S.J. Gardiner et al., 2015). Тем не менее в настоящее время макролиды по-прежнему входят в стандарты лечения детей с ВП.

Результаты двух крупных ретроспективных исследований, которые базировались на оценке административных заявок на оплату медицинской помощи, поддерживают использования макролидов у детей с ВП. В своем исследовании L. Ambroggio и соавт. (2012) использовали данные Педиатрической системы медицинской информации (Pediatric Health Information System) для сравнения длительности пребывания в стационаре (ДПС) в когорте детей с ВП. В выполненных ими скорректированных анализах было продемонстрировано уменьшение ДПС на 20% у детей, которые получали комбинированную терапию β-лактамом и макролидом по сравнению с монотерапией β-лактамом, однако это преимущество имело место только в подгруппе детей старше 5 лет. J.K. Leyenaar и соавт. (2014) использовали для оценки ДПС и стоимости лечения в аналогичной когорте детей с ВП другую базу данных – Perspective Data Warehouse. При проведении скорректированных анализов авторы этого исследования выявили уменьшение ДПС на 5% у детей в возрасте 5-17 лет, которые получали комбинированную терапию по сравнению с монотерапией цефтриаксоном. Таким образом, добавление макролидов к ампициллину или цефтриаксону, по-видимому, уменьшало ДПС детей школьного возраста.

Немногим позже S. Jain и соавт. (2015), напротив, проанализировали данные проспективного исследования EPIC (Etiology of Pneumonia in the Community). Это оригинальное клиническое исследование проводилось в 3 детских больницах США в период с 2010 г. по 2012 г. и в целом включало 2358 участников. Текущий анализ его результатов включает только тех детей, которые получали монотерапию β-лактамом (n=1019) либо комбинированную терапию β-лактамом и макролидом (n=399) в течение первых 2 суток госпитализации. Дети, которые получали другие антибиотики (n=569) или вообще не получали (n=371) антибиотики во время пребывания в стационаре, были исключены из данного анализа. Авторы выполнили несколько временных анализов с использованием ДПС (в часах) в качестве основной конечной точки, представляющей интерес. В результате ими не было выявлено значимых различий в ДПС между группами в основной модели регрессии Кокса или во вторичных моделях. Более того, не было выявлено каких-либо различий между двумя группами в ходе подгруппового анализа у педиатрических пациентов, которые наиболее вероятно могли бы получить пользу от терапии макролидами, то есть у детей старше 5 лет (n=406) и у детей с атипичной бактериальной инфекцией, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (n=125).

В чем же отличия между этими тремя исследованиями? Вероятно, наиболее весомым преимуществом работы Williams и соавт. (2017) является доступность проспективной клинической информации, собранной в исследовании EPIC. Это позволило получить важные ковариаты, которые не распознаются при анализе административных данных. В исследовании EPIC для включения данных пациентов в анализ требовались рентгенологические доказательства пневмонии, а не просто набор определенных административных кодов. Кроме того, в исследовании EPIC были доступны фактические лабораторные результаты, а не просто учетные шифры для оплаты того или иного лабораторного тестирования; также в нем регистрировались основные показатели жизнедеятельности и результаты физикального обследования, что позволило дать более точное определение степени тяжести заболевания. Другое ключевое отличие исследования EPIC состоит в том, что у всех участвовавших в нем детей выполнялось тщательно запротоколированное микробиологическое исследование. Эти результаты не раскрывались лечащим врачам в режиме реального времени и, следовательно, не могли повлиять на назначение антибиотика. Однако тот факт, что 70% обследованных детей имели положительный результат тестирования на респираторные вирусы, предоставляет наиболее вероятное объяснение основного результата этого исследования и дает возможность предположить, что антибиотики могут быть не так уж необходимы большинству детей, поступивших в больницу с рентгенологически подтвержденным диагнозом пневмонии. К сожалению, в этом исследовании не было группы плацебо, хотя в последующем будет интересно узнать, каковы были исходы у тех детей с пневмонией, которые не получали антибиотикотерапию (n=371).

Хотя сравнение этих исследований немного напоминает сравнение яблок с апельсинами, в исследовании EPIC должно было бы наблюдаться значимое преимущество азитромицина, если бы оно существовало. Вполне возможно, что данные более крупного проспективного исследования смогли бы выявить различия между монотерапией и комбинированной антибиотикотерапией, особенно если в него было бы включено больше детей старших возрастных групп, которые представляют группу риска развития «истинных» атипичных бактериальных инфекций. Тем не менее сегодня трудно игнорировать тот факт, что в исследовании EPIC не было обнаружено какого-либо преимущества комбинированной антибиотикотерапии у 125 детей с рентгенологически подтвержденной пневмонией и положительным результатом микробиологического исследования на наличие атипичных бактерий. Следуя этой логике, большинство детей с клиническим диагнозом пневмонии (при ведении многих из которых врач не располагает ни данными рентгенологического обследования, ни результатами микробиологического исследования) вряд ли получат пользу от комбинированной антибиотикотерапии и в случае ее назначения лишь будут подвергаться необоснованному риску развития нежелательных эффектов.

Это не означает, что следует полностью избегать назначения макролидов – существуют четко определенные клинические ситуации, в которых они необходимы. Но к рутинному назначению азитромицина при ВП все же следует подходить со здоровым скептицизмом. Выбирая из нескольких вариантов ответов на аттестации, я по-прежнему выберу комбинированную терапию для лечения ВП у детей школьного возраста. Однако результаты исследования, проведенного Williams и соавт. (2017), заставляют меня задаться вопросом о том, действительно ли она является наилучшим выбором для детей.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
Smith M.J. Macrolides and Pediatric Community-Acquired Pneumonia – Time for a Paradigm Shift? JAMA Pediatrics, Published online October 30, 2017.

Перевела с англ. ***Елена Терещенко***

Краткая справка об исследовании D.J. Williams и соавт. (2017)

Эффективность монотерапии β-лактамами в сравнении с комбинированной терапией с включением макролидов у детей, госпитализированных с пневмонией

Монотерапия β-лактамом и комбинированная терапия β-лактамом и макролидом являются наиболее распространенными в настоящее время стратегиями эмпирического лечения детей, госпитализированных с пневмонией. Вместе с тем изучению сравнительной эффективности этих двух подходов к лечению было посвящено незначительное количество исследований.

Цель

Сравнить эффективность монотерапии β-лактамами с эффективностью комбинированной терапии β-лактамом и макролидом в когорте детей, госпитализированных с пневмонией.

Дизайн, условия и участники

Были проанализированы данные многоцентрового проспективного популяционного исследования EPIC (Etiology of Pneumonia in the Community Study) по оценке случаев госпитализации детей с внебольничной пневмонией, которое проводилось в период с 1 января 2010 г. по 30 июня 2012 г. в 3 детских больницах в г. Нэшвилл (штат Теннесси), г. Мемфис (штат Теннесси) и г. Солт-Лейк-Сити (штат Юта). В него были включены все дети (в возрасте до 18 лет), которые в этот период были госпитализированы с рентгенологически подтвержденным диагнозом «пневмония» и получали монотерапию β-лактамом либо комбинированную терапию β-лактамом и макролидом. Анализ данных был завершен в апреле 2017 г.

Основные исходы и критерии оценки

В качестве референтной была выбрана монотерапия β-лактамом, подразумевавшая исключительное применение перорального или парентерального цефалоспорина II или III поколения, пенициллина, ампициллина, ампициллина-сульбактама, амоксициллина либо амоксициллина клавуланата. Комбинированная терапия β-лактамом в сочетании с пероральным или парентеральным макролидом (азитромицином либо кларитромицином) выступала в качестве группы сравнения. С использованием метода многофакторной пропорциональной регрессии рисков Кокса моделировалась ассоциация между этими подходами и длительностью пребывания пациентов в стационаре. Ковариаты включали демографические, клинические и рентгенологические характеристики. Затем была также оценена длительность пребывания в стационаре в когорте пациентов, подобранной по показателю вероятности назначения комбинированной терапии. Для оценки вторичных исходов в неподобранной когорте (включая поступление в отделение интенсивной терапии, повторные госпитализации и сообщение о выздоровлении в период последующего наблюдения) использовался метод логистической регрессии.

Результаты

В исследование было включено 1418 детей (693 девочки и 725 мальчиков), медиана возраста которых составляла 27 мес (межквартильный размах – 12-69 мес). Эта когорта составляла 60,1% из 2358 детей, которые были включены в исследование EPIC и имели рентгенологически подтвержденную пневмонию в течение исследуемого периода; 1019 (71,9%) из них получали монотерапию β-лактамом, а 399 (28,1%) – комбинированную терапию β-лактамом и макролидом. В неподобранной когорте не было выявлено статистически значимого различия в длительности пребывания в стационаре между детьми, получавшими монотерапию β-лактамом, и теми, кто получал комбинированную антибиотикотерапию (медиана – 55 ч в сравнении с 59 ч; скорректированный относительный риск 0,87; 95% ДИ 0,74-1,01). Аналогичные результаты были продемонстрированы в когорте, подобранной по вероятности назначения комбинированного лечения (n=560, 39,5%). Также между двумя группами лечения не было выявлено значимых различий по вторичным исходам.

Выводы и значимость

У детей, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии, эмпирическая комбинированная антибиотикотерапия с включением макролидного антибиотика не приносила какой-либо дополнительной пользы в сравнении с монотерапией β-лактамами. Результаты данного исследования поднимают вопрос о целесообразности рутинного эмпирического применения комбинированной антибиотикотерапии с включением макролидов в этой популяции пациентов.

Williams D.J. et al., JAMA Pediatr, 2017 Oct 30 [Epub ahead of print].

ЗІННАТ

оригінальний цефуроксим аксетил

антибіотик-ПРОЛІКИ[2]

Має високу клінічну ефективність при лікуванні респіраторних інфекцій,

зокрема тонзилофарингіту і гострого бактеріального бронхіту[1]

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

Виготовлено в Барнард Кастл, Велика Британія[2] – 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 аксетилу 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 аксетилу) 125 мг, 250 мг або 500 мг; 1флакон 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 ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ), жовтяниця, гепатит; поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. **Протипоказання:** підвищена чутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду. **Передозування:** можливе подразнення головного мозку і виникнення судом , усувається шляхом гемодіалізу і перитонеального диализу. **Особливості застосування:** немає досвіду застосування у дітей до 3-х місяців. З обережністю призначається пацієнтам, у яких були алергічні реакції на бета-лактамні 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 oax70065@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. Cefuroxim axetil: an update rewiev of its 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

ЗМІСТ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Оригінальні й генеричні антигістамінні препарати: питання вибору 5-6

Стандарты терапии инфекций нижних дыхательных путей в педиатрии с позиции доказательной медицины
А.В. Катилов 44-45

ПЕДІАТРІЯ

Макролиды и внебольничная пневмония у детей: пришло время изменить парадигму?
М. Дж. Смит 7

Роль пробіотиків у лікуванні та профілактиці атопічного дерматиту в дітей
Г.В. Салтикова 3, 10-11

Рецидивирующий бронхит у детей: современные вопросы патогенеза и диагностики
Ю.Г. Антипкин, В.Ф. Лапшин 14-16

XII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»: головний професійний форум року
Ю.Г. Антипкін, Т.Ф. Татарчук, Ю.В. Давидова та ін. 18-19

Ефективна антибактеріальна терапія пієлонефриту у дітей
В.Г. Майданник 21

Обструктивный синдром в педиатрии: от доказательной медицины к современной практике
Т.Р. Уманец, С.Н. Недельская 22-23

Небулайзерна терапія в лікуванні бронхообструктивного синдрому у дітей
Л.В. Беш 23

Современное ведение функциональной патологии желудочно-кишечного тракта у детей с позиции Римских критериев IV
О.Г. Шадрин, Г.В. Бекетова, О.Ю. Белоусова и др. 24-25

Дифференцированный подход к лечению кашля у детей
Е.А. Речкина 27

Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули
Л.В. Квашніна 29-31

Evidence Based Medicine: орієнтація на клінічний результат
С.П. Кривопустов, В.І. Попович 32-33

Современные возможности диагностики и лечения распространенных заболеваний органов дыхания у детей
В.Ф. Лапшин, Л.В. Беш 34-35

Антибіотикотерапія інфекцій органів дихання у дітей: у фокусі уваги – проблема антибіотикорезистентності
С.П. Кривопустов 37

Актуальні питання сучасної педіатрії
С.Л. Няньковський, Т.В. Степченкова 38-39

Терапевтична тактика при бронхообструктивному синдромі в дітей
Ю.В. Марушко 41

Лечение острых респираторных вирусных инфекций у детей: философия успеха
И.А. Митюряева 42-43

Гельминтозы у детей: современные подходы к лечению
С.А. Крамарев 47

Влияние урсодезоксихолевой кислоты на экспрессию микро-РНК при заболеваниях билиарной системы у детей
А.Е. Абатуров 51

Міокардит у дітей
Т.В. Марушко, Є.Ю. Марушко 54-57

Влияние экстракта тимьяна на тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей и мукоцилиарный клиренс 61

Інструментальні методи дослідження в дитячій кардіології: електрокардіографія
Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак 64-67

Применение ибупрофена в мягкожелатиновых капсулах (Гофен) при лихорадке у детей 68

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена за исследование циркадных ритмов 53

Г.В. Салтикова, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Роль пробіотиків у лікуванні та профілактиці атопічного дерматиту в дітей

Продовження. Початок на стор. 3.

- хронічний рецидивуючий перебіг;
- атопія в індивідуальному та сімейному анамнезі.

Додаткові:

- сухість шкіри;
- іхтіоз, посилення шкірного малюнка долонь, фолікулярний кератоз;
- позитивна шкірна реакція гіперчутливості негайного типу з харчовими та іншими алергенами;
- підвищений рівень загального сироваткового IgE;
- виникнення захворювання в ранньому віці (до 2 років);
- схильність до інфекції шкіри переважно стафілококової та герпетичної етіології;
- неспецифічний дерматит кистей і стоп;
- екзема сосків;
- хейліт;
- рецидивуючий кон'юнктивіт;
- лінії Дені (складка Дені-Моргана на нижніх повіках);
- білий дермографізм;
- темні кола навколо очей;
- блідість або еритема обличчя;
- складка на передній поверхні шиї;
- свербіння при інтенсивному потовиділенні;
- алергія до вовни і розчинних жирів;
- залежність клінічного перебігу від факторів зовнішнього середовища та емоцій.

Для встановлення діагнозу необхідна наявність 3 основних і 3 додаткових критеріїв

Лабораторні тести:

- позитивні шкірні тести з харчовими, побутовими або грибковими алергенами;
- окрім загального сироваткового IgE, підвищення рівнів специфічних IgE-антитіл;
- клітинні реакції гіперчутливості уповільненого типу *in vitro*;
- еозинофілія;
- відхилення показників функціонального стану шлунково-кишкового тракту;
- дисбіоз.

Типова локалізація шкірних уражень залежно від віку:

- ранній дитячий вік – обличчя, волосиста частина голови, шия;
- дитячий вік старше 4 років – згинальні поверхні кінцівок (ліктьові, підколінні ямки), кисті, щиколотки, зменшення уражень обличчя;
- дорослий вік – обличчя (на періоральній та періорбітальній ділянках), шия.

Ступінь тяжкості АД визначається поширеністю процесу на шкірі, інтенсивністю запальних змін на шкірі, наявністю вторинної шкірної інфекції та суб'єктивних проявів (свербіння, безсоння).

Для діагностики, оцінки ступеня тяжкості, а також ефективності проведеної терапії необхідно використовувати напівкількісний метод – **шкалу SCORAD** (Scoring of Atopic Dermatitis), який передбачає бальну систему оцінки 6 об'єктивних і суб'єктивних симптомів, які заносяться в оціночний лист. Кожний симптом оцінюється від 0 до 3 балів (0 – відсутність, 1 – легкий, 2 – середній, 3 – тяжкий). Оцінки виставляються у спеціальній таблиці, на їх підставі розраховується загальний індекс SCORAD.

Таблиця. **Шкала SCORAD**

Ступінь тяжкості АД	Індекс SCORAD
Легкий ступінь	до 20 балів
Середній ступінь	20-40 балів
Тяжкий ступінь	більше 40 балів

Легкий ступінь – при індексі до 20 балів, середній ступінь – 20-40 балів, тяжкий – більше 40 балів.

Ускладнення виникають переважно унаслідок вторинного інфікування шкіри. Для АД характерні високий ступінь колонізації *Staphylococcus aureus*; вірусні інфекції, зумовлені *Herpes simplex*, *Varicella*, вірусом папіломи та контагіозного молюска, а також грибкові інфекції (дерматомікози, зумовлені *Trichophyton*, високий відсоток колонізації умовно-патогенними грибами роду *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Rhizopus* spp., *Spegazziniates sarthra*, *Pityrosporum ovale*).

Із супутніх захворювань найчастіше зустрічається патологія кишково-шлункового тракту: гастрити, виразкова хвороба шлунка і 12-палої кишки, порушення мікрофлори кишкового тракту, паразитарна інвазія, а також вогнища хронічної інфекції, захворювання ЛОР-органів, порушення психіки, катаракта.

Основні завдання лікування та профілактики АД:

- усунення або зменшення запальних змін на шкірі і свербіння;
- запобігання розвитку тяжких форм АД, що призводять до зниження якості життя й інвалідизації, відновлення структури та функцій шкіри;
- лікування супутніх захворювань, що обтяжують перебіг АД і збільшують частоту рецидивів.

Сучасний стан проблеми. Зростання захворюваності на АД у всьому світі пов'язане з несприятливим впливом багатьох факторів сучасної цивілізації та урбанізації. Поширеність патології в розвинених країнах Західної Європи серед дітей віком до 14 років становить 10-20%.

В Україні впродовж 2009-2014 рр. спостерігається поступове зростання захворюваності на АД, його поширеність серед дітей віком від 0 до 18 років складає 7,6%. Статистика свідчить про недостатньо ретельний облік пацієнтів з АД і часто неправильну інтерпретацію діагнозів АД й алергічного контактного дерматиту або нейродерміту.

Деякі дослідники запропонували «гігієнічну гіпотезу», згідно з якою феномен зростання захворюваності на цю патологію пояснюється переважанням активації Th2-лімфоцитів (що було необхідно плоду під час внутрішньоутробного розвитку), але протягом першого року життя імунні механізми змінюють свою спрямованість на переважання Th1, що пов'язано з впливом на дитину ззовні різних інфекційних агентів та сприяє формуванню оральної толерантності. «Гігієнічна гіпотеза» ґрунтується на констатації факту, що поширеність АД обернено пропорційна високим стандартам санітарно-гігієнічних умов проживання людей. Малодітні сім'ї, відмова від щеплень і широке застосування антибіотиків – усе це сприяло скороченню контакту дітей із патогенами, здатними стимулювати саме Th1, тому активною залишається лише ланка активації Th2-лімфоцитів, що може сприяти розвитку алергічних захворювань.

Нещодавно було запропоновано іншу гіпотезу – про вплив первинної мікробної стимуляції організму-хазяїна. У дітей вона відбувається під час становлення кишкової мікрофлори під впливом коменсальної мікрофлори матері й навколишнього середовища. Ці бактеріальні штами можуть можуть бути основними модуляторами імунної системи та запобігати або стимулювати розвиток атопічних захворювань. Мікробіота в кишечнику новонародженої дитини в ранньому післяпологовому періоді пов'язана з активацією вродженого та адаптивного імунітету й необхідна для успішного дозрівання імунної системи слизової кишечника і формування нормальної активності діаміноксидази[2], що бере участь у процесах детоксикації та розщеплення гістаміну.

Як наслідок, відсутність або недостатній вплив мікробного стимулу коменсальної мікрофлори на слизову кишечника призводить до зменшення активно працюючої поверхні кишечника (біоплівки), ушкодження його слизової, порушення слизового бар'єру та продукції секреторного IgA, що негативно впливає на формування оральної толерантності. Оральна толерантність – це здатність терпимо сприймати непатогенні антигени, що контактують зі слизовою кишечника. Визнано, що тип антигена, шлях його потрапляння в організм, розпізнавання його рецепторами та його кількість мають вирішальне значення при встановленні оральної толерантності.

! У низці досліджень було встановлено, що кишкова мікрофлора дітей з атопією характеризується порушенням співвідношення клостридій і біфідобактерій убік зниження кількості останніх. Якщо незбалансований склад кишкової мікрофлори може сприяти розвитку атопічних захворювань, то пробіотики можуть бути корисними завдяки їхній здатності поліпшувати імунологічні функції кишечника шляхом зменшення вироблення прозапальних цитокінів і відновлення нормальної проникності кишечника.

Крім того, було висловлене припущення, що позитивні ефекти пробіотиків у запобіганні запуску атопічних захворювань пов'язані зі стимуляцією ними Toll-подібних рецепторів[3] (TLRs).

У відповідь на стимуляцію цих рецепторів кишкові епітеліальні клітини виробляють різні рецептори розпізнавання структур, і вони є клітиноспецифічними, які, у свою чергу, розпізнають певні мікробні антигени (патоген-асоційовані молекулярні структури – PAMPs). Стимуляція TLRs різними PAMPs індукує диференціювання Т-клітин в клітини Th1, що опосередковують клітинні та запальні реакції, і Th2-клітини, які опосередковують гуморальну відповідь, антипаразитарний захист і алергічні реакції. Взаємодія мікрофлори дитини з TLRs може відігравати певну роль в реалізації схильності до харчової алергії.

Систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), проведених за період 1997-2012 рр., щодо ефективності пробіотиків у профілактиці та лікуванні АД у дітей (PAD) опублікований у Pub-Med.

Пробіотики у профілактиці АД

У рандомізованому клінічному дослідженні була проведена оцінка ефективності добавки, яка містить комбінацію 4 різних пробіотичних штамів. У результаті автори дійшли висновку, що пробіотичні бактеріальні штами, які отримувала велика група новонароджених дітей із високим ризиком розвитку атопії, запобігають виникненню клінічних проявів екземи й атопічної екземи; відношення шансів (OR) 0,74 (95% довірчий інтервал – ДІ – 0,55-0,98); p=0,035 для екземи; 0,66 (95% ДІ 0,46-0,95); p=0,025 для атопічної екземи. Dotterud і співавт. провели дослідження, метою якого була оцінка ефективності пробіотика, який містить комбінацію бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG, L. acidophilus, Bifidobacterium animalis,* при застосуванні його у вагітних із 36 тижня вагітності та всім новонародженим з обтяженим анамнезом атопії до 3 міс, які були винятково на грудному вигодовуванні.

[2] *У здорової людини гістамін, що потрапляє в організм, розщеплюється в тонкій кишці за допомогою ферменту діаміноксидази.*

[3] *Toll-подібні рецептори (TLRs) – сімейство мембранних глікопротеїнів, наявних на макрофагах, нейтрофілах і дендритних клітинах. Налічується 10 типів TLR. Структура TLR досить проста: існує цитоплазматичний домен і домен, який знаходиться на зовнішній мембрані клітини і безпосередньо взаємодіє з антигенами.*

Хоча інші дослідники дійшли висновку, що використання багатокомпонентних пробіотиків пов'язане з ризиком сенсибілізації. У публікаціях 2010-2012 рр. наведено переконливі докази доцільності використання пробіотиків у профілактиці АД у дітей.

Пробіотики в лікуванні АД

Група Kirjavainen провела два випробування в 2002 і 2003 роках, в якому порівнювали ефективність пробіотику, який містив біфідобактерії Lactis BB-12, з плацебо у дітей з раннім початком атопічної екземи. Їх результати показали, що пробіотична добавка модулює склад мікрофлори кишечника таким чином, що може полегшити прояви алергічного запалення, і тільки життєздатні пробіотичні штами є безпечними і потенційно корисними в лікуванні АД.

Доведено позитивні ефекти при використанні пробіотиків у комплексному лікуванні бронхіальної астми, а також для полегшення перебігу АД.

Одним із найбільш вивчених у клінічних дослідженнях є штам біфідобактерій (особливо BB-12). **Проте незалежно від конкретного штаму доза пробіотику, що застосовується для досягнення терапевтичного ефекту, має становити не менше 10^9 КУО/день.**

Незважаючи на те що протягом останніх 4 років опубліковано значну кількість оглядів, мета-аналіз і Cochrane Collaboration огляд, для остаточного встановлення ролі пробіотиків у лікуванні атопічних захворювань необхідні подальші дослідження.

Michail та співавт. представили дані мета-аналізу на підтвердження припущення, що пробіотики відіграють певну роль у лікуванні помірно тяжкого АД у дітей.

Висновки

Атопічний дерматит часто супроводжується патологією збоку шлунково-кишкового тракту, а саме значними дисбіотичними порушеннями у складі мікрофлори кишечника. Відомі та ретельно вивчені ефекти пробіотиків у складі біоплівки щодо можливої імунологічної дії, поліпшення функціонування активної поверхні кишечника шляхом її захисту та активації проліферації ентероцитів, зменшення проникності слизової кишечника. Пробіотики мають здатність активувати та виробляти низку ферментів (дисахаридази, казеїн-фосфатази) та сприяти утворенню в слизовій нормальної кількості діаміноксидази, що нейтралізує гістамін. Ґрунтуючись на результатах досліджень, які доводять ефективність пробіотиків як для запобігання, так і в комплексному лікуванні АД у дітей (їх слід вводити у кількості не менше ніж 10^9 КУО), можна зробити висновок про доцільність використання пробіотиків для полегшення перебігу АД і формування задовільної оральної толерантності, що знижує ризик реалізації атопії у клінічні прояви АД.

Зауважимо, що пробіотики, які використовують для досягнення вказаних ефектів, мають цілковито відповідати вимогам FAO/WHO: бути непатогенними та нетоксичними, виживати в кишечнику, зберігати стабільність складу протягом усього терміну зберігання; містити живі клітини, які виявляють високий антагонізм до патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, мати генетичний паспорт та бути безпечними, не повинні пригнічувати нормальну мікрофлору.

! Сприятлива дія пробіотику є штам-специфічною та не може автоматично переноситися на інші штами. У разі використання комбінації пробіотичних штамів необхідно проводити дослідження ефективності саме цієї комбінації, оскільки взаємодія декількох штамів може змінити їх ефективність або сприяти додатковій сенсибілізації у дітей з атопією.

При призначенні пробіотиків у педіатрії слід також ураховувати фізіологічні особливості складу мікрофлори у віковому аспекті. У разі призначення пробіотиків новонародженому слід звертати особливу увагу на всі речовини, які містить у своєму складі препарат. Важливо, щоб пробіотичний штам був добре вивченим, а його безпечність при застосуванні доведеною.

На фармацевтичному ринку України з'явилися нові **пробіотики, розроблені спеціально для наймолодших пацієнтів, – Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі, до складу яких входять виключно *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*** (10^9 КУО), в одному пакеті/6 краплях.

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* є одним із найбільш вивчених пробіотичних штамів у світі. Його ефективність і безпечність підтверджують результати понад 300 досліджень, із них 130 – клінічні випробування, у тому числі за участю недоношених дітей. Препарати, створені на основі цього штаму, використовуються у клінічній практиці понад 30 років. У дослідженнях *in vitro* штам продемонстрував відмінну кислотостійкість, толерантність до жовчі, здатність пригнічувати ріст патогенів, позитивний вплив на стан бар'єрної функції кишечника, посилення імунної відповіді.

In vivo підтверджено здатність штаму залишатися живим у шлунково-кишковому тракті, підтримувати здорову мікробіоту кишечника, коригувати моторику кишечника при закрепах і виявляти позитивну дію при діареї, знижувати частоту побічних ефектів антибіотикотерапії, підвищувати резистентність до респіраторних інфекцій, зменшувати частоту алергічних реакцій тощо. Механізми позитивного впливу *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* достатньо добре вивчені. Вплив на патогенні бактерії здійснюється шляхом зниження рівня pH у кишковому тракті; вироблення метаболітів, токсичних для патогенних бактерій; вироблення антибактеріальних речовин; конкуренції з патогенами за поживні речовини; блокування адгезивних рецепторів тощо. В експериментах *in vitro* доведено здатність пробіотичного штаму *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* синтезувати антагоністичні субстанції відносно *Bacilluscereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens Type A*, *Escherichiacoli ATCC4328*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica serovar Typhi murium*, *S. Enterica* subsp. *Enterica serovar Typhi*, *Shigella sonnei* та *Candida albicans*. Здатність конкурентно інгібувати локуси адгезії на слизовій оболонці кишечника була продемонстрована відносно *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium histolyticum*, *C. difficile*, *Enterobacter aerogenes*, *L. monocytogenes*, *S. Enterica serovar Typhi murium* та *Staphylococcus aureus*.

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* є природним компонентом грудного молока та виділяється з калових мас дитини з перших днів її життя. Бактерія, що входить до складу Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі, має статус GRAS (generally recognized as safe) – загальновизнана як безпечна для застосування. Із 1993 року ця бактерія використовується в усьому світі як компонент дитячих сумішей для вигодовування новонароджених (схвалено Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США), про побічні ефекти при її використанні не повідомлялося. Препарати застосовують у вигляді суспензії або крапель для дітей з народження до 12 років при діареї різного ґенезу (вірусній, бактеріальній, спричиненій прийомом антибіотиків). Крім того, Лінекс Бебі® та Лінекс® Дитячі краплі – оптимальні пробіотики для стабілізації та підтримання функції мікрофлори кишечника, особливо у дітей раннього віку з малюковими та кишковими коліками, регургітацією, функціональними запорами та проносами, які мають прояви мальабсорбції та мальдигестії, ознаки дисбіозу кишечника. Ці пробіотики не містять барвників, ароматизаторів, вітамінів, лактози, що знижує ризик непереносимості та алергії, забезпечує високий профіль безпеки при використанні у найменших пацієнтів.

Здорова мікрофлора при первинній колонізації кишечника дитини сприяє формуванню імунної системи та морфофункціональному дозріванню шлунково-кишкового тракту, що має важливе значення для профілактики багатьох захворювань.

Література

1. Johansson S.G.O., Hourihane J.O'B., Busquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. Allergy. 2001; 56: 813-824.
2. Johansson S.G.O., Bieber N., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organisation, October 2003. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004; 113: 832-836.
3. Engelman P., Herz U., Holt P. et al. New vision for basic research and primary prevention of pediatric allergy: an iPAC summary and future trends. Pediatric Allergy and Immunology. 2008; 19: 4-16.
4. Bershad S.V. In the clinic. Atopic dermatitis (eczema). Ann. Intern. Med. 2011; 155: 51-15.
5. Діагностика та терапія атопічного дерматиту (Стандарти діагностики та терапії) / Укладачі: Л.Д. Калюжна, Я.Ф. Кутасевич, Е.М. Солошенко, Т.В. Проценко, В.Г. Радіонов та ін. – К., 2002.
6. Нові підходи до терапії та контролю атопічного дерматиту: методичні рекомендації / Укладачі: Л.Д. Калюжна, Я.Ф. Кутасевич, Т.В. Проценко, І.О. Олійник. – К., 2005.
7. Патогенез, клиника, диагностика и лечение атопического дерматита: информационно-методическое пособие для практикующего врача / Составители: В.Г. Радионов, О.С. Гусак, В.Н. Любимцева, Л.М. Белецкая и др. – Изд-е 2-е. – Луганск. – 2003.
8. Адаптовані клінічні настанови з діагностики, профілактики та лікування атопічного дерматиту / Ред. Ю. Андрашко. – К., 2012.
9. Протокол діагностики та лікування дітей з атопічним дерматитом: Додаток до наказу МОЗ від 27.12.2005 № 767.
10. Carroll C.L., Balkrishnan R., Feldman S.R. et al. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. Pediatr Dermatol. 2005; 22: 192-9.
11. Barnetson R., Rogers M. Childhood atopic eczema. BMJ. 2002; 324: 1376-9.
12. Strachan D.P. Family size, infection and atopy: The first decade of the «hygiene hypothesis». Thorax. 2000; 55: 2-1010.
13. Schmidt W.P. Model of the epidemic of childhood atopy. Med. Sci. Monit. 2004; 10: 5-9.
14. Strachan D.P. Family size, infection and atopy: The first decade of the «hygiene hypothesis». Thorax. 2000; 55: 2-1012.
15. Berg R.D. The indigenous gastrointestinal microflora. Trends Microbiol. 1996; 4: 430-435.
16. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal. J. Clin. Nutr. 1999; May; 69 (5): 1035-1045.
17. Björksten B. The intrauterine and postnatal environments. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104: 1119-1127.
18. Berg R.D. The indigenous gastrointestinal microflora. Trends Microbiol. 1996; 4: 430-435.
19. Gaskins H.R. Immunological aspects of host/microbiota interactions at the intestinal epithelium. In: Gastrointestinal Microbes and Host Interactions; Eds. Mackie R.I., White B.A., Isaacson R.E., International Thomson Publishing. 1997; p. 537-587.
20. Cebra J.J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. Am. J. Clin. Nutr. 1999; 69: 1046-1051.
21. Sudo N., Sawamura S., Tanaka K., Aiba Y., Kubo C., Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. J. Immunol. 1997; 159: 1739-1745.
22. Mossman T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Gielin M.A., Coffman R.L. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J. Immunol. 1986; 136: 2348-57.
23. Kalliomäki M., Kirjavainen P., Eerola E., Kero P., Salminen S., Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107: 129-134.
24. Björkstén B., Sepp E., Julge K., Voor T., Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 516-520.
25. Kalliomäki M., Salminen S., Poussa T., Arvilommi H., Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year followup of a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003; 361:1869-1871.
26. Kalliomäki M., Salminen S., Poussa T., Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 119: 1019-1021.
27. Winkler P., Ghadimi D., Schrezenmeir J., Kraehenbuhl J.P. Molecular and cellular basis of microflora-host interactions. J. Nutr. 2007; 137: 756-772.
28. Meneghin F., Fabiano V., Mameli C., Zuccotti G.V. Probiotics and Atopic Dermatitis in Children. Pharmaceuticals. 2012; Jul; 5 (7): 727-744.
29. Kukkonen K., Savilahti E., Haahtela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T., Kuitunen M. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 119: 192-198.
30. Dotterud C.K., Storro O., Johnsen R., Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: A randomized, double-blind trial. Br. J. Dermatol. 2010; 163: 616-623.
31. Kim J.Y., Kwon J.H., Ahn S.H., Lee S.I., Han Y.S., Choi Y.O., Lee S.Y., Ahn K.M., Ji G.E. Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Pediatr. Allergy Immunol. 2010; 21: e386-e393.
32. Huurre A., Laitinen K., Rautava S., Korkeamäki M., Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: A double-blind placebo-controlled study. Clin. Exp. Allergy. 2008; 38: 1342-1348.
33. Lee J., Seto D., Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2008; 121: 116-121.
34. Kalliomäki M., Antoine J.M., Herz U., Rijkers G.T., Wells J.M., Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: Prevention and management of allergic diseases by probiotics. J. Nutr. 2010; 140: 713-721.
35. Doege K., Grajecki D., Zyriax B.C., Detinkina E., Zu Eulenburg C., Buhling K.J. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood: A meta-analysis. Br. J. Nutr. 2012; 107: 1-6.
36. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F., Galeone C., Moja L., Bach J.F., La Vecchia. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: A meta-analysis. Epidemiology. 2012; 23: 402-414.
37. Kirjavainen P., Arvola T., Salminen S., Isolauri E. Aberrant composition of gut microbiota of allergic infants: A target of bifidobacterial therapy at weaning? Gut. 2002; 51: 51-55.
38. Kirjavainen P., Salminen S., Isolauri E. Probiotic Bacteria in the management of atopic disease: Underscoring the importance of viability. J. Pediatr. Gastr. Nutr. 2003; 36: 223-227.
39. Weston S., Halbert A., Richmond P., Prescott S.L. Effects of probiotics on atopic dermatitis: A randomized controlled trial. Arch. Dis. Child. 2005; 90: 892-897.
40. Pediatric atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2008; 101: 508-516.
41. Урсова Н.И. Пробиотики в комплексной коррекции дисбактериоза кишечника у детей / Н.И. Урсова // Лечащий врач. – 2008. – № 1. – С. 12-14.
42. Роль пробиотиков в питании детей грудного возраста: Заключение экспертов по итогам круглого стола (9 декабря 2008 г., Киев) // Здоровье ребенка. – 2009. – № 3 (18).
43. Хавкин А.И. Пробиотические продукты питания и естественная защитная система организма / А.И. Хавкин // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. – № 4. – С. 241-245.
44. Jungersen M. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB-12® / M. Jungersen, A. Wind, E. Johansen et al. // Microorganisms. – 2014. – № 2. – p. 92-110.
45. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по применению пробиотиков в педиатрической практике / В.Г. Майданник. – К., 2013. – 30 с.

4-05-ЛИН-ОТС-0617

РІАБАЛ

Правильний погляд на біль

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

Склад лікарського засобу: діюча речовина: prifinium bromide; 1 таблетка містить прифінію броміду 30 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, еритрозин (Е 127); оболонка: Instacoat Aqua II (IA-II-30107). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору. Показання для застосування. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастректомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних протоків: при холециститі, жовчнокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечовивідного тракту: при наявності конкрементів у сечовому тракті, тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначають перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначають при дисменореї. Протипоказання. Підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Глаукома, гіпертрофія простати III ступеня, гостра затримка сечовипускання. Спосіб застосування та дози. Таблетки Ріабалу застосовують перорально. Дітям віком 6-12 років – по 15-30 мг 2-3 рази на добу. Дітям віком від 12 років та дорослим – по 30-60 мг 3 рази на добу. При гострому різкому болю дорослим можна призначати 90 мг за 1 прийом. У разі необхідності застосування прифінію броміду у дозі 15 мг призначають препарат у відповідному дозуванні або у формі сиропу. Передозування. Симптоми: при перевищенні середньої терапевтичної дози у 100 разів можливі галюцинації, курареподібний ефект (пригнічення дихання). Лікування: промивання шлунка, застосування слабкого сольового розчину, щоб викликати діарею. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно вводять 1-2 мг фізостигміну саліцилату для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. У разі необхідності проводять штучну вентиляцію легень. Побічні ефекти. В осіб з підвищеною чутливістю рідко можливі прояви алергічних реакцій. З боку шкіри: ангіоневротичний набряк, кропив'янка, гіперемія, висипання, свербіж, почервоніння шкіри. У поодиноких випадках можливе виникнення таких побічних ефектів: з боку органів зору: порушення акомодації, затуманення зору; з боку травного тракту: сухість у роті, запор, нудота; з боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття; з боку нервової системи: тремор, головний біль, слабкість; з боку сечовивідної системи: затримка сечовипускання. Ці побічні реакції минають при зниженні дози або після відміни препарату. Р. п.: № UA/2908/03/01

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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

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. Пасєчнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика, 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**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Олена Терещенко**

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контактні телефони:
Редакція ..... **(044) 521-86-98**
Відділ маркетингу ..... **(044) 521-86-91 (92, 93)**
Відділ передплати та розповсюдження ..... **(044) 364-40-28**

Газету віддруковано у типографії «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-б.
Підписано до друку 18.12.2017 р.
Замовлення № . Наклад **15 000** прим.
Юридично підтверджений наклад.

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

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

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

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

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
ДНВЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»
Асоціація анестезіологів України
ГО «Асоціація анестезіологів Тернопільської області»

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю

«Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії»

IV Галицькі анестезіологічні читання

15-16 лютого 2018 р., м. Тернопіль

Тематика конференції
- Сучасні принципи інтенсивної терапії критичних станів
- Інтенсивна терапія сепсису та септичного шоку
- Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія періопераційного періоду
- Актуальні питання анестезії та інтенсивної терапії у дітей
- Сучасні підходи до інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення в акушерстві та гінекології

Місце проведення: адміністративний корпус ДНВЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» (Майдан Волі, 1, м. Тернопіль)

Контактні телефони:
+38 (097) 764-40-14 – професор В.В. Гнатів, з питань наукової програми
+38 (067) 794-00-62 – О.В. Ємяшев, з організаційних питань
E-mail оргкомітету: ternopil2018@aaukr.org
Веб-сайт: https://www.aaukr.org/galicki-chitannya

АНОНС

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Компанія LMT

IX Міжнародний медичний форум

«Інновації в медицині – здоров'я нації»

25-27 квітня 2018 р., Київ

Місце проведення: ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (вул. Салютна, 2-Б).

У рамках форуму відбудуться:
- Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO
- Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO
- VII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»
- Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я»
- VII Міжнародна виставка медичного туризму SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo

Майстер-класи:
- ✓ Школа головного лікаря
- ✓ Українська лабораторна школа
- ✓ Всеукраїнська школа ультразвукової і функціональної діагностики
- ✓ Українська кардіологічна школа ім. М.Д. Стражеска
- ✓ Терапевтична школа
- ✓ Тактична медицина
- ✓ Школа екстреної медичної допомоги
- ✓ Школа реабілітаційної терапії
- ✓ Школа Health Beauty
- ✓ Українська школа медсестринства

Вхід на заходи вільний за умови попередньої реєстрації.

Додаткова інформація
З питань участі у виставках: тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98; e-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua
З питань участі у форумі: тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18; e-mail: marketing@medforum.in.ua
Деталі на офіційному сайті: www.medforum.in.ua

Ю.Г. Антипкин, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор, директор Института, заведующий отделением заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов; **В.Ф. Лапшин**, д. мед. н., профессор, заместитель директора, руководитель научной группы по проблемам аллергии и иммунореабилитации детей отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Ю.Г. Антипкин

В.Ф. Лапшин

Рецидивирующий бронхит у детей: современные вопросы патогенеза и диагностики

Диагностика и лечение заболеваний органов дыхания у детей, бесспорно, относятся к числу ключевых проблем современной клинической педиатрии. Прежде всего это обусловлено чрезвычайно высокой долей респираторной патологии в структуре заболеваний у детей в возрасте от 0 до 17 лет – сегодня в Украине этот показатель составляет 58%. При этом одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания в детском возрасте является бронхит. С точки зрения этимологии термин «бронхит» происходит от латинского словосочетания, которое переводится как «воспаление бронхов». Однако этот термин объединяет целый ряд этиологических и патологических состояний, включая рецидивирующий бронхит (РБ). Сегодня именно РБ является наиболее широко обсуждаемой проблемой детской пульмонологии, которой в последние годы уделяется все большее внимание ученых и практикующих врачей. В частности, аспектам этиопатогенеза и диагностики РБ у детей было посвящено отдельное заседание в формате «дискуссионного клуба», состоявшееся 10 октября этого года в рамках XII Конгресса педиатров Украины «Актуальные проблемы педиатрии».

Бронхит – одна из 5 наиболее частых причин амбулаторной обращаемости к педиатрам. Распространенность острого бронхита (ОБ) у детей колеблется в пределах 6,2-25%; наиболее часто он встречается у детей до 2 лет, при этом 2-3% пациентов данной возрастной категории нуждаются в стационарном лечении. Вторая волна заболеваемости ОБ наблюдается в возрасте 8-15 лет, когда ОБ болеет от 1/5 до 1/3 всех детей. Данные о заболеваемости детей ОБ в Украине в целом сопоставимы с таковыми в экономически развитых странах: например, в Великобритании этот показатель среди школьников составляет 20,7%, в Германии и Швеции – 28%. По данным Национального обследования, проведенного в США (2004), 2,7 млн (18%) детей в возрасте до 15 лет была оказана медицинская помощь по поводу бронхита.

До настоящего времени все еще остаются дискуссионными вопросы, касающиеся классификации бронхитов у детей, возможности трансформации бронхита в другие нозологические формы и диагностических критериев данного заболевания. Отечественная классификация бронхитов была принята в 1998 г., и в ней были выделены: 2 группы бронхитов (первичный, вторичный), характер воспаления (катаральный, катарально-гнойный, атрофический), формы бронхита (острый, рецидивирующий, хронический) и характер его течения (легкий, среднетяжелый, тяжелый). В соответствии с приказом МЗ Украины от 13.01.2005 № 18 «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи детям по специальности «Детская пульмонология», ОБ определяется как острое воспаление слизистой оболочки бронхов без признаков поражения легочной ткани. В эту рубрику были включены: ОБ (простой), острый обструктивный бронхит, острый бронхиолит и рецидивирующий бронхит. К сожалению, данная классификация не отвечала современным требованиям и нуждалась в пересмотре. Поэтому на XIII Съезде педиатров Украины (2016) была принята новая классификация бронхитов (табл. 1).

Несмотря на отсутствие в МКБ-10 нозологической единицы «Рецидивирующий бронхит», диагноз «рецидивирующий бронхит» оставлен в данной классификации: в настоящее время его установление в детском возрасте во многих странах является общепризнанным.

Дискуссионными остаются классификация и диагностические критерии хронического бронхита (ХБ) у детей. Считается, что в детском возрасте не успевают реализоваться факторы риска (курение, воздействие поллютантов и др.), которые приводят к развитию ХБ у взрослых. Кроме того, продолжается дискуссия по вопросу о диагностических критериях ХБ, которые «переносятся» с определения ХБ у взрослых.

По нашему мнению, группой риска в отношении хронизации патологического процесса в дыхательных путях являются дети с рецидивирующей или часто повторяющейся инфекцией нижних дыхательных путей (НДП), и прежде всего с РБ.

Актуальность проблемы РБ у детей определяется, во-первых, его распространенностью в структуре заболеваний органов дыхания у детей. Так, распространенность РБ у детей составляет 2,5 на 1000 детей в возрасте 1-15 лет. РБ болеют 2,3 детей в возрасте до 3 лет, 7,1% детей дошкольного возраста и 2,6% детей школьного возраста.

Во-вторых, неоднозначностью прогноза РБ. Только у 75-80% детей отмечают спонтанное выздоровление, тогда как у остальной части детей (по сути, у каждого 4-5 пациента) заболевание трансформируется в ХБ или бронхиальную астму (БА).

Гетерогенность категории детей с РБ можно объяснить прежде всего многофакторностью заболевания.

Поэтому, согласно современным представлениям, **РБ – это мультифакторное экозависимое заболевание, ведущим патогенетическим звеном которого является рецидивирующее воспаление слизистой оболочки бронхиального дерева, обусловленное снижением местных факторов защиты и общей иммунологической резистентности организма, и прежде всего нарушением мукоцилиарного клиренса** (рис. 1).

Исходы РБ у детей в последующие возрастные периоды жизни определяются именно вкладом этих факторов в формирование хронического воспалительного процесса дыхательных путей.

Если возможность трансформации РБ в БА у детей является общепризнанным фактом, то возможность трансформации его в ХБ (первичный) – вопрос дискуссионный. Ряд отечественных и зарубежных авторов подвергают сомнению не только существование первичного ХБ у детей как отдельной нозологической формы, но и возможность трансформации РБ в ХБ у взрослых.

Тем не менее различные экзогенные и эндогенные факторы риска при определенных условиях могут быть причиной хронизации бронхолегочного процесса у детей.

Так, исследования, проведенные в нашем институте под руководством академика Ю.Г. Антипкина, позволили выделить группу детей с «переходными формами» РБ, требующую таких же подходов к диагностике и лечению, как и при ХБ. На основании результатов многолетних катамнестических клинических наблюдений с использованием современных цитоморфологических исследований было установлено, что РБ («переходная форма») – это заболевание бронхов с повторными эпизодами клинических ОБ 3 и более раз в год на протяжении 2 лет и более на фоне острых респираторных вирусных

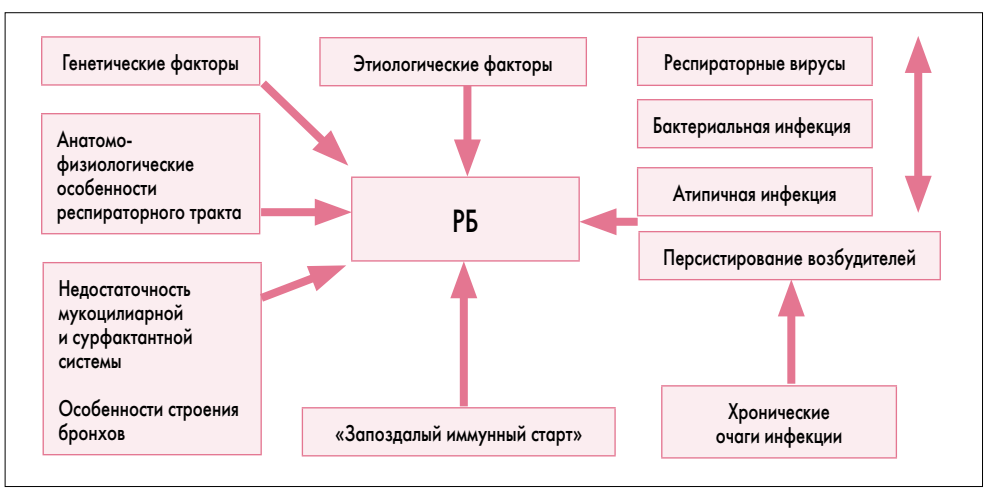


Рис. 1. Этиопатогенез РБ у детей

Таблица 1. **Новая клиническая классификация бронхитов у детей (принята на XIII Съезде педиатров Украины, 2016)**

Форма бронхита	Группа бронхита	Характер воспаления	Период течения заболевания
Острый (простой) Острый обструктивный Острый бронхиолит Рецидивирующий Хронический	Первичный Вторичный	Катаральный Катарально-гнойный Атрофический	Обострение Ремиссия

Таблица 2. **Основные критерии диагностики РБ**

- Повторяемость симптомов острого (простого) бронхита 3 и более раз в год
- Длительность периода обострения 2 недели и более
- Отсутствие внешних признаков бронхоспазма, бронхообструкции, дыхательной недостаточности
- Повышение температуры тела до субфебрильных цифр
- Среди клинических признаков – доминирование на протяжении длительного времени разного по характеру кашля
- Общее состояние удовлетворительное
- Перкуторный звук над легкими не изменен, может быть укороченным в прикорневом участке
- Аускультативно дыхание может быть жестким с присутствием какого-либо из хрипов, разных по характеру и локализации
- Кашель отмечается более продолжительное время, чем наличие хрипов в легких
- Рентгенологически: расширение корней легких, усиление бронхососудистого рисунка без инфильтративных изменений

инфекций с морфологической перестройкой секреторного аппарата слизистой оболочки и развитием склеротических изменений в стенке бронхов.

Основным дифференциально-диагностическим критерием «переходной формы» РБ являются данные цитоморфологии мокроты: уменьшение количества нормальных клеток реснитчатого эпителия менее 20% и увеличение количества дистрофически измененных клеток более 80%.

Важным аспектом являются и вопросы диагностики РБ. Несмотря на существующие четкие диагностические критерии РБ у детей (табл. 2), до настоящего времени часто отмечается преимущественно гипердиагностика РБ. Анализ историй болезни детей, поступивших за последние 10 лет в отделение детской пульмонологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», показал, что в 1/3 случаев диагноз РБ у детей «подменял» различную хроническую бронхолегочную патологию: бронхиальную астму, врожденные аномалии трахеобронхиального дерева, муковисцидоз, аспирационный синдром (гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), ахалазия кардии), первичный ХБ.

Таким образом, различные исходы РБ у детей, а также многофакторность данного заболевания инициировали пролонгированные исследования по изучению особенностей течения РБ у детей.

Целью наших исследований было изучение клинико-патогенетических особенностей течения РБ у детей.

Под нашим наблюдением находилось 85 детей с РБ в разные фазы заболевания (50 детей с РБ в период обострения и 35 детей с РБ в период ремиссии, которые находились на различных этапах реабилитации). Критериями включения детей в исследуемую группу были: возраст >6 и < 12 лет; наличие в анамнезе как минимум 3 эпизодов ОБ на протяжении двух последних лет; длительность эпизода бронхита 2 недели и более; наличие одного обязательного симптома кашля и как минимум одного из дополнительных симптомов: наличие мокроты, аускультативных изменений (жесткое дыхание, наличие незвучных хрипов), катара верхних дыхательных путей и повышение температуры тела.

Комплекс обследования наблюдаемых детей включал: исследование функции внешнего дыхания с проведением бронхопровокационных и бронходилатационных тестов, иммунологический мониторинг с определением факторов местного иммунитета, уровня Т-жирнокислотного спектра липидов в кондесате выдыхаемого воздуха (КВВ), цитоморфологический анализ индуцированной мокроты (ИМ), с иммуноцитохимическим исследованием. Продолжительность катамнестического наблюдения составила 5 лет.

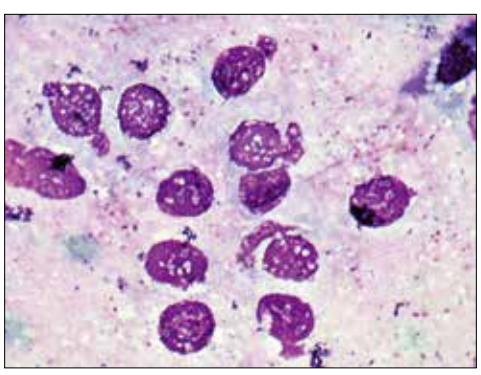


Рис. 2. Дистрофия ядер реснитчатого эпителия у девочки 7 лет с РБ (собственные исследования)

Среди обследованных детей преобладали дети младшего школьного возраста (71,8%), по полу – мальчики (59,3%), по частоте рецидивов – дети с частотой эпизодов бронхита – 3-4 раза в год (58,9%).

Клинические особенности эпизодов бронхита в острый период были типичными и соответствовали диагностическим критериям РБ. Период ремиссии РБ у данной категории детей характеризовался наличием у 1/3 детей эпизодического кашля в утренние часы или при физической нагрузке, наличием физикальных изменений в виде жесткого дыхания, что свидетельствовало о неполной ремиссии заболевания.

Среди коморбидных состояний у обследованных детей регистрировались хронические очаги инфекции ЛОР-органов в 90% случаев, ГЭР и атопия у 1/3 детей и 10% – дистония бронхов.

Неполной клинической ремиссии соответствовала неполная функциональная ремиссия: у 30% детей определялась вентиляционная недостаточность по обструктивному типу 1-й степени и 20% – по смешанному типу.

Результаты исследования состояния рецепторных систем бронхов у детей с РБ свидетельствовали о наличии у 1/3 обследованных детей синдрома гиперреактивности бронхов (ГРБ). При этом у большей части детей выявлена незначительная гиперреактивность на ацетилхолин и, реже, на гистамин. Преобладание повышенной чувствительности бронхов на ацетилхолин у обследованных детей с синдромом ГРБ свидетельствует о преимущественной активности холинергических рецепторов бронхов и холинергической регуляции бронхомоторного тонуса.

Учитывая роль нарушений вегетативной регуляции в развитии и поддержании ГРБ, нами проведен анализ функционального состояния вегетативной нервной системы у обследованных детей. Так, у детей с РБ чаще был ваготонический тип нервной регуляции (63,3%).

Нами выявлена высокая корреляционная зависимость (r=0,8) между ГРБ и ваготоническим исходным вегетативным тонусом, частотой, длительностью рецидивов бронхита у обследованных детей, что дает основания рассматривать ГРБ как фактор риска рецидивирования бронхита. Кроме того, считается, что синдром ГРБ как скрытая стадия нарушения бронхиальной проходимости является также фактором риска трансформации бронхита в хронические формы.

Известно, что морфологической основой синдрома ГРБ являются изменения дыхательных путей в результате воспалительного процесса, обусловленного воздействием различных факторов: аллергических, инфекционных, токсических, физических и др.

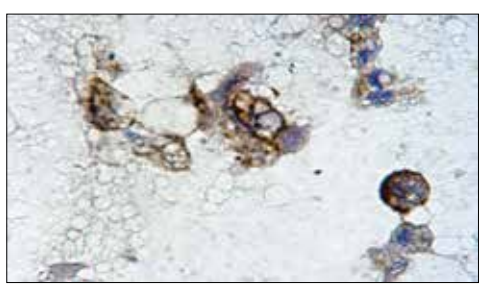


Рис. 3. Мазок индуцированной мокроты ребенка 10 лет с РБ. Выраженная экспрессия протеина Bax в мембранных структурах клеток эпителия бронхов (3 балла). Непрямой стрептавидин-пероксидазный метод выявления экспрессии проапоптотического протеина Bax (иммуноцитохимическое исследование). Ок. 10, об. 40

С целью оценки морфологических особенностей состояния слизистых оболочек дыхательных путей нами изучался клеточный состав ИМ.

Установлено, что в период клинической ремиссии РБ сохраняется активность воспалительного процесса, о чем свидетельствует повышение абсолютного количества клеток в ИМ обследованных детей. Среди клеточных элементов в ИМ определялись преимущественно клетки бронхиального эпителия, нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги.

В популяции клеток бронхиального эпителия регистрировалось относительное повышение бокаловидных и снижение реснитчатых клеток при увеличении их дистрофии до 58,5% у большей части обследованных детей, а у 20% детей – более 80%. Это указывает на структурную перестройку реснитчатого эпителия за счет персистенции воспаления дыхательных путей, а повышенное содержание бокаловидных клеток косвенно свидетельствует об увеличении продукции муцинов, которое приводит к нарушениям функции реснитчатого эпителия и, соответственно, мукоцилиарного транспорта, что, в свою очередь, поддерживает воспалительный процесс в дыхательных путях и формирует патологический порочный круг.

! Дистрофические изменения реснитчатого эпителия, сохраняющиеся в межрецидивный период бронхита, являются одним из дифференциально-диагностических критериев РБ. Степень выраженности данных изменений определяет особенности клинического течения заболевания, а именно тенденцию к его затяжному течению с большей частотой рецидивов, что подтверждают установленные корреляционные взаимосвязи (рис. 2).

Цитоморфологическая картина нейтрофилов и лимфоцитов в ИМ детей с РБ в фазе ремиссии характеризовалась увеличением их относительного количества, что коррелировало с наличием бактериальной колонизации дыхательных путей (r=0,5). При этом у 2/3 обследованных детей при бактериологическом исследовании ИМ высевалась преимущественно грампозитивная микрофлора (*Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Streptococcus aureus, Streptococcus epidermidis*). Выявленная бактериальная колонизация у данной категории детей свидетельствовала о наличии респираторного дисбиоза, а увеличенное количество лейкоцитов в ИМ – о возможной компенсаторной активации воспалительной реакции, направленной на санацию бронхиального дерева.

Общеизвестно, что макрофагам принадлежит ведущая роль как в местной защите респираторного тракта, так и в формировании хронизации бронхолегочной системы. Касательно уровня макрофагов в ИМ детей с РБ вне обострения, у большей части детей было выявлено повышение их относительного уровня (что свидетельствовало о напряжении механизмов защиты) и только у 10% обследованных детей – снижение. Данная категория детей характеризовалась частыми рецидивами (более 5 в год), выраженной дистрофией реснитчатого эпителия, что соответствовало критериям «переходной формы» РБ.

Таким образом, развитие воспалительного процесса в респираторном тракте определяется профилем эффекторных клеток, которые принимают участие в организации межклеточных взаимоотношений.

Согласно современным взглядам, особое место в регуляции процесса воспаления занимает апоптоз (запрограммированная гибель) эффекторных структурных единиц.

Состояние механизма апоптоза вносит весомый вклад в иммунологический ответ и во многом определяет исход воспаления.

Если в популяциях клеток с высокой продолжительностью жизни роль апоптоза незначительна, то в клетках, которые быстро обновляются, к ним относятся, в частности, эффекторные клетки, апоптоз нормализует процессы пролиферации и поддерживает их количество на заданном уровне.

С целью изучения патогенетических механизмов формирования РБ нами были проведены иммуноцитохимические исследования ИМ детей с РБ в период обострения и ремиссии.

Так, у детей с РБ в период обострения экспрессия проапоптотического протеина Bax в цитоплазме клеток бронхиального эпителия имела более высокие показатели по сравнению с мазками ИМ детей с РБ в стадии ремиссии (рис. 3).

Это свидетельствует о том, что у детей с РБ в стадии обострения отмечается более выраженная апоптотическая активность клеток эпителия в слизи бронхов, что в определенной степени является компенсаторной реакцией организма на воспалительный процесс в респираторной системе.

С современных позиций на развитие и поддержание воспалительного процесса влияет оксидантный стресс, который способствует повреждению клеточных мембран, в том числе эпителия дыхательных путей, с изменением мукоцилиарной функции, снижением активности сурфактанта, и приводит к интенсификации перекисного окисления липидов, изменению окислительной модификации белков, выбросу провоспалительных цитокинов и формированию патологического порочного круга.

С целью раскрытия механизмов рецидивирования бронхита с точки зрения метаболических изменений и нарушений свободнорадикальных процессов на уровне бронхиального дерева нами были изучены ряд маркеров данных нарушений, а именно: жирнокислотный спектр, показатели окислительной модификации белков, фактор некроза опухоли, уровень серотонина. Установлено, что у четверти обследованных детей в период ремиссии сохраняется активность свободнорадикального окисления в бронхиальном дереве, о чем свидетельствовало повышение уровня указанных показателей. Выраженность этих изменений коррелировала с активностью воспалительного процесса (r=0,6).

! Проведенные исследования по изучению иммунного статуса детей с РБ подтвердили наличие снижения факторов местной защиты и общей иммунологической резистентности организма у данной категории детей.

Продолжение на стр. 16.

Ю.Г. Антипкин, академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор, директор Института, заведующий отделением заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов; **В.Ф. Лапшин**, д. мед. н., профессор, заместитель директора, руководитель научной группы по проблемам аллергии и иммунореабилитации детей отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Рецидивирующий бронхит у детей: современные вопросы патогенеза и диагностики

Продолжение. Начало на стр. 14.

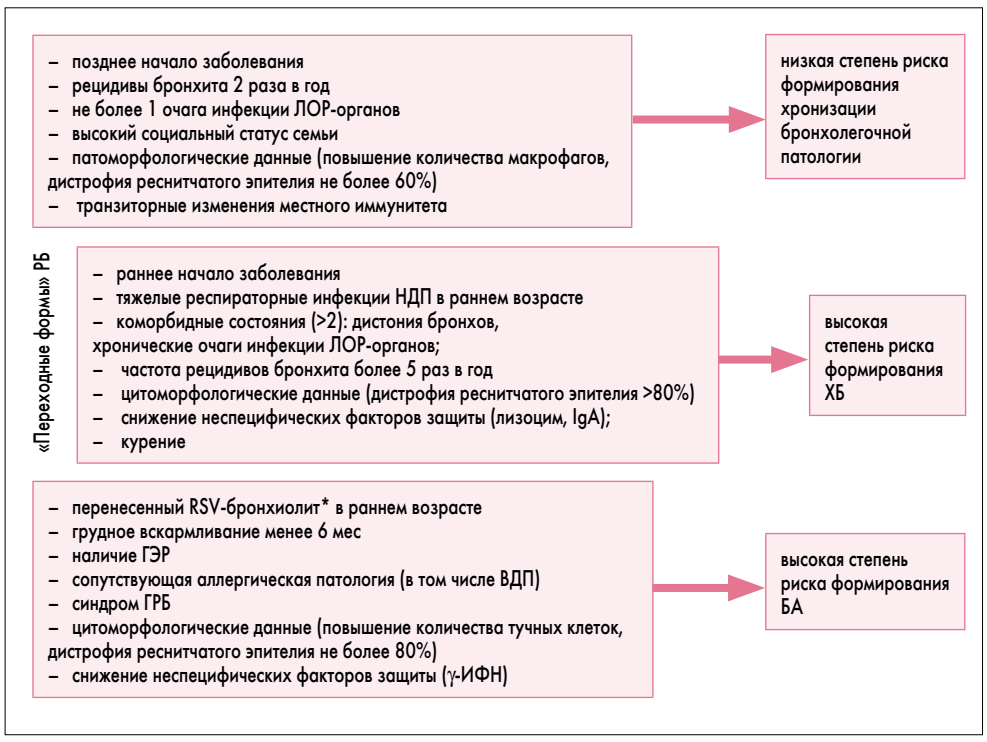


Рис. 4. Значимые факторы, определяющие степень риска формирования ХБ и БА у детей с РБ.

*Примечание: * – бронхиолит, вызванный респираторно-синцитиальным вирусом.*

Известно, что в реализации любой патологии большую роль играет взаимодействие как факторов риска, так и факторов защиты. В результате многофакторного анализа нами установлены наиболее значимые факторы риска рецидивирования бронхита и факторы защиты. Кроме того, нами установлена комбинация различных факторов риска, определяющих прогноз РБ в последующие возрастные периоды жизни детей с данной патологией. Следует отметить, что дети с морфологическими признаками «переходных форм» РБ наиболее часто имели одни и те же факторы риска, которые и составили в комбинации высокий риск формирования ХБ (рис. 4).

Результаты катамнестических наблюдений, проводившихся на протяжении 5 лет, подтвердили прогноз заболевания. Так, у 70% детей отмечалось спонтанное выздоровление, у 20% была диагностирована «переходная форма» РБ, у 10% детей – БА.

Таким образом, на основании результатов проведенных исследований были выделены следующие клинико-патогенетические особенности течения РБ у детей:

- **отсутствие у большей части наблюдаемых детей нормализации функционального состояния организма в период клинической ремиссии РБ, о чем свидетельствовали сохраняющиеся нарушения функции внешнего дыхания, вегетативного гомеостаза, повышение чувствительности рецепторов бронхиального дерева, сохранение воспалительных изменений в слизистой оболочке бронхов, метаболические нарушения, снижение факторов местного иммунитета и неспецифической реактивности организма;**
- **наличие значимых факторов риска, определяющих риск рецидивирования бронхита: коморбидные состояния, повышенное содержание эффекторных клеток, дистрофия реснитчатого эпителия в ИМ, синдром ГРБ, нарушение местного иммунитета, наличие метаболических нарушений;**
- **комбинация факторов риска (перенесенный RSV-бронхиолит в раннем возрасте, грудное вскармливание менее 6 месяцев, наличие ГЭР, атопия, синдром ГРБ, цитоморфологические данные – повышение количества тучных клеток, дистрофия реснитчатого эпителия более 80% в ИМ; снижение сывороточного γ-ИФН) определяет высокую вероятность трансформации РБ в БА;**
- **группа детей с «переходной формой» РБ, которые при наличии определенных факторов риска (раннее начало заболевания, перенесенные тяжелые респираторные инфекции нижних дыхательных путей в раннем возрасте, наличие более 2 коморбидных состояний, повышенное содержание эффекторных клеток, снижение количества макрофагов и дистрофия реснитчатого эпителия более 80% в ИМ) имеют высокий риск формирования первичного ХБ.**

Выявленные клинико-параклинические изменения в период ремиссии у детей с РБ и различной степенью риска формирования хронизации процесса обосновывают необходимость дифференцированного назначения комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий.

Список литературы находится в редакции.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

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 у 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 «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 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 «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:
Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати:
тел.: + 380 (44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com
www.health-ua.com

www.health-ua.com

Архів номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

Ін'єкційна ефективність в таблетках[1]

astellas

при респіраторних інфекціях

Вільпрафен Солютаб

джозаміцин

Активний щодо деяких штамів *S. pneumoniae* та *S. pyogenes*, які резистентні до 14- та 15-членних макролідів (у т.ч. до азитроміцину, кларитроміцину)[2-4]

Р.п. UA/4350/02/01 від 12.06.2017

1. Антибіотики в лікарській формі таблетки, що диспергуються, забезпечують створення в крові концентрації активної речовини, порівнянної з ін'єкційними лікарськими формами, і як наслідок, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, яку можна порівняти з такою парентеральних лікарських форм препаратів. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2014, № 6. С. 4-6.
2. Р.С. Козлов и соавт. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010, Том 12, №4, с.329-341.
3. Annarita Mazzariol et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) 59, 1171–1176
4. Азовскова О.В., Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2012; 14. С. 309-321.

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу ВІЛЬПРАФЕН СОЛЮТАБ (WILPRAFEN SOLUTAB®)

Склад: *діючі речовини:* джозаміцин; 1 таблетка містить джозаміцину (у вигляді джозаміцину пропіонату) 1000 мг; *допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, натрію докузат, аспартам, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, ароматизатор полуничний. **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, довгастої форми, солодкі, з запахом полуниці, з надписом IOSA та рискою з одного боку і надписом «1000» – з іншого. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. Код АТХ J01F A07. **Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Препарат застосовувати для лікування бактеріальних інфекцій; бактеріостатична активність джозаміцину, як і інших макролідів, зумовлена інгібуванням синтезу білка бактерій. Джозаміцин є високоактивним щодо внутрішньоклітинних мікроорганізмів (Chlamydia trachomatis та Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Legionella pneumophila); грампозитивних бактерій (Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes та Streptococcus pneumoniae (pneumococcus), Corynebacterium diphteriae, грамнегативних бактерій (Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis), а також проти деяких анаеробних бактерій (Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium perfringens). Незначно впливає на ентеробактерії, тому мало змінює природну бактеріальну флору шлунково-кишкового тракту. Ефективний при резистентності до еритроміцину. Резистентність до джозаміцину розвивається рідше, ніж до інших антибіотиків групи макролідів. *Фармакокінетика.* Джозаміцин є кислотостійкою речовиною, після прийому внутрішньо він швидко абсорбується у шлунково-кишковому тракті та досягає максимальної концентрації в плазмі через 1-2 години після прийому. Приблизно 15 % зв'язується з білками плазми. Джозаміцин добре проникає через біологічні мембрани і накопичується у різних тканинах: у легеневій, лімфатичній, піднебінних мигдаликах, органах сечовидільної системи, шкіри та м'яких тканинах. Джозаміцин метаболізується у печінці та повільно виводиться з жовчю, а в незначній кількості (менше 15 %) – із сечею. **Клінічні характеристики.** *Показання.* Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозаміцину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до діючої речовини чи до компонентів препарату або до інших речовин подібних за хімічною структурою; тяжкі порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів. Через вміст аспартаму препарат протипоказаний пацієнтам з фенілкетонурією. Одночасне застосування з ерготаміном, дигідроерготаміном, цизапридом, пімозидом, івабрадином, колхіцином. У жінок під час годування груддю дитини, яка отримує цизаприд. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. ***Протипоказані комбінації*** **Ерготамін та дигідроерготамін**: можливий розвиток ерготизму з ризиком розвитку некрозу кінцівок (внаслідок зниженої печінкової екскреції ерготаміну/дигідроерготаміну). Одночасне застосування алкалоїдів ріжків може спричинити підвищену вазоконстрикцію, скорочення судин. Тому слід уникати одночасного застосування алкалоїдів ріжків та у випадку наявності периферичних проявів та симптомів ерготизму, припинити застосування препарату та застосовувати відповідне лікування, таке як місцеве тепло та застосування вазодилятаторів. **Цизаприд**: підвищений ризик виникнення шлуночкової аритмії, включаючи аритмію типу torsade de pointes. **Пімозид**: підвищений ризик виникнення шлуночкової аритмії, включаючи аритмію типу torsade de pointes. **Івабрадин**: підвищення концентрації івабрадину в плазмі крові та розвиток побічних реакцій (внаслідок зниженого метаболізму в печінці у зв'язку з дією джозаміцину). **Колхіцин**: підвищений ризик побічних ефектів колхіцину аж до можливого летального наслідку. Комбінації джозаміцину з іншими лікарськими засобами, що не рекомендуються **Ебастин**: підвищений ризик шлуночкової аритмії в схильних пацієнтів (вроджений синдром подовженого інтервалу QT). Похідні ріжків допамінергічної дії (бромокриптин, каберголін, лізурид, перголід): підвищення концентрації дофаміну в плазмі з можливим підвищенням рівня його активності або появи симптомів передозування. Джозаміцин може підвищувати дію бромокриптину мезилату та спричиняти сонливість, запаморочення, атаксію, та інші побічні реакції. У випадку виникнення інтоксикації бромокриптину мезилату рекомендовано тимчасово припинення застосування останнього. Триазолам: джозаміцин може підвищувати дію триазоламу та спричиняти сонливість. У випадку передозування триазоламу рекомендовано тимчасово припинити застосування препарату. Повідомлялось про підвищену частоту деяких побічних реакцій (розлади поведінки). Галофантрин: підвищений ризик шлуночкової аритмії типу torsade de pointes. При можливості припинити застосування макролідів. Якщо необхідне одночасне застосування даних лікарських засобів, необхідно перед застосування визначити тривалість інтервалу QT з подальшим регулярним контролем ЕКГ. **Дизопірамід**: ризик збільшення побічних ефектів дизопіраміду: тяжка гіпоглікемія, подовження інтервалу QT та тяжка форма шлуночкової аритмії, включаючи аритмію типу torsade de pointes. При необхідності одночасного застосування даних лікарських засобів, лікування слід проводити під регулярним проведенням клініко-біологічних досліджень та контролем ЕКГ. **Такролімус**: підвищення рівня концентрації такролімусу досягаючи концентрацій, що призводять до пошкодження нирок. Необхідно регулярно контролювати рівень такролімусу в крові. Терфенадин та астемізол: одночасне застосування джозаміцину та антигістамінних засобів, що містять терфенадин чи астемізол, можуть спричинити затримку екскреції антигістамінних засобів, що може призвести до аритмії, що загрожує життю (див. розділ «Особливості застосування»). Комбінації джозаміцину та інших засобів, що вимагають особливих застережень Карбамазепін: підвищення концентрації карбамазепіну у в плазмі крові з симптомами передозування в результаті зниженого його метаболізму в печінці. Лікування проводиться під клінічним спостереженням під контролем концентрації карбамазепіну в плазмі крові та зниженні дози при необхідності. Циклоспорин: підвищення рівня циклоспорину та креатиніну в крові, підвищуючи нефротоксичний ризик. Необхідно регулярно контролювати концентрацію циклоспорину в крові, функцію нирок та проводити корекцію дози циклоспорину під час та після застосування макролідів. Пероральні антикоагулянти: джозаміцин може підвищувати дію пероральних антикоагулянтів, таких як варфарин та його похідних, що являються антагоністами вітаміну К. Джозаміцин знижує синтез вітаміну К бактеріями кишечника. У випадку виникнення кровотечі, може бути рекомендовано припинити застосування джозаміцину та/чи пероральних антикоагулянтів та застосовувати вітамін К в залежності від тяжкості кровотечі чи ступеня коагулопатії на підставі протромбінового часу чи міжнародного нормалізованого відношення. Силденафіл: підвищення концентрації силденафілу із ризиком зниження артеріального тиску. У разі одночасного застосування з джозаміцином на початку лікування слід призначати мінімальні дози силденафілу. Взаємодії, які слід брати до уваги: Теофілін (та по екстраполяції амінофілін): існує ризик підвищення теофіліну в плазмі крові, особливо у дітей. Рівень теофіліну може підвищуватися внаслідок подовженого періоду напіввиведення. У разі токсичності теофіліну, слід відповідним чином змінити прийом додаткових доз теофіліну та керуватися рівнем концентрації теофіліну в крові. **Особливі випадки зміни МНВ.** В пацієнтів, які застосовують антибіотики, виявлені чисельні випадки підсилення дії антагоністів вітаміну К. У разі наявності інфекційного та запального процесу складно встановити причину зміни МНВ. Визначеними факторами ризику зміни МНВ є вік, загальний стан пацієнта. Хоча зміни МНВ можуть виникати у випадку застосування деяких антибіотиків: фторхінолонів, макролідів, циклінових антибіотиків, ко-тримазолу та деяких цефалоспоринів. ***Особливості застосування.*** *Тяжкі шкірні побічні реакції* В деяких пацієнтів після застосування джозаміцину відмічалися тяжкі шкірні побічні реакції такі, як токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса-Джонсона. При виникненні тяжких шкірних реакцій, слід припинити застосування джозаміцину та призначити лікування та/чи прийняти відповідні заходи. *Дисфункція печінки* Застосування джозаміцину не рекомендовано у пацієнтів з порушенням функції печінки. У пацієнтів з печінковими розладами можливе підвищення рівня препарату в крові. Тому у пацієнтів з дисфункцією печінки слід з обережністю застосовувати джозаміцин. При необхідності застосування слід регулярно контролювати показники функції печінки з можливим зниженням дози. Як правило, при тривалості лікування понад 15 днів у пацієнтів із захворюваннями печінки і жовчовивідних шляхів необхідно контролювати функцію печінки. *Гіперчутливість до еритроміцину та інших макролідних антибіотиків* Слід застосовувати з обережністю при відомій гіперчутливості до еритроміцину чи інших макролідних антибіотиків. *Перехресна стійкість антибіотиків типу макролідів* Слід враховувати можливість перехресної стійкості до різних антибіотиків групи макролідів (наприклад, мікроорганізми, що є стійкими до лікування спорідненими за хімічною структурою антибіотиками, можуть бути також резистентними і до джозаміцину). *Резистентність до препарату* Як і при застосуванні інших макролідів, застосування джозаміцину, особливо протягом тривалого періоду, може призвести до розвитку резистентних мікроорганізмів чи грибкової інфекції; в таких випадках застосування лікарського засобу слід припинити та призначити відповідне лікування. *Псевдомембранозний коліт* При застосуванні джозаміцину повідомлялось про розвиток псевдомембранозного коліту (див. розділ «Побічні реакції»), тому даний діагноз важливо брати до уваги у пацієнтів із розвитком тяжкої діареї під час чи після застосування джозаміцину. У разі виникнення псевдомембранозного коліту застосування лікарського засобу слід припинити та почати відповідне лікування. В даній ситуації протипоказані лікарські засоби, що пригнічують перистальтику кишечнику. *Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами* Як правило, не рекомендоване одночасне застосування джозаміцину та ебастину, похідних ріжків допамінергічної дії (бромокриптину, каберголіну, лізуриду, перголіду), триазоламу, галофантину, дизопіраміду, такролімусу, терфенадину та астемізолу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). *Застосування у період вагітності або годування груддю.* Вагітність Існують обмежені дані щодо застосування джозаміцину у період вагітності. Відсутні докази при проведенні досліджень на тваринах щодо тератогенності чи затримки розвитку при застосуванні препарату в терапевтичних дозах. Препарат слід застосовувати у вагітних жінок чи у жінок з підозрою на вагітність тільки у випадку, коли потенційна користь для матері перевищує ризик застосування у плода. Годування груддю Джозаміцин виділяється з грудним молоком. Слід проконсультуватися з лікарем щодо годування груддю, який оцінить користь застосування препарату для матері та можливий ризик для плода. Існують докази проникнення більшості макролідів, включаючи джозаміцин, в грудне молоко. Хоча кількість препарату, яку отримує новонароджений, є низька. Основний ризик полягає в порушенні мікрофлори кишечника у дитини. Таким чином, грудне вигодовування можливе. У разі виникнення у дитини змін з боку шлунково-кишкового тракту (кандидоз кишечнику, діарея) необхідно припинити грудне вигодовування (чи прийом препарату). У разі призначення цизаприду немовлятам чи новонародженим, мати, яка годує груддю, не повинна приймати макроліди через потенційний ризик побічної дії на плода (torsades de pointes). *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.* Негативного впливу на здатність керувати автомобілем і механізмами не виявлено. ***Спосіб застосування та дози.*** Рекомендована добова доза для дорослих становить 1,5-2 г. У тяжких випадках дозу можна бути збільшити до 3 г. Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми. Рекомендована доза для дітей (віком від 5 років) становить 40-50 мг/кг маси тіла на добу, розділена на 2-3 прийоми. Таблетки диспергованi можна приймати двома різними способами: їх можна або ковтати цілими, запиваючи водою, або попередньо розчинити таблетку у воді. Таблетки слід розчиняти як мінімум у 20 мл води. Перед застосуванням ретельно перемішати отриману суспензію. Зазвичай тривалість лікування визначає лікар. Лікування слід продовжувати протягом 48 годин після зникнення симптомів захворювання та нормалізації температури тіла. ***Діти.*** Препарат застосовують дітям віком від 5 років. Дітям віком до 5 років препарат призначають у вигляді суспензії. ***Передозування.*** Симптоми передозування джозаміцину можуть спричиняти розвиток таких шлунково-кишкових розладів, як нудота та діарея із проведенням відповідного лікування. ***Побічні реакції.*** З боку шлунково-кишкового тракту: дискомфорт в животі, діарея, нудота, стоматит, блювання, вздуття живота, гастралгія, біль в животі. *Загальні розлади та зміни в місці введення:* набряк обличчя. *Гепатобіліарні розлади:* порушення з боку функції печінки та жовтяниця, що типово характеризується, але не обмежується, холестатичними реакціями з помірним пошкодженням печінки, підвищення активності печінкових трансаміназ та лужної фосфатази, холестатичний гепатит та цитолітичний гепатит. *Розлади з боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, такі як шок, анафілактичні реакції, задишка, сироваткова хвороба, кропив'янка та свербіж. *Інфекції та інвазії:* псевдомембранозний коліт. Метаболізм та розлади травлення: анорексія, зниження апетиту. *Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини:* ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, мультиформна еритема, пурпура, шкірний васкуліт, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка, інші реакції з боку шкіри, такі як еритематозні та макулопапульозні висипи. ***Термін придатності***. 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка**. По 5 таблеток, що диспергуються, у блістері; по 2 блістери в упаковці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Фамар Ліон, Франція/Famar Lyon, France. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** 29 Авеню Шарль де Голль,69230 Сен-Жені-Лаваль, Франція/ 29 Avenue Charles de Gaulle, 69230 Saint-Genis-Laval, France. **Заявник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нідерланди/Astellas Pharma Europe B. V., the Netherlands. **Місцезнаходження заявника.** Сильвіусвег, 62, 2333 BE Лейден, Нідерланди/Sylviusweg, 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands. Представництво в Україні Астеллас Фарма Юроп Б.В.: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, оф. 41. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В. на адресу: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел.: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26. Інформація для фахівців охорони здоровя. Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на **http://www.com.kiev.ua**

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

WLS/2017/0006/UA/Oct/Logos

XII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»: головний професійний форум року

10-12 жовтня цього року в гостинних стінах Конгрес-холу «Президент Готелю» у м. Києві відбувся найбільший щорічний форум педіатричної спільноти України – XII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії». Уже традиційно організаторами цього масштабного заходу виступили Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України, Національна академія медичних наук (НАМН) України, Асоціація педіатрів України, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» та Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. Цього року Конгрес педіатрів викликав безпрецедентний інтерес з боку дитячих лікарів – за офіційними даними організаторів, участь у ньому взяли понад 1400 фахівців з усіх регіонів нашої країни. Те, що число бажаючих взяти участь у роботі цього форуму зростає з кожним роком, у жодному разі не можна вважати випадковістю, адже за роки свого проведення він став найбільшою платформою не тільки для виступів учених-педіатрів та безперервного післядипломного навчання лікарів-практиків, але й для безпосереднього обміну ідеями, думками й досвідом. Під час офіційної церемонії відкриття Конгресу, а також у його кулуарах з вуст відомих вітчизняних науковців та лікарів-практиків неодноразово лунало слово «свято», і, мабуть, воно найкраще передає атмосферу і значення цієї події для всіх педіатрів України.

Урочисте відкриття Конгресу

Роботу Конгресу урочисто відкрив **академік НАМН України, президент Асоціації педіатрів України, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Геннадійович Антипкін.** Він привітав усіх учасників та підкреслив, що цього року відмітною рисою заходу стане розгляд усіх аспектів здоров'я дитини крізь призму здоров'я вагітної жінки – тобто з позиції антенатальної профілактики. Саме тому до участі в роботі Конгресу цього року були запрошені знані вітчизняні фахівці в галузі акушерства й гінекології: **член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»**, **доктор медичних наук, професор Тетяна Феофанівна Татарчук** та **керівник відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»**, **доктор медичних наук, професор Юлія Володимирівна Давидова.** У своїх доповідях вони висвітлили найважливіші проблеми зі станом здоров'я дівчат і жінок репродуктивного віку, які безпосередньо впливають на стан здоров'я майбутніх дітей. Зокрема, наголошувалося на таких проблемних аспектах репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків, як незапланована вагітність та аборти, інфекції, що передаються статевим шляхом, запальні захворювання органів малого тазу, порушення менструального циклу, аномальні маткові кровотечі, різноманітні гормональні порушення, перебіг статевого дозрівання на тлі соматичних захворювань, аномалії розвитку тощо. Було особливо підкреслено, що значна кількість серйозних медичних проблем мають фетальне походження. Зокрема, відомо, що діти, народжені матерями з тяжкою прееклампсією (розродження у строк <34 тижнів), перебувають у групі ризику розвитку цукрового діабету 1 типу, ранньої есенціальної артеріальної гіпертензії, ожиріння в дорослому віці. Передчасні пологи й затримка внутрішньоутробного розвитку плода збільшують ризик виникнення в дорослому житті таких серйозних захворювань, як ішемічна хвороба серця, рання артеріальна гіпертензія, атеросклероз, гіперхолестеринемія тощо. Отже, стан здоров'я матері не лише визначає народження життєздатної дитини, а й чинить вплив на здоров'я нащадків у дорослому житті через фетальне програмування. Саме тому захист здоров'я майбутніх матерів і дітей є запорукою здоров'я та безпеки нації. У свою чергу, захищати здоров'я майбутньої матері потрібно від самого початку її власного життя (тобто вже від народження кожної дівчинки), ретельно стежачи за станом здоров'я дівчинки в дитячому та підлітковому віці.

Церемонія нагородження Почесними грамотами

Вітаючи учасників Конгресу, **член-кореспондент НАМН України, заступник директора Департаменту роботи з персоналом, освіти та науки МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олександр Петрович Волосовець** повідомив про те, що положення Резолюції XIII З'їзду педіатрів України, котрий проводився минулого року, були повністю виконані. Спільними зусиллями Асоціації педіатрів України та МОЗ України була відновлена освітньо-наукова спеціальність «педіатрія» – це надало 9 українським медичним вишам право готувати цих фахівців за окремим стандартом. Педіатрія нарешті стає престижною спеціальністю, і дуже багато молодих талановитих студентів бачать себе саме в цій професії. Останніми роками вітчизняна педіатрія досягла серйозних успіхів: вдалося істотно знизити малюкову смертність (до 7,4 проміле) та стабілізувати показники захворюваності дітей на 1-му році життя. Значною мірою це стало можливим завдяки створенню сучасних перинатальних центрів та впровадженню в їх роботу новітніх медичних технологій.

Під час урочистого відкриття Конгресу також відбулася зворушлива церемонія нагородження Почесними грамотами відомих вітчизняних клініцистів і педіатрів первинної ланки охорони здоров'я – відзнаки були вручені від імені керівництва Асоціації педіатрів України та організаційного комітету Конгресу. Зокрема, за вагомий внесок у збереження здоров'я дітей України, наукові та організаційні досягнення Почесні грамоти отримали професор В.С. Березенко, професор Л.В. Квашніна, професор М.М. Коренєв, професор В.Ф. Лапшин, професор В.П. Неділько, професор С.О. Крамарьов, професор Т.О. Крючко, професор В.Д. Лукашов, професор С.М. Недєльська, професор О.М. Охотнікова, професор Л.І. Чернишова та інші.

Власне наукова програма XII Конгресу педіатрів України включала широкий спектр теоретичних та практичних питань сучасної педіатрії – були охоплені майже всі її основні розділи. Докладно розглядалися проблемні питання дитячої пульмонології та алергології, нефрології, гастроентерології, нутриціології, кардіоревматології, оториноларингології, а також невідкладної медичної допомоги, променевої діагностики й раціональної фармакотерапії в педіатрії.

Загалом протягом трьох днів роботи Конгресу відбулося 6 пленарних засідань та 8 наукових симпозіумів, у рамках яких було заслухано 75 доповідей авторитетних учених-педіатрів. Крім того, цього року пройшли засідання двох дискусійних клубів, під час роботи яких розглядалися такі важливі клінічні проблеми, як ведення дітей з рецидивним бронхітом і питання вакцинації дитячого населення.

Не буде перебільшенням сказати, що кожен із цих виступів мав як наукову цінність, так і велике практичне значення: обговорювалися сучасні міжнародні й національні рекомендації з діагностики та лікування дитячих захворювань, результати зарубіжних і вітчизняних клінічних досліджень, були представлені цікаві клінічні випадки й проведені корисні майстер-класи. Зокрема, **відомий український учений-педіатр, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Віталій Григорович Майданник** представив у рамках Конгресу декілька програмних доповідей, кожна з яких була побудована на основі даних доказової медицини та присвячена важливим питанням клінічної педіатрії. Темами цих виступів, які традиційно викликали значну зацікавленість аудиторії педіатрів-практиків, стали сучасні принципи призначення антибактеріальної терапії дітям з позалікарняною пневмонією та пієлонефритом, перспективи застосування пробіотиків у дитячому віці, а також неупереджена оцінка терапевтичної і профілактичної ефективності фітопрепаратів при респіраторній патології в дітей за даними метааналізів.

Перший науковий симпозіум Конгресу був присвячений такому актуальному питанню, як імплементація міжнародних рекомендацій з лікування гострих респіраторних захворювань у дітей. Під час його проведення значну увагу було приділено можливостям застосування при цій патології сучасних лікарських засобів рослинного походження. Почесний гість із Грузії – **професор Тбіліського державного медичного університету, клінічний директор Центральної дитячої лікарні ім. М. Іашвілі, доктор медичних наук Іване Чхаїдзе** представив у рамках симпозіуму доповідь, присвячену досвіду своєї країни в адаптації міжнародних протоколів лікування дітей з гострими респіраторними

Учасники Конгресу з інтересом слухали доповіді провідних вітчизняних учених-педіатрів

захворюваннями, а **головний спеціаліст з дитячої алергології Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації, завідувач кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Леся Василівна Беш** зосередилася на сучасних можливостях застосування фітотерапії в дітей з бронхітами. Окремий науковий симпозіум був присвячений питанням профілактики гострих респіраторних захворювань у дітей, а також запобіганню розвитку їх ускладнень. Дуже докладно розглядалися аспекти диференційної діагностики й невідкладного лікування бронхообструктивного синдрому різної етіології в дітей: з програмними докладами з цього важливого питання клінічної педіатрії виступили такі відомі вітчизняні вчені, як **головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук Тетяна Рудольфівна Уманець**, **завідувач кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Світлана Миколаївна Недєльська, завідувач кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олена Миколаївна Охотнікова.** Фахівці з дитячої оториноларингології та педіатрії – **завідувач кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Анатолій Лук'янович Косаковський** та **професор кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Інга Олександрівна Мітюряєва** – представили погляди на тактику ведення дітей з аденотонзилярною патологією у світлі сучасних європейських рекомендацій. Дуже цікавим та пізнавальним для педіатрів виявився симпозіум, присвячений діагностиці й лікуванню функціональної патології шлунково-кишкового тракту в дітей з позицій нещодавно (у 2016 р.) оновлених Римських критеріїв IV. Як відомо, прийняття цього фундаментального документа стало результатом істотних змін в уявленнях науковців про етіологію, патогенез та класифікацію цих поширених розладів. Практичні питання ведення дітей з різними видами функціональних гастроінтестинальних розладів висвітлили у своїх виступах такі відомі вітчизняні експерти в галузі дитячої гастроентерології та педіатрії, як **керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Олег Геннадійович Шадрін, завідувач кафедри педіатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова, завідувач кафедри педіатричної гастроентерології та нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Ольга Юріївна Бєлоусова** та **завідувач кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Вероніка Михайлівна Дудник.** Значна увага фахівців цього року була прикута до необхідності профілактики й лікування в дітей дефіциту вітаміну D, який, згідно з даними останніх досліджень на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», є вкрай поширеним у дитячій популяції нашої країни. З програмними доповідями з різних аспектів цієї актуальної клінічної проблеми виступили **керівник 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 імені П.Л. Шупика Людмила Вікторівна Квашніна, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Людмила Іванівна Омельченко** та **завідувач відділення дитячої гепатології, учений секретар ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доктор медичних наук, професор Валентина Сергіївна Березенко.**

«Медична газета «Здоров'я України» – одне з найпопулярніших фахових видань серед українських педіатрів

Виставка продукції фармацевтичних компаній

Безумовно, розповісти про всі актуальні доповіді, заслухані під час роботи XII Конгресу педіатрів України, у межах однієї оглядової публікації неможливо. Тому з найбільш цікавими доповідями, представленими в рамках Конгресу відомими українськими вченими-педіатрами, ми будемо знайомити читачів на сторінках цього, а також наступного тематичного номеру «Педіатрія» «Медичної газети «Здоров'я України». Сподіваємося, що ці публікації будуть дійсно пізнавальними та стануть у пригоді лікарям у повсякденній клінічній роботі.

***

Таким чином, проведення XII Конгресу педіатрів України стало найважливішою та наймасштабнішою подією року для всієї педіатричної спільноти нашої країни. Усі лікарі, що взяли участь у роботі цього форуму, змогли підвищити свій професійний рівень і дізнатися про останні досягнення в педіатричній науці та практиці. Уже традиційно відмітною рисою заходу стала тепла, колегіальна атмосфера, яка панувала в залі протягом усіх трьох днів роботи Конгресу та сприяла отриманню нових знань і дружньому спілкуванню між лікарями. Після кожного пленарного засідання дитячі лікарі мали можливість поставити доповідачам усі важливі з практичної точки зору запитання та отримати на них вичерпні відповіді, а також взяти участь у дискусіях.

До зустрічі на наступному Конгресі педіатрів України у 2018 році!

Підготувала ***Олена Терещенко***

РЕЗОЛЮЦІЯ XII Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»

(10-12 жовтня 2017 р., м. Київ)

10-12 жовтня 2017 р. під егідою Національної академії медичних наук (НАМН) України, Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Асоціації педіатрів України, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця відбувся XII конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії». Ця найбільша наукова подія в педіатричному житті зібрала провідних учених, організаторів охорони здоров'я та лікарів-практиків, котрі надають медичну допомогу дітям.

Цього року в роботі конгресу взяли участь понад 1400 фахівців-педіатрів з різних спеціальностей – дитячої пульмонології, алергології, кардіоревматології, гастроентерології, вегетології та радіології з різних регіонів України.

На 6 пленарних засіданнях та 8 наукових симпозіумах було заслухано 75 доповідей провідних учених-педіатрів з України та Грузії. Крім того, були проведені 2 дискусійних клуби, присвячені питанням рецидивного, хронічного бронхіту в дитячому віці та проблемам вакцинації.

Учасники конгресу заслухали, обговорили та прийняли резолюцію, в якій зазначили, що збереження й розвиток фундаментальних основ педіатрії, профілактичних принципів охорони здоров'я дітей і підлітків мають бути провідними напрямами подальшого вдосконалення надання медичної допомоги.

Учасники конгресу затвердили таку резолюцію:

1. Правлінню Асоціації педіатрів України за підтримки учасників XII Конгресу ініціювати запровадження Загальнодержавної програми охорони здоров'я дітей України, яка б передбачала вирішення медичних, соціальних, психологічних, педагогічних та екологічних проблем дитинства.

2. Виходячи з Глобальних цілей сталого розвитку, визначених експертами ВООЗ, ООН та ЮНІСЕФ на період 2016-2030 рр., осередкам Асоціації педіатрів України спрямувати свою діяльність на зниження показників смертності дітей віком до 5 років, зменшення на третину передчасної смертності від неінфекційних захворювань, здійснення профілактики інфекційних захворювань шляхом доведення вакцинованого прошарку дітей до 95%, проводити профілактичну роботу із запобігання дитячому травматизму та психологічному насильству.

3. При Бюро Асоціації педіатрів України за підтримки органів законодавчої влади сформувати робочі групи за відповідними напрямами зі створення клінічних рекомендацій (протоколів), які включали б найкращий досвід не тільки вітчизняних, а й світових та європейських педіатричних шкіл.

4. Осередкам Асоціації педіатрів запроваджувати заходи з безпеки дитини-пацієнта спільними зусиллями перинатологів, педіатрів, сімейних лікарів у напрямі створення безпечного середовища для дитини за підтримки держави та суспільства.

5. Виходячи з нагальних потреб кадрового забезпечення педіатричної служби, звернутися до МОЗ та Міністерства освіти і науки України з пропозицією щодо збільшення щорічного обсягу державного замовлення прийому до медичних вузів за спеціальністю «педіатрія» як мінімум до 1500 осіб, оскільки існує суттєвий дефіцит, який становить понад 2000 спеціалістів, причому наразі 70% працюючих лікарів-педіатрів – люди пенсійного віку.

6. Продовжити роботу щодо масштабності системи вакцинопрофілактики інфекційних хвороб у дітей в Україні, забезпечивши перехід при проведенні профілактичних щеплень на використання сучасних вакцин, та знизити ризик розвитку поствакцинальних ускладнень.

7. Продовжити наукові дослідження щодо розробки стандартів здорової дитини, а також нормативно-регламентувальних документів і уніфікованих клінічних рекомендацій та настанов з надання медичної допомоги дітям.

8. Порушити питання перед Державним експертним центром МОЗ України про збільшення обсягів реєстрації дитячих форм препаратів для лікування дітей раннього віку.

Президент Асоціації педіатрів України,
академік НАМН України, професор Ю.Г. Антипкін

САМЫЙ АКТИВНЫЙ ИЗ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

БРАКСОН
Тобраміцин

Против грамотрицательной резистентной флоры

Синергидный эффект с другими антибиотиками

Без ограничения по возрасту

ЮРІЯ-ФАРМ

Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013

REGISTERED COMPANY ISO 13485: 2005
REGISTERED COMPANY ISO 9001: 2009
GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP

Ефективна антибактеріальна терапія пієлонефриту у дітей

10-12 жовтня цього року в м. Києві відбувся головний щорічний професійний форум педіатричної спільноти нашої країни – XII Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії». У рамках цього масштабного науково-практичного заходу провідні вітчизняні вчені та клініцисти обговорили широке коло сучасних проблем клінічної та соціальної педіатрії, при цьому значна увага була приділена захворюванням інфекційної етіології. Зокрема, докладно розглядалися питання діагностики та лікування інфекцій сечової системи (ІСС) – проблеми, яка є актуальною в практиці кожного педіатра. Про сучасні підходи до призначення ефективної антибактеріальної терапії у дітей з пієлонефритом (ПН) учасникам конгресу розповів відомий український вчений-педіатр, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Віталій Григорович Майданник. Пропонуємо до уваги читачів огляд цієї цікавої доповіді.

В.Г. Майданник

– Щорічно в світі реєструється близько 150 млн випадків ІСС. У структурі цієї патології найбільш поширеним захворюванням є цистит – він діагностується майже у 90% всіх дітей з ІСС; частка ПН становить близько 10%. У 75% випадків інфекції сечових шляхів (ІСШ) у дітей мають спорадичний характер, 25% – рецидиви. Встановлено, що близько 2% ІСС перебігають з розвитком ускладнень. Згідно з даними скринінгових досліджень (n=2135), які проводилися на базі кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця, на 1 хвору дитину з ПН припадає приблизно 4 пацієнти з симптомною бактеріурією та приблизно 3 пацієнти з інфекцією сечових шляхів.

Як відомо, ІСС можуть виникати внаслідок інфікування висхідним (найбільш поширеним), гематогенним або лімфогенним шляхом. Серед факторів ризику розвитку ІСС найбільше значення надається віку дитини. Встановлено, що найбільша частота цієї патології відзначається у дітей 1-го року життя. Крім того, до відомих факторів ризику розвитку ІСС належать стать (частіше виникають у дівчаток), вроджені анатомічні аномалії нирок і сечових шляхів, встановлення сечового катетера, стани, що супроводжуються імуносупресією, тощо.

Запорукою успішного лікування ІСС є правильний вибір етіотропної терапії. Він, у свою чергу, визначається етіологією та формою захворювання в конкретного пацієнта. Виділяють неускладнені (необструктивні) та ускладнені (обструктивні) форми ІСС. При цьому встановлено, що спектр збудників при цих формах має істотні відмінності. Якщо в структурі збудників неускладнених форм ІСС беззаперечно домінує *Escherichia coli* (висівається в 70-95% випадків), то при ускладнених формах її етіологічна роль істотно зменшується (21-54%) та зростає етіологічне значення таких грамнегативних бактерій, як *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella* spp. та *Proteus mirabilis*, а також грампозитивної флори, передусім ентерококів та *Staphylococcus aureus* (T.M. Hooton, 2003). Дані наших тривалих досліджень (1991-2001 рр.) з вивчення спектра збудників ПН у дітей (n=456) також підтверджують провідну роль у розвитку цього захворювання кишкової палички – вона була виявлена в 54,2% випадків. Крім того, як збудників ПН ми також ідентифікували *Enterobacter* spp. (12,7%), *Enterococcus* spp. (8,7%), *K. pneumoniae* (5%), *Proteus* spp. (4,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (4,4%), *Staphylococcus* spp. (4,3%) та ін.

З огляду на провідну етіологічну роль кишкової палички, дуже велике значення з точки зору вибору антибактеріальної терапії ІСС, зокрема ПН, мають дані зарубіжних і вітчизняних досліджень із визначення чутливості до антибіотиків (%) її штамів, виділених з сечі хворих. Вони демонструють, що чутливість штамів *E. coli* до антибіотиків є дуже варіабельною. При цьому звертає на себе увагу дуже висока резистентність кишкової палички до таких широко застосовуваних антибактеріальних препаратів, як ампіцилін та бісептол. Водночас штами *E. coli* зберігають дуже високу чутливість до антибактеріальних препаратів з класу аміноглікозидів, зокрема до гентаміцину (Pendziene et al., 1999; Ghiro et al., 1999; Magen et al., 2000; Prais et al., 2003; В.Г. Майданник і співавт., 2002; Н.А. Коровина и соавт., 2003). Відзначається також дуже висока чутливість штамів *E. coli* до цефалоспоринових антибіотиків II та III поколінь – цефуроксиму, цефтазидиму та цефтріаксону.

Значний практичний інтерес становлять й дані нещодавно оприлюдненого дослідження (M.A. Cunha et al., 2016) з вивчення чутливості до антибіотиків найбільш поширених уропатогенів (*E. coli*, *Klebsiella* spp. та *Proteus* spp.), проведеного в 2007-2010 рр. Його результати підтвердили, що досліджені штами *E. coli*, *Klebsiella* spp. та *Proteus* spp. мали дуже високу чутливість саме до препаратів класу аміноглікозидів – амікацину та гентаміцину. Таким чином, саме ці препарати за необхідності можуть бути ефективно використані в реальній клінічній практиці.

Як уже зазначалося, ІСС найчастіше виникають у дітей першого року життя, серед яких окрему категорію пацієнтів становлять новонароджені. Найчастішими збудниками ПН у новонароджених виступають *E. coli*, *Enterococcus faecalis* та стафілококи. Перебіг ПН у новонароджених характеризується такими клінічними симптомами, як переважання загальної симптоматики, а також порушення метаболізму та функцій багатьох органів і систем. Крім того, при ПН у новонароджених існує ризик розвитку сепсису та менінгіту.

Лікування новонароджених й немовлят (віком до 2 міс) з ПН має проводитися виключно в умовах стаціонару. Їм показана парентеральна антибіотикотерапія. Відповідно до останніх рекомендацій Американської академії педіатрії (AAP, R. Beetz, M. Westenfelder, 2011) препаратами першого ряду для проведення антибактеріальної терапії при ПН у новонароджених є ампіцилін у комбінації з аміноглікозидами (тобраміцином, гентаміцином), а альтернативними препаратами – ампіцилін (або амоксициліну клавуланат) у комбінації з цефалоспоринами III покоління (цефтріаксон, цефотаксим та ін.). Немовлятам віком 2-6 міс без факторів, які ускладнюють ПН (аномалії розвитку сечових шляхів, нейрогенний сечовий міхур тощо), можна призначати короткі курси (2-4 дні) внутрішньовенної терапії з подальшою пероральною терапією. Слід зазначити, що ці рекомендації щодо лікування ПН характеризуються найвищим рівнем доказовості (А). Згідно з цими рекомендаціями за життєвими показаннями також може бути розглянуте застосування фторхінолонів, але в нашій країні вони офіційно не дозволені для використання в педіатричній практиці.

Отже, аміноглікозиди розглядаються як препарати першої лінії у лікуванні ІСШ у немовлят і можуть застосовуватися вже з перших днів життя. У немовлят віком до 2 міс гентаміцин застосовується у загальній добовій дозі 5,5 мг/кг та вводиться кожні 8 годин. З більш сучасних представників групи аміноглікозидів, що можуть успішно застосовуватись у лікуванні ІСШ у немовлят та дітей раннього віку, на особливу увагу заслуговує тобраміцин у формі розчину для ін'єкцій, представлений на фармацевтичному ринку України під торговою назвою Браксон (виробництва корпорації «Юрія-Фарм»). Він характеризується широким спектром антибактеріальної дії, що включає майже всі основні збудники ІСС. Браксон призначають дітям віком від 1 тижня до 1 року у загальній добовій дозі 6-7,5 мг/кг, розділеній на 3-4 однакові дози: по 2-2,5 мг/кг кожні 8 годин або по 1,5-1,89 мг/кг кожні 6 годин. У дітей віком від 1 року для отримання терапевтичного ефекту Браксон достатньо застосовувати у добовій дозі 3 мг/кг, тобто по 1 мг/кг 3 рази на добу. Максимальна добова доза препарату у дітей цієї вікової групи становить 5 мг/кг.

Крім того, у вищезгаданих рекомендаціях AAP (2011) в окрему групу були виділені діти з ПН віком від 2 міс до 2 років, оскільки етіологічний спектр збудників у них є більш широким порівняно з тим, який відзначається у немовлят віком до 2 міс. З урахуванням цього як препарати першого ряду їм рекомендовано призначати аміноглікозиди (тобраміцин, амікацин, гентаміцин) і цефалоспорини III покоління (цефотаксим, цефтріаксон, цефтазидим). Альтернативними препаратами є цефалоспорини IV покоління (цефепім, цефпіром), карбапенеми (меропенем, іміпенем), уреїдопеніциліни (тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам). Ураховуючи часте виявлення у дітей цього віку вроджених аномалій органів сечової системи, обов'язковим є інструментальне обстеження.

У дітей віком старше 2 років, хворих на ПН, можливе використання стратегії ступінчастої антибіотикотерапії, за якої антибактеріальний препарат спочатку вводять парентерально, а після покращення клінічного стану пацієнта переходять до його перорального прийому. Препаратами першого ряду в цій віковій групі є захищені амінопеніциліни (амоксициліну клавуланат), цефалоспорини III (цефотаксим, цефтріаксон, цефтазидим, цефіксим, цефтибутен) та II покоління (цефуроксим натрію, цефуроксиму аксетил). Аміноглікозиди (Браксон, амікацин, гентаміцин) та цефалоспорини IV покоління (цефепім, цефпіром) можуть бути застосовані як альтернативні препарати.

У рекомендаціях наголошується, що, починаючи лікування ПН, клініцист повинен обирати лікарський препарат з урахуванням результатів місцевих досліджень щодо визначення чутливості уропатогенів до антибактеріальних препаратів (за їх наявності), а також за можливості протестувати чутливість уропатогена, ізольованого у хворого (рівень доказовості А). Зважаючи на вік і клінічний стан пацієнта, слід обґрунтувати вибір шляху введення антибактеріального препарату, пам'ятаючи при цьому про те, що пероральне та парентеральне введення антибіотиків характеризується однаковою ефективністю. Амбулаторна пероральна антибіотикотерапія є успішною у 90% пацієнтів із неускладненим гострим ПН, які можуть переносити пероральний прийом і мають адекватну соціальну підтримку (рівень доказовості В). Пацієнтам, госпіталізованим із гострим ПН, слід призначити внутрішньовенну терапію: аміноглікозиди з або без ампіциліну чи цефалоспорини з або без аміноглікозидів (рівень доказовості В; K. Ramakrishnan, 2005).

Викликає інтерес питання про бактеріологічну ефективність одноразового введення аміноглікозидів порівняно зі стандартним режимом введення. За даними метааналізу, такий альтернативний підхід до кратності введення аміноглікозидів є цілком виправданим, оскільки характеризується аналогічною ефективністю та профілем безпеки (R. Hatala et al., 1996). Дуже важливим і часто обговорюваним аспектом застосування аміноглікозидів є попередження нефротоксичності. До відомих факторів ризику нефротоксичності належать:

- тривалість застосування понад 11 днів;
- максимальні концентрації вище 10 мкг/мл (не досягаються при застосуванні препаратів у стандартних вікових дозах);
- поєднання з цефалоспоринами;
- наявність захворювання печінки;
- високі показники креатиніну.

Виходячи з цього, запорукою попередження нефротоксичності слід вважати дотримання режиму дозування та рекомендованої тривалості лікування аміноглікозидами, а також ретельне лабораторно-інструментальне обстеження дітей із ПН з метою своєчасного виявлення супутньої патології нирок і печінки.

У випадках поєднаного перебігу ПН і циститу, яке, на жаль, досить часто зустрічається у дітей, як терапію першої лінії доцільно використовувати фосфоміцин у комбінації з амоксициліну клавуланатом або цефалоспоринами II покоління. Як альтернатива можуть бути застосовані комбінації фосфоміцину з цефалоспоринами III покоління або з аміноглікозидами. Окрім призначення адекватної антибіотикотерапії, дітям з поєднанням ПН і циститу слід рекомендувати вживання не менше 1,5 л рідини на добу, а також підтримання низького pH сечі за рахунок споживання журавлини та відвару листя брусниці.

Підготували ***Олена Терещенко*** *та* ***Марина Тітомір***

Обструктивный синдром в педиатрии: от доказательной медицины к современной практике

Во время XII Конгресса педиатров Украины «Актуальные проблемы педиатрии» (10-12 октября 2017 года, г. Киев) значительное внимание было уделено проблеме ведения детей с респираторными заболеваниями, сопровождающимися развитием бронхообструктивного синдрома (БОС), – в первую очередь таким, как бронхиальная астма (БА).

О новых подходах к лечению БА у детей в условиях реформирования системы здравоохранения в Украине участникам конгресса рассказала авторитетный эксперт в области детской аллергологии, **главный научный сотрудник отдела заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Татьяна Рудольфовна Уманец.**

– БА остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания у детей – им страдает до 10% всего детского населения мира. Основным международным документом, регламентирующим диагностику и лечение БА, в настоящее время является руководство Глобальной инициативы по астме GINA от 2017 г.

Согласно современным представлениям БА рассматривается как гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей независимо от степени тяжести, которое сопровождается гиперреактивностью бронхов. Анамнез у детей с БА характеризуется наличием типичных респираторных симптомов, таких как одышка, затрудненное дыхание, ощущение сдавленности в груди, кашель, которые варьируют во времени и по своей интенсивности и связаны с вариабельным ограничением экспираторного потока. Воспалительный характер заболевания определяет соответствующие подходы к диагностике и лечению БА.

Целью лечения БА у детей является достижение контроля над симптомами заболевания, а также минимизация риска его обострений, ухудшения легочной функции и развития побочных эффектов фармакотерапии.

В 2017 г. в руководство GINA были внесены важные изменения. Прежде всего обновлены рекомендации, касающиеся оценки легочной функции: было показано, что обязательные спирометрические исследования возможно проводить у детей с возраста 5-6 лет при первоначальной оценке и затем как минимум 1 раз в год (лучше – каждые 3 мес) при оценке ответа на лечение. На ступени 3 и 4 добавлена сублингвальная иммунотерапия для взрослых пациентов с БА и АР, которые сенсибилизированы к клещам домашней пыли и имеют обострения на фоне лечения ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Кроме того, в обновленной версии руководства GINA появилась более подробная информация о потенциальном влиянии неконтролируемой БА и ИГКС на темпы роста ребенка: данные анализа подтвердили, что при использовании в адекватных дозах ИГКС не вызывают задержки роста, в отличие от плохо контролируемой астмы и частого использования оральных кортикостероидов. Также в документе сделан особый акцент на важности своевременной постановки диагноза – отмечается, что длительный кашель в раннем детстве и кашель без симптомов острой респираторной инфекции зачастую ассоциированы с наличием у ребенка БА и поздним обращением родителей за медицинской помощью.

Диагноз БА у детей до 5 лет основывается прежде всего на характерной клинической картине, в которой доминируют следующие симптомы: повторные эпизоды свистящего дыхания (так называемый визинг); повторный непродуктивный кашель, который усиливается ночью; затрудненное дыхание, которое возникает при физической нагрузке, смехе или плаче; снижение физической активности ребенка.

Помочь поставить диагноз БА у детей этой возрастной группы может тщательный анализ анамнеза и выраженный эффект от своевременного назначения пробной терапии ИГКС и β2-агонистами короткого действия (в течение 2-3 мес).

К назначению фармакотерапии при БА у детей в настоящее время сохраняется ступенчатый подход. Первой линией базисной терапии БА у детей всех возрастных групп остаются ИГКС. Назначение ИГКС в первую очередь следует рассматривать у детей с рецидивирующей бронхообструкцией, у которых требуется частое применение бронхолитиков, а также у детей с тяжелым вирус-индуцированным визингом.

Убедительно доказано, что ежедневные ингаляции ИГКС в терапии БА улучшают симптомы и функцию легких; уменьшают частоту дополнительной бронхолитической терапии; уменьшают частоту и тяжесть обострения; снижают частоту вызовов скорой медицинской помощи и частоту госпитализаций; оказывают выраженный противовоспалительный эффект и препятствуют ремоделированию бронхов.

Однако в реальной клинической практике, к большому сожалению, у очень многих врачей и родителей имеет место гормонофобия по отношению к ИГКС. В результате этого теряется время для начала эффективного лечения, ухудшается состояние ребенка в связи с прогрессированием заболевания.

В настоящее время к ИГКС, применяемым в педиатрической практике, предъявляются высокие требования, которым соответствует будесонид. Благодаря высокому профилю безопасности именно Пульмикорт сегодня является единственным ИГКС в форме для небулайзерной терапии, разрешенным для применения у детей уже с 6-месячного возраста. Будесонид обеспечивает быстрый терапевтический эффект за счет выраженного топического действия и представляет собой реальную эффективную альтернативу системным кортикостероидам. В настоящее время он является одним из самых изученных ИГКС, которые используются при БА у детей. В целом ряде исследований была продемонстрирована безопасность будесонида: частота нежелательных явлений, в том числе влияние на функцию надпочечников, была сравнима с применением плацебо.

Учитывая все вышеперечисленные характеристики будесонида, в рамках реализации программы «Доступні ліки» в Украине на государственном уровне было принято решение включить Пульмикорт в форме суспензии и сухопорошковый ингалятор Пульмикорт Турбухалер, используемые в лечении БА у детей, в Реестр лекарственных препаратов, стоимость которых компенсируется государством в соответствии с приказом МЗ Украины от 26.07.2017 № 856 «Об утверждении Реестра лекарственных средств, стоимость которых подлежит возмещению по состоянию на 26 июля 2017 года». Это позволяет существенно облегчить финансовое бремя, которое ложится на плечи родителей детей с БА в связи с хроническим характером этого заболевания и необходимостью пожизненной терапии.

Таким образом, при принятии решения о терапии ИГКС выбор в пользу назначения препарата Пульмикорт обосновывается целым рядом весомых преимуществ: выраженное топическое (местное) противовоспалительное действие оригинального будесонида; более быстрый противовоспалительный эффект в сравнении с системными ГКС; возможность применения оригинального будесонида (Пульмикорт суспензия) для небулайзерной терапии БА (как в рамках базисной терапии, так и в терапии обострений); официальное разрешение к применению у детей с 6-месячного возраста (Пульмикорт суспензия); возможность использования будесонида в виде сухопорошкового ингалятора с 5 лет; экономическая доступность для каждой семьи в условиях реализации государственной программы возмещения стоимости препаратов.

Роль воспаления как неотъемлемого компонента бронхообструкции раскрыла в своем выступлении **заведующая кафедрой факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Светлана Николаевна Недельская.**

– БОС – симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости функционального либо органического происхождения. БОС является весьма гетерогенным по своей сути и может быть проявлением многих заболеваний, поэтому данный термин не должен использоваться в качестве самостоятельного диагноза. Перечень заболеваний, сопровождающихся бронхообструкцией, действительно огромен.

Однако бронхообструкция любой этиологии имеет принципиально одинаковые ключевые патогенетические механизмы возникновения: воспалительный отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция вязкой слизи и бронхоспазм.

В настоящее время многое известно о тесной взаимосвязи острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и воспаления. Респираторные вирусы вызывают повреждение эпителиальных клеток, на фоне которого повышается их проницаемость для аллергенов. Все это приводит к формированию сначала вирус-индуцированной гиперреактивности дыхательных путей, а затем и к развитию хронического воспаления.

Показано, что острые обструктивные бронхиты переносят до 30% детей в возрастной группе до 5 лет. При этом у 10% детей, у которых на фоне ОРВИ отмечаются повторные обструктивные бронхиты, в дальнейшем развивается БА (Е.И. Юлиш, 2014). По данным исследований зарубежных

авторов (J.Y. Chung et al., 2007), чаще всего (в 61,5% случаев) причиной возникновения острого эпизода свистящего дыхания (визинга) у детей до 5 лет выступают именно респираторные вирусы: риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, бокавирус, метапневмовирус, коронавирусы, а также вирусные ассоциации.

Необходимо помнить, что под маской БОС у 20-40% детей раннего возраста может скрываться БА. При этом ее диагностирование в данной возрастной группе сопряжено со значительными трудностями, поскольку у маленьких детей невозможно выполнить спирометрию и объективно оценить функцию внешнего дыхания. По сути, этот диагноз ставится исключительно клинически, что в реальной практике зачастую обусловливает задержку диагностики и, соответственно, начала адекватного лечения в среднем на 3-5 лет. Симптомы БА могут манифестировать в любом возрасте, а ее течение характеризуется рецидивирующей бронхообструкцией, которая может купироваться как на фоне медикаментозного лечения, так и самостоятельно, что порой вводит врачей в заблуждение. В свою очередь, кашель и свистящие хрипы широко распространены у детей и в отсутствие БА.

Если у ребенка с бронхообструкцией есть показания к терапии ИГКС, ее не следует откладывать, поскольку раннее начало применения этих препаратов эффективно восстанавливает функцию легких, о чем свидетельствует положительная динамика основных спирометрических показателей – объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и пиковой скорости выдоха. Согласно Унифицированному клиническому протоколу первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Бронхиальная астма у детей», детям с рецидивирующей бронхообструкцией и высоким риском БА может быть назначена пробная терапия ИГКС.

В настоящее время для лечения БА в педиатрической практике и применения с 6 мес зарегистрирован только один ИГКС, ингаляции которого возможны через небулайзер, – будесонид (Пульмикорт суспензия). Это один из наиболее изученных ИГКС, применяемых при БА у детей. С 5 лет у детей также может применяться сухопорошковый ингалятор Пульмикорт Турбухалер.

Будесонид представляет собой ИГКС с быстрым и мощным топическим противовоспалительным действием. В отличие от других ИГКС, будесонид за счет механизма эстерификации обладает способностью обратимо связываться с внутриклеточными жирными кислотами и затем в течение длительного времени задерживаться в клетках слизистой оболочки бронхов. Это позволяет длительно поддерживать эффективную концентрацию будесонида в дыхательных путях и, соответственно, обеспечивает продолжительное действие препарата.

Будесонид демонстрирует высокий профиль безопасности. В настоящее время будесонид является единственным ИГКС категории В, разрешенным FDA для использования во время беременности. В клинических исследованиях было подтверждено, что ингаляционная терапия будесонидом не приводит к остеопорозу, не влияет на функцию надпочечников и на линейный рост у детей.

Таким образом, сегодня ИГКС – это базисная терапия первой линии у детей любого возраста с БА, а также в периоды обострений, которые развиваются на фоне ОРВИ. Раннее ингаляционное введение ИГКС обеспечивает быстрый терапевтический эффект, снижает частоту госпитализаций и препятствует ремоделированию бронхов. Комплексное лечение таких пациентов должно включать мероприятия, направленные на улучшение дренажной функции легких, и адекватную бронхолитическую и противовоспалительную терапию.

Подготовила ***Елена Терещенко***

Небулайзерна терапія в лікуванні бронхообструктивного синдрому у дітей

Тему лікування дітей з бронхообструктивним синдромом (БОС) під час XII Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» продовжила авторитетний вітчизняний вчений та досвідчений лікар-практик, головний спеціаліст з дитячої алергології Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації, завідувач кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Леся Василівна Беш. У своїй доповіді вона докладно розглянула можливості застосування небулайзерної терапії в таких пацієнтів.

– Згідно з даними епідеміологічного дослідження ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), рецидивний синдром свистячого утрудненого дихання з подовженим видихом (так званий візинг – wheezing) зустрічається у 29,2% дитячого населення України. На жаль, зараз респіраторна патологія дедалі частіше дебютує вже з перших днів та місяців життя дитини. Зростання частоти патології органів дихання у дітей першого року життя значною мірою зумовлено успішним виходжуванням передчасно народжених дітей із вкрай низькою масою тіла при народженні, які тривалий час перебувають на штучній вентиляції легень (ШВЛ). Існують наукові дані про те, що в кожної 3-ї дитини, котра знаходилася на ШВЛ у неонатальному періоді, у ранньому дитячому віці спостерігаються повторні та хронічні бронхолегеневі захворювання, рецидивуючі епізоди недиференційованої тяжкої бронхообструкції тощо.

У сучасних стандартах терапії гострих обструктивних станів респіраторного тракту в дітей, зокрема загострень бронхіальної астми (БА), препаратами першого вибору є бронхолітики та інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), а оптимальним способом введення ліків є небулайзер.

Сучасна бронхолітична терапія передбачає застосування β2-агоністів короткої дії, холінолітиків або їх комбінацій. Ефективне лікування БОС неможливо уявити без застосування кортикостероїдів, і сьогодні оптимальною альтернативою системним препаратам цієї групи є саме ІГКС. Вони забезпечують швидше настання клінічного ефекту за рахунок безпосереднього впливу на слизову оболонку бронхів, який реалізується через судинозвужувальний ефект та зниження бронхіального кровотоку, а також через зменшення ексудації плазми та продукції мокротиння в дихальних шляхах.

Незалежно від основного захворювання, на тлі якого розвивається гострий БОС, найкращим способом введення ліків, безумовно, є небулізація. Небулайзери можуть використовувати пацієнти різного віку, оскільки при цьому не потрібно координувати дихання чи затримувати видих. У разі введення через небулайзер кількість препарату, що надходить до легень, не залежить від швидкості вдиху.

Небулайзерна терапія має багато істотних переваг:

- **швидке і значне поліпшення стану пацієнта внаслідок ефективного надходження лікарської речовини до бронхів;**
- **легка техніка інгаляцій;**
- **можливість використання небулайзерів на всіх етапах надання медичної допомоги.**

При застосуванні небулайзерної терапії в реальній клінічній практиці слід враховувати деякі важливі практичні нюанси. У дітей раннього віку для досягнення очікуваного ефекту небулайзерної терапії надзвичайно важливе значення має те, як прилягає до обличчя маска.

Важливо, що через небулайзер можна одночасно вводити бронхолітики та ІГКС. Серед останніх препаратом вибору для застосування у педіатричній практиці під час загострень БА на сьогодні, безумовно, є будесонід (Пульмікорт суспензія), який чинить швидкий терапевтичний ефект та характеризується високим профілем безпеки. Швидке розчинення молекули будесоніду в дихальних шляхах (середній час розчинення в рідині, що вкриває дихальні шляхи, становить лише 6 хв) забезпечує швидкий початок дії суспензії Пульмікорт та робить її препаратом вибору для надання швидкої медичної допомоги пацієнтам під час загострень БА.

Пульмікорт суспензія дозволена до застосування у дітей вже з 6-місячного віку.

Слід також зазначити, що саме будесонід – єдиний ІГКС, віднесений до класу безпеки В за класифікацією Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів (FDA) США та дозволений до застосування навіть під час вагітності.

Кожна госпіталізація з приводу загострення БА – це поразка в лікуванні, адже загострення захворювання часто свідчить про помилки у веденні пацієнта. Тому лікувальна тактика після загострення БА передбачає збільшення обсягу базисної терапії у всіх пацієнтів для полегшення симптомів та нормалізації показників функції дихання.

Враховуючи складну економічну ситуацію в нашій країні, вкрай важливо, що в рамках реалізації програми «Доступні ліки» препарат Пульмікорт (суспензія для розпилення) внесений до Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню при БА (наказ МОЗ України від 26.07.2017 № 856 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, вартість яких підлягає відшкодуванню станом на 26 липня 2017 року»).

На жаль, у реальній клінічній практиці діти з діагностованою БА необґрунтовано отримують антибіотики, відхаркувальні засоби, спазмолітики, імуномодулятори, а інколи – всі ці препарати одночасно. Окрім цього, значну кількість дітей й досі лікують епізодично – від нападу до нападу – бронхолітичними засобами, і вони зовсім не отримують базисного лікування. Припускаються і таких помилок, як довготривала інфузійна терапія, застосування фізіотерапевтичного лікування та використання недозволених засобів для інгаляційного лікування. Кожен лікар повинен пам'ятати про те, що для небулайзерної терапії заборонено використовувати:

- масляні розчини – через ризик виникнення масляної пневмонії, яка не має зворотнього розвитку;
- відвари трав – оскільки частки суспензії є більшими, ніж розміри часток респірабельної фракції;
- розчини системних ГКС і теофілін – вони не чинять топічної дії.

На сьогодні немає доказової бази, яка обґрунтовувала б застосування для небулайзерної терапії астми мінеральних вод, антисептиків чи пролонгованих β2-агоністів, отже, така практика є недоцільною та офіційно не дозволеною.

У розпорядженні кожного лікаря є широкі можливості для вибору лікарського засобу та шляху його введення, і, звичайно, при цьому він повинен врахувати уподобання кожного конкретного пацієнта та навчити його правильній техніці інгаляції.

Усе це в підсумку визначається вмінням лікаря працювати з пацієнтом.

Підготувала ***Олена Терещенко***

Современное ведение функциональной патологии желудочно-кишечного тракта у детей с позиции Римских критериев IV

В 2016 г. состоялось знаковое событие в современной гастроэнтерологии – были официально представлены обновленные Римские критерии IV функциональных расстройств (ФР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые позволили клиницистам по-новому взглянуть на этиопатогенез данной патологии и подходы к ее лечению. Эти важные изменения коснулись и педиатрической практики. Современные подходы к ведению детей с различными ФР ЖКТ в свете Римских критериев IV подробно обсуждались ведущими отечественными экспертами в области детской гастроэнтерологии в рамках XII Конгресса педиатров Украины «Актуальные проблемы педиатрии», проходившего 10-12 октября 2017 года в г. Киеве.

Сложные аспекты диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК) у детей раскрыл в своем выступлении 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.

– В соответствии с Римскими критериями IV, ФР ЖКТ сегодня рассматриваются как «нарушения церебро-интестинального взаимодействия». Сегодня это наиболее часто отмечаемая гастроэнтерологическая патология, на долю которой приходится до 95% всех посещений детского гастроэнтеролога. Одним из наиболее распространенных ФР ЖКТ является синдром раздраженного кишечника – функциональное расстройство кишечника, при котором боль или неприятные ощущения в животе связаны с дефекацией, изменениями ее частоты и характера каловых масс или с другими признаками нарушения дефекации. Согласно Римским критериям IV, СРК является биопсихосоциальным расстройством, диагностика которого основывается на клинической оценке стойкой совокупности симптомов со стороны дистальных отделов кишечника, исключении симптомов тревоги (так называемые «красные флажки») и органических заболеваний.

По характеру испражнений выделяют 4 основных клинических варианта СРК:

– СРК с запорами (когда более 25% кала имеет твердую консистенцию);

– СРК с диареей (в случае если более 25% кала имеет кашицеобразную или водянистую консистенцию);

– смешанный вариант СРК (когда более 25% кала имеет твердую и более 25% – водянистую консистенцию одновременно);

– неклассифицированный вариант СРК (при невозможности отнести заболевание к одной из вышеуказанных форм).

В клинической картине СРК обращает внимание несоответствие между яркими разнообразными жалобами и объективным состоянием пациента. Доминирующим симптомом является рецидивирующая абдоминальная боль – вариабельная по характеру, интенсивности и локализации. Интенсивность боли снижается после дефекации и отхождения газов. При СРК выражен метеоризм, который усиливается к вечеру. Характерно чередование диареи и запоров с преобладанием одного из симптомов.

Лечение детей с СРК следует проводить индивидуально, с минимальным медикаментозным вмешательством и постепенным снижением доз лекарственных средств после получения терапевтического эффекта. В педиатрической практике безусловное предпочтение отдается препаратам с высоким профилем безопасности, и в этом контексте все большее внимание привлекают возможности применения стандартизированных фитопрепаратов. Именно таким лекарственным средством, изготавливающимся из выращенного в европейском регионе высококачественного растительного сырья, является немецкий препарат Гастритол «Др. Кляйн». Он выпускается в жидкой лекарственной форме (капли для перорального приема), что очень удобно в педиатрической практике. В состав препарата Гастритол «Др. Кляйн» входят жидкие экстракты 7 лекарственных растений: травы лапчатки гусиной, кардобенедикта, полыни горькой и зверобоя продырявленного, корней солодки, дягиля, цветков ромашки лекарственной. Эта многокомпонентная фитокомпозиция оказывает следующие фармакологические эффекты:

– обезболивающий (корень дягиля, ромашка лекарственная);

– противовоспалительный (корень солодки, ромашка лекарственная);

– бактерицидный (корень солодки);

– спазмолитический (лапчатка гусиная, корень дягиля);

– ветрогонный (трава кардобенедикта, полынь горькая, корень дягиля);

– желчегонный (корень дягиля, полынь горькая);

– ульцеропротективный (корень солодки);

– секретолитический (трава кардобенедикта, полынь горькая);

– вяжущий (лапчатка гусиная);

– антиаллергический (ромашка лекарственная);

– седативный (ромашка лекарственная);

– антидепрессивный (зверобой, полынь горькая);

– вегетостабилизирующий (трава зверобоя, ромашка лекарственная);

– кислотонормализующий (корень солодки, трава кардобенедикта, полынь горькая, ромашка лекарственная, зверобой продырявленный).

Удачное сочетание данных фармакологических эффектов обусловило широкое применение препарата Гастритол «Др. Кляйн» в лечении различных ФР ЖКТ, в том числе – СРК. К настоящему времени в Украине проведено уже 16 клинических исследований препарата Гастритол «Др. Кляйн», которые убедительно подтвердили его эффективность и безопасность в лечении ФР ЖКТ как у детей, так и у взрослых.

Заведующая кафедрой детских и подростковых заболеваний Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Галина Владимировна Бекетова посвятила свое выступление физиологическим подходам к коррекции билиарных расстройств у детей.

– Функциональные расстройства желчного пузыря (ЖП) и/или сфинктера Одди (СО) – это симптомокомплекс, который возникает вследствие несогласованного, несвоевременного и недостаточного либо чрезмерного их сокращения. В Римских критериях IV выделены следующие типы ФР ЖП и СО (раздел Е):

– Е 1. Билиарная боль:
- Е 1a. Функциональное расстройство ЖП;
- Е 1b. Функциональное билиарное расстройство СО;

– Е 2. Функциональное панкреатическое расстройство СО.

В клинической картине ФР ЖП и/или СО доминируют болевой абдоминальный, диспепсический и холестатический синдромы. При гипертонической клинической форме дисфункции боль носит острый, приступообразный и кратковременный (5-15 мин) характер, а при гипотонической – она почти всегда является постоянной, тупой, ноющей и кроме того, сопровождается ощущением тяжести и дискомфорта в правом подреберье. Диспепсический синдром проявляется такими симптомами, как снижение аппетита, горечь во рту, тошнота, иногда – рвота и изменение характера испражнений (при гипотонической форме дисфункции – склонность к запорам, при гиперкинетической – к диарее). Холестатический синдром характеризуется повышением в сыворотке крови уровня холестерина, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы и общего билирубина за счет прямой фракции.

Диагностические критерии функционального билиарного расстройства ЖП включают билиарную боль на фоне нормальных показателей печеночных проб, конъюгированного билирубина, амилазы и липазы. При гипокинетическом типе возможен умеренно выраженный биохимический синдром холестаза; по результатам ультразвукового исследования констатируется дисфункция ЖП. Диагностическими критериями функционального билиарного расстройства СО являются билиарная боль в сочетании с нормальными уровнями амилазы и липазы. Возможно повышение уровней печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, прямого билирубина, которое связано по времени с приступами боли. При ультразвуковом исследовании выявляют расширение общего желчного протока после проведения теста со стимуляцией жирной пищей, что является признаком дисфункции СО, а именно – его гипертонуса. Диагностические критерии функционального панкреатического расстройства СО включают эпигастральную боль в сочетании с повышением уровней амилазы и липазы в сыворотке крови; возможны также биохимические проявления синдрома холестаза.

Препарат для симптоматического лечения ФР ЖП и СО должен быть эффективным и безопасным в случае длительного использования. На этапе диагностики целесообразно отдавать предпочтение назначению средств фитотерапии, которая с 2003 г. рекомендуется экспертами ВОЗ к широкому внедрению в клиническую практику. Современные стандартизированные фитопрепараты, имеющие солидную доказательную базу, по своей эффективности не уступают синтетическим лекарственным средствам. Именно таким препаратом, который сегодня привлекает все большее внимание педиатров, является высококачественный Гастритол «Др. Кляйн». Это лекарственное средство изготавливается в Германии в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики (GMP). Удачно подобранный многокомпонентный состав препарата Гастритол «Др. Кляйн» (экстракты трав лапчатки гусиной, полыни горькой, зверобоя, кардобенедикта, корней солодки, дягиля, цветков ромашки лекарственной) обусловливает возможность его широкого применения в комплексной профилактике и лечении ФР билиарной системы и ЖКТ, которые сопровождаются абдоминальной болью и различными диспепсическими проявлениями. При гипотонически-гипокинетической форме расстройств ЖП особенно востребованы обезболивающий, желчегонный, седативный, антидепрессивный и вегетомодулирующий

эффекты препарата Гастритол «Др. Кляйн», а также его способность нормализовывать моторику. У пациентов с гипертонически-гиперкинетической формой билиарных расстройств помимо указанных эффектов на первый план выходит также спазмолитическое действие данного препарата. Для педиатрической практики особенно важно, что Гастритол «Др. Кляйн» может использоваться как при острых состояниях, так и при проведении длительного лечения ФР билиарной системы. У детей в возрасте 7-12 лет Гастритол «Др. Кляйн» дозируется из расчета 1 капля на 1 год жизни, у детей старше 12 лет доза составляет 20-30 капель 3 раза в день во время еды. При необходимости быстрого купирования боли, спазмов, изжоги и метеоризма препарат можно принимать по 15-25 капель каждые 30-60 мин.

Заведующая кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Ольга Юрьевна Белоусова подробно рассказала о принципах профилактики и терапии функциональной патологии гастродуоденальной зоны у детей.

– Распространенность патологии гастродуоденальной зоны у детей достигает 75%, при этом у большинства из них отсутствуют какие-либо структурные изменения со стороны ЖКТ. Классическое проявление гастродуоденальной дисфункции – диспепсия, которая не является специфичным синдромом и может развиваться как при различной патологии ЖКТ (структурной и функциональной), так и при многих негастроэнтерологических заболеваниях. Следует подчеркнуть, что функциональная диспепсия (ФД) является самостоятельной нозологической формой (шифр К30 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра), которая, в отличие от синдрома диспепсии при органических заболеваниях ЖКТ и хронического гастрита, не имеет морфологического субстрата, обычно не прогрессирует и характеризуется благоприятным течением и исходом.

В Римских критериях IV ФД рекомендовано рассматривать как широкое понятие, охватывающее пациентов с:

– постпрандиальным дистресс-синдромом, характеризующимся возникновением диспепсической симптоматики, индуцированной приемом пищи;

– эпигастральным болевым синдромом, при котором боль/жжение в области эпигастрия не возникают исключительно сразу после приема пищи, а и могут развиваться или даже уменьшаться во время еды;

– «перекрестом» симптомов постпрандиального дистресс-синдрома и эпигастрального болевого синдрома (overlap syndrome), при котором отмечают как диспепсические симптомы, индуцированные приемом пищи, так и боль и/или жжение в эпигастрии, не связанные с приемом пищи.

Диагностика ФР ЖКТ зачастую вызывает значительные трудности у практических врачей, что приводит к назначению большого количества ненужных обследований, а главное – к применению нерациональной, избыточной фармакотерапии. При этом, согласно современным европейским клиническим протоколам, адекватная коррекция ФР ЖКТ у детей подразумевает назначение минимальной и в то же время – многоцелевой терапии. Данная тактика предполагает эмпирическое применение одного препарата, который воздействует одновременно на несколько звеньев патологического процесса. В последних международных рекомендациях (ACG, AAP, WGO, 2015-2016) такой подход признан эффективным в ведении ФД и билиарных дисфункций, а также гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Эмпирическую коррекцию симптоматики ФД сегодня целесообразно проводить с помощью фитопрепаратов, одновременно нормализующих моторику гастродуоденальной зоны и восстанавливающих дренажную функцию желчевыводящих путей и двенадцатиперстной кишки. Применение комплексных фитопрепаратов позволяет значительно сократить количество лекарств, которые принимает ребенок, что очень важно с точки зрения предупреждения полипрагмазии и экономии средств. Их можно применять как у пациентов в период диагностического поиска с целью уменьшения выраженности симптоматики до установления основного диагноза, так и в качестве начального эмпирического лечения.

На базе кафедры педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования нами накоплен значительный опыт клинического применения комплексного стандартизированного фитопрепарата Гастритол «Др. Кляйн», а также проведены клинические исследования по оценке его эффективности, безопасности и переносимости у детей с ФД, сочетанными ФР пищевода и желудка, а также с органическими заболеваниями верхних отделов ЖКТ. Гастритол «Др. Кляйн» назначался детям с данной патологией в качестве прокинетического, спазмолитического, болеутоляющего, противовоспалительного и ульцеропротективного средства, которое восстанавливает процессы репарации и микроциркуляции в слизистой оболочке ЖКТ, а также способствует нормализации психоэмоционального состояния. В ходе всех проведенных за 2012-2016 годы исследований нами была подтверждена хорошая переносимость препарата Гастритол «Др. Кляйн», а также констатирована положительная динамика основных клинических проявлений ФР пищевода и желудка.

В заключение следует подчеркнуть, что ни один ребенок не должен длительно страдать от болевого синдрома в ожидании завершения диагностического поиска. Приоритетная задача педиатра – облегчить состояние маленького пациента здесь и сейчас, и сегодня ее вполне можно успешно решить с помощью применения фитопрепаратов, таких как Гастритол «Др. Кляйн».

Заведующая кафедрой педиатрии № 2 Винницкого национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Вероника Михайловна Дудник осветила в своем выступлении трудности диагностики функциональных заболеваний гастродуоденальной зоны у детей.

– Согласно данным Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO, 2015), ФР ЖКТ отмечаются у 45% детского населения Европы. Римские критерии IV изменили наше понимание природы этой патологии, и сегодня она рассматривается экспертами как следствие нарушений церебро-интестинального взаимодействия. Хотя ФР ЖКТ не несут угрозы жизни пациента, они существенно снижают ее качество и связаны со значительными финансовыми затратами на медицинское обслуживание.

Современный алгоритм диагностики ФР ЖКТ подразумевает определение симптомов тревоги (так называемые «красные флажки») уже при первом обращении пациента – такой подход позволяет более четко выявить больных с высокой вероятностью органической патологии, которым действительно необходимо эндоскопическое исследование. При отсутствии симптомов тревоги проводятся дальнейшее диагностическое обследование и динамическое наблюдение за пациентом. Однако еще на этапе диагностики возникает безусловная необходимость облегчить состояние ребенка с подозрением на ФР ЖКТ. В этой клинической ситуации целесообразно назначать препараты, одновременно влияющие сразу на несколько звеньев их патогенеза. К сожалению, применение тех препаратов, которые согласно анализу базы данных Prindex (весна 2015 г.) наиболее часто назначаются врачами при патологии пищеварительной системы (противомикробные средства, аналгетики, вяжущие, желчегонные, обволакивающие, противовоспалительные средства, репаранты, спазмолитики, регуляторы моторики и препараты, влияющие на функцию центральной нервной системы), не может считаться рациональным при ФР ЖКТ. Помимо трудностей в выборе препаратов, около 40% врачей по-прежнему назначают пациентам с ФР ЖКТ сразу несколько лекарственных средств разных фармакологических групп.

Учитывая, что лечение ФР ЖКТ следует начинать как можно раньше и оно должно влиять на все основные звенья патогенеза заболевания, препаратом выбора вполне может быть лекарственное средство, одновременно обладающее прокинетическими, желчегонными, спазмолитическими, антидепрессивными и седативными свойствами. Таким средством сегодня является комбинированный фитопрепарат Гастритол «Др. Кляйн», который за счет своего многокомпонентного состава оказывает комплексное влияние на нарушения церебро-интестинального взаимодействия, лежащие в основе этиопатогенеза ФР ЖКТ. Назначение препарата Гастритол «Др. Кляйн» в педиатрической практике уже на этапе диагностики позволяет оказать эффективное воздействие на состояние как ЖКТ, так и центральной нервной системы, результатом чего становится быстрое купирование у детей болевых ощущений и диспепсических симптомов. Как показывает реальная клиническая практика и результаты клинических исследований, терапия препаратом Гастритол «Др. Кляйн» обеспечивает улучшение качества жизни детей с ФР ЖКТ (в том числе – с перекрестными синдромами) и способствует повышению приверженности к лечению.

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

Резолюція Ради експертів «Дитяча гастроентерологія та нутриціологія»

11 жовтня 2017 р., Київ

Рада експертів засновується як робоча група із впровадження сучасних підходів, що ґрунтуються на доказах, у галузі дитячої гастроентерології в Україні.

Учасники Ради експертів «Дитяча гастроентерологія та нутриціологія» наголошують, що сьогодні функціональні захворювання (ФЗ) травної системи є актуальною проблемою практичної педіатрії та частою причиною звернень батьків до педіатра і сімейного лікаря.

Певна небезпека полягає у тому, що причиною деяких функціональних розладів (ФР), які супроводжуються абдомінальним больовим синдромом і неспокоєм дитини, можуть бути різноманітні ургентні стани, що потребують термінового медичного втручання, хоча вони зустрічаються досить рідко.

ФР є групою гетерогенних клінічних станів, які проявляються різними симптомами з боку травного тракту (ТТ) і не супроводжуються ніякими структурними, системними або метаболічними змінами. Незважаючи на відсутність органічної основи, ФЗ знижують якість життя пацієнтів і завдають великої економічної шкоди суспільству як за прямими показниками витрат на медичне обслуговування та лікування, так і за непрямими показниками – компенсацією тимчасової непрацездатності. У більшості клініцистів діагностика ФР ТТ викликає розгубленість через нову термінологію, недостатню чіткість розуміння їх сутності. У 2016 р. експерти Міжнародної групи з вивчення функціональних захворювань органів травлення розглянули й уточнили визначення, класифікацію, критерії діагностики та рекомендації щодо лікування ФР ТТ, що знайшло відображення в Римському консенсусі IV.

Провідне значення у діагностиці ФЗ ТТ належить аналізу клінічних проявів. Дуже складним аспектом діагностики в клінічній практиці є розмежування подібних за симптоматикою функціональних станів: функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника (СПК), функціонального закрепу та СПК із закрепом, абдомінального болю з СПК. У Римському консенсусі IV представлені критерії діагностики, що дозволяють розмежувати ці клінічні стани. Знання характерних симптомів і критеріїв діагностики кожного ФР необхідне для визначення його виду, проведення диференціальної діагностики, обґрунтування програми лікування хворих. Не менш важливою також є правильна тактика вибору лікарського засобу, особливо в лікуванні больового синдрому. На наш погляд, на першому етапі терапії при таких станах доцільно застосовувати саме препарати рослинного походження, тому що вони є найбезпечнішими для пацієнтів дитячого віку та проявляють відразу декілька терапевтичних ефектів.

Діагностику ФЗ здійснюють за відсутності структурної патології, яка також може зумовлювати наявні у пацієнта симптоми. Тому важливе місце у верифікації діагнозу займають лабораторні, ендоскопічні та рентгенологічні дослідження ТТ, що дають змогу виключити органічну причину змін.

При спостереженні за дітьми з проявами ФР ТТ лікар має приділити достатньо уваги виявленню загрозливих симптомів і небезпечних ознак, так званих «червоних прапорців», наявність яких може свідчити про органічну патологію і частина з яких потребує застосування додаткових методів діагностики та невідкладної терапії. Це можуть бути: лихоманка, невмотивована втрата маси тіла, дисфагія, блювання з домішками крові, наявність крові у випорожненнях, анемія, лейкоцитоз, підвищена швидкість осідання еритроцитів, прогресуюче погіршення стану дитини.

Наявність великої кількості варіантів медикаментозної терапії, запропонованих для використання при функціональній патології, певною мірою свідчить про незадоволення педіатрів її результатами. Імовірно, це пов'язано не тільки з недостатнім вивченням патогенезу цієї патології в цілому, а й з труднощами, що виникають при диференціації варіантів функціональної патології з комплексом певних симптомів. Це пояснюється тим, що інтерпретація багатьох симптомів ФР дітьми суттєво відрізняється від такої дорослих.

У педіатричній гастроентерології концепція поєднання високої ефективності з хорошою переносимістю лікарського засобу відіграє вирішальну роль. У зв'язку з цим необхідно відзначити, що потенціал рослинних лікарських засобів у цій галузі далеко не вичерпаний. Рослинні препарати часто чинять багатофакторний вплив і діють синергічно, що дозволяє швидко й ефективно усунути різні симптоми ураження ТТ.

Науковий огляд особливостей ФЗ ТТ у дітей у розрізі Римських критеріїв IV знайомить фахівців не тільки з анатомо-фізіологічними особливостями ТТ, проблемами класифікації та патогенезу захворювань, а й із можливими шляхами їх корекції, зокрема унікальним багатоцільовим впливом лікарських рослин на перебіг ФР ТТ, підтвердженим численними науковими даними. Перевірений на високому рівні методик доказової медицини препарат Гастритол «Др. Кляйн» продемонстрував високу ефективність, хорошу переносимість із швидким початком дії при ФЗ ТТ у дітей. У цілому дослідники оцінили ефективність препарату як добру й дуже добру.

Звернули увагу на такі проблеми:

- недостатню увагу, зокрема батьків і лікарів, до ФР ТТ у дітей як медико-соціальної проблеми та їх корекції;
- низький рівень виявлення ФЗ ТТ у дітей в Україні;
- недостатню інформованість педіатрів і сімейних лікарів щодо положень Римських критеріїв IV;
- недостатню обізнаність лікарів щодо засобів корекції ФР ТТ у дітей.

Рекомендували:

1. Звернути увагу керівників закладів охорони здоров'я на необхідність підвищення кваліфікації лікарів-педіатрів і лікарів загальної практики-сімейної медицини з питань дитячої гастроентерології.
2. У практичній діяльності лікарям загальної практики – сімейної медицини, педіатрам, дитячим гастроентерологам і фахівцям суміжних спеціальностей слід керуватися міжнародними стандартами діагностики та лікування ФР ТТ (у тому числі сучасними рекомендаціями Римського консенсусу IV) з метою уніфікації міждисциплінарного підходу до цієї проблеми.
3. На думку експертів, діти з ФЗ ТТ за відсутності симптомів тривоги не потребують застосування інвазивних методів діагностики та інтенсивного лікування.
4. Поява на фармацевтичному ринку України високотехнологічних рослинних лікарських засобів для корекції ФР ТТ відкриває широкі перспективи для лікування дітей із ФЗ ТТ.
5. Досвід застосування препарату Гастритол «Др. Кляйн» при функціональній патології у дітей з роками нагромаджується; отримані дані підтверджують низьку частоту побічних ефектів і високу його ефективність.

Д. мед. н., професор ***Бекетова Галина Володимирівна***
Д. мед. н., професор ***Шадрін Олег Геннадійович***
Д. мед. н., професор ***Абатуров Олександр Євгенович***
Д. мед. н., професор ***Бєлоусова Ольга Юріївна***
Д. мед. н., професор ***Беш Леся Василівна***
Д. мед. н., професор ***Величко Валентина Іванівна***
Д. мед. н., професор ***Дудник Вероніка Михайлівна***

СУХИЙ КАШЕЛЬ

ТОС-МАЙ

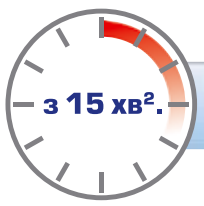
З 15 ХВИЛИНИ[1] СПРИЯЄ ПОЛЕГШЕННЮ НАПАДІВ СУХОГО КАШЛЮ.

ПЕРЕВОДИТЬ СУХИЙ КАШЕЛЬ У ПРОДУКТИВНИЙ.

✓ від 6 років

✓ Таблетки зі смаком анісу і ментолу[4]

✓ Не має аналогів в Україні[3]!



[1,2] Протикашльовий ефект розвивається через 15 30 хв. і триває 5—6 годин

Фармакотерапевтична група. Протикашльові засоби та експекторанти. Код АТХ R05F B.

Комбінований препарат, що має протикашльову, муколітичну, відхаркувальну, місцевоанестезуючу дію, завдяки чому зменшує кашель, болісні відчуття та відчуття першіння у горлі.

Показання. Симптоматичне лікування сухого подразнюючого кашлю при гострих респіраторних вірусних інфекціях та інфекційно запальних захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів.

При підготовці пацієнтів до проведення бронхоскопії.

Побічні реакції.

Нудота, блювання, біль у животі, діарея, загальна слабкість, сонливість, головний біль.

У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, в тому числі висипання, свербіж, гіперемія шкіри обличчя, ангіоневротичний набряк.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до декстрометорфану, амідних анестетиків та інших компонентів препарату. Дихальна недостатність, бронхіальна астма, емфізема легень.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тос-Май.

Реєстраційне посвічення МОЗ України № UA/2104/01/01 від 31.10.2014 р.

Виробник. Алкала Фарма, С.Л., Мадрид, Іспанія.

Заявник. Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна».

[3]За даними системи PharmXplorer, наданим ТОВ «Проксіма Ресерч» станом на 2 листопада 2017 р. виключно на території України

[4]У склад препарату входять есенція анісова та ментол

«ВОЛОГИЙ»[1] КАШЕЛЬ

Карбоцистеїн

ЛАНГЕС

Муколітичний засіб

НЕ ПРОСТО МУКОЛІТИК, А МУКОРЕГУЛЯТОР

✓ БЕЗ БАРВНИКІВ!

✓ від 2 РОКІВ!

✓ Форма випуску: ОРАЛЬНИЙ РОЗЧИН!

Фармакотерапевтична група. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТХ R05C B03.

Показання. Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад при гострому бронхіті; при загостреннях хронічних захворювань дихальної системи.

Побічні реакції.

Розлади травлення, нудота, блювання, біль у шлунку, діарея, запаморочення, слабкість, нездужання.

У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції: у поодиноких випадках — свербіж, кропив'янка, екзантема, ангіоневротичний набряк.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до карбоцистеїну чи до будь яких компонентів препарату, пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки у фазі загострення.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лангес.

Реєстраційне посвічення МОЗ України № UA/11561/01/01 від 24.06.2016 р.

Виробник 1. Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна».

Виробник 2. Алкала Фарма, С.Л., Мадрид, Іспанія.

Заявник. Спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна».

[1]Під «вологим кашлем» слід розуміти симптоми порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння

Інформація для фахівців галузі охорони здоров'я. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на http://www.drlz.com.ua/.

SPERCO

© 2017 СУІП ТОВ "СПЕРКО УКРАЇНА". Усі права захищені. м. Вінниця, вул. 600 річчя, 25, Україна, 21027

Дифференцированный подход к лечению кашля у детей

Несомненно, кашель относится к числу ключевых симптомов респираторной патологии у детей. Однако, учитывая значительное количество заболеваний, которые сопровождаются кашлем, различия в самом его характере, а также широкий ассортимент противокашлевых лекарственных средств, представленных в настоящее время на фармацевтическом рынке Украины, выбор схемы лечения каждого конкретного ребенка с кашлем по праву можно считать той классической клинической ситуацией, в которой в полной мере проявляется искусство врачевания. О том, как выбрать оптимальную тактику терапии у детей с кашлем, в рамках XII Конгресса педиатров Украины «Актуальные проблемы педиатрии» (10-12 октября 2017 года, г. Киев) подробно рассказала научный руководитель отделения детской пульмонологии и аллергологии Государственного учреждения (ГУ) «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», доктор медицинских наук Елена Александровна Речкина.

Е.А. Речкина

– Кашель – это именно та проблема, по поводу которой родители ежедневно обращаются к педиатрам, детским пульмонологам и аллергологам. На сегодняшний день известно множество причин, приводящих к развитию кашля, связанных как с заболеваниями органов дыхания, так и с другой патологией. С позиций физиологии кашлевой рефлекс – это сложный рефлекторный акт, возникающий как защитная реакция в случае скопления в воздухоносных путях слизи, мокроты, попадания инородного тела и позволяющий очистить от них дыхательные пути.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке Украины представлено около 250 различных препаратов, которые могут назначаться пациентам с кашлем. Однако следует помнить о том, что показания к применению препаратов, влияющих на кашель, определяются следующими основными факторами:

- фармакологическими свойствами препарата;
- видом, тяжестью и течением конкретной патологии;
- возрастом ребенка;
- сочетанностью поражения верхних и нижних дыхательных путей;
- характером и выраженностью кашля;
- качеством и количеством отделяемой мокроты;
- воздействием неблагоприятных факторов внешней среды (в частности, пассивного табакокурения);
- эффектом от ранее проводимой терапии;
- способностью пациента соблюдать режим назначенного лечения.

Одним из общепринятых в клинической практике является подход к классификации кашля по его характеру. Выделяют сухой (непродуктивный) кашель, не сопровождающийся отделением мокроты, и влажный (продуктивный) кашель (с отделением скудной вязкой мокроты, обильной вязкой мокроты либо большого количества жидкой мокроты). Поскольку механизмы возникновения сухого и влажного кашля принципиально отличаются, с целью их купирования следует использовать разные препараты.

Важно помнить, что кашель не всегда выполняет функцию очистки дыхательных путей, т.е. не всегда бывает собственно защитным рефлексом. При развитии заболеваний дыхательной системы и некоторых заболеваний лор-органов кашель становится их клиническим проявлением и симптомом, нарушающим общее состояние пациента, и, следовательно, его необходимо лечить.

Первым этапом фармацевтической опеки пациентов с кашлем является установление его причины и выявление угрожающих симптомов, вторым этапом – реализация дифференцированного подхода к ведению каждого пациента, т.е. правильный выбор той фармакологической группы, к которой должен принадлежать препарат. Общий алгоритм симптоматического лечения сухого кашля подразумевает назначение собственно противокашлевых препаратов, а влажного кашля – отхаркивающих препаратов либо муколитиков. Этот выбор основан именно на механизмах возникновения сухого и влажного кашля. Так, известно, что сухой кашель в большинстве случаев обусловлен раздражением рецепторов дыхательных путей и плевры (например, при воспалительном процессе), но также может быть связан с возбуждением кашлевого центра головного мозга либо с раздражением рецепторов, расположенных вне органов дыхания (в слуховом проходе, пищеводе и др.).

Сухой кашель у детей наблюдается при острых респираторных вирусных инфекциях (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция, корь и др.), коклюше и паракоклюше, респираторном хламидиозе и микоплазмозе, плеврите, при попадании в бронхи инородных тел, а также может носить поствирусный характер. Зачастую сухой кашель вызывает нарушение сна ребенка и сопровождается резким снижением качества жизни его самого и всей его семьи. К более редким осложнениям сухого кашля, связанным с резким повышением внутригрудного давления, относят формирование паховых и диафрагмальных грыж, нарушение церебрального кровотока, а также сознания и сердечного ритма, спонтанный пневмоторакс, кровоизлияния в конъюнктиву глаз и головной мозг.

Следует отметить, что в рутинной педиатрической практике ограничено применение противокашлевых препаратов центрального действия, а наркотические противокашлевые средства вообще не используются. Для купирования сухого кашля детям, как правило, назначают ненаркотические противокашлевые препараты периферического действия.

Одним из комбинированных ненаркотических противокашлевых средств центрального и периферического действия, которое относительно недавно появилось на фармацевтическом рынке Украины и привлекло к себе пристальное внимание педиатров и детских пульмонологов, является уникальный четырехкомпонентный препарат Тос-Май («Сперко Украина»). Это лекарственное средство обеспечивает устранение приступов сухого кашля уже через 15 мин после приема и способствует переходу в продуктивный. Препарат Тос-Май был разработан и изначально выведен на испанский фармацевтический рынок каталонской компанией. Свое название он получил от словосочетания на каталонском языке: *tos* – кашель и *mai* – больше не будет. Тос-Май имеет большой опыт пострегистрационного применения: он был впервые зарегистрирован в Испании в 1968 г. и успешно применяется до настоящего времени.

В состав препарата Тос-Май включены декстрометорфана гидробромид (2 мг), бензокаин (0,2 мг), гуайяколсульфонат калия (35 мг) и бензоат натрия (15 мг). Каждый из этих компонентов оказывает влияние на различные звенья патогенеза развития кашля. Декстрометорфан воздействует на периферическое звено кашлевого рефлекса путем подавления афферентных импульсов, поступающих со слизистой оболочки верхних дыхательных путей; при этом не угнетается моторика мерцательного эпителия, что позволяет сохранить активный дренаж бронхов. Декстрометорфан в составе препарата Тос-Май содержится в дозе 2 мг – при ее приеме кашлевой рефлекс не блокируется, а лишь повышается кашлевой порог. В случае появления мокроты в просвете бронхов через несколько дней приема препарата (т.е. при переходе кашля в продуктивный) появляется дополнительный раздражитель, благодаря которому срабатывает кашлевой рефлекс и происходит очищение бронхов от секрета. В отличие от наркотических препаратов центрального действия, декстрометорфан не угнетает дыхательный центр и функцию мерцательного эпителия бронхов, не вызывает лекарственной зависимости и побочных эффектов, присущих опиатам (С.В. Оковитый, Н.А. Анисимова, 2011). Согласно постановлению Кабинета Министров Украины от 06.05.2000 № 770 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров» (с изменениями, внесенными постановлением Кабинета Министров Украины от 26.10.2016 № 747) декстрометорфан не входит в перечень наркотических веществ. Высокая эффективность и хорошая переносимость декстрометорфана подтверждены в ряде зарубежных исследований, выполненных в течение последнего десятилетия (C.P. Taylor et al., 2006; M.N. Shadkam et al., 2010; S. Faruqi et al., 2014).

Вторым компонентом, который входит в состав препарата Тос-Май, является бензокаин – высокоактивное поверхностное местноанестезирующее средство. Он начинает действовать уже через несколько секунд при рассасывании таблетки, через 15 мин полностью устраняет боль в горле, которая может быть изначально как причиной возникновения сухого кашля, так и последствием его, и сохраняет действие на протяжении длительного времени. Бензокаин не оказывает резорбтивного эффекта, механизм его действия связан с уменьшением ионной проницаемости нервных окончаний.

Такие компоненты препарата Тос-Май, как гуайяколсульфонат калия и бензоат натрия, способствуют переходу сухого кашля во влажный. Гуайяколсульфонат калия обеспечивает уменьшение вязкости слизи и облегчение ее эвакуации, деполимеризацию мукополисахаридов, повышение активности ресничек мерцательного эпителия, уменьшение поверхностного натяжения и адгезивных свойств мокроты. Бензоат натрия также разжижает мокроту и облегчает ее эвакуацию, подавляет воспалительный процесс в дыхательных путях.

Благодаря синергическому действию этих 4 компонентов Тос-Май воздействует на отдельные патогенетические звенья кашля и устраняет сухой кашель, переводя его во влажный. Выраженное облегчение сухого раздражающего кашля отмечается через 15-30 мин после применения, действие препарата сохраняется на протяжении 5-6 ч. Тос-Май не вызывает зависимости, не обладает наркотическими свойствами и ввиду высокого профиля безопасности имеет статус безрецептурного препарата. Тос-Май выпускается в форме таблеток для рассасывания в полости рта, которые имеют приятный вкус. Препарат изготавливается из субстанции европейского производства и не имеет аналогов в Украине. В педиатрической практике Тос-Май разрешен к применению с 6-летнего возраста.

Что же касается пациентов с влажным кашлем, то в их лечении на первое место выходят препараты с муколитическими и мукорегулирующими свойствами. Влажный кашель сменяет сухой при гриппе, острых респираторных вирусных инфекциях и бронхитах, а также отмечается при пневмонии, муковисцидозе, бронхоэктатической болезни и др. В этих клинических ситуациях рекомендуется назначать препарат Лангес (карбоцистеин), который представляет собой муколитик и мукорегулятор с 2 точками приложения. Как муколитик карбоцистеин влияет на гелевую фазу слизи дыхательных путей: путем разрыва дисульфидных мостиков гликопротеинов он вызывает разжижение чрезмерно вязкого секрета бронхов и способствует его отделению. Как мукорегулятор карбоцистеин нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета, уменьшает количество выделяющих слизь гиперплазированных бокаловидных клеток, восстанавливает вязкость и эластичность секрета, что способствует улучшению мукоцилиарного клиренса и быстрому отхождению секрета. Благодаря реализации этих эффектов при всех видах влажного кашля Лангес эффективно разжижает мокроту и ускоряет ее выведение без увеличения объема – т.е. не вызывая синдрома «затопления» легких. Лангес имеет высокий профиль безопасности, не влияет на мышечные волокна бронхов и не провоцирует бронхоспазм. В составе препарата, который также изготавливается из субстанции европейского производства, содержится минимальное количество вспомогательных веществ, что снижает риск развития аллергических реакций. Лангес выпускается в форме раствора для перорального приема (флаконы по 60 и 200 мл) и может применяться у детей в возрасте от 2 лет. После вскрытия флакона Лангес можно использовать в течение 12 мес, что очень удобно и экономно в случае повторных эпизодов острых респираторных вирусных инфекций, сопровождающихся влажным кашлем.

Высокая эффективность препарата Лангес (в 95% случаев) у детей раннего возраста с сочетанными заболеваниями верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа была убедительно продемонстрирована в ходе клинических исследований, проведенных на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (О.Г. Шадрин, 2014). Об эффективности карбоцистеина у детей с острыми инфекциями верхних и нижних дыхательных путей свидетельствуют и данные Кокрановского обзора (M. Chalumeau, Y.C.M. Duijvestijn, 2013).

В настоящее время на базе отделения детской пульмонологии и аллергологии ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины» нами проводится исследование по оценке эффективности поэтапного дифференцированного лечения кашля у детей в возрасте 6-18 лет. Его алгоритм подразумевает назначение препарата Тос-Май в первые 3 дня заболевания, а затем в течение последующих 7 дней – препарата Лангес. Предварительные результаты демонстрируют общую эффективность поэтапной терапии: установлено, что на 10-й день лечение препаратами Тос-Май и Лангес оказалось эффективным в 93,3% случаев, что в 2 раза выше, чем при применении других муколитиков (51,7%). При этом хорошая переносимость исследуемых препаратов зарегистрирована у 96,7% пациентов.

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

Факторы, определяющие назначение антибиотиков детям и подросткам с инфекциями нижних дыхательных путей, которые сопровождаются фебрильной лихорадкой

Информация о тех ключевых факторах, которые определяют принятие педиатрами решения о назначении антибиотиков детям с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП), может способствовать более рациональному использованию антибиотикотерапии. Ученые из Швейцарии оценили, как разные клинические и лабораторные факторы влияют на назначение антибиотикотерапии детям и подросткам с ИНДП, течение которых характеризуется фебрильной лихорадкой. С этой целью они выполнили многовариантный логистический регрессионный анализ данных педиатрических пациентов (n=165; медиана возраста – 2,7 лет, диапазон: 0,1-16), включенных в контрольную группу стандартного лечения, в ходе проведения рандомизированного контролированного клинического исследования ProPAED. Его основной целью являлась оценка роли прокальцитонина как лабораторного маркера в принятии решения о начале антибиотикотерапии у детей с ИНДП. При этом 88 (55%) детям из контрольной группы в итоге были назначены антибиотики.

Как показали результаты проведенного анализа, у детей с наличием полного набора клинической и лабораторной документации (n=158) основными факторами, определившими решение врача о назначении антибиотиков, были:

- уровень С-реактивного белка (относительный риск (ОР) 5,8 для 10-кратного увеличения; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,2-14,9);
- лейкоцитоз периферической крови, выходящий за рамки возрастного референтного диапазона (ОР 3,9; 95% ДИ 1,4-11,4);
- температура тела (ОР 1,7 для повышения температуры тела на каждый 1 °С; 95% ДИ 1,02-2,68);
- плевритическая боль в грудной клетке (ОР 2,8; 95% ДИ 1,1-7,6).

Примечательно, что в данном анализе была выявлена значимая обратная взаимосвязь между наличием у пациентов таких симптомов, как диспноэ (ОР 0,3; 95% ДИ 0,1-0,7) и визинг (ОР 0,3; 95% ДИ 0,13-0,95), и назначением им антибиотикотерапии.

Таким образом, лабораторные маркеры оказались весомыми аргументами в пользу принятия положительного решения о назначении антибиотиков детям с ИНДП и фебрильной лихорадкой, несмотря на то что они не являются достаточно информативными предикторами необходимости антибиотикотерапии. Авторы исследования пришли к выводу о том, что для оптимизации практики назначения антибиотиков детям с ИНДП необходима разработка современных рекомендаций, которые включали бы надежный алгоритм принятия такого решения с учетом лабораторных и клинических факторов, оценка которых проведена в данном исследовании.

V. Gotta et al. PLoS One. 2017 Sep 28; 12(9): e0185197

Колонизация носоглотки *Streptococcus pneumoniae* ассоциирована с большей тяжестью течения респираторно-синцитиальной инфекции у детей раннего возраста

В настоящее время установлено, что респираторно-синцитиальный вирус (RSV) является наиболее значимой причиной острых респираторных инфекций (ОРИ) в раннем детском возрасте. Известно также, что у детей раннего возраста RSV и другие респираторные вирусы стимулируют существенный избыточный рост потенциально патогенных бактерий в верхних дыхательных путях. Вместе с тем клиническая значимость данных взаимодействий между вирусами и бактериями до сих пор окончательно не выяснена. Ученые из Австралии недавно завершили интересное клиническое исследование, в ходе которого изучили влияние сосуществования вирусов и бактерий на слизистой оболочке верхних дыхательных путей на тяжесть течения ОРИ у детей.

С этой целью исследователи методом полимеразной цепной реакции провели количественное определение 17 респираторных вирусов и 3 основных бактериальных респираторных патогенов (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae и Moraxella catarrhalis*) в назофарингеальных аспиратах детей в возрасте до 2 лет. Затем были оценены ассоциативные связи между идентификацией данных патогенов и клиническими критериями оценки степени тяжести заболевания.

Как и предполагалось, RSV оказался наиболее распространенным респираторным вирусом у обследованных детей с ОРИ – он был выявлен в 29 (50%) из 58 взятых образцов назофарингеального секрета. При этом *S. pneumoniae* достоверно чаще обнаруживался при ОРИ, вызванных RSV, чем при заболеваниях, возбудителями которых выступали другие респираторные вирусы (скорректированная величина эффекта: 1,8; Р 0,03). Сочетанное выявление обоих этих патогенов было ассоциировано с более высокими показателями балльной оценки степени тяжести клинического течения ОРИ (скорректированная величина эффекта 1,2; Р 0,03). Как заключают авторы исследования, полученные ими данные свидетельствуют о том, что колонизация носоглотки *S. pneumoniae* играет патогенетическую роль при респираторно-синцитиальной инфекции у детей раннего возраста.

J.C. Brealey et al. Respirology. 2017 Sep 15 [Epub ahead of print]

Влияние времени появления и характера течения депрессии у матери на речевые возможности детей

Группа ученых из Канады, Франции, Ирландии и Российской Федерации провела масштабное популяционное когортное исследование, в котором изучила наличие ассоциативных связей между временем появления, постоянным наличием симптомов материнской депрессии (СМД) и долгосрочными исходами речевого развития детей. В него было включено 1073 пары мать–ребенок, проживающих в Канаде. Наличие симптомов депрессии у матерей оценивалось с помощью Шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (CES-D) на момент достижения их детьми возраста 5 мес, 1,5, 3,5 года и 5 лет. Речевые возможности детей оценивались по достижению ими возраста 5, 6 и 10 лет с использованием пересмотренного словарного теста в картинках Пибоди (Peabody Picture Vocabulary Test-Revised, PPVT-R). Для оценки ассоциации между сроками появления СМД (рано – 5 мес и/или 1,5 года в сравнении с поздно – 3,5 и/или 5 лет), их хроническим характером (5 мес, 1,5, 3,5 года и 5 лет) и средней балльной оценкой по тесту PPVT-R у детей в данном исследовании использовались модели множественной линейной регрессии.

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что дети матерей с хронической депрессией имели более низкую балльную оценку результатов теста PPVT-R, чем дети матерей без депрессии (среднее различие – 9,04; 95% ДИ 2,28-15,80), матерей с ранней депрессией (10,08; 95% ДИ 3,33-16,86) и поздней депрессией (8,69; 95% ДИ 1,85-15,53). Не было выявлено значимых различий между балльной оценкой результатов теста PPVT-R у детей, у матерей которых отмечалась ранняя и поздняя манифестация симптомов депрессии. В данном исследовании также изучалось влияние на развитие речи у детей таких факторов, как взаимоотношения с матерью, социально-экономический статус семьи, язык проведения теста PPVT-R, очередность рождения ребенка в семье, уровень IQ и образования матери, родной язык матери, возраст матери на момент родоразрешения и методы воспитания. Как выяснилось, основными предикторами речевых возможностей ребенка оказались уровень IQ и родной язык матери, а также наличие у нее симптомов депрессии. Воздействие на ребенка наличия у матери симптомов хронической депрессии в период раннего детства ассоциируется с более низким уровнем речевого функционирования в среднем детском возрасте.

M.N. Ahun et al. J Pediatr. 2017 Sep 6 [Epub ahead of print]

Кесарево сечение, выполненное без медицинских показаний, и риск развития бронхиальной астмы у детей

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что кесарево сечение (КС) может повышать риск развития бронхиальной астмы (БА) у детей, однако ни в одном из них до настоящего времени не было установлено, как влияют на этот эффект такие потенциально затрудняющие интерпретацию результатов факторы, как фоновые медицинские показания к оперативному родоразрешению. В ходе клинического исследования типа «случай-контроль» исследователи из Китая оценили ассоциацию между КС как таковым (т.е. при отсутствии каких-либо медицинских показаний к его выполнению) и риском развития БА у детей. Авторы проанализировали данные 573 детей, у которых развилась БА, и данные 812 детей контрольной группы без этого заболевания. С целью контроля потенциальных искажающих факторов при выполнении статистического анализа результатов были использованы безотносительные модели логистической регрессии.

Установлено, что выполнение КС без медицинских показаний было достоверно ассоциировано с повышенным риском развития БА у детей (скорректированный ОР 1,58; 95% ДИ 1,17-2,13). Однако этот риск снижался в том случае, если матери практиковали исключительно грудное вскармливание младенцев в течение первых 6 мес жизни (скорректированный ОР 1,39; 95% ДИ 0,92-2,10). Напротив, риск развития БА был более выраженным у детей, находившихся на смешанном либо искусственном вскармливании (скорректированный ОР 1,91; 95% ДИ 1,22-2,99).

S. Chu et al. PLoS One. 2017 Sep 18;12(9): e0184920

Респираторные инфекции и риск целиакии

Растущая заболеваемость целиакией свидетельствует о том, что распространенные инфекции, предшествующие дебюту аутоиммунного процесса, могут быть важным фактором в «переключении» иммунного ответа. Цель клинического исследования, недавно завершенного учеными из Италии, заключалась в изучении взаимосвязи между ранними клиническими событиями и развитием целиакии у детей с генетической предрасположенностью к данному заболеванию. В него было включено 373 новорожденных ребенка из семей, в которых как минимум один родственник имел подтвержденный диагноз целиакии. За младенцами, у которых при генетическом обследовании был выявлен человеческий лейкоцитарный антиген (HLA-антиген) DQ2 или DQ8, осуществлялось последующее длительное клинико-лабораторное наблюдение.

Анализ полученных результатов показал, что кумулятивная частота возникновения целиакии у данной когорты детей составила 6% на момент достижения ими возраста 3 лет и 13,5% – 5 лет; еще у 134 детей (14%) целиакия развилась до исполнения 6 лет. Анализ неблагоприятных событий, предшествовавших дебюту заболевания, продемонстрировал более высокую частоту инфекций респираторного тракта в течение первых 24 мес жизни у пациентов с впоследствии диагностированной целиакией. По результатам ступенчатого дискриминантного анализа, который включал половую принадлежность и тип HLA-антигена, было установлено, что лишь респираторные инфекции, перенесенные ребенком в первые 2 года жизни, имели весомое влияние на различия по частоте развития целиакии между детьми исследуемой и контрольной групп.

R. Auricchio et al. Pediatrics. 2017 Oct; 140(4). Epub 2017 Sep 6

Влияние заражения геогельминтами в раннем возрасте на развитие визинга у детей

Ранее было показано, что заражение материнского организма геогельминтами в период гестации либо глистная инвазия в период раннего детства могут снижать риск развития заболеваний, сопровождающихся эпизодами свистящего дыхания (так называемого визинга), БА и атопии у детей, проживающих в тропических регионах. Группа ученых из Великобритании, Эквадора и Бразилии осуществляла динамическое наблюдение за когортой из 2404 новорожденных из сельской местности Эквадора до достижения ими 5-летнего возраста. Данные об эпизодах визинга были собраны с помощью специально разработанного опросника, а атопия была подтверждена результатами прик-тестов с 9 аллергенами. Наличие яиц геогельминтов в фекалиях матерей и детей определялось методом микроскопии.

По достижению возраста 5 лет полное обследование было завершено у 2090 (86,9%) детей, включенных в исследование. Глистная инвазия была выявлена у 45,5% матерей и 34,1% детей (на момент обследования – в возрасте 3 лет). О визинге и БА сообщалось у 12,6 и 5,7% детей соответственно. У 14% детей при проведении прик-тестов в возрасте 5 лет была выявлена повышенная аллергическая реактивность кожи.

Наличие геогельминтоза у матери было ассоциировано с повышенным риском визинга (скорректированный ОР 1,41; 95% ДИ 1,06-1,88), тогда как глистная инвазия у ребенка в течение первых 3 лет жизни – напротив, со сниженным риском визинга (скорректированный ОР 0,70; 95% ДИ 0,52-0,96) и БА (скорректированный ОР 0,60; 95% ДИ 0,38-0,94). При этом наличие либо отсутствие геогельминтозов у детей не оказывало какого-либо влияния на частоту выявления кожной реактивности по данным прик-тестов. Выраженность эффектов, которые геогельминтозы оказывали на риск развития визинга и БА, была тем больше, чем позднее произошло заражение. Авторы исследования пришли к выводу, что в то время как заражение геогельминтами материнского организма может повышать частоту развития визинга у будущих детей, у детей первых 3 лет жизни, напротив, отмечается протективный эффект глистных инвазий в отношении риска развития визинга и БА, опосредованный неаллергическими механизмами.

P.G. Cooper et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Sep 28 [Epub ahead of print]

Подготовила ***Елена Терещенко***

Л.В. Квашніна, д. мед. н., професор, керівник 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

Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули

Л.В. Квашніна

Нельзя не отметить, что одним из наиболее распространенных видов витаминной недостаточности у детей и беременных женщин в настоящее время является D-гиповитаминоз, который возникает из-за недостаточного поступления этого витамина с пищевыми продуктами или нарушения его эндогенного синтеза и обмена. Наиболее склонны к гиповитаминозу дети, родившиеся от матерей с экстрагенитальной и акушерской патологией, недоношенные младенцы, дети в период интенсивного роста и развития: первые два года жизни, периоды первого и второго вытяжения.

Е.М. Лукьянова (2005)

Відомо, що недостатня забезпеченість організму вітаміном D, навіть незначна, може бути причиною розвитку багатьох захворювань. Тому своєчасне визначення ступеня забезпеченості організму вітаміном D і корекція його дефіциту має велике значення для підтримки здоров'я людини та клінічної практики. На сьогодні ідентифіковано низку метаболітів вітаміну D, які мають гормоноподібну дію та беруть участь практично в усіх видах обміну речовин людини. Саме тому D-вітамінна недостатність та вітамін D-дефіцитні стани впливають на функціонування всіх органів і систем організму, «вирішуючи» питання здоров'я чи патології.

Доведено, що формуванню вітамін D-дефіцитного стану сприяють періоди активного росту дитини, коли має місце прискорення метаболізму вітаміну D зі швидким вичерпанням його запасів в організмі. Клінічні ознаки дефіциту вітаміну D залежать від віку дитини: у дітей раннього віку він проявляється рахітом, а у старших дітей – остеопенією, остеопорозом і функціональними розладами життєво важливих органів і систем.

Вивчення ролі вітаміну D в організмі людини тісно пов'язане з розвитком знань про рахіт. Уже в XV ст. рахіт був одним із поширених захворювань у Європі. Деякий час рахіт називали «англійською хворобою», оскільки в Англії відзначалася висока частота поширення його тяжких форм. Класичний опис рахіту подав у 1650 р. англійський анатом і хірург Гліссон (Glisson) у трактаті «De rachitide sive morbo puerili, qui vulgo the rickets dicitur». Однак історія пошуку причин рахіту і методів його лікування тривала практично 270 років від перших описів клінічної картини захворювання. У 1822 р. Sniadecki зробив припущення про те, що сонячне світло відіграє роль у запобіганні розвитку рахіту, на підставі свого спостереження. Він відзначив, що діти, народжені у м. Варшава, частіше хворіють на рахіт, ніж немовлята, народжені у сільській місцевості [3]. Але тільки у 1919 р. Huldschinsky вперше показав, що захворювання у дітей усувається під впливом променів «штучного гірського сонця» (кварцової лампи). Водночас антирахітичну дію риб'ячого жиру пов'язували з наявністю у ньому вітаміну A. І тільки у 1922 р. McCollum вказав на наявність у риб'ячому жирі іншого вітаміну. Пропускаючи струмінь кисню через жир тріски й інактивуючи вітамін A, він виявив, що антирахітична дія жиру зберігалася. Згодом із жиру тріски був виділений вітамін, який володів антирахітичною дією й отримав назву вітаміну D [4, 5].

Сьогодні вітаміном D називають дві речовини – D_2 і D_3 – ергокальциферол і холекальциферол. Холекальциферол (вітамін D_3) надходить в організм людини з їжею та синтезується під дією ультрафіолетових променів у шкірі. Під час перебування на сонці 7-дигідрохолестерин у шкірі перетворюється у провітамін D, а потім – у вітамін D_3. Ергокальциферол (вітамін D_2) надходить в організм тільки з їжею, він виробляється рослинами і грибами, міститься у дріжджах і хлібі. Кількість холекальциферолу, яка синтезується під впливом ультрафіолетових променів, залежить від багатьох чинників: довжини світлової хвилі, віку (з віком знижується здатність шкіри синтезувати вітамін D), пігментації (чим менше пігментована шкіра, тим більша кількість вітаміну D синтезується).

Активне вивчення протягом останніх 20 років метаболізму вітаміну D показало, що крім добре відомої ключової ролі вітаміну D у мінеральному обміні, його активні метаболіти чинять значний вплив на всі види обміну речовин. Це пов'язано з двома механізмами дії вітаміну D_3 на фізіологічні процеси: негеномним і на рівні генома [9, 12]. На рівні генома метаболіти вітаміну D_3 проявляють фізіологічний ефект подібно до дії стероїдних гормонів.

Дигідроксиметаболіти, потрапляючи в клітину-мішень, зв'язуються зі своїми специфічними рецепторними білками. Встановлено, що у вільному стані рецептор міститься у цитоплазмі, де відбувається його зв'язування з гормоном. Утворений гормоно-рецепторний комплекс переноситься до ядра клітини і вступає у взаємодію з певними ділянками молекули ДНК. Результатом такої взаємодії є біосинтез нових молекул мРНК і трансляція відповідних білків, що беруть участь у гормональній відповіді.

Другий механізм дії вітаміну D_3 проявляється через мембрану. Встановлено, що гормонально-активні форми вітаміну D_3 регулюють активність ферментів *in vitro* на ізольованих мембранних везикулах при відсутності гормонального рецептора, генної транскрипції та синтезу нових білків; це вказує на їх вплив безпосередньо на плинність мембран і їх функцію, тобто мембранотропний ефект [9, 12].

При потраплянні в організм вітамін D всмоктується в проксимальному відділі тонкого кишечника: ступінь всмоктування безпосередньо залежить від кількості жовчі, при цьому біодоступність становить близько 60-90%. Транспортування вітаміну D обумовлене вітамін D-зв'язуючим білком (VDBP).

Незалежно від шляху надходження – з їжею або унаслідок ендогенного синтезу під дією ультрафіолетових променів – вітамін D стає біологічно активним після того, як пройде два етапи ферментативних перетворень у вигляді гідроксилювання. У купферових клітинах печінки, під впливом мембранного ферменту сімейства цитохрому P450 25-гідроксилази (CYP3A4), холекальциферол перетворюється у перший активний метаболіт – 25-гідроксихолекальциферол ($25(OH)D_3$), або кальцидіол. У реалізації цієї реакції також задіяні цитохроми CYP2C9 і CYP2D6 [4, 5].

$25(OH)D_3$ є основною формою вітаміну D, що циркулює у крові. Утворення $25(OH)D_3$ у печінці регулюється за механізмом зворотного зв'язку і підтримується на відносно сталому рівні. Саме тому **рівень цього метаболіту в крові може служити критерієм забезпеченості організму вітаміном D_3 [4].**

Другий етап метаболізму відбувається у нирках за допомогою ферменту 1a-гідроксилази (CYP27B1), що перетворює $25(OH)D_3$ у біологічно активний гормон кальцитріол – 1,25-дигідроксихолекальциферол ($1,25(OH)2D_3$). Саме $1,25(OH)2D_3$ разом з паратгормоном і кальцитоніном забезпечує фосфатно-кальцієвий гомеостаз, процеси мінералізації та зростання кісток, регулюючи відкладення кальцію в кістковій тканині та дентині.

Добре доведена реалізація численних ефектів вітаміну D на рівні **імунної відповіді** [7]. Рецептори вітаміну D (VDR), як мембранні, так і нуклеарні, виявлено майже у всіх типах клітин імунної системи – нейтрофілах, моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах, T- (CD4 і CD8) і B-лімфоцитах, а також епітеліальних клітинах [3-6].

Висока концентрація рецепторів вітаміну D відзначається у популяціях T-лімфоцитів і макрофагів, особливо у незрілих імунних клітинах тимуса і зрілих CD8 T-лімфоцитах. Вітамін D стимулює вироблення трансформуючого фактора росту (TGF-β) та інтерлейкіну-4 (IL-4), що в свою чергу пригнічує запальну активність T-клітин [4]. Все більше фахівців визнають, що крім впливу вітаміну D на відповідь Th1 і Th2 цей вітамін сприяє індукції регуляторних T-клітин [8].

Доведено, що вітамін D чинить виражений вплив на проліферацію, диференціювання і функціональну активність опасистих клітин, тим самим беручи участь в алергічних реакціях [1, 2]. Відповідно до сучасних даних, $1,25(OH)2D_3$ можна розглядати як імуномодулятор, орієнтований на різні клітини імунної системи [8].

Крім безпосередньо імуномодулюючого впливу, вітамін D бере участь у виробленні дефензинів і кателіцидину – антимікробних пептидів, які забезпечують природний захист від патогенів. Проведені дослідження довели ефективну дію кателіцидину проти внутрішньоклітинних мікобактерій туберкульозу. Це пояснює ті історичні факти, що до появи антибіотиків туберкульоз шкіри успішно лікували за допомогою ультрафіолетового опромінення, а у 20-ті роки минулого століття при туберкульозі легенів рекомендували регулярне перебування на сонці.

Таблиця 1. **Розподіл на групи згідно з забезпеченістю організму вітаміном D залежно від концентрації $25(OH)D_3$ у крові здорових дітей м. Києва віком від 0 до 18 років (класифікація за A.C.Gomez, 2003, F.Michae, 2007; ODS/NIH conf., 2007)**

Вік, роки	Частка дітей за концентрацією $25(OH)D_3$ у сироватці крові, %				
	Вітамін D-дефіцит (<15,0 нг/мл)	D-вітамінна недостатність (від 15,0 до <30,0 нг/мл)	Доклінічний латентний D-гіповітаміноз (від 30,0 до <40,0 нг/мл)	Бажана забезпеченість (від 40,0 до 100,0 нг/мл)	D-гіпервітаміноз (>150,0 нг/мл)
0-1	29,4	30,6	23,9	16,1	–
1	–	28,57	57,14	14,28	–
2	–	42,85	28,57	28,57	–
3	30,39	37,33	32,28	–	–
4	32,78	25,10	45,12	–	–
5	35,45	30,56	33,99	–	–
6	14,27	42,85	28,57	14,29	–
7	14,23	38,57	47,19	–	–
8	12,50	62,50	25,00	–	–
9	28,67	34,44	25,68	11,21	–
10	22,28	43,76	33,96	–	–
11	27,30	34,67	38,03	–	–
12	22,50	30,60	34,40	12,50	–
13	28,00	35,79	26,11	10,10	–
14	26,15	30,65	31,75	11,45	–
15	28,46	31,45	30,75	9,34	–
16	24,18	26,27	32,96	16,59	–
17	25,56	34,12	24,76	15,56	–
18	26,79	32,67	25,57	13,98	–

Продовження на стор. 30.

Л.В. Квашніна, д. мед. н., професор, керівник 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

Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули

Продовження. Початок на стор. 29.

Ефекти вітаміну D на рівні імунних клітин кишечника можуть реалізовуватися за участю бактерій кишкової мікробіоти. **Передбачається, що модуляція кишкової мікробіоти шляхом використання пробіотиків може змінювати реакцію імунних клітин під стимулюючим впливом вітаміну D** за рахунок підвищення експресії його рецепторів і таким чином пригнічувати запальні реакції тканин [5].

Дослідження останніх років, присвячені впливу вітаміну D на імунну відповідь, показали, що **забезпеченість вітаміном D критично важлива для формування адекватної імунної відповіді у всі періоди дитинства, особливо в критичні періоди розвитку.** Нині існує гіпотеза про те, що скорочення протягом останніх 40 років часу перебування людей на сонці (а також використання сонцезахисних кремів) призводить до більшості хвороб, при цьому проблема має світові масштаби. В епідеміологічних дослідженнях показано зв'язок недостатності вітаміну D з імунними порушеннями: підвищеною схильністю до інфекцій, у тому числі хронічних, а також до розвитку аутоімунних захворювань [9]. **Нормальний рівень вітаміну D, навпаки, формує адекватну імунну відповідь, забезпечуючи нормальне співвідношення про- та протизапальних цитокінів.** Показано, що $1,25(OH)2D_3$ може запобігати або значно сповільнювати розвиток експериментального аутоімунного енцефаломієліту, ревматоїдного артриту, системного червоного вовчаку, цукрового діабету 1 типу і запальних захворювань кишечника [8].

Вітамін D_3 впливає на ядра клітин-мішеней і стимулює транскрипцію ДНК та РНК, що супроводжується посиленням синтезу специфічних протеїнів. Дефіцит вітаміну D у плода, пов'язаний з його недостатністю у вагітної, значно підвищує ризик розвитку не тільки вроджених аномалій (вроджена катаракта, вроджені аномалії будови головного мозку), а й ризиком розвитку цілої низки інших захворювань у майбутньому (аутоімунні, алергічні захворювання, цукровий діабет, ожиріння, онкологічна патологія – рак молочної залози, товстої кишки; хвороби серцево-судинної системи, запальні захворювання кишечника) [5]. Це може бути пов'язане з тим, що **вітамін D індукує понад 3 тис. генів, багато з яких дуже важливі для розвитку плода.** Отже, ця унікальна речовина надзвичайно важлива для плодового «програмування», при якому чинники середовища визначають розвиток дитини і ризик подальшого виникнення захворювань у дитинстві та дорослому віці. Можливо, тут мають значення епігенетичні механізми, які призводять до зміни структури та функції різних органів і систем організму [24].

Встановлено, що рівень $25(OH)D_3$ у вагітної практично не змінюється, натомість рівень його активного метаболіту $1,25(OH)2D_3$ зростає удвічі вже в першому триместрі. Разом із пролактином і плацентарним лактогеном $1,25(OH)2D_3$ відповідає за посилену абсорбцію кальцію у травному каналі та збільшення його реабсорбції нирками з перших тижнів вагітності [21-23].

25(OH)D проходить через плаценту, а його рівень у пуповинній крові дорівнює рівню цього метаболіту вітаміну D у матері або є трохи нижчим. Натомість активний метаболіт вітаміну D $1,25(OH)2D_3$ практично не проникає через плаценту й утворюється самою плацентою, а пізніше – й печінкою плода з материнського $25(OH)D_3$. Отже, якщо у матері наявна недостатність вітаміну D, то у дитини виникає виражений гіповітаміноз.

Таблиця 2. **Рекомендації (для країн Східної Європи) щодо додаткового прийому вітаміну D жінкам, які планують вагітність, вагітним і які годують груддю (2013) [25]**

Група	Добова доза вітаміну D	Застереження
Пацієнтки, які планують вагітність	800-1000 МО	
Вагітні та жінки, що годують груддю	1500-2000 МО	Приймати рекомендовану дозу відразу після підтвердження вагітності. Моніторинг концентрації вітаміну D і коригування дози (цільовий рівень $25(OH)D_3$ – 30-50 нг/мл або 75-125 нмоль/л)

Таблиця 3. **Профілактичні дози вітаміну D_3 для постнатальної профілактики рахіту**

Категорія	Призначення	Доза	Рекомендації
Доношені здорові діти	На 2-му місяці життя	1000 МО	Щоденно за винятком 3 літніх місяців. Далі – до 3-річного віку по 2-3 курси на рік з інтервалами між ними 3 міс
	На 2, 6, 10-му місяцях життя	2000 МО	
Доношені діти з груп ризику розвитку рахіту: які народились у жінок з акушерською та хронічною екстрагенітальною патологією; із синдромом мальабсорбації, вродженою патологією гепатобіліарної системи, з двійні та від повторних пологів з малими проміжками часу між ними, а також діти на ранньому штучному вигодовуванні	На 2-3-му тижнях життя або на 2-3-му тижнях життя і на 6, 10-му місяцях життя	Залежно від стану дитини та умов життя 1000 МО або 1000-2000 МО 2000 МО	Щоденно до досягнення 3-річного віку за винятком літніх місяців
			Щоденно протягом 30 днів. Далі до 3-річного віку по 2-3 курси на рік з інтервалами між ними не менш ніж 3 міс

Таблиця 4. **Профілактичне та лікувальне призначення вітаміну D_3 дітям і вагітним**

Групи	Термін початку специфічної профілактики	Добова доза	Тривалість прийому
Здорові вагітні	З 28-32-го тижня вагітності	500-1000 МО	Щоденно протягом 6-8 тижнів
Вагітні з груп ризику (гестози, цукровий діабет, ревматизм, гіпертонічна хвороба, хронічні хвороби печінки, нирок, клінічні ознаки гіпокальціємії та порушень мінералізації кісткової тканини)	З 28-32-го тижня вагітності	1000-2000 МО	Щоденно протягом 8 тижнів
Діти з рекурентними захворюваннями		2000-4000 МО (залежно від вираженості дефіциту вітаміну D_3)	Щоденно протягом 30 днів. Далі 2-3 курси на рік по 2000 МО протягом 30 днів
Діти, які тривалий час отримують: фенобарбітал, седуксен, дифенін або кортикостероїди, гепарин		4000 МО	Щоденно протягом 30-45 днів. Далі по 2-3 курси на рік з інтервалами між ними не менше ніж 3 міс
Доношені діти з груп ризику розвитку рахіту, які народились з клінічними симптомами рахіту та недостатньою мінералізацією кісткової тканини	З 10-го дня життя	2000 МО	Щоденно протягом 30-45 днів. Далі по 3 курси на рік (30 днів кожний) з інтервалами між ними не менше ніж 3 міс
Недоношені діти I ступеня	З 10-14-го дня життя	500-1000 МО	Щоденно протягом першого півріччя життя. Далі по 2000 МО на добу протягом 1 міс 2-3 рази на рік з інтервалами між курсами 3-4 міс
Недоношені діти II та III ступеня	З 10-20-го дня життя (після установлення ентерального харчування)	1000-2000 МО	Див. попередній пункт

Функції вітаміну D у період вагітності дуже різноманітні і не обмежуються підтримкою стабільності кісткової системи матері та плода. Важливість цієї речовини для обміну кальцію загалом підтверджує той факт, що її значний дефіцит у матері під час вагітності призводить до вродженого рахіту, а в критичних випадках – до глибокої гіпокальціємії та неонатальних судом у новонародженого. Однак дія цього вітаміну поширюється і на інші системи, що було зазначено вище.

Недостатність вітаміну D у популяції є звичайним явищем, тому не дивно, що вона характерна і для вагітних. Виділяють такі групи ризику гіповітамінозу D:

- пацієнтки з надлишковою масою тіла;
- жінки, що уникають перебування на сонці, застосовують креми з ультрафіолетовими фільтрами або носять одяг, який закриває більшість поверхні тіла;
- пацієнтки, госпіталізовані на тривалий час у період вагітності;
- особи, які додатково не приймають вітамін D або приймають його у недостатніх дозах.

Недавні дослідження вказують на зв'язок дефіциту вітаміну D у матері та ускладнень вагітності: прееклампсії, гестаційного діабету, необхідності кесаревого розтину, передчасних пологів, бактеріального вагінозу, малої для гестаційного віку дитини маси тіла, малої маси тіла дитини при народженні.

За даними багатьох дослідників, вітамін D опосередковано впливає на нормалізацію артеріального тиску. Нормотонічний ефект вітаміну D забезпечується за рахунок деяких молекулярних механізмів (зменшення секреції реніну, нефропротекції, протизапальної дії), нормалізації ліпідного обміну й ендотеліальної дисфункції [9, 10, 18-20].

Сьогодні очевидно, що рекомендована до останнього часу профілактична доза вітаміну 400-500 МО на добу достатня для підтримки оптимального рівня метаболізму Ca і P при нормальному початковому рівні $25(OH)D_3$ (>30 нг/мл), але недостатня для реалізації інших функцій холекальциферолу і його активних метаболітів: чого достатньо для кісток, недостатньо для всього тіла (Enough for the bones, not for the body) [11].

! Враховуючи, що більш ніж 80% дитячого населення України має рівень $25(OH)D_3$ нижчий за 30 нг/мл, V Конгрес педіатрів України ухвалив: профілактична доза вітаміну D для дітей має становити 1000 МО [17].

Ступінь забезпеченості вітаміном D організму людини сьогодні визначають за вмістом $25(OH)D_3$ у сироватці крові. **Вважається, що оптимальною концентрацією $25(OH)D_3$ у сироватці крові є 40-60 нг/мл, це відмічається при прийомі добової дози вітаміну 1000-2000 МО** (B. Dawson-Hughes, 2004). При введенні таких доз вітаміну D_3 протягом 30-45 діб (залежно від початкового вмісту $25(OH)D_3$ у сироватці крові) його фізіологічний рівень підтримується в організмі протягом 2-3 міс після закінчення прийому. Цей факт обґрунтовує доцільність використання курсового методу 2-3 рази на рік з профілактичною або (за необхідності) лікувальною метою.

На підставі власних досліджень, які проводяться в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», встановлено особливості забезпечення організму вітаміном D і рівень $25(OH)D_3$ у сироватці крові у здорових дітей різних вікових груп (табл. 1).

З таблиці 1 видно, що знижена забезпеченість вітаміном D (D-гіповітаміноз, **D-вітамінна недостатність і вітамін D-дефіцит) переважає в усій дитячій популяції і становить 72-90%** залежно від віку, тоді як бажана забезпеченість вітаміном D спостерігається лише у 9-28% дітей залежно від віку (однак слід зазначити, що в деяких вікових групах цей показник не визначався).

В останні роки широко обговорюється питання щодо фізіологічної дози вітаміну D_3. Служба продовольства та харчування (Food and Nutrition Service) США вважає, що безпечною добовою дозою для дітей першого року життя є 1000 МО вітаміну D_3, а для дітей старшого віку, вагітних, матерів, що годують груддю, – 2000 МО. У 2013 р. надруковані рекомендації щодо доз вітаміну D для вагітних і жінок, що годують груддю, які проживають у країнах Східної Європи (табл. 2) [25]. На V Конгресі педіатрів України, відповідно до досліджень і думок провідних вітамінологів світу, профілактичною дозою вітаміну D_3 для дітей перших трьох років життя визначена доза 1000-2000 МО на добу з урахуванням клінічного перебігу вагітності у матері та здоров'я дитини (табл. 3, 4). Добове вживання вітаміну D_3 у такій дозі забезпечує фізіологічний рівень його активних метаболітів у крові дітей, є ефективним для запобігання рахіту у здорових малюків.

Однак важливо відзначити, що необхідною умовою успішного здійснення вітаміном D його винятково важливих функцій є повноцінне забезпечення організму людини всіма іншими вітамінами, необхідними для утворення гормонально активної форми вітаміну D [12]. Саме тому корекція забезпеченості вітаміном D має бути комплексною і супроводжуватися призначенням всіх інших вітамінів [12].

На жаль, не тільки проживання в країнах з недостатньою інсоляцією, а й сам «західний» урбаністичний спосіб

життя призводить до недостатньої забезпеченості населення вітаміном D. Так, результати досліджень забезпеченості вітаміном D показали, що поширеність дефіциту вітаміну D в розвинених країнах становить у середньому близько 10%, недостатньої забезпеченості – 50% [13, 14].

Визнаним критерієм оцінювання екзогенної забезпеченості вітаміном D є дослідження рівня 25(OH)D_3 у крові. Вивчення більшості взаємозв'язків між споживанням вітаміну D, станом здоров'я і різними захворюваннями дало змогу зробити висновок, що бажаний (або достатній) рівень циркулюючого вітаміну D (який визначається як 25(OH) D_3) становить як мінімум 30-40 нг/мл (75-100 нмоль/л). Рівні 25(OH)D у діапазоні 20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л) розглядаються як відносна недостатність. Отже, **для оптимального функціонування імунної системи та підтримки загального здоров'я потрібна концентрація 25(OH)D більше 40 нг/мл** (100 нмоль/л). Середній рівень 25(OH)D_3 в крові вище за 100 нг/мл відповідає надлишковій забезпеченості, а вище за 150 нг/мл вважається токсичним [15].

Дефіцит вітаміну D документально підтверджений у багатьох популяціях у всьому світі, включаючи дітей. **Особливо високий ризик дефіциту вітаміну D спостерігається у новонароджених, дітей молодшого віку, вагітних і матерів-годувальниць.** Так, у дослідженні, проведеному університетом Мічигану, показано, що 50% матерів і 65% новонароджених у пологовому відділенні міської лікарні мали дефіцит вітаміну D. Його рівень у крові становив менше 12 нг/мл (або <30 нмоль/л), незважаючи навіть на те, що більшість матерів під час планування вагітності приймали полівітамінні комплекси [13]. Рівень вітаміну D у пуповинній крові корелював з таким у крові матері [13].

! Водночас показано, що низький рівень 25(OH)D_3 у пуповинній крові має сильну зворотну кореляцію з кількістю епізодів гострих респіраторних вірусних інфекцій у перші 3 міс життя дитини, а також із захворюваністю респіраторно-синцитіальною інфекцією у перший рік життя [16].

Проведене у 2013-2014 рр. багатоцентрове дослідження із визначення забезпеченості вітаміном D дітей раннього віку [16] дало змогу виявити наявність гіповітамінозу D у 90% дітей віком 2-3 роки [16].

У людей з темною шкірою (негроїдної раса, засмаглі люди) синтез вітаміну D у шкірі знижений. Така ж проблема існує й у людей літнього віку (у них здатність перетворювати провітаміни у вітамін D знижується вдвічі) і осіб, що дотримуються вегетаріанської дієти або вживають недостатню кількість жирів. Негативно впливають на засвоєння вітаміну D розлади функцій кишечника та печінки, жовчного міхура.

Уявлення про біологічну роль вітаміну D в організмі людини, що значно розширилися за останні роки, дозволяють пов'язати з недостатньою забезпеченістю цим вітаміном багато захворювань і патологічних станів.

Основними препаратами, що застосовуються для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D, є насамперед препарати холекальциферолу (вітаміну D_3). Препарати вітаміну D_2 останнім часом в усьому світі майже не використовуються. Це пов'язано з тим, що вітамін D_2 щодо людського організму є чужорідною речовиною, його зв'язок із транспортними та рецепторними білками і перетворення в активні метаболіти значно нижчі, ніж у вітаміну D_3. Цим і пояснюється відносно низька профілактична та лікувальна ефективність вітаміну D_2. Підвищення дози вітаміну D_2 з метою досягнення ефекту категорично протипоказано, оскільки активність ферментів, під впливом яких вітамін D_2 перетворюється на активні метаболіти, інгібується самим вітаміном D. Тому при використанні високих доз зменшується частка утворення активних метаболітів і збільшується кількість неперетвореної форми вітаміну, який зазнаючи окиснення, може чинити токсичну дію.

Активність препаратів вітаміну D виражається в міжнародних одиницях (40 МО = 1 мкг холекальциферолу).

У пацієнтів з муковісцидозом, холестазом та іншими порушеннями функції печінки (стеатогепатоз та ін.) секреція жовчних кислот знижується, окрему групу становлять недоношені діти різного гестаційного віку. Зазначені порушення ускладнюють міцелоутворення і, отже, різко знижують засвоєння вітаміну D (у тому числі з масляних розчинів) та інших жиророзчинних вітамінів. Синтез жирних кислот знижується в осіб літнього віку, а також при дотриманні певних дієт, включення в раціон блокаторів міцелювання і засвоєння вітаміну D – пальмітинової кислоти, насичених жирів, маргарину.

! Міцельовані (водорозчинні) розчини вітаміну D (до них належить препарат Аквадетрим® вітамін D_3) характеризуються добрим всмоктуванням у пацієнтів практично всіх вікових груп.

В ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» були проведені дослідження щодо визначення ефективності застосування препарату Аквадетрим® вітамін D3 (водний розчин, що в 1 краплі містить 500 МО вітаміну D_3) з метою корекції недостатності цього вітаміну. Дітям першого року життя препарат призначали у дозі 1000 МО на добу, молодшого шкільного віку – 2000 МО на добу протягом 30-45 діб (залежно від початкового рівня забезпеченості). У дітей шкільного віку після 45-добового курсу рівень вітаміну D_3 підвищився з 17,7 до 38,1 нг/мл, що підтверджує ефективність лікування.

При проведенні курсової профілактики у пропонованих дозах вміст вітаміну D в організмі підтримується на фізіологічному рівні протягом 2-3 міс. Це пов'язано з тим, що вітамін D_3 має властивості до кумуляції. Він накопичується у печінці в непаренхімних клітинах, із яких далі транспортується у гепатоцити, де відбувається його метаболізм. Через 3 міс після прийому рівень вітаміну може значно знижуватися, внаслідок чого пропонується проведення повторних курсів лікування (2-3 курси на рік).

! Курсове застосування вітаміну D_3 (препарат Аквадетрим® вітамін D_3) у запропонованих дозах для корекції D-вітамінної недостатності та вітамін D-дефіцитних станів протягом всього періоду дитинства сприяє усуненню цих станів у 97% здорових дітей незалежно від віку.

Треба пам'ятати, що:

- дефіцит вітаміну D дуже розповсюджений і неминуче розвивається у дітей та вагітних;
- необхідно проводити антенатальну профілактику рахіту вагітним з 28-32-го тижня вагітності та вирішити питання, хто повинен її проводити;
- надходження вітаміну D в організм людини з природних джерел (сонячне опромінення, харчування) є недостатнім, тому для підтримки його бажаної концентрації (30-50 нг/мл) потрібен додатковий прийом цієї речовини;
- доказові дані обґрунтовують доцільність суплементації вітаміном D у дітей (особливо з рекурентними захворюваннями, в критичні періоди розвитку) і вагітних у дозах до 4000 МО на добу, що значно знижує ризик ускладнень перебігу вагітності та пологів (гестаційного діабету, гіпертензії, прееклампсії) та необхідності розродження шляхом кесаревого розтину, а також розвитку у дітей гострої та хронічної патології.

Література

1. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.
2. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения. – М., 2001. – 70 с.
3. Yu C., Fedoric B., Anderson P.H., Lopez A.R, Grimbaldeston M.A. Vitamin D(3) signalling to mast cells: A new regulatory axis // Int J Biochem Cell Biol. 2011; 43(1): 41-6.

...

26. Антипкін Ю.Г., Квашніна Л.В., Омельченко Л.І. Обґрунтування доз вітаміну D_3 для профілактики D-вітамінної недостатності та вітамін D-дефіцитних станів у здорових дітей різного віку. Інформаційний лист № 63-2017. – Київ, 2017.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Вниманию практикующих педиатров

NB! Для ваших пациентов есть уникальная возможность сделать тест на выявление дефицита витамина D (25(OH)D_3) за половину стоимости до 31.04.2018 г. Обращайтесь к представителям компании «Польфарма» в вашем городе, они предоставят вам карточки на 50% скидку. Детали по тел.: +38 (044) 498-90-07

Evidence Based Medicine: орієнтація на клінічний результат

Мультидисциплінарний підхід до проблеми гострих риносинуситів

С.П. Кривопустов

В.І. Попович

20-22 вересня 2017 р. у м. Полтаві пройшла щорічна XIX Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії», яка добре відома як «Сідельниковські читання». У рамках цього форуму відбувся науковий симпозіум-практикум щодо сучасних підходів до ведення дітей із гострими риносинуситами (ГРС) у вигляді дискусії між педіатром – заслуженим лікарем України, професором кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктором медичних наук Сергієм Петровичем Кривопустовим та оториноларинголом – головним експертом МОЗ України за напрямом «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія», завідувачем кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктором медичних наук, професором Василем Івановичем Поповичем. Під час діалогу фахівці докладно проаналізували та роз'яснили лікарям основний національний документ, яким слід керуватися при веденні пацієнтів із ГРС, – Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит», затверджений наказом МОЗ України від 11.02.2016 р. № 85. Він містить вимоги до діагностичних, лікувальних, профілактичних і реабілітаційних методів надання медичної допомоги та визначає послідовність їх застосування, що значно полегшує встановлення діагнозу та дає лікарю змогу вибрати оптимальну терапію.

Професор Сергій Петрович Кривопустов: Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) є найпоширенішими захворюваннями в усіх вікових групах населення, навіть між епідеміями на них хворіє 1/6 частина населення. Частка ГРІ становить до 30% усієї та до 90% інфекційної патології і має тенденцію до збільшення. Чим молодша дитина, тим частіше вона хворіє: у дітей молодшого віку в середньому реєструють 6-8 епізодів ГРІ на рік. Якщо дитина відвідує дошкільний дитячий заклад, вона хворіє частіше порівняно з тими дітьми, котрих виховують удома, але у молодшому шкільному віці – навпаки, рідше, ніж ті школярі, які не відвідували дошкільні дитячі заклади. З дорослішанням дитини кількість епізодів ГРІ зменшується. В етіології домінують численні віруси: респіраторно-синцитійний, рино-, корона-, метапневмо-, аденовіруси, віруси грипу, парагрипу тощо. При цьому зазвичай виникає запалення слизової оболонки носа з клінічними проявами двобічної назальної обструкції, ринореєю та чханням. Широко використовують термін «вірусний риносинусит», що аргументовано: слизова оболонка носової порожнини та приносових пазух є продовженням одна одної. Це висвітлено у зарубіжній літературі. Зараз ми маємо Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит», затверджений наказом МОЗ України від 11.02.2016 № 85, що ґрунтується на даних доказової медицини та сучасних міжнародних рекомендаціях, зокрема Європейському консенсусному документі EPOS (2012).

З огляду на зазначені документи, питання до оториноларинголога: чи достатньо педіатру або сімейному лікареві наявності 2 із 3 таких симптомів у дитини з ГРІ: закладеності носа, виділень із носа та кашлю – для встановлення діагнозу гострого вірусного риносинуситу (ГВРС), чи треба визначати наявність таких симптомів, як біль і відчуття тиску в проекції пазух або головний біль?

Професор Василь Іванович Попович: ГРС у дітей визначається як раптове виникнення 2 симптомів або більше, один із яких належить до великих. Великі (основні) симптоми ГРС у дітей: 1) закладеність/обструкція носа; 2) виділення з носа (переднє або заднє затікання). Малі (додаткові) симптоми: 1) біль і/або відчуття тиску в проекції приносових пазух; 2) зниження або втрата нюху; 3) кашель. На відміну від дорослих, у дітей такі симптоми ГРС, як біль і/або відчуття тиску в проекції приносових пазух, зустрічаються не так часто. Це пов'язано з певними анатомічними особливостями будови приносових пазух у дітей раннього віку, а саме вони і формують цей симптом. У дитячому віці більшість пазух недорозвинуті, мають фактично щілиноподібну форму. Водночас клітини решітчастого лабіринту розвинуті добре. Саме тому найчастішою скаргою дітей є біль у ділянці перенісся, або «носі». Ідентифікувати такі симптоми, як біль і відчуття тиску у проекції пазух, зокрема гайморових чи лобних, як це буває у дорослих, дитина здатна тільки після завершення їх формування – у віці старше 12 років. Тому напевно і не варто так наполегливо їх очікувати у дітей, оскільки у них відсутні анатомічні передумови формування такого симптому.

Як правило, ГРС починається як локальний прояв гострої респіраторної вірусної інфекції і в більшості випадків (>80%) має саме вірусну етіологію. Гостра респіраторна вірусна інфекція з ураженням слизової оболонки носової порожнини та приносових пазух і є ГРС, а ці два діагнози є фактично синонімами. Перебіг ГВРС характеризується раптовим виникненням симптомів на тлі повного здоров'я, наростанням їх вираженості на 3-4-й день захворювання та досить часто – одужанням на 6-7-й день. На жаль, такий сприятливий перебіг характерний лише приблизно для 46% пацієнтів, а у 54% ступінь тяжкості клінічного перебігу захворювання підвищується, як правило, після 5-го дня, або його симптоми зберігаються довше ніж 10 днів. Раніше це розцінювалось як катаральний чи серозний синусит, йшлося про ускладнений перебіг ГРВІ. Проте це не так, тому згідно з сучасною класифікацією ГРС виділяють гострий вірусний риносинусит і гострий поствірусний риносинусит. Ці по суті два захворювання мають подібні клінічні прояви, оскільки йдеться про запалення однієї ділянки, а от часові, хронологічні критерії відрізняються. ГВРС вважається захворюванням, при якому симптоми зберігаються до 10 днів за умови відсутності погіршення перебігу після 5-го дня від його початку. Якщо ж тяжкість клінічної симптоматики наростає після 5-го дня від початку захворювання або його симптоми зберігаються понад 10 днів – у пацієнта констатують наявність гострого поствірусного риносинуситу.

С.П. Кривопустов: Вважаю, що педіатру та сімейному лікарю при встановленні у дитини діагнозу ГРІ велику увагу доцільно приділяти локалізації ураження респіраторного тракту (назофарингіт, риносинусит, трахеобронхіт тощо), адже від цього залежить подальший сценарій диференційної діагностики та лікування.

Давайте розглянемо це на прикладі дуже поширеного клінічного випадку. У хлопчика, 9 років, виявлено лихоманку 38,5 °С, утруднене носове дихання, прозорі виділення з носа. Захворів 3 дні тому з підвищеною температурою тіла. На момент огляду скарг на біль у горлі, кашель немає. Лицевого болю або напруження немає. Головний біль виникав на тлі лихоманки, при нормалізації температури тіла після вживання парацетамолу головного болю на момент огляду не було. Оглянутий педіатром, огляду оториноларинголога не було. Над легенями перкуторно й аускультативно – без патологічних змін. Питання до оториноларинголога: чи може педіатр у цьому випадку встановити діагноз ГВРС?

В.І. Попович: Дані фактично свідчать про наявність у дитини ГРС, але водночас для встановлення точного діагнозу їх все ж таки недостатньо, тому що він ґрунтується на аналізі цілого комплексу ознак. По-перше, це комбінація відомих великих і малих клінічних симптомів, яка у різних варіантах зумовлює індивідуальний характер перебігу ГРС у конкретної дитини. По-друге, це тривалість захворювання. У цьому випадку на 3-й день є можливість розрізнити ГВРС і гострий поствірусний риносинусит. По-третє, необхідно оцінювати ступінь тяжкості перебігу захворювання, який, власне, визначає підхід до лікування. Зокрема про тяжкий перебіг ГРС свідчать: підвищення температури тіла (вище 39 °С), погіршення загального самопочуття та виражений головний біль. Таким чином, тільки проаналізувавши всі зазначені фактори (наявні симптоми, динаміку перебігу захворювання, ступінь тяжкості перебігу), можна встановити повний діагноз, у цьому випадку ГВРС, легкого чи середньотяжкого перебігу. Наголошую, що за сучасними стандартами для цього лікарю не потрібно виконувати аналіз крові та направляти дитину на консультацію до оториноларинголога.

С.П. Кривопустов: Давайте розглянемо лікування дитини з ГВРС. Без сумніву, такий пацієнт потребує рекомендацій щодо домашнього режиму, адекватного питного режиму, зволоження повітря у приміщенні, можливо – проведення іригаційної терапії сольовими розчинами, морською водою, за показаннями – назальні деконгестанти (завжди слід порівнювати їх користь і ризик побічних дій, не перевищувати тривалість використання) та антипіретики (парацетамол або ібупрофен). Переконливу доказову базу має фітоніринговий препарат Синупрет®, що застосовується у дітей з 2-річного віку і якому притаманна комплексна противірусна, протизапальна, антибактеріальна, секретолітична й імуномодулювальна дія. Так, накопичено значний клінічний досвід застосування препарату Синупрет®, який містить корінь генціани, квітки первоцвіту з чашечкою, бузини, траву щавлю, вербени (Bauer et al., 2011; Glatthaar-Saalmüller et al., 2011; C. Ismail, 2005; Kreindler et al., 2012; S. Maune et al., 2005; G. Münch, 2012; Rossi et al., 2012; S. Seifert et al., 2014; Virgin et al., 2011; Zhang et al., 2014 та ін.).

При використанні препарату Синупрет® на початку ГВРС акцент слід зробити на його противірусні та протизапальні властивості. До речі, показано, що ці ефекти дозозалежні (Glatthaar-Saalmüller et al., 2011; Rossi et al., 2012). Тобто використання у дітей старше 12 років такої лікарської форми, як Синупрет® екстракт (BNO 1016), у якій концентрація діючих речовин у 4 рази вища, ніж у Синупрет® форте, є доречним. У дослідженні Glathaar та співавт. (2011) показано, що Синупрет® екстракт інгібує реплікацію найпоширеніших респіраторних вірусів, у дослідженнях Seifert та співавт. (2014), Rossi та співавт. (2012) продемонстровано виражену протизапальну та протинабрякову дію препарату Синупрет® екстракт. Наприклад, він пригнічує утворення прозапальних цитокінів, що індуковано інфікуванням клітин риновірусом людини.

В.І. Попович: Хочу підкреслити, що перебіг ГРС може мати 3 нозологічні форми: ГВРС, поствірусний риносинусит і бактеріальний риносинусит. Фактично вони є подібними захворюваннями, оскільки мають спільні патогенетичні механізми, але відрізняються за етіологією та вираженістю патологічних змін. При цьому спільною

основною, так званою ключовою, ланкою патогенезу є порушення реології секрету та пов'язаної з цим елімінації патологічних виділень. Тому призначена терапія має обов'язково впливати на цю патогенетичну ланку, саме з цією метою показане застосування секретолітиків із мукокінетичним ефектом. При ГВРС, поствірусному та бактеріальному риносинуситі патогенетично обґрунтованим є призначення препарату з комплексною дією, який одночасно впливає на набряк, запалення та порушення реологічних властивостей секрету. Саме таким лікарським засобом, ефективність і безпека якого доведені з позицій доказової медицини, є Синупрет®. Для симптоматичного лікування при всіх нозологічних формах ГРС можна застосовувати іригаційну терапію. Слід пам'ятати, що при гострому бактеріальному риносинуситі показані антибіотики, але тільки при ньому, оскільки їх ефективність при інших формах риносинуситу не доведена.

С.П. Кривопустов: Так, вкрай важливо пам'ятати, що при ГВРС антибіотики не застосовують. Антибіотики показані лише при бактеріальному риносинуситі, головні етіологічні чинники котрого – *S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis,* ступінь і рівень доказовості – A, Ia (W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol et al., 2012). Оптимізація використання протимікробних препаратів входить до стратегічних завдань, затверджених Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я в Глобальному плані дій щодо стійкості до протимікробних препаратів. Важливо, що призначення препарату Синупрет® як лікарського засобу комплексної дії дозволяє уникнути поліпрагмазії, яка, як відомо, підвищує ймовірність розвитку небажаних реакцій і взаємодій між різними препаратами.

В.І. Попович: Важливо, що при ГРС в умовах гострого запалення порушується робота CFTR-каналів, тобто тих, що забезпечують перенесення хлору з внутрішньоклітинного середовища в позаклітинне. Дисфункція транспортних каналів хлору призводить до зменшення його вмісту і зв'язаного з ним натрію в позаклітинній рідині. Таким чином, зменшення кількості NaCl призводить до погіршення реології золь-фази (тобто рідкої фази) назального слизу. Застосування препарату Синупрет® сприяє нормалізації секреції іонів хлору із клітини в слиз, що вкриває слизову оболонку, відновлюючи таким чином реологічні характеристики золь-фази. Саме тому він і називається секретолітиком. Як відомо, в золь-фазі знаходяться війки респіраторного епітелію, а відновлення реології сприяє нормалізації роботи війкового апарату. Відновлюється мукоциліарний кліренс, тобто реалізується мукокінетичний ефект. Таким чином, завдяки секретолітичній дії Синупрет® покращує реологічні властивості секрету та нормалізує мукоциліарний транспорт. Застосування цього препарату розглядається як функціональний підхід до лікування ГРС, адже відновлення мукоциліарного транспорту сприяє природному, фізіологічному очищенню приносових пазух. Оскільки під торговою назвою Синупрет® випускаються фактично три фітонірингові препарати з однаковим складом, але різною концентрацією активних речовин (Синупрет®, Синупрет® форте і Синупрет® екстракт), це уможливлює індивідуалізоване, так зване таргетне, лікування з урахуванням віку дитини та клінічної симптоматики. Зокрема дітям молодшим 12 років показане застосування препарату Синупрет®; для дітей старших 12 років з метою запобігання трансформації ГВРС у гострий поствірусний чи бактеріальний риносинусит, а також для їх лікування доцільно призначати препарат Синупрет® екстракт із максимальною концентрацією діючих речовин, а для подальшого лікування та профілактики хронізації процесу у дітей старших 12 років – препарат Синупрет® форте.

С.П. Кривопустов: Ще хочеться обговорити з оториноларингологом, коли показана консультація ЛОР-лікаря при ГРС у дитини та коли показана повторна консультація при такому діагнозі?

В.І. Попович: Згідно з вимогами протоколу, слід проводити оцінювання ефективності лікування ГРС: через 36-48 год оцінюють наявність позитивної динаміки (поліпшення стану пацієнта), а на 8-10-й день лікування – одужання. У тих випадках, коли на тлі призначеного лікування динаміка відсутня або стан пацієнта погіршився, доцільна консультація оториноларинголога, насамперед для визначення відповідності клінічної картини діагнозу ГРС. Коли ЛОР-лікар впевнений, що клінічна картина відповідає діагнозу ГРС, він коригує призначене лікування. Коли такої відповідності немає – є підстави для зміни діагнозу та вибору іншої стратегії лікування. Нагадую, що основною умовою такого підходу є призначення препаратів із доведеною ефективністю.

С.П. Кривопустов: Дякую, шановний Василю Івановичу. Вважаю, що ми сьогодні обговорили важливі питання діагностики ГРС у дітей, насамперед ГВРС, а також детально висвітлили можливості його фітонірингового лікування. До речі, останнє також докладно проаналізовано нами з професором Г.В. Бекетовою (м. Київ) на сторінках журналу «Педиатрия. Восточная Европа» (2016, том 4, № 1). Впевнений, що педіатрам і сімейним лікарям важливо знати про можливості фітотерапії з доведеною ефективністю.

Цей міждисциплінарний діалог викликав велику зацікавленість аудиторії, в дискусії взяли участь професори з різних вищих навчальних закладів і закладів післядипломної освіти. У свою чергу, професори В.І. Попович та С.П. Кривопустов вичерпно відповіли на численні запитання слухачів.

Підготували ***Марина Тітомір*** *та* ***Олена Терещенко***

Современные возможности диагностики и лечения распространенных заболеваний органов дыхания у детей

В структуре соматической заболеваемости у детей патология органов дыхания занимает ведущее место, поэтому к ней традиционно приковано приоритетное внимание как ученых, так и практикующих педиатров, детских пульмонологов и аллергологов. Заболеваниям органов дыхания у детей было посвящено значительное количество докладов, представленных в рамках XIX Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» («Сидельниковские чтения»), которая состоялась 20-22 сентября в г. Полтаве. В данной публикации мы представляем вниманию читателей обзор двух выступлений ведущих отечественных экспертов в области детской пульмонологии и аллергологии, которые были посвящены таким распространенным заболеваниям органов дыхания, как рецидивирующий бронхит и бронхиальная астма (БА).

Руководитель научной группы по проблемам аллергии и иммунореабилитации детей отделения заболеваний органов дыхания и респираторных аллергозов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Владимир Федорович Лапшин представил доклад, посвященный патогенетическому обоснованию подходов к терапии при рецидивирующем бронхите у детей.

– Рецидивирующий бронхит (РБ) представляет собой заболевание бронхов, течение которого характеризуется повторением эпизодов острого бронхита (ОБ) 2-3 раза в году на протяжении 1-2 лет на фоне острых респираторных вирусных инфекций без приступов бронхообструкции. Развитию РБ у детей способствуют генетические и этиологические факторы (респираторные вирусы, бактериальная и атипичная инфекция, персистирование возбудителей, хронические очаги инфекции и др.), а также возрастные анатомо-физиологические особенности респираторного тракта, недостаточность мукоцилиарной и сурфактантной систем, определенные особенности строения бронхов, «запоздалый иммунный старт».

На фоне воспаления повышается секреторная функция бронхиальных желез и бокаловидных клеток, изменяется соотношение нейтральных и кислых гликопротеидов, что приводит к мукостазу и нарушению функции реснитчатого эпителия (нарушение мукоцилиарного клиренса).

АСКОРІЛ®

Комбінований засіб, що застосовується при кашлю та застудних захворюваннях

ПРЕПАРАТ РОКУ 2014*

ПРЕПАРАТ РОКУ 2017**

Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
СКОРОЧЕНІ ІНСТРУКЦІЇ для медичного застосування препарату АСКОРІЛ ЕКСПЕКТОРАНТ та АСКОРІЛ (ASCORIL). АСКОРІЛ ЕКСПЕКТОРАНТ. Лікарська форма. Сироп. **Склад:** діючі речовини: 10 мл сиропу містить сальбутамолу сульфату еквівалентно 2 мг сальбутамолу, бромгексину гідрохлориду 4 мг, гвайфенезину 100 мг, ментолу 1 мг. Допоміжні речовини: сахароза, пропіленгліколь, кислота сорбінова, смакові домішки ананаса та смородини чорної ID 20158, барвник жовтий захід FCF (E110), вода очищена. **Показання.** Секретолітична терапія при захворюваннях дихальних шляхів, що супроводжуються бронхоспазмом та утворенням в'язкого секрету, що важко відділяється: при трахеобронхіті, хронічних обструктивних захворюваннях легень, бронхіальній астмі, емфіземі легенів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до сальбутамолу, інших симпатоміметиків, бромгексину, гвайфенезину, ментолу або до будь-якого з інших компонентів препарату. Аритмія, тяжкі серцево-судинні захворювання, гіпертиреоз, тяжкі порушення функції печінки, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують за призначенням та під наглядом лікаря. Дорослим і дітям віком від 12 років приймати по 10 мл 3 рази на добу. Дітям віком від 6 до 12 років - по 5-10 мл 3 рази на добу. Дітям віком від 2 до 6 років - по 5 мл 3 рази на добу. Тривалість лікування визначається лікарем індивідуально. **Побічні реакції.** З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, що включають у себе висипи, свербіж, анафілактичні реакції, у тому числі анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, кропив'янку, орофарингеальний набряк, синдром Лайєлла; рідко при пероральному застосуванні сальбутамолу у дітей може виникнути мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, набряк обличчя. З боку травного тракту: диспепсичні явища, нудота, блювання, діарея, біль у животі, загострення виразкової хвороби шлунка/виразок кишечнику, гастралгія, неприємний присмак у роті; з боку нервової системи: тремор, міалгія, головний біль, гіперактивність, дисгевзія, запаморочення, неспокій, безсоння. З боку серцево-судинної системи: тахікардія; периферична вазодилатація; порушення серцевого ритму, включаючи фібриляцію шлуночків, суправентрикулярну тахікардію та екстрасистолію; гіпотензія або гіпертензія; відчуття серцебиття; ішемія міокарда; колапс. З боку дихальної системи: розлади дихання, посилення кашлю. Сальбутамол може спровокувати парадоксальний бронхоспазм, що є життєво небезпечним станом. У разі його виникнення необхідно негайно припинити застосування препарату і призначити альтернативне лікування. Інші: судоми м'язів, відчуття тиску у м'язах, гіпертермія, озноб, мідріаз, атонія сечового міхура, підвищена пітливість, тромбоцитопенія, метаболічні зміни, такі як гіпокаліємія. У деяких пацієнтів може розвинутися транзиторне підвищення рівня амінотрансфераз у крові, спричинене бромгексином. **Діти.** Не призначати препарат дітям віком до 2 років через відсутність досвіду застосування його цій віковій категорії пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. **Місцезнаходження.** Plot No. E-37/39, M.I.D.C., Industrial Estate, Satpur, Nasik-422 007, Maharashtra, India. Дільниця № E-37/39, Ем. АЙ. Ді. Сі., Сатур, Насік-422 007, Махараштра, Індія. Реєстраційне посвідчення №UA/8670/01/01 від 26.07.2013 дійсне до 26.07.2018 р.
АСКОРІЛ. Лікарська форма. Таблетки. 1 таблетка містить сальбутамолу сульфату еквівалентно сальбутамолу 2 мг, бромгексину гідрохлориду 8 мг, гвайфенезину 100 мг. Допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, кроскармелоза натрієва, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат. **Показання.** Симптоматичне лікування продуктивного кашлю при різних захворюваннях органів дихання, що супроводжуються бронхоспазмом. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до сальбутамолу, інших симпатоміметиків, бромгексину, гвайфенезину, ментолу або до будь-якого з інших компонентів препарату. Коронарна недостатність, аритмія, інші тяжкі серцево-судинні захворювання, гіпертиреоз, тяжкі порушення функції печінки, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям віком від 12 років застосовувати внутрішньо по 1 таблетці 3 рази на добу. Діти віком від 6 до 12 років: по ½ -1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість лікування визначається індивідуально. Діти. Не призначати препарат дітям віком до 6 років. **Побічні реакції.** З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, що включають у себе висипи, свербіж, анафілактичні реакції, у тому числі анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, кропив'янку, орофарингеальний набряк, синдром Лайєлла; рідко при пероральному застосуванні сальбутамолу у дітей може виникнути мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, набряк обличчя. З боку травного тракту: диспепсичні явища, нудота, блювання, діарея, біль у животі, загострення виразкової хвороби шлунка/виразок кишечнику, гастралгія, неприємний присмак у роті. З боку нервової системи: тремор, міалгія, головний біль, гіперактивність, дисгевзія, запаморочення, неспокій, безсоння, парестезія ротоглотки. З боку серцево-судинної системи: тахікардія; периферична вазодилатація; порушення серцевого ритму, включаючи фібриляцію шлуночків, суправентрикулярну тахікардію та екстрасистолію; гіпотензія або гіпертензія; відчуття серцебиття; ішемія міокарда; колапс. З боку дихальної системи: розлади дихання, посилення кашлю. Сальбутамол може спровокувати парадоксальний бронхоспазм, що є життєво небезпечним станом. У разі його виникнення необхідно негайно припинити застосування препарату і призначити альтернативне лікування. Інші: міоспазм, судоми м'язів, відчуття тиску у м'язах, гіпертермія, озноб, мідріаз, атонія сечового міхура, підвищена пітливість, гіперглікемія, тромбоцитопенія, метаболічні зміни, такі як гіпокаліємія. У деяких пацієнтів може розвинутися транзиторне підвищення рівня амінотрансфераз у крові, спричинене бромгексином. Метилпарагідроксибензоат (Е 218) може спричиняти алергічні реакції (можливо, уповільнені). **Категорія відпуску.** За рецептом **Виробник.** Гленмарк Фармасьютикалз Лтд./Glenmark Pharmaceuticals Ltd. **Місцезнаходження виробника та його адреси місця провадження діяльності.** 1. Дільниця № Е – 37/39, Ем.Ай.Ді.Сі., Сатпур, Насік - 422 007, Махараштра, Індія/Plot No E– 37/39, M.I.D.C. Industrial Estate, Satpur, Nasik - 422 007, Maharashtra, India. 2. Селище Кішанпура, Бадді-Налагарх Роуд, Техсіл Налагарх, округ Солан, (Х.П.) 174101, Індія/ Village - Kishanpura, Baddi-Nalagarh Road, Tehsil Nalagarh, Disst. Solan, H.P. 174101, India. Реєстраційне посвідчення №UA 11237/01/01 дійсне до 18.12.2020.
Інформацію підготовлено: **грудень** 2017 р.
*ПРЕПАРАТ РОКУ 2014 – за підсумками маркетингових досліджень конкурсу «Панацея 2014» у групі R05CA АСКОРІЛ ЕКСПЕКТОРАНТ (рецептурна група) компанії Гленмарк Фармасьютикалз ЛТД., в Україні посів першу позицію у номінації «Препарат року».
Повна інформація про лікарський засіб міститься в повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу
**ПРЕПАРАТ РОКУ 2017 – за підсумками маркетингових досліджень конкурсу «Панацея 2017» у групі R05CA АСКОРІЛ (рецептурна група) компанії Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. в Україні посів першу позицію у номінації «Препарат Року».
Повна інформація про лікарський засіб міститься в повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу

glenmark

В настоящее время установлено, что основным гелеобразующим муцином, секретируемым бокаловидными клетками дыхательных путей, является MUC5 AC.

Попадание в дыхательные пути вируса или аллергена приводит к гиперэкспрессии гена, кодирующего MUC5 AC, и, соответственно, к значительному увеличению его секреции. Именно возможностям влияния на секрецию MUC5 AC сегодня придается важное значение при выборе средств патогенетической терапии при ОБ и РБ.

Американская коллегия специалистов в области торакальной медицины (ATS) и Европейское респираторное общество (ERS) разработали рекомендации по лечению кашля как основного симптома всех форм бронхита. Ключевым пунктом этих рекомендаций является назначение муколитической терапии. Средства, облегчающие выведение мокроты из бронхов, подразделяются на несколько основных групп:

- препараты, стимулирующие отхаркивание, – вызывают раздражение рецепторов желудка и рефлекторно усиливают секрецию бронхиальных желез;
- муколитики – препараты, которые деполимеризуют мукополисахаридные и мукопротеиновые волокна в мокроте, разрывают дисульфидные связи белков мокроты;
- мукорегуляторы – средства, регулирующие выработку секрета железистыми клетками;
- мукогидранты – препараты, способствующие гидратации секрета;
- бронхороики – препараты, усиливающие трансэпителиальную секрецию воды;
- комбинированные препараты, в состав которых входят несколько компонентов с различными механизмами действия, способствующими облегчению выведения мокроты из бронхов.

Применение комбинированных лекарственных средств, облегчающих выведение мокроты, имеет ряд неоспоримых преимуществ. Благодаря сочетанию отхаркивающих, муколитических, противовоспалительных, противомикробных, бронхолитических свойств, они эффективно воздействуют на различные этиопатогенетические звенья воспалительного процесса в дыхательных путях и в то же время позволяют врачу избежать полипрагмазии и уменьшить кратность приема лекарств ребенком.

Необходимо помнить, что при стартовой терапии респираторной патологии у детей раннего и школьного возраста (особенно в амбулаторной практике) предпочтение следует отдавать комбинированным препаратам с дополнительным эффектом экспекторации, сочетанным муколитическим, мукокинетическим и бронходилатирующим эффектами, в комплексе способствующим профилактике осложнений заболевания.

Всем указанным требованиям отвечает комбинированный препарат Аскорил Экспекторант, выпускаемый в форме сиропа. В 5 мл сиропа Аскорил Экспекторант содержится сальбутамола сульфат в дозе 1 мг, бромгексина гидрохлорид в дозе 2 мг и гвайфенезин в дозе 50 мг. За счет рационально подобранной комбинации действующих веществ, каждое из которых содержится в минимальной терапевтической дозе, препарат оказывает комплексное фармакологическое действие и при этом характеризуется высоким профилем безопасности. Аскорил Экспекторант рекомендуют принимать 3 раза в сутки в разовой дозе 5 мл – детям в возрасте 2-6 лет, 5-10 мл – 6-12 лет, 10 мл – старше 12 лет.

Представляющим интерес фактом, установленным в последние годы, является способность одного из компонентов сиропа Аскорил Экспекторант – гвайфенезина – снижать продукцию MUC5 AC (как уже упоминалось, он является основным гелеобразующим муцином, секретируемым бокаловидными клетками дыхательных путей человека).

При этом было показано, что такие муколитики, как амброксол и ацетилцистеин, не оказывают существенного влияния на клеточное содержание или секрецию MUC5 AC (J. Seagrave et al., 2012). Эти данные подтверждают целесообразность использования гвайфенезина в лечении респираторных заболеваний, сопровождающихся гиперсекрецией мокроты, включая бактериальные или вирусные инфекции и хронический бронхит.

В ходе клинического наблюдения у 30 детей с РБ мы изучили эффективность и безопасность сиропа Аскорил Экспекторант по сравнению с таковыми сиропа амброксола (25 детей, группа сравнения). Согласно его результатам, применение комбинированной мукоактивной терапии сиропом Аскорил Экспекторант положительно влияет на клиническое течение заболевания и способствует (по сравнению с амброксолом) более быстрому регрессированию его основных клинических проявлений (частоты кашля, гиперреактивности бронхов, скрытого бронхоспазма). Это

связано с нормализующим влиянием препарата на мукоцилиарный клиренс, показатели неспецифических факторов местной защиты слизистой оболочки бронхов, а также с мукокинетическим и непрямым противовоспалительным действием, подтвержденным изменениями цитоморфологического состава индуцированной мокроты на фоне лечения. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Аскорил Экспекторант у обследованных детей позволяет нам рекомендовать его для широкого применения в клинической практике при лечении детей с ОБ и РБ.

Про поширені помилки, що допускаються в лікуванні дітей з БА, учасникам «Сідельниковських читань» розповіла **головний спеціаліст з дитячої алергології Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації, завідувач кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Леся Василівна Беш.**

– Запорукою належного лікування є правильно встановлений діагноз. У зв'язку з цим перше місце за значенням серед помилок у веденні дітей з БА посідають труднощі щодо своєчасного встановлення діагнозу, особливо у дітей раннього віку. В педіатричній практиці БА має багато «масок» і дуже часто ховається за такими помилково встановленими діагнозами, як рецидивний обструктивний бронхіт, хронічний бронхіт з астматичним компонентом, пневмонія з бронхообструктивним синдромом тощо. Тобто в цих випадках ідеться про гіподіагностику БА. Проте є й випадки гіпердіагностики БА – у дітей зі стороннім тілом у трахеї/бронхах, глистяною інвазією, гострим обструктивним бронхітом і муковісцидозом.

У 2012 р. був опублікований Міжнародний консенсус із бронхіальної астми у дітей (ICON), а згодом наказом Міністерства охорони здоров'я України № 868 від 8 жовтня 2013 р. затверджений Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей». Востаннє він був переглянутий у квітні 2016 р.

Новим у цьому протоколі є перелік симптомів, що дають можливість запідозрити БА у дітей віком до 5 років:

- **повторні епізоди свистячого дихання (так званого візингу, англ. *wheezing*), у тому числі під час сну або у відповідь на фізичне навантаження, сміх, плач, вдихання тютюнового диму чи забрудненого повітря;**
- **повторний, періодичний (персистивний) непродуктивний кашель, що посилюється вночі чи супроводжується свистячим/утрудненим диханням;**
- **утруднене дихання («нестача повітря»), що виникає при фізичному навантаженні, сміху чи плачі;**
- **зниження фізичної активності дитини порівняно з іншими дітьми того самого віку, швидка стомлюваність під час прогулянок.**

В Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» зазначено, що при підозрі на наявність БА у дитини з групи високого ризику їй слід призначити пробну протиастматичну терапію, ефективність якої дає можливість підтвердити цей діагноз. Оцінювати результати пробного лікування потрібно протягом 3 міс.

Найбільшу кількість помилок зазвичай допускають під час проведення базисної фармакотерапії з приводу БА. Згідно з вищезазначеним національним протоколом до базисних препаратів належать інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), антилейкотрієнові препарати, пролонговані β2-агоністи, а також метилксантини й антитіла до імуноглобуліну Е. Але, на жаль, реалії сьогодення полягають у тому, що базисні препарати під час амбулаторного лікування БА призначають не на постійній основі, а епізодично – тобто від нападу до нападу. Проте слід пам'ятати, що сьогодні БА розглядається як амбулаторна хвороба, яка потребує тривалої терапії протизапальними препаратами, і тому кожна госпіталізація пацієнта означає поразку у лікуванні БА.

Згідно з останніми узгодженими міжнародними документами (рекомендації Глобальної ініціативи з астми, GINA, 2017), базисними препаратами першого вибору для лікування БА у дітей є ІГКС, що призначаються в режимі монотерапії. Водночас у дітей, які з певних причин не можуть або не хочуть застосовувати ІГКС, а також у дітей з коморбідною алергічною патологією (зокрема, з алергічним ринітом – АР) альтернативою ІГКС при легкій формі БА можуть бути антилейкотрієнові препарати, а саме монтелукаст.

Навіть якщо препарати для базисної терапії були обрані правильно, вирішальне значення для отримання ефекту від їх застосування має правильна техніка інгаляції. Але, на жаль, при використанні дозованих аерозольних інгаляторів пацієнти допускають такі прикрі помилки, як недотримання синхронізації вдиху і натискання на ковпачок, повільний акт вдиху. Така інгаляція не може бути ефективною. Навіть небулайзерна терапія, що не потребує синхронізації вдиху з вивільненням препарату, може бути неефективною у тому разі, коли дитина збуджена, плаче, кричить і чинить опір інгаляції. У цьому разі слід застосовувати альтернативні способи подачі ліків. Таким чином, на сьогодні не існує найкращого способу виконання інгаляції та «ідеального» інгалятора, однак наявні широкі можливості для вибору лікарського засобу та шляху його введення. Оптимальним є той спосіб інгаляції, який добре переноситься конкретною дитиною і може бути правильно нею застосований.

Вирішальна роль у досягненні успіху лікування БА належить налагодженню співпраці з пацієнтом і його родиною. Слід зробити все, щоб досягти високої прихильності хворого до лікування, оскільки саме вона є важливим фактором, що визначає його ефективність. У цьому контексті викликають інтерес результати ретроспективного когортного дослідження, в яке було включено 227 дітей з легкою та середньотяжкою формами БА. Ті діти, які отримували монтелукаст як базисну терапію, у 97% випадків виконували рекомендації лікаря (F.M. Ducharme et al., 2012). Це свідчить про дуже високу прихильність до лікування монтелукастом, що є вагомим аргументом на користь його вибору в реальній клінічній практиці.

Враховуючи сучасні економічні реалії, лікарі повинні обирати для пацієнта з БА такий базисний препарат, який був би для нього оптимальним як з клінічних, так і з економічних позицій.

Ринок генеричних лікарських засобів дає можливість доступу до нових високоефективних препаратів широким верствам населення. Але водночас треба знати, що для генериків вкрай важливо мати доведену біоеквівалентність оригінальному препарату. Це дозволяє лікарям призначати їх з упевненістю у досягненні очікуваного клінічного ефекту.

Саме таким препаратом, який є біоеквівалентним оригінальному монтелукасту, є генеричний препарат Глемонт виробництва компанії «Гленмарк». Глемонт виготовляється відповідно до стандартів Належної виробничої практики (GMP), що забезпечує його високу якість, та має широкий діапазон дозування: таблетки по 4, 5 та 10 мг.

Підбиваючи підсумки, слід відзначити, що у лікуванні БА й досі допускають дуже багато помилок, найпоширенішими з яких є:

- поліпрагмазія – одночасне призначення багатьох препаратів;
- невиправдано інтенсивна інфузійна терапія;
- застосування фізіотерапевтичного лікування;
- самовільне зменшення пацієнтами дозування базисних препаратів або їх відміна;
- помилки в небулайзерній терапії, насамперед застосування недозволених засобів для інгаляційного лікування.

Запорукою успішного лікування є індивідуальний підхід до кожного хворого. Під час консультацій лікар має створити психологічний комфорт для пацієнта та його родини, запропонувати зрозумілі схеми лікування та наочно продемонструвати техніку інгаляцій, а також пояснити, що успішність терапії БА визначається передусім чітким дотриманням лікарських рекомендацій.

Подготовила ***Елена Терещенко***

ГЛЕМОНТ
МОНТЕЛУКАСТ НАТРІЮ

glenmark
A new way for a new world

- Виробництво відповідає стандарту FDA (USA)*
- Біоеквівалентність доведена**
- 30 таблеток в упаковці

НЕХАЙ РОЗВИВАЄТЬСЯ ТАЛАНТ, А НЕ ХВОРОБА!

СКОРОЧЕНІ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГЛЕМОНТ.ТАБЛЕТКИ 10 МГ *Діюча речовина:* монтелукаст. 1 таблетка містить монтелукасту натрію еквівалентно монтелукасту 10 мг; *допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, опадрі жовтий (гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), оксид заліза жовтий (Е 172), віск карнаубський, оксид заліза червоний (Е 172)). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистуючою астмою від легкого до помірного ступеня, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються у разі необхідності. Симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту у хворих на бронхіальну астму. Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями. Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначений для застосування дорослим та дітям віком від 15 років. Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) призначають по 1 таблетці 10 мг 1 раз на добу. Для лікування астми або астми у поєднанні із сезонним алергічним ринітом дорослим та дітям віком від 15 років рекомендована доза становить 1 таблетку 10 мг 1 раз на добу, ввечері. *Діти.* Застосовують дітям віком від 15 років. Дітям віком до 15 років слід застосовувати препарат у вигляді жувальних таблеток з відповідним дозуванням. **Побічні реакції.** Побічні реакції, зареєстровані під час клінічних досліджень з частотою від ≥ 1/100 до < 1/10: *інфекції та інвазії:* інфекції верхніх дихальних шляхів; *з боку нервової системи:* головний біль; *з боку шлунково-кишкового тракту:* біль у животі; *загальні розлади:* спрага. Побічні реакції, зареєстровані у постмаркетинговому періоді: *з боку кровоносної і лімфатичної системи:* тенденція до посилення кровотечивості; *з боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки; *з боку психіки:* порушення сну, у тому числі нічні кошмари, галюцинації, безсоння, дратівливість, гнів, нетерплячість, збудження, включаючи агресивну поведінку або ворожість, тремор, депресії, дезорієнтація, дуже рідко – суїцидальні наміри та поведінка; *з боку нервової системи:* млявість і запаморочення, парестезія/гіпестезія, напади; *з боку серцево-судинної системи:* відчуття серцебиття; *з боку шлунково-кишкового тракту:* діарея, сухість у роті, диспепсія, нудота, блювання; *з боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівнів трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ), гепатит (холестатичний гепатит, печінковоклітинні порушення); *з боку шкіри і підшкірних тканин:* ангіоневротичний набряк, гематома, кропив'янка, свербіж, висипання, подозна вузликова еритема; *з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини:* артралгія, міалгія, включаючи м'язові судоми; *загальні розлади та місцеві реакції:* астенія/втома, відчуття дискомфорту, набряк, гарячка. У поодиноких випадках під час лікування монтелукастом хворих на астму описано виникнення носової кровотечі, синдрому Чарга — Страуса (СЧС) (див. розділ «Особливості застосування»). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Ділянка № С-7, промислова зона Колвалъ, Колвалъ, Бардез, Гоа – 403 513, Індія / Plot no S-7, Colvale Industrial Estate, Colvale, Bardez, Goa – 403 513, India. Реєстраційне посвідчення № UA/14000/01/01 від 31.10.2014 дійсне до 31.10.2019. **ГЛЕМОНТ ТАБЛЕТКИ ЖУВАЛЬНІ 4 МГ АБО 5 МГ.** *Діюча речовина:* монтелукаст; 1 таблетка містить монтелукасту натрію еквівалентно монтелукасту 4 мг або 5 мг; *допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, аспартам (Е 951), ароматизатор вишневий. **Показання.** Жувальні таблетки Монтелукаст 4 мг рекомендовані для дітей віком від 2 до 5 років; жувальні таблетки Монтелукаст 5 мг рекомендовані для дітей віком від 6 до 14 років: • як додаткове лікування бронхіальної астми у пацієнтів з персистувальною астмою від легкого до помірного ступеня, що недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдними препаратами, а також при недостатньому клінічному контролі астми за допомогою β-агоністів короткострокової дії, що застосовуються при необхідності; • як альтернативний спосіб лікування замість низьких доз інгаляційних кортикостероїдів для пацієнтів з персистуючою астмою легкого ступеня, в яких не було нещодавно серйозних нападів астми, що потребують пероронального прийому кортикостероїдів, а також для тих пацієнтів, у яких виявлено непереносимість інгаляційних кортикостероїдних препаратів; • як профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичними навантаженнями; • для полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 2 до 5 років. Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) рекомендована доза становить 1 жувальну таблетку по 4 мг 1 раз на добу. Діти віком від 6 до 14 років. Пацієнтам з астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) рекомендована доза становить 1 жувальну таблетку по 5 мг 1 раз на добу. Для лікування астми жувальну таблетку слід приймати ввечері за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому підбирають індивідуально. Для пацієнтів віком від 15 років рекомендується застосовувати таблетки монтелукасту з дозуванням 10 мг. *Діти.* Застосовують дітям віком від 2 років. Дітям віком від 6 місяців до 2 років застосовують препарат у вигляді гранул по 4 мг. **Побічні реакції.** Побічні реакції, зареєстровані під час клінічних досліджень з частотою від ≥ 1/100 до < 1/10: *інфекції та інвазії:* інфекції верхніх дихальних шляхів; *з боку нервової системи:* головний біль; *з боку шлунково-кишкового тракту:* біль у животі; *загальні розлади:* спрага. Побічні реакції, зареєстровані у постмаркетинговому періоді: *з боку кровоносної і лімфатичної системи:* тенденція до посилення кровотечивості; *з боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія, еозинофільна інфільтрація печінки; *з боку психіки:* порушення сну, у тому числі нічні кошмари, галюцинації, безсоння, дратівливість, гнів, нетерплячість, збудження, включаючи агресивну поведінку або ворожість, тремор, депресії, дезорієнтація, дуже рідко – суїцидальні наміри та поведінка; *з боку нервової системи:* млявість і запаморочення, парестезія/гіпестезія, напади; *з боку серцево-судинної системи:* відчуття серцебиття; *з боку шлунково-кишкового тракту:* діарея, сухість у роті, диспепсія, нудота, блювання; *з боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівнів трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ), гепатит (холестатичний гепатит, печінковоклітинні порушення); *з боку шкіри і підшкірних тканин:* ангіоневротичний набряк, гематома, кропив'янка, свербіж, висипання, подозна вузликова еритема; *з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини:* артралгія, міалгія, включаючи м'язові судоми; *загальні розлади та місцеві реакції:* астенія/втома, відчуття дискомфорту, набряк, гарячка. У поодиноких випадках під час лікування монтелукастом хворих на астму описано виникнення носової кровотечі, синдрому Чарга — Страуса (СЧС) (див. розділ «Особливості застосування»). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гленмарк Фармасьютикалз Лтд. / Glenmark Pharmaceuticals Ltd. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Селище Кішанпура, Бадді-Налагарх Роуд, техсіл Налагарх, округ Солан (Х.П.) 174101, Індія / Village Kishanpura, Baddi-Nalagarh Road, Tehsil Nalagarh, Disst. Solan (H.P.) 174101, India. Реєстраційне посвідчення № UA/13872/01/01, UA/13872/01/02 від 18.09.2014 дійсні до 18.09.2019. Інформація про лікарські засоби надається для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. З повною інформацією про лікарські засоби можна ознайомитись у відповідних інструкціях для медичного застосування лікарського засобу. Інформацію підготовлено грудень 2017.

*http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drls/getDRLS.cfm
**Formulation development report

Цефодокс

При інфекціях ЛОР-органів
та дихальних шляхів

10 років успіху

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

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

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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

Антибіотикотерапія інфекцій органів дихання у дітей: у фокусі уваги – проблема антибіотикорезистентності

За матеріалами Сідельниковських читань (20-22 вересня 2017 р., м. Полтава)

На науковому симпозіумі «Оптимізація антимікробної терапії респіраторних інфекцій у дітей», який був проведений у рамках XIX Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії» (20-22 вересня 2017 р., м. Полтава), доповідь «Сучасний досвід антибіотикотерапії інфекцій органів дихання у дітей: у фокусі уваги – проблема антибіотикорезистентності» представив професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук Сергій Петрович Кривопустов.

Проблема розвитку стійкості мікроорганізмів до антибіотиків – глобальна та вкрай актуальна. «Парадокс антибіотиків: як чудо-ліки знищують диво» – під такою назвою видано книгу Стюарта Леві у 1992 році. Про ризик розвитку антибіотикорезистентності зазначав ще у 1945 році сер Александер Флемінг у своїй Нобелевській лекції, розглядаючи стійкість стрептокока до пеніциліну.

У 20-му виданні Nelson Textbook of Pediatrics 2016 року звернено увагу на те, що «резистентність пневмокока до протимікробних засобів є серйозною проблемою охорони здоров'я, а 15-30% ізолятів пневмокока є мультирезистентними, тобто стійкими до ≥3 класів антибіотиків». *Streptococcus pneumoniae* розвинули резистентність до препаратів груп пеніциліну та еритроміцину, а внаслідок інфекцій, спричинених резистентними *S. pneumoniae*, щороку помирають приблизно 7 тис. осіб (CDC, 2013).

Згідно з класифікацією Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC, 2013) збудники інфекційних хвороб поділяють на ті, які:

- несуть невідкладну загрозу (urgent);
- несуть серйозну загрозу (serious);
- мають третій клас загрози (concerning threats).

До збудників, які несуть серйозну загрозу, належать, зокрема, резистентні *S. pneumoniae*. Поза сумнівом, дуже важливе значення мають місцеві мікробіологічні дані (G. Karam et al., 2016).

За оцінками Jim O'Neill (The Review on Antimicrobial Resistance, 2014), близько 700 тис. осіб щороку помирають від інфекційних хвороб, збудники яких є резистентними до антибіотиків, а за умови, якщо наявна тенденція зберігатиметься, антибіотикорезистентність до 2050 року спричинятиме смерть близько 10 млн осіб щороку.

У Глобальному плані дій щодо стійкості до протимікробних препаратів, затвердженому Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я у 2015 році, 4-те завдання полягає в оптимізації використання таких препаратів. Європейський центр з контролю та профілактики захворювань (ECDC) у липні 2017 р. опублікував дані проекту «Антимікробна резистентність і причини нераціонального використання антибіотиків» (ARNA): у країнах Європейського Союзу 7% усіх антибіотиків, які застосовувалися в 2016 р., приймали без рецепта, мається на увазі і продаж без рецепта, і використання залишку антибіотика після попереднього курсу лікування. Національний план дій США щодо боротьби з бактеріями, стійкими до антибіотиків, має на меті до 2020 р. скоротити недоцільне призначення антибіотиків на амбулаторному етапі на 50% (K.E. Fleming-Dutra et al., 2016).

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у лютому 2017 р. опублікувала перелік патогенних мікроорганізмів, які становлять загрозу для людства та які насамперед слід враховувати при створенні нових антибіотиків. Так, зокрема, до критично високого рівня пріоритетності віднесена карбапенемрезистентна *Pseudomonas aeruginosa*, до високого рівня – ванкоміцинрезистентний *Enterococcus faecium*, до середнього рівня пріоритетності – пеніцилінрезистентні *S. pneumoniae*, ампіцилінрезистентні *Haemophilus influenzae*.

Загальновідомим є відкриття теїксобактину, котрий виробляє ґрунтова бактерія *Eleftheria terrae* з класу β-протеобактерій (L.L. Ling et al., 2015). Однак слід пам'ятати, що теїксобактин активний проти грампозитивних (наприклад, метицилінрезистентного *Staphylococcus aureus* – MRSA), але не грамнегативних бактерій через наявність у них ще й зовнішньої мембрани. До речі, в переліку «пріоритетних» патогенів ВООЗ 2017 року, які передусім необхідно враховувати при створенні нових антибіотиків, особливу увагу приділено саме грамнегативним збудникам, які мають мультирезистентність.

При виборі стартової антибіотикотерапії інфекцій органів дихання у дітей допомагає той факт, що етіологія цих захворювань здебільшого є передбачуваною: насамперед це *S. pneumoniae*, *H. influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. При цьому важливо пам'ятати про важливу роль профілактичних заходів, зокрема вакцинації проти *S. pneumonia*, *H. influenzae* типу B.

У терапії інфекцій органів дихання у дітей провідне місце належить β-лактамним антибіотикам – препаратам групи пеніциліну, цефалоспорину, карбапенему, які призначають за відповідними показаннями.

Зокрема, цефалоспорини достатньо широко використовують, однак слід пам'ятати, в яких випадках їх не слід застосовувати. Для цього існує акронім – Lame, тому що препарати цієї групи не є активними проти *Listeria*, *Atypicals* (*Mycoplasma* і *Chlamydia*), MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – метицилінрезистентного золотистого стафілокока, крім препаратів V покоління) та *Enterococci*. З 5 поколінь цефалоспоринів три випускаються і в парентеральній, і в пероральній формах. Існує досвід використання в педіатрії перорального цефалоспорину III покоління цефподоксиму проксетилу. У 20-му виданні Nelson Text book of Pediatrics зазначено, що цефподоксим зазвичай використовується в амбулаторній практиці при синопульмонарних інфекціях та середньому отиті (M.R. Schleiss, 2016).

З 2006 року накопичується досвід застосування препарату Цефодокс у формі таблеток по 100 мг та 200 мг цефподоксиму проксетилу та у формі суспензії (5 мл містить 50 мг або 100 мг цефподоксиму проксетилу). Внаслідок того, що цефподоксиму проксетил є високогідрофобним, він повільно розчиняється і має низьку біодоступність, а отже, необхідні спеціальні допоміжні речовини для поліпшення розчинення. Тому у складі Цефодоксу є компоненти, які посилюють розчинність, підвищують біодоступність цефподоксиму проксетилу (гідроксипропілцелюлоза та ін.).

Розглянемо міжнародні рекомендації та приклади лікування бактеріальних інфекцій органів дихання у дітей.

Так, при виборі стартової антибіотикотерапії гострого бактеріального риносинуситу важливо пам'ятати про основні етіологічні чинники захворювання: близько 30% – *S. pneumoniae*, 20% – нетипові *H. influenzae* та 20% – *M. catarrhalis*, причому приблизно 50% *H. influenzae* і 100% *M. catarrhalis* є β-лактамазопозитивними, а приблизно 25% *S. pneumoniae* можуть бути стійкими до пеніциліну.

Початкову терапію амоксициліном рекомендовано більшості дітей з нетяжким синуситом, а у разі алергії на пеніцилін призначають цефалоспорини, зокрема цефподоксим. Азитроміцин і триметоприм/сульфаметоксазол не показані до застосування через високу резистентність збудників до них. За наявності факторів ризику (антибіотикотерапія 1-3 міс тому, відвідування дитячої дошкільної установи, вік молодше 2 років), при резистентних штамах, відсутності терапевтичного ефекту амоксициліну протягом 72 год, тяжкому синуситі рекомендована висока доза амоксициліну в комбінації з клавуланатом. У разі блювання, недостатнього комплаєнсу застосовують цефтріаксон (D.E. Pappas, J.O. Hendley, 2016).

Слід зазначити, що чутливість *S. pneumoniae* до цефдиніру, цефподоксиму та цефуроксиму становить від 60 до 75%, а чутливість *H. influenzae* до них – від 85 до 100% (American Academy of Pediatrics; E.R. Wald et al., 2013). Американське товариство з інфекційних захворювань (IDSA) також зазначає про важливу роль цефподоксиму в лікуванні гострого бактеріального риносинуситу, зокрема в комбінації з кліндаміцином (A.W. Chow et al., 2012).

У терапії гострого бактеріального риносинуситу слід надавати перевагу цефподоксиму у разі, якщо є: алергія на β-лактами (крім гіперчутливості I типу); підозра на наявність резистентних збудників (насамперед грамнегативних); погіршення або відсутність покращення через 3 доби від початку лікування (T.M. Woo, 2017). Тривалість лікування дітей становить 10-14 діб (A.W. Chow et al., 2012), при цьому слід пам'ятати про важливість ерадикації збудника.

У лікуванні негоспітальної пневмонії у дітей орієнтуються на керівництво The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America (2011). Так, амоксицилін слід застосовувати як терапію першої лінії в належним чином імунізованих дітей з легкою та середньотяжкою пневмонією при підозрі на бактеріальну етіологію.

Дітям з історією нетяжкої алергічної реакції на амоксицилін призначають оральний цефалоспорин, який є активним проти *S. pneumoniae*, наприклад цефподоксим. При збудниках, які продукують β-лактамази, – амоксицилін клавуланат або цефалоспорин II покоління (цефуроксим) або III покоління (наприклад, цефподоксим). При атипових збудниках для лікування дітей, насамперед шкільного віку, в тому числі госпіталізованих, застосовують макроліди (азитроміцин) у поєднанні з β-лактамними антибіотиками (J.S. Bradley et al., 2011).

Госпіталізованим дітям призначають ампіцилін або пеніцилін G, якщо вони повністю імунізовані, якщо MICs пеніциліну для *S. pneumoniae* ≤2 lg/mL. Якщо епідеміологічні дані вказують на резистентність *S. pneumoniae* (MICs ≤4.0 lg/mL) – цефтріаксон. Емпірична терапія парентеральним цефалоспорином III покоління (цефтріаксоном, цефотаксимом) рекомендована для дітей, які не повністю імунізовані (J.S. Bradley et al., 2011).

Застосовуючи цефподоксим у лікуванні пневмонії, слід враховувати дані C. Muller-Serieys та співавт. (1992) про те, що його концентрація в паренхімі легень через 6 год після прийому або дорівнює, або є вищою MIC для 90% штамів більшості мікроорганізмів. Про це зазначено у Кокранівському огляді R. Lodha (2013), це підтверджують результати зарубіжних та вітчизняних досліджень, зокрема багатоцентрового дослідження «Цеф-Просто» (2011).

У районах без істотного високого рівня стійкості *S. pneumoniae* до пеніциліну для лікування дітей, які повністю вакциновані проти *H. influenzae* типу B та *S. pneumoniae* і не є тяжкохворими, слід використовувати ампіцилін або пеніцилін G. Однак дітям, які не відповідають цим критеріям, слід призначати цефтріаксон або цефотаксим. Окрім цього, якщо клінічні дані вказують на стафілококову пневмонію, до схеми лікування слід включати ванкоміцин або кліндаміцин (M.S. Kelly, J.Th. Sandora, 2016). Застовуючи цефтріаксон або цефотаксим як стартову терапію пневмонії, доцільно більш широко використовувати можливості ступінчатої антибіотикотерапії – step-down терапії.

За даними N.S. Scheinfeld та співавт. (2016), Intravenous-to-Oral Switch терапію можна застосовувати у 40-50% усіх пацієнтів. Про доцільність ступінчатої антибіотикотерапії при позалікарняній пневмонії у дітей зазначають, зокрема, S. In-iw та співавт. (2015), S.S. Shah (2016). Це може бути перехід від внутрішньовенного введення цефалоспорину III покоління (цефтріаксону або цефотаксиму) до його перорального прийому (наприклад, прийому цефподоксиму проксетилу у формі суспензії або таблеток). Отже, цефподоксим у терапії пневмонії у дітей має бути в фокусі уваги педіатра не лише як пероральний засіб лікування, а й як другий крок ступінчатої терапії.

У виборі антибіотикотерапії гострого середнього отиту у дітей слід враховувати рекомендації Американської академії педіатрів (AAP; A.S. Lieberthal et al., 2013). Провідне місце у стартовому емпіричному лікуванні займають амінопеніциліни, у тому числі захищені. Кокранівський огляд R.P. Venekamp та співавт. (2015) підкреслює особливо важливу роль антибіотикотерапії в лікуванні гострого середнього отиту у дітей молодше 2 років з білатеральним отитом та отореєю.

Враховуючи основні етіологічні фактори гострого середнього отиту у дітей – *S. pneumoniae*, нетипові *H. influenzae* та *M. catarrhalis* (поширеність основних збудників змінилася з використанням вакцинації), у 20-му виданні Nelson Text book of Pediatrics зазначено таке. Амоксицилін залишається препаратом першого вибору для лікування неускладнених отитів. Резистентність збудників інфекційних хвороб до антибіотиків у різних країнах різниться, у США приблизно 40% штамів нетипових *H. influenzae* і майже всі штами *M. catarrhalis* є стійкими до амінопеніцилінів, а приблизно 50% штамів *S. pneumoniae* є пеніцилін-нечутливими. Резистентність збудників до макролідів, у тому числі азитроміцину та кларитроміцину, стрімко зростає (J.E. Kerschner, D. Preciado, 2016).

Цефподоксим має важливе значення для лікування гострого середнього отиту, якщо дитина приймала амоксицилін протягом останніх 30 днів, при алергії на пеніциліни або підозрі на наявність стійких до β-лактамних антибіотиків *H. influenzae* та *M. catarrhalis* (T.M. Woo, 2017). Ефективність цефподоксиму в лікуванні гострого середнього отиту у дітей підтверджують результати сучасних дослідженнях, зокрема M.H. El-Shabrawi (2016); A. Ghosh, S. Chatterjee (2017).

Тривалість лікування гострого середнього отиту у дітей до 2 років або з тяжким перебігом має становити 10 діб, у дітей віком 2-5 років з легким або середньотяжким перебігом – 7 діб, у дітей старше 6 років з легким або середньотяжким перебігом – 5-7 діб (A.S. Lieberthal et al., 2013; T.M. Woo, 2017). При цьому слід пам'ятати про важливість ерадикації збудника. Якщо порівняти стандартне лікування, тривалість якого становить 10 днів, та менш тривалу терапію у вигляді 5-денного курсу у дітей віком від 6 до 23 місяців з гострим середнім отитом, то остання забезпечує менш сприятливі результати. Крім того, як зазначає A. Hoberman (2016), ні частота побічних явищ, ні виникнення резистентності до антимікробного препарату не є нижчими при призначенні більш короткого курсу.

Загалом цефподоксиму проксетил (Цефодокс) займає важливе місце в антимікробній терапії бактеріальних інфекцій дихальних шляхів у дітей, як верхніх, так і нижніх. Цей пероральний цефалоспорин III покоління завдяки відповідним фармакокінетичним властивостям впливає на основні збудники цих хвороб – *S. pneumoniae, H. influenzae* та *M. catarrhalis*. Цефодокс містить спеціальні допоміжні речовини, які поліпшують його біодоступність. Препарат доцільно використовувати у складі ступінчатої антибіотикотерапії, зокрема при пневмонії. Як проліки Цефодокс сприяє мінімізації ризику розвитку антибіотикасоційованої діареї. Проведено відповідні клінічні дослідження, а також накопичено власний багаторічний досвід його використання в амбулаторному та стаціонарному лікуванні дітей.

Актуальні питання сучасної педіатрії

8-9 листопада у м. Львові відбулася науково-практична конференція на тему «Сучасна педіатрія з позицій доказової медицини», на якій розглянуто головні питання педіатричної практики стосовно діагностики, лікування та профілактики найбільш поширених хвороб дитячого віку.

Завідувач кафедри педіатрії № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Сергій Леонідович Няньковський представив доповідь на тему «Харчова алергія та харчова непереносимість: підходи до лікування».

– Небажані реакції на харчові продукти включають алергічні реакції (харчову алергію) та харчову непереносимість (нетолерантність, гіперчутливість, непереносимість окремих продуктів або їх складових, що розвивається за неімунологічним механізмом, наприклад лактазну недостатність). Також можуть розвиватися токсичні реакції (отруєння).

Виділяють 3 основні типи імунних нетоксичних реакцій: пов'язані з імуноглобуліном (IgE-опосередковані), не пов'язані з IgE та змішані. До IgE-опосередкованих реакцій належать кропив'янка, набряк Квінке, анафілаксія, шлунково-кишкові реакції негайного типу, бронхоспазм, харчова алергія на пилкові алергени. Не пов'язані з IgE реакції включають ентеропатії, проктоколіт, синдром Гейнера, дерматит Дюринга, целіакію. До змішаних реакцій належать атопічний дерматит, еозинофільний гастроентерит, бронхіальна астма.

Харчова алергія (ХА) – це аномальна реакція імунної системи на певні харчові продукти. В основі ХА лежить імунна реакція. Харчова непереносимість (ХН) – це небажані реакції організму на продукти харчування без участі імунної системи, які зумовлені нездатністю організму засвоювати певні продукти або їх складові (О.А. Мартинчук, 2016).

ХА та ХН – поширені патологічні стани. Наприклад, у США ХА спостерігається у 4% дорослих та 8% дітей переважно молодшого віку, причому у хлопчиків частіше, ніж у дівчаток. ХА є чинником, який ініціює або асоційований з атопічним дерматитом, еозинофільними гастроінтестинальними порушеннями. У США за період з 1997 по 2007 р. кількість випадків ХА зросла на 18%, а з 1997 по 2011 р. – на 50%, що свідчить про збільшення поширеності цього патологічного стану.

Формуванню ХА сприяють такі чинники: атопічний анамнез, вживання матір'ю під час вагітності та лактації високоалергенних продуктів (риби, яєць, горіхів, молока тощо), ранній перехід на штучне вигодовування, захворювання шлунково-кишкового тракту та печінки, підвищена проникність слизової оболонки травної системи, недостатня функція підшлункової залози, знижена шлункова секреція, ензимопатії, дискінезії жовчних шляхів, дисбіоз кишечника, нераціональне харчування, несприятливі екологічні умови.

Специфічне лікування хворих на ХА передбачає елімінацію харчових антигенів та алергенспецифічну імунотерапію. У свою чергу, неспецифічне лікування включає застосування антигістамінних препаратів, топічних та системних глюкокортикоїдів, ферментів, гепатопротекторів, ентеросорбентів, пробіотиків і пребіотиків.

Поняття ХН – більш широке порівняно з ХА, яка зустрічається набагато частіше: у 45-80% усієї популяції. ХН можуть зумовлювати не тільки типова аліментарна алергія, а й захворювання травного тракту, ензимопатії, дисбіотичні порушення, психогенні фактори, особливості складу харчових продуктів та речовин, які вони містять. За наявності ХН тією чи іншою мірою порушується функція усіх органів та систем. 50-84% пацієнтів із функціональними розладами органів травлення вважають, що їх симптоми пов'язані саме з ХН. Важливою проблемою стосовно цього патологічного стану є відсутність чітких клінічних та лабораторних критеріїв діагностики, недостатня вивченість цієї проблеми загалом та безліч спірних моментів щодо механізмів його виникнення зокрема.

Найбільш відомий різновид ХН – лактазна недостатність (ЛН). ЛН – це природна або набута недостатність вироблення в кишечнику лактази-дисахаридази – ферменту пристінкового травлення, що розщеплює молочний цукор на глюкозу та галактозу. За наявності ЛН абдомінальна симптоматика може з'явитися вже протягом перших годин після вживання продуктів, які містять лактозу. Найчастіше ЛН проявляється бурчанням у кишечнику, здуттям живота, нудотою та спастичним болем. Також може з'явитися асоційована зі здуттям діарея. Залежно від вуглеводного навантаження та ступеня ЛН діарея виникає через годину чи пізніше після вживання лактозовмісних продуктів. У деяких випадках зазначені симптоми з'являються навіть після вживання кількох грамів вуглеводів. Основними клінічними ознаками ЛН у дітей є такі: різке погіршення стану приблизно через 30 хв після вживання молока (грудного, коров'ячого), неспокій, біль та бурчання у животі, здуття, рідкі випорожнення.

Форми ЛН включають транзиторну (неонатальну), первинну (вроджену) та вторинну. Транзиторна ЛН виникає у перші 2 місяці життя практично у всіх дітей; цей стан зникає після дозрівання ферментної системи. Первинна ЛН – відразу після народження дитини, коли її починають годувати їжею, що містить лактозу. Вторинна ЛН з'являється у дітей у старшому віці після перенесених кишкових розладів та дисбактеріозу.

Ще один різновид ХН – непереносимість фруктози (НФ), причиною якої є порушення експресії GLUT5 – специфічного переносника цього вуглеводу. НФ призводить до появи діареї та/або здуття після вживання продуктів із високим вмістом фруктози (фруктів, меду, солодких газованих напоїв тощо). НФ залежить від кількості вжитих вуглеводів, вона спостерігається у більш ніж половини населення планети. Єдиним доступним методом діагностики НФ є H_2-дихальний тест. Окрім фруктози, критичним фактором при багатьох захворюваннях кишечника є сорбітол, який використовують як підсолоджувач у багатьох дієтичних продуктах, лікарських засобах, жувальній гумці тощо. Сорбітол не всмоктується в кишечнику, тому навіть незначна його кількість може призвести до появи симптомів, характерних для непереносимості вуглеводів, а вживання 10 г сорбітолу зумовлює відповідну симптоматику у половини дорослих людей. Хворим на синдром подразненого кишечника (СПК) з переважанням діареї рекомендовано виключити сорбітол зі свого раціону. Загалом ХН у пацієнтів із СПК має власні визначені механізми, серед яких фізіологічні (посилення моторики та поява гастроколічного рефлексу), ферментативні (супутня дисахаридазна недостатність, зумовлена генетичною схильністю чи набутими шлунково-кишковими розладами), алергічні (за одним із визначень, СПК є «кишковою астмою»), психологічні (відраза до їжі), фармакологічні (деякі продукти містять фармакологічно активні речовини, наприклад кофеїн, алкоголь, серотонін), синдром надлишкового бактеріального росту чи дія бактеріальних токсинів.

Ще одним важливим питанням гастроентерології є целіакія (глютенова ентеропатія) – хронічне прогресуюче захворювання, яке характеризується дифузною атрофією слизової оболонки тонкого кишечника в осіб із генетично зумовленою непереносимістю глютену – рослинного білка, який містять злакові (пшениця, ячмінь, жито). Основний метод лікування целіакії – безглютенова дієта, мета якої полягає у профілактиці прогресування патологічного аутоімунного процесу, відновленні структури слизової оболонки тонкого кишечника, запобіганні життєво небезпечним ускладненням (кровотечам у тонкій кишці, лімфомам), подовженні тривалості життя пацієнта та поліпшенні його якості.

Значну роль у розвитку ХН відіграють порушення мікробіоценозу. Пробіотична концепція є вкрай актуальною для сучасної медицини: щороку проводиться понад 60 конференцій відповідної тематики та публікується більш ніж 1000 статей. Існує навіть Міжнародна наукова асоціація пробіотиків і пребіотиків (ISAAP). Тривають дослідження, предметом вивчення яких є зв'язок дисбіозу з алергією, оскільки індукція Т-регуляторних лімфоцитів відбувається внаслідок вроджених реакцій імунної системи на бактерії товстої кишки. Доведено, що у дітей з алергічними проявами менша кількість нормальної кишкової палички, біфідо- та лактобактерій на тлі підвищеної кількості клостридій, золотистого стафілокока. Цікаво, що у бактеріальному «профайлі» здорових дітей та дітей з алергією наявні різні штами біфідобактерій. Типовим клінічним проявом ХА, не пов'язаної з IgE, у дітей вважаються кишкові кольки, за наявності яких склад лактобактерій відрізняється від такого у здорових дітей. Комплексне лікування синдрому мальабсорбції будь-якого генезу обов'язково має включати корекцію дієти з елімінацією провокуючих чинників, медикаментозну корекцію ферментного чи іншого дефекту травної системи, ліквідацію симптомів зневоднення та нестачі нутрієнтів (білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мікро- та макроелементів), стимулювання анаболічних процесів, а також корекцію моторики кишечника та дисбіотичних порушень.

Таким чином, наведені факти зумовлюють важливість впливу на кишкову мікробіоту з метою лікування та профілактики шлунково-кишкових розладів. Можливими шляхами такого впливу є: дієта, уникнення прийому антибактеріальних препаратів, за потреби – селективна деконтамінація (антибіотики та бактеріофаги спрямованої дії), застосування пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків або пересадка кишкової мікробіоти.

Фізіологічні ефекти пробіотиків – такі: зменшення больових відчуттів; забезпечення цілісності кишкового бар'єра; зменшення бактеріальної та макромолекулярної транслокації; відновлення кишкового кровообігу, порушення якого спричинені дією стресу чи патогенів; пригнічення патогенів; активація продукції антибактеріальних пептидів; вироблення коротколанцюгових жирних кислот, що супроводжується зниженням pH у просвіті кишки; стимулювання продукції муцину, що зменшує адгезію патогенів до епітеліальних клітин; модулювання загальної кількості та активності бактерій кишечника; стимулювання імунної відповіді та гальмування запальної відповіді (А.А. Мартинчук, 2016).

Слід звернути особливу увагу на спорові пробіотики – антагоністи патогенної флори, які елімінуються самостійно. Історія вітчизняного препарату Біоспорин (ТОВ «ФЗ «Біофарма») розпочалася з наукових розробок Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України. У 1995 р. цей винахід отримав Державну премію України в галузі науки і техніки. Біоспорин є високоефективним препаратом на основі живих аеробних спороутворюючих бактерій, який застосовується для профілактики та лікування дисбактеріозу та гострих захворювань шлунково-кишкового тракту, гнійно-септичних ускладнень після оперативних втручань, гінекологічних інфекцій, хронічного афтозного стоматиту, пародонтиту. Біоспорин являє собою асоціацію культур мікроорганізмів *Bacillus subtilis* та *Bacillus licheniformis*, яким притаманна висока антагоністична активність відносно патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Механізм дії Біоспорину є різноспрямованим. По-перше, мікроорганізми, які містить у своєму складі препарат, виробляють дипіколінову кислоту, що збільшує кислотність середовища кишечника, створюючи більш сприятливі умови для корисних бактерій. По-друге, бацили Біоспорину продукують антибіотикоподібні речовини та бактеріоцини, що дозволяє усунути надлишкове обсіменіння кишечника патогенною мікрофлорою. Крім того, вироблення ферментів внаслідок дії Біоспорину покращує травлення, а самостійна елімінація бацил препарату запобігає колонізації ними кишечника. Усі вищенаведені ефекти забезпечують оптимальні умови для відновлення та підтримання нормальної кишкової мікрофлори. У свою чергу, нормальна мікробіота кишечника позитивно впливає на стан імунної системи (стимулює імунні клітини, в тому числі регуляторні Т-лімфоцити, ефекторні Т- та В-лімфоцити), що створює сприятливі умови для корекції можливих проявів та механізмів маніфестації алергічних реакцій, зокрема ХА та ХН. Результати досліджень (О.А. Мартинчук, 2016) також підтверджують ефективність Біоспорину. В одному з них зазначено, що препарат має багато механізмів дії: прямої взаємодії з мікробіотою кишечника, запобігання росту та розмноженню патогенних мікроорганізмів у його просвіті, метаболічного впливу з підвищенням активності ферментів травного тракту, регуляції бар'єрної функції кишкового епітелію, впливу на автономну кишкову нервову систему, позакишкових ефектів (стимулювання імунітету).

Біоспорин випускається у 3 лікарських формах – флаконах, саше та капсулах. Перші дві форми дозволені для застосування з народження, остання – дітям із 12 років. Один флакон містить 1×10^9 колонієутворюючих одиниць (КУО) *B. subtilis* та *B. licheniformis*; цю форму зручно застосовувати у дітей до 1 року. Саше містить таку саму кількість корисних бактерій, вони є більш зручними у використанні у дітей старше 1 року. Одна капсула Біоспорину містить удвічі більшу кількість бактерій – $2{,}2\times10^9$ КУО *B. subtilis* та *B. licheniformis*, що робить їх застосування особливо зручним у дорослих пацієнтів.

Доповідь **асистента кафедри вірусології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика Тетяни Віталіївни Степченкової** була присвячена взаємодії респіраторних вірусів та імунної системи людини.

Вірус (від лат. virus – отрута) – це неклітинний інфекційний агент, який має здатність відтворюватися тільки всередині живої клітини. Віруси уражають усі типи живих організмів – від рослин та тварин до бактерій (віруси бактерій називають бактеріофагами). Існують також віруси, які можуть розмножуватися тільки за наявності інших вірусів (віруси-сателіти).

Імунітет (від лат. immunitatis – вільний від чогось) – це несприйнятливість організму до збудників інфекційних захворювань (бактерій, вірусів, грибів, паразитів, токсинів); активно або пасивно набута здатність організму до захисту, специфічно спрямована проти чужих антигенів. Імунітет поділяють на вроджений (неспецифічний) та набутий (специфічний), а кожний із цих підвидів – на клітинний та гуморальний.

Основні форми гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) – це грип та інші гострі інфекції верхніх дихальних шляхів. Грип (від фр. grippe – схопити) є гострим інфекційним захворюванням дихальних шляхів, спричиненим вірусом грипу. Захворюваність на грип періодично набуває характеру епідемій та пандемій. На сьогодні виявлено понад 2 тис. варіантів вірусу грипу, що мають різний спектр антигенів. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі щорічно під час сезонних епідемій усі варіанти вірусу грипу стають причиною смерті 250-500 тис. осіб.

Збудниками грипу є віруси грипу А, В та С; збудниками гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), які становлять 90-97% усіх ГРЗ, – родини *Paramyxoviridae (Respirovirus, Parainfluenzavirus 1, 2, 3, 4, Rubulavirus, Pneumovirus, Metapneumovirus), Picornaviridae (Rhinovirus, Enterovirus, Parechovirus), Adenoviridae, Coronaviridae, Reoviridae, Herpesviridae (Herpesvirus 3), Parvoviridae (Bocavirus)*. Проблема ГРЗ є надзвичайно серйозною: щорічно у світі реєструється 2 млн летальних випадків внаслідок вказаних захворювань.

Що стосується діагностики та диференційної діагностики ГРЗ, в амбулаторній практиці точну етіологію інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів встановити неможливо. В умовах стаціонару етіологію захворювання встановлюють лише в 15-30% випадків. Це унеможливлює етіотропне лікування та виводить на провідні позиції активацію власного неспецифічного імунного захисту.

Неспецифічний імунітет має кілька основних особливостей. По-перше, він насамперед спрямований на швидке реагування на проникнення чужорідного агента – вірусу, тому він активується через декілька хвилин після зараження. Неспецифічний імунітет захищає від усіх типів інфекційних агентів, визначає формування специфічного імунітету і включає такі ланки: макрофаги, дендритні клітини, природні кілери, системи інтерферону та цитокінів.

Однак багато вірусів, долаючи імунний захист, спричиняють хронічні та персистуючі інфекції. Стратегіями антиімунного захисту вірусів є мімікрія, синтез надмірної кількості вірусних антигенів, інактивація цитокінів та імунокомпетентних клітин, блокада апоптозу, системи комплементу та інтерферонів.

Основні методи боротьби з вірусними інфекціями – лікування інфікованих пацієнтів, а також проведення профілактичних та протиепідемічних заходів.

Інтерферони, які у 1957 р. відкрили А. Айзекс та Дж. Ліндерман, є специфічними білками, синтезованими інфікованими вірусом клітинами, які можуть індукувати противірусну активність інших клітин. Інтерферони мають видову специфічність відповідно до клітин організму-господаря, однак є неспецифічними стосовно вірусів. Клітини людини продукують 3 основні класи інтерферонів (α, β та γ), які поділяються на 2 типи.

Противірусна дія інтерферонів полягає у тому, що ці речовини презентуються на поверхні вірус-інфікованих клітин (так званий SOS-сигнал). Цей сигнал змушує сусідні клітини активно продукувати противірусні білки, що призводить до порушення синтезу вірусних РНК. Інтерферони також активують макрофаги та природні кілери, що є стартовою ланкою функціонування системи антитіл; призводять до загибелі інфікованих клітин, таким чином запобігаючи передаванню вірусу від клітини до клітини; запускають інші захисні реакції організму (підвищення температури, нежить та ін.).

Фактори неспецифічного імунітету, зокрема інтерферони, відіграють головну роль в імунному захисті дітей перших днів та місяців життя. Інтерферон типу α вперше з'являється у тканинах плода на 10-му тижні вагітності, а до 22-го тижня його наявність визначається у всіх органах плода. Після народження інтенсивність синтезу α-інтерферону знижується, тому у дітей до 1 року його показники є досить низькими, що зумовлює високу частоту ГРВІ (Г.Н. Дранник, 2010; В.М. Дудник, 2008). Надалі інтенсивність синтезу інтерферонів знову зростає, сягаючи максимуму у 12-річному віці.

Профілактику вірусних інфекцій можна поділити на специфічну (вакцини) та неспецифічну. Для неспецифічної профілактики застосовують інтерферони, загальнозміцнюючі препарати, а також проводять комплекс заходів індивідуальної профілактики та особистої гігієни.

Препарат Лаферобіон® (ТОВ «ФЗ «Біофарма», Україна) – це лікарська форма інтерферону людини, який отримано генно-інженерним методом з культури кишкових паличок та в генний апарат яких вбудовано плазміду (частину ДНК), що містить ген інтерферону людини. Лаферобіон® – противірусний, антибактеріальний, протизапальний, імуномодулюючий та антипроліферативний препарат – забезпечує активацію неспецифічної імунної відповіді. Лаферобіон® застосовують як для лікування, так і з метою профілактики, що є особливо актуальним під час зростання сезонної захворюваності на грип та ГРВІ.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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

Аерофілін

Відкриваючи дихання ...

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аерофілін.

Склад: 1 таблетка містить доксофіліну 400 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Доксофілін. Код АТС R03D A11. Клінічні характеристики. Показання. Бронхіальна астма, захворювання легень з бронхіальним спастичним компонентом (ХОЗЛ). Протипоказання. Підвищена чутливість до доксофіліну або до інших компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину; гострий інфаркт міокарда; артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Середня добова доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 800-1200 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Дітям віком від 6 до 12 років – по ½ таблетки 2-3 рази на добу (12-18 мг/кг на добу). Побічні реакції. З боку травного тракту: нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, шлунково-стравохідний рефлюкс, можливо рідко – діарея, диспепсія. З боку нервової системи: дратівливість, головний біль, безсоння, запаморочення, тремор. З боку серцево-судинної системи: екстрасистолія, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: тахипное. З боку системи крові: у поодиноких випадках – гіперглікемія, альбумінурія. Алергічні реакції: можливо рідко – анафілактичний шок (ангіоневротичний набряк). Передозування. Симптоми: серцеві аритмії, судоми (тонічні, клонічні), ажитація, посилення діурезу, посилення проявів побічних реакцій. Лікування: оскільки специфічного антидоту немає, у разі передозування слід застосовувати симптоматичну терапію серцевої недостатності, протисудомну терапію. Після зникнення ознак інтоксикації терапію можна відновити.

Р.п.:№UA/4391/01/01

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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

Терапевтична тактика при бронхообструктивному синдромі в дітей

Ю.В. Марушко

Бронхообструктивний синдром (БОС) досить часто зустрічається в педіатричній практиці. Він може супроводжувати найрізноманітніші дитячі захворювання – від банальних гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) до бронхіальної астми (БА) та численних різновидів патології, не пов'язаної з ураженням органів дихання. Тому диференційна діагностика причин виникнення БОС і надання невідкладної допомоги таким пацієнтам є вкрай актуальними питаннями у практиці кожного дитячого лікаря. У рамках XIX Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії» («Сідельниковські читання»), яка відбулася 20-22 вересня в м. Полтаві, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Юрій Володимирович Марушко розповів про тактику ведення дітей з БОС, а також поділився власним клінічним досвідом.

– Захворювання, перебіг яких супроводжується проявами БОС, можуть мати загрозливий характер, особливо в тих клінічних ситуаціях, коли швидко прогресують ознаки дихальної недостатності. Маніфестуючи, як правило, на тлі ГРВІ, БОС у дітей може бути проявом багатьох патологічних станів, серед яких найбільш розповсюдженими є гострий обструктивний бронхіт і БА. Основними об'єктивними ознаками обструкції при цих захворюваннях є задишка, подовжений свистячий видих (так званий візинг – wheezing), сухий кашель, здута грудна клітка, участь в акті дихання допоміжної мускулатури, коробковий тон при перкусії та сухі свистячі хрипи при аускультації.

За результатами досліджень, проведених на кафедрі педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика з використанням міжнародної уніфікованої методики ISAAC, було встановлено, що рецидиви свистячого утрудненого дихання з подовженим видихом виникають у дуже значної кількості дітей – 29,2% дитячої популяції. Також у цьому дослідженні було встановлено, що на тлі ГРВІ майже кожна 4-та дитина віком до 6 років переносить бронхіальну обструкцію, а 50% дітей хоча б раз у житті мали свистячі хрипи й задишку. Рецидивний перебіг бронхообструкції характерний для 25% дітей.

! На сьогодні відомо дуже багато причин БОС у дітей – його розвитком може супроводжуватися близько 100 різних хвороб.

При цьому етіологічна структура БОС, а також тяжкість його клінічного перебігу істотно різняться залежно від віку дітей. Зокрема, розвиток БОС у дітей першого року життя найчастіше спостерігається при ГРВІ (дуже часто – при респіраторно-синцитіальній інфекції), обструктивному бронхіті та бронхіоліті, аспірації, а також за наявності в дитини вроджених аномалій носоглотки та вад розвитку органів дихання чи серцево-судинної системи (ССС). У дітей віком старше 2-3 років БОС також часто супроводжує перебіг як вірусних, так і бактеріальних респіраторних інфекцій (зокрема, мікоплазмових та хламідійних). У дітей цієї вікової групи на перший план також виходять такі можливі причини БОС, як БА, обструктивний бронхіт, гастроезофагеальний рефлюкс (ГЕР), аспірація, гельмінтози. Водночас виникнення БОС можуть зумовлювати вроджені та спадкові захворювання органів дихання і ССС, а також муковісцидоз, синдром циліарної дискінезії тощо.

! Патогенез розвитку обструкції дихальних шляхів, що виникає у відповідь на інфікування респіраторними вірусами (респіраторно-синцитіальним вірусом, аденовірусом, вірусами грипу та парагрипу тощо), включає багато ланок, проте одною з провідних є пригнічення синтезу циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) в опасистих клітинах (мастоцитах), що супроводжується лізисом їхніх внутрішньоклітинних гранул з вивільненням з них біологічно активних речовин та медіаторів (зокрема, гістаміну).

Під впливом останніх формується набряк та потовщується слизова оболонка бронхів, підсилюється утворення бронхіального секрету й виникає бронхоспазм. Паралельно розвивається запальний процес, пов'язаний з ураженням вірусами клітин слизової оболонки бронхів та її інфільтрацією еозинофілами, нейтрофілами, базофілами, макрофагами та лімфоцитами.

Лікування пацієнтів з БОС має бути комплексним та спрямованим на ліквідацію причини, що зумовила його розвиток. Також застосовується патогенетична терапія протизапальними препаратами, бронхолітиками й засобами, здатними покращувати дренажну функцію бронхів. У гострому періоді БОС застосовують низку препаратів, що мають бронходилатаційний ефект:

- адреностимулятори (селективні β_2-агоністи короткої і пролонгованої дії та неселективні β-агоністи);
- М-холінолітики (короткої та пролонгованої дії);
- ксантини (теофілін, доксофілін, амінофілін);
- комбіновані препарати (селективні β_2-агоністи короткої дії + М-холінолітики короткої дії).

Вибір конкретного бронхолітика для лікування дитини з БОС, який розвинувся на тлі ГРВІ, залежить від багатьох факторів, зокрема від механізму бронходилатаційної дії препарату. Як відомо, бронхолітичний ефект β-агоністів реалізується шляхом зв'язування з β_2-адренорецепторами бронхів, що призводить до активації через G-протеїн аденілатциклази та, відповідно, до збільшення синтезу цАМФ, виведення з клітин іонів K+ і накопичення іонів Na++. Результатом цього є розслаблення гладкої мускулатури бронхів та ліквідація бронхоспазму. Перевагами сучасних β_2-агоністів є швидкість дії, висока селективність і ефективність. Водночас слід пам'ятати, що при їх передозуванні можлива часткова втрата селективності й небажана стимуляція β1-адренорецепторів, розвиток резистентності внаслідок зменшення кількості рецепторів, а також виникнення таких побічних ефектів, як головний біль, тремор і тахікардія. Крім того, при ГРВІ та гострому бронхіті може виникати феномен «занурення» β-адренорецепторів усередину клітини (ендоцитоз) – тобто зникають самі «мішені», з якими мають зв'язуватися β-агоністи. У цьому контексті при веденні дітей з БОС на тлі ГРВІ значну увагу педіатрів привертають можливості застосування сучасних бронхолітиків з групи інгібіторів ферменту фосфодіестерази (ФДЕ) – ксантинів. Механізм їх дії не пов'язаний із впливом на адренорецептори – пригнічення ФДЕ напряму призводить до збільшення внутрішньоклітинного вмісту цАМФ. Це гальмує процес з'єднання міозину з актином, що призводить до зниження скоротливої активності гладеньких м'язів бронхів та усунення бронхоспазму. Водночас наразі від застосування ксантинів I покоління (еуфілін, теофілін) у педіатричній практиці майже відмовилися, оскільки вони чинять небажаний вплив на аденозинові рецептори, характеризуються досить вузькою «терапевтичною концентрацією» та значною кількістю побічних ефектів, передусім з боку ССС (збільшення частоти та сили серцевих скорочень, підвищення потреби міокардіоцитів у кисні, виділення ендогенних катехоламінів, зниження артеріального тиску, різноманітні порушення серцевого ритму, у тому числі потенційно загрозливі для життя). На зміну цим препаратам приходять ксантини II покоління, зокрема доксафілін, який на фармацевтичному ринку України під торговою назвою Аерофілін® у формі таблеток по 400 мг представляє відома компанія «Мегаком».

! Доксафілін селективно інгібує ФДЕ 3-го типу, підвищує внутрішньоклітинну концентрацію цАМФ, активує протеїнкіназу, відкриває калієві канали (кальцій при цьому виводиться) та розслаблює клітини гладкої мускулатури бронхів і легеневих судин. При цьому дуже важливо, що доксафілін не блокує аденозинових рецепторів та ФДЕ 4-го типу, а також не впливає на транспорт іонів кальцію.

Завдяки цьому доксафілін, на відміну від ксантинів I покоління, має набагато більш високий профіль безпеки та не характеризується такими серйозними побічними ефектами з боку ССС, як препарати II покоління. Доксафілін також не чинить стимулювальної дії на ЦНС та не впливає на роботу серця, судин і нирок.

Аерофілін® був уперше виведений на фармацевтичний ринок України у 2010 р., і відтоді почалося активне вивчення можливостей його застосування в практиці педіатрів та пульмонологів. Нами також було проведено власне клінічне дослідження з оцінки ефективності препарату Аерофілін® у терапії БОС у дітей з гострим обструктивним бронхітом (n=25) та БА в періоді загострення (n=5). Окрім цих основних захворювань, у включених у це дослідження дітей відзначалися такі супутні захворювання, як дискінезія жовчовивідних шляхів (36,6%), хронічний тонзиліт (36,6%), вегетативні дисфункції (23,3%) та атопічний дерматит (13,3%). Усім дітям, які отримували стаціонарне лікування щодо проявів БОС та в подальшому були включені в дослідження (n=30), згідно з відповідними протоколами Міністерства охорони здоров'я України спершу призначався сальбутамол. Крім того, 5 дітей (16,6%) отримували ще й терапію М-холінолітиками. За умови відсутності достатнього ефекту від провадженої терапії протягом перших 6-8 год перебування дітей у стаціонарі в комплексній терапії застосовувався й Аерофілін®. У ході дослідження за бальною шкалою оцінювалася динаміка клінічної симптоматики: інтенсивність кашлю, відходження мокротиння, задишка, хрипи в легенях. Особливу увагу також було приділено вивченню потенційного впливу препарату на параметри серцево-судинної діяльності, тому у всіх дітей до та під час лікування виконувалася реєстрація ЕКГ з обов'язковим аналізом тривалості інтервалів *PQ* та *QT*, а також проводилося регулярне вимірювання систолічного та діастолічного артеріального тиску.

Слід зауважити, що на тлі призначення препарату Аерофілін® вдалося швидко зменшити добову частоту застосування сальбутамолу, а також досягти достатнього дезобструктивного ефекту. Згідно з отриманими результатами оцінки переносимості препарату з боку ССС, у дітей, які приймали Аерофілін®, не було зареєстровано достовірних змін частоти серцевих скорочень, величин систолічного та діастолічного артеріального тиску та оцінюваних у ході дослідження параметрів ЕКГ. На підставі отриманих результатів було зроблено висновок, що Аерофілін® є ефективним дезобструктивним засобом, який може успішно застосовуватись у комплексній терапії дітей віком старше 6 років з БОС середнього ступеня тяжкості. Дітям віком 6-12 років Аерофілін® рекомендовано приймати по $^1/_2$ таблетки 2-3 рази на добу (12-18 мг/кг маси тіла на добу), дітям старше 12 років – по 1 таблетці 2-3 рази на добу (добова доза – 800-1200 мг).

Таким чином, застосування сучасних ксантинів II покоління (Аерофілін®) є перспективним шляхом до оптимізації результатів лікування дітей з БОС, що, безумовно, заслуговує на подальше вивчення у клінічних дослідженнях за участі дітей та впровадження в реальну педіатричну практику.

Підготували ***Олена Терещенко*** *та* ***Марина Тітомір***

Лечение острых респираторных вирусных инфекций у детей: философия успеха

17 октября этого года в г. Хмельницком состоялась лекция профессора кафедры педиатрии № 4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктора медицинских наук Инги Александровны Митюряевой, которая была посвящена лечению острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей – проблеме, актуальной в ежедневной клинической практике каждого врача-педиатра. В ходе мероприятия, для участия в котором собрались практикующие детские врачи, лектор рассказала об оптимальных схемах лечения маленьких пациентов, поделилась собственным опытом и проанализировала самые распространенные ошибки, допускаемые в лечении ОРВИ.

– Острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются наиболее распространенной патологией у детей. При этом в структуре ОРЗ доминируют ОРВИ, поскольку в большинстве случаев возбудителями заболевания становятся именно вирусы. Около 85% всех случаев ОРЗ регистрируется у часто болеющих детей. Примерно в 60% случаев при ОРВИ развиваются те или иные осложнения.

В ходе фундаментальных исследований, проведенных в последние годы биологами и генетиками, было установлено, что вирусы способствуют обмену генетической информацией, являясь одним из механизмов формирования эволюционных новшеств. Задача фармацевтов и врачей заключается в том, чтобы подавлять активность патогенных вирусов и усиливать иммунитет, помогая организму вырабатывать защитные механизмы, которые позволяют справляться с вирусными инфекциями.

Этиология ОРВИ

В этиологии острых воспалительных заболеваний лор-органов (риносинусита, тонзиллофарингита) и дыхательных путей (трахеобронхита, бронхиолита, бронхопневмонии) у детей преобладают вирусы (около 80% всех случаев), хотя их возбудителями могут быть и различные патогенные микроорганизмы (табл. 1).

Инфицирование различными респираторными вирусами сопровождается определенной клинической картиной, в которой отмечаются характерные формы локального поражения лор-органов и верхних дыхательных путей (табл. 2), а также системные проявления интоксикационного синдрома различной выраженности, позволяющие судить о наиболее вероятном возбудителе ОРВИ.

ОРВИ и аллергия

Распространенность аллергических заболеваний крайне высока во всем мире. Показано, что те или иные аллергические реакции отмечаются в целом более чем у 50% населения Европы при этом более 30% из них составляют дети.

В последние годы появляется все больше интересных научных данных о тесных патогенетических взаимосвязях между ОРВИ и аллергической патологией. В частности, под руководством корифея отечественной детской аллергологии, доктора медицинских наук, профессора Елены Николаевны Охотниковой на базе кафедры педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика были проведены важнейшие исследования (2015), в ходе которых было доказано, что воздействие вирусов является самостоятельным сенсибилизирующим фактором, провоцирующим аллергизацию организма ребенка. Кроме того, впервые в Украине была проведена идентификация новых респираторных вирусов (метапневмовирусов, бокавирусов, коронавирусов) у детей первых лет жизни, которые больны бронхиальной астмой (БА). Исследователи пришли к выводу о том, что респираторные вирусы являются триггерами, провоцирующими развитие бронхообструктивного синдрома и БА, и выявляются у большинства (82%) обследованных детей.

Аналогичные данные также были получены и европейскими аллергологами (T. Jartti, M. Korppi, 2011; M. Ruotsalainen et al., 2013).

Патогенез ОРВИ

Как известно, развитие ОРВИ является результатом взаимодействия цитопатического воздействия вирусов, с одной стороны, и реакции внутритканевых и органных защитных механизмов – с другой. Вирусы вызывают в слизистых оболочках дыхательных путей классический воспалительный процесс со всеми его характерными проявлениями (отек, гиперемия, повышенная сосудистая проницаемость, экссудация), а также сенсибилизацию организма, которая, в свою очередь, еще более усугубляет инфильтрацию. Кроме того, патогенез и особенности течения ОРВИ у детей во многом определяются специфическими анатомо-физиологическими особенностями детского организма.

Выделяют ряд факторов, способствующих высокой заболеваемости детей ОРВИ и развитию осложнений. У детей, склонных к рекуррентным респираторным инфекциям, отмечаются:

- поздний «старт» иммунной системы;
- различная аллергическая патология (атопический дерматит, БА, аллергический ринит);
- очаги хронической инфекции (тонзиллиты, риносинуситы, кариес зубов и т.д.).

Учитывая эти особенности иммунной системы детей раннего возраста, в лечении ОРВИ следует отдавать предпочтение препаратам, подавляющим репродукцию вируса, которые, помимо противовирусной активности, обладают иммуномодулирующим и десенсибилизирующим эффектами и при этом характеризуются высоким профилем безопасности. Одним из таких лекарственных средств является препарат Эргоферон, отличающийся широким спектром фармакологической активности (противовирусной, антигистаминной, иммуномодулирующей, противовоспалительной) и доказанной в клинических исследованиях эффективностью и безопасностью.

Рациональная фармакотерапия

Комплексное лечение ОРВИ включает этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. К этиотропным лекарственным средствам, применяемым с целью лечения ОРВИ, относятся противовирусные препараты, при необходимости – антибактериальные препараты. Патогенетическая терапия подразумевает назначение антипиретиков, антигистаминных препаратов с целью устранения вызванной вирусами сенсибилизации, а также витамина С. В качестве средств симптоматической терапии при ОРВИ по показаниям могут применяться муколитики, местные антисептики, в то же время не рекомендуется использовать деконгестанты. При своевременном назначении эффективной этиотропной терапии в ряде случаев удается обойтись без назначения симптоматических препаратов.

! В настоящее время к противовирусным препаратам, применяемым в лечении ОРВИ, предъявляются следующие требования:

- **широкий спектр противовирусной активности;**
- **низкая токсичность;**
- **иммуномодулирующее воздействие;**
- **подавление сенсибилизации слизистых оболочек вирусом;**
- **возможность многократного применения;**
- **отсутствие резистентности;**
- **отсутствие при их применении осложнений и обострений хронической патологии.**

Всем этим требованиям в полной мере отвечает Эргоферон, который благодаря своему составу и комплексным механизмам действия одновременно реализует этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию ОРВИ (табл. 3). При этом одним из ключевых преимуществ использования препарата Эргоферон является возможность применения у детей уже с возраста 6 мес.

Важно отметить, что применение препарата Эргоферон подкреплено мощной доказательной базой. К настоящему времени проведены десятки исследований препарата Эргоферон *in vivo* и *ex vivo*, в которых было доказано его действие. Результаты этих исследований широко представлены в публикациях и на профессиональных интернет-ресурсах, включая Национальную библиотеку Американского конгресса – PubMed.

Так, в ходе проведенного в 2013 г. доклинического исследования на модели у животных, инфицированных сезонным эпидемическим вирусом гриппа А (H3N12), было показано, что под влиянием как таблетированной формы, так и раствора препарата Эргоферон происходит достоверное подавление вирусной продукции. При этом на 4-е сутки от момента заражения оно было сопоставимо с таковым при применении озельтамивира (рис. 1).

Также в исследованиях *in vitro* на модели клеток линии HeLa была продемонстрирована высокая противовирусная эффективность препарата Эргоферон в отношении респираторно-синцитиального вируса. Эргоферон ингибировал репликацию данного вируса более эффективно, чем ИФН-α (рис. 2).

По результатам исследования иммунологических показателей у детей с ОРВИ (С.А. Крамарев, 2014) были сделаны следующие выводы:

- при приеме препарата Эргоферон продукция ИФН альфа увеличивалась у всех пациентов, но преобладала у детей с низким его исходным уровнем;
- Эргоферон стимулировал синтез ИФН-γ у детей со сниженным иммунным ответом на вирусную инфекцию;
- увеличение секреции IgA наблюдалось только при применении препарата Эргоферон у детей с низким исходным уровнем, у остальных пациентов уровни IgA

Таблица 1. Возбудители тонзиллофарингитов, риносинуситов, трахеобронхитов, стоматитов и пневмоний (М.С. Савенкова и соавт., 2011)

Вирусы – 80%	Микроорганизмы – 20%
Гриппа та парагриппа Респираторно-синцитиальный вирус Аденовирус Риновирус, реовирус Энтеровирус ECHO Вирусы Коксаки Коронаровирус Бокавирус Метапневмовирус, полиомавирусы, мелакавирус (MELV) Герпесвирусы: HSV-I, HSV-II, HSV-IV, YSV-V, HSV-VI (A, B)	*Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus* *Moraxella catarrhalis* *Chlamydophilla* *Mycoplasma* *Kl. pneumoniae* *Str. viridans, Str. pyogenes* *Proteus vulgaris* *E. coli*

Таблица 2. Клиническая картина ОРВИ в зависимости от этиологии (М.С. Савенкова и соавт., 2011)

Возбудитель	Основные варианты поражения дыхательных путей
Вирусы гриппа	Трахеит, бронхит *NB! Отмечается выраженная интоксикация*
Вирусы парагриппа	Ларингит, ложный круп
Респираторно-синцитиальный вирус	Ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит
Аденовирусы	Фарингит, тонзиллит, конъюнктивит, бронхит, абдоминальный синдром
Риновирусы	Ринит, фарингит
Коронавирусы	Ринофарингит, бронхит

Таблица 3. Механизмы действия препарата Эргоферон

Состав	Действие	Описание
Антитела в СМД к интерферону (ИФН)-γ (С12, С30, С50-6 мг)	Противовирусное	Регулируют активность и продукцию эндогенных интерферонов
Антитела в СМД к CD4 (С12, С30, С50-6 мг)	Противово-спалительное	Регулируют активность CD4-рецепторов: • повышение функциональной активности CD4 лимфоцитов; • нормализация иммунорегуляторного индекса CD4/CD8
Антитела в СМД к гистамину (С12, С30, С50-6 мг)	Антигистаминное	Модифицируют гистаминозависимую активацию периферических и центральных Н1-рецепторов, способствуя: • уменьшению проницаемости сосудов; • подавлению высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов

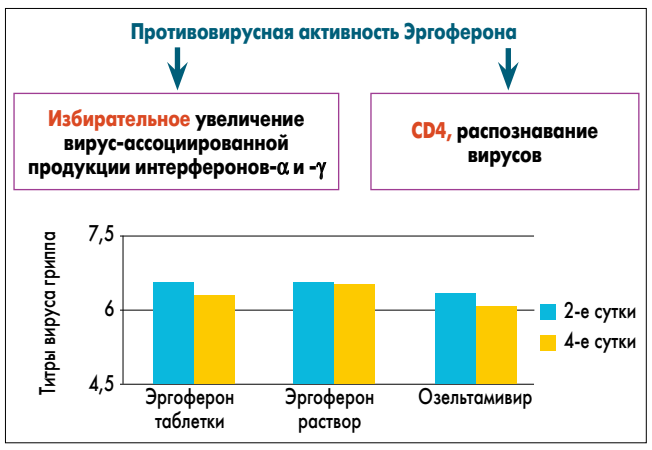


Рис. 1. Динамика снижения титров вируса гриппа А (H3N12) в легких инфицированных животных на фоне применения препарата Эргоферон и озельтамивира (Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «ВЕКТОР», 2013)

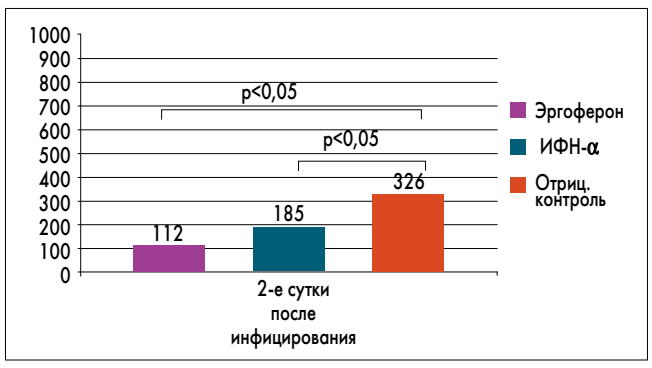


Рис. 2. Противовирусная активность препарата Эргоферон на модели респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (исследование на базе ГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА, 2011)

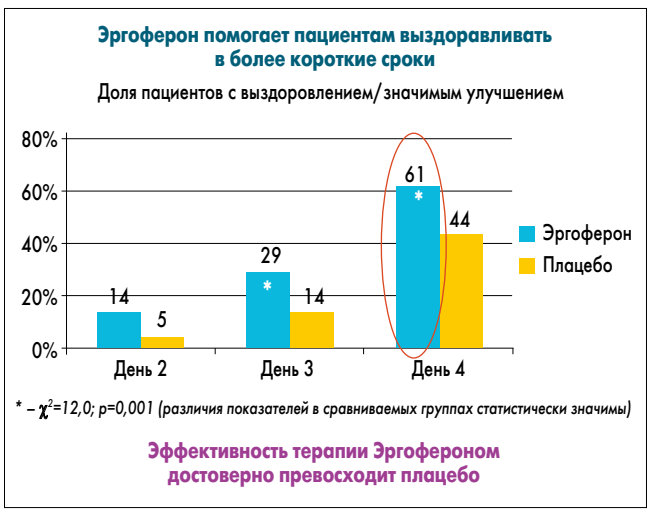


Рис. 3. Динамика купирования клинической симптоматики ОРВИ на фоне терапии препаратом Эргоферон в сравнении с плацебо (Н.А. Геппе и соавт., 2014)

снижались в процессе лечения. Данные выводы подчеркивают саморегулирующие возможности гомеопатического состава препарата Эргоферон, который не оказывает стимулирующего воздействия на иммунную систему

Было установлено, что прием препарата Эргоферон у детей с исходно низким уровнем продукции ИФН предупреждает присоединение вторичной бактериальной инфекции (С.А. Крамарев, 2014). Эргоферон модифицирует гистаминозависимую активацию периферических и центральных гистаминовых рецепторов и таким образом снижает тонус гладких мышц бронхов, уменьшает проницаемость микрососудов, что приводит к уменьшению выраженности и длительности ринореи, отека слизистой оболочки носа, кашля и чихания. Противовоспалительная активность препарата Эргоферон достигается сочетанным влиянием на гистаминовые рецепторы и активацию продукции противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов-4 и -10).

Промежуточные результаты многоцентрового (13 исследовательских центров) двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования с участием 162 пациентов с ОРВИ в возрасте 3-17 лет (Н.А. Геппе и соавт., 2014) продемонстрировали значимую эффективность применения препарата Эргоферон в сравнении с плацебо. Начиная с вечера второго дня количество реконвалесцентов прогрессивно увеличивалось и составило на 2-е сутки 14%, на 3-и – 29% и на 4-е – 61% (против 5, 14 и 44% на фоне применения плацебо). Таким образом, после трех дней применения препарата Эргоферон, на 4-й день от начала болезни, более чем у половины детей (61%) отмечалось купирование симптомов ОРВИ (рис. 3).

Крайне важно, что к настоящему времени ни в одном клиническом исследовании препарата Эргоферон, а также при его применении в реальной клинической практике (система фармаконадзора) не было зарегистрировано значимых нежелательных явлений, в том числе и отсроченных.

Схема приема препарата Эргоферон рассчитана на 5 дней: в первые 2 ч лечения препарат следует принимать каждые 30 мин сублингвально (5 таблеток), в оставшееся время суток до сна – еще 3 раза через равные промежутки, а со 2-х по 5-е сутки – 3 раза в день. При назначении препарата Эргоферон очень важно обеспечить надлежащее дозирование и кратность приема в первые сутки его применения – для достижения желаемого эффекта пациент должен получить 8 таблеток независимо от возраста.

Безопасность и клиническая эффективность препарата Эргоферон также были подтверждены в ходе многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Н.А. Геппе (2014). Как показали его результаты, прием Эргоферона позволил достичь более быстрого и эффективного снижения температуры тела в сравнении с плацебо. На 3-й день лечения отсутствие лихорадки было отмечено у 84% участников основной группы. При этом авторами исследования не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных побочных явлений.

Кроме того, в недавнем многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании (International Journal of Infectious Diseases, 2016) Эргоферон продемонстрировал терапевтическую эффективность, сопоставимую с терапевтической эффективностью озельтамивира.

Таким образом, включение препарата Эргоферон в схемы комплексной терапии ОРВИ у детей обеспечивает более быстрое выздоровление и купирование клинических проявлений, а также снижение объема потребления симптоматических препаратов. Важно, что препарат Эргоферон не вступает в клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными средствами, применяемыми в лечении ОРВИ, и его прием можно смело сочетать с приемом НПВП, антигистаминных и антибактериальных препаратов. Эргоферон обладает целым рядом неоспоримых преимуществ, определяющих возможность его широкого применения в амбулаторном лечении детей с ОРВИ:

✓ **эффективность:**

- 3 основных эффекта: противовирусный, антигистаминный, противовоспалительный;
- усиленный противовирусный эффект;
- снижение выраженности симптомов гриппа и ОРВИ;

✓ **безопасность**:

- разрешен к применению у детей с 6 мес;
- возможность многократного применения;
- избирательное действие на продукцию ИФН;
- отсутствие резистентности;

✓ **удобство применения** – таблетка легко рассасывается в полости рта или растворяется в воде.

Клинический случай

Девочка, 8 лет. На протяжении всей жизни частые ОРЗ дают осложнение в виде ларинготрахеита, возникающего один раз в два-три месяца. В этот раз был назначен бронхолитик, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для снижения температуры тела. Однако через три дня температура тела вновь начала повышаться, а кашель не проходил. Пероральный прием антибиотика в течение трех дней не дал ожидаемого эффекта – состояние ребенка ухудшилось, лихорадка сохранялась. Девочку госпитализировали; в стационаре в течение 10 дней внутримышечно вводился другой антибиотик. Однако уже менее чем через две недели после выписки ребенок снова заболел – установлен диагноз ларинготрахеита.

В чем ошибка?

1. Не назначались противовирусные препараты. Иммуномодуляторы назначать нельзя, но необходимо использовать противовирусные средства, которые подавляют репликацию вирусов.

2. Ларинготрахеит – аллергический процесс. Если в комплексном лечении не назначать препараты антигистаминного действия, эффективность лечения будет низкой.

3. Назначался бронхолитик вместо вещества, которое обладает муколитическим, спазмолитическим и десенсибилизирующим эффектом. Нужно учесть, что при ларинготрахеитах Эргоферон оптимально подходит для комплексной терапии за счет тройного механизма действия: усиленное противовирусное, противовоспалительное и антигистаминное.

Подготовили ***Елена Терещенко*** *и* ***Ирина Веремеенко***

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ПЕДИАТРУ

Ответы эксперта на наиболее часто задаваемые вопросы об особенностях применения препарата Эргоферон у детей

1. Почему на фоне терапии иногда случаются рецидивы?

В первую очередь потому, что не соблюдается рекомендованная схема приема препарата Эргоферон: чтобы получить заявленные эффекты, необходимо обязательно соблюдать указанную кратность его приема. При появлении первых признаков ОРВИ в первые 2 ч Эргоферон принимают по 1 таблетке каждые 30 мин, затем в течение первых суток – еще 3 таблетки через равные промежутки времени. Начиная со вторых суток и далее препарат принимают по 1 таблетке 3 раза в сутки до полного выздоровления.

2. Как успеть дать 8 таблеток препарата Эргоферон в первые сутки лечения, если его прием зачастую приходится начинать во второй половине дня, а то и поздно вечером?

В таком случае целесообразно сокращать время между приемом таблеток: например, принимать их с интервалом не 30 мин, а 15-20 мин. При этом не следует будить больного ребенка для приема таблеток, поскольку сон – это залог более быстрого выздоровления и восстановления всех саморегулирующихся процессов. Например, если в первый день по причине позднего начала терапии пациент получил всего 5 таблеток препарата, то на второй день он все равно должен принять 8 таблеток. И только с 3-го дня в этой клинической ситуации он будет получать по 1 таблетке 3 раза.

3. Почему и 6-месячному ребенку, и взрослому пациенту, согласно Инструкции по медицинскому применению препарата Эргоферон, назначается одинаковая доза?

В связи с гомеопатическим составом Эргоферона действие препарата не является дозозависимым – зависит от кратности его приема.

4. Целесообразно ли назначать Эргоферон ребенку с ОРВИ, если заболевание длится уже более 2 суток?

Да, Эргоферон эффективен на любой стадии, даже со 2-3-го дня лечения он оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, антигистаминное действие.

Стандарты терапии инфекций нижних дыхательных путей в педиатрии с позиции доказательной медицины

А.В. Катилов

15-16 марта этого года в г. Виннице состоялась ежегодная научно-практическая конференция «Терапевтические чтения 2017: достижения и перспективы», участие в которой принимали не только врачи терапевтических специальностей, но и педиатры, а также семейные врачи. В рамках этого мероприятия значительное внимание было уделено заболеваниям органов дыхания, в том числе респираторным инфекциям, которые являются наиболее распространенной патологией в практике врачей первичного звена здравоохранения. О современных стандартах лечения детей с инфекциями нижних дыхательных путей – острым бронхитом, бронхиолитом и внебольничной пневмонией – участникам конференции подробно рассказал доцент кафедры пропедевтики детских болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, кандидат медицинских наук Александр Васильевич Катилов. Представляем вниманию читателей обзор его выступления.

Острый бронхит

Клинически острый бронхит (ОБ) представляет собой кратковременное поражение бронхов, продолжающееся в течение максимум 3 недель. В этиологии ОБ у детей доминируют респираторные вирусы: аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, бокавирусы, вирусы Коксаки, вирусы простого герпеса и др. Гораздо реже возбудителями ОБ у детей первично становятся бактерии (*Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae, Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae)*.

Основным клиническим симптомом ОБ у детей является кашель, который может быть различным по своему характеру и интенсивности. Отмечаются такие проявления катарального синдрома, как насморк, чихание, конъюнктивит и др. При этом у детей с простым ОБ отсутствуют проявления выраженной интоксикации, одышка и тахипноэ, признаки инфильтрации легочной ткани на рентгенограмме, а при аускультации легких выслушиваются двусторонние сухие или влажные хрипы. Экспираторная одышка, тахипноэ и двусторонние сухие свистящие хрипы являются характерными клиническими симптомами обструктивного бронхита.

Вместе с тем существуют симптомы, которые не характерны для ОБ у детей и должны побудить врача к проведению углубленного дифференциально-диагностического поиска. К ним относятся длительная высокая лихорадка (>39 °С более 3 дней), синдром, интоксикации, лейкоцитоз более 15×10^9/л, а также длительность заболевания более 3 недель.

Следует отметить, что в силу анатомо-физиологических особенностей респираторной системы у детей существуют определенные характерные возрастные аспекты течения ОБ. Так, для младенцев в возрасте 0-3 мес бронхит не характерен, для детей в возрасте 3 мес – 2 лет типично развитие бронхиолита, с 6-8 мес может развиваться обструктивный бронхит, а начиная с возраста 2-3 лет у большинства детей ОБ протекает в форме простого или обструктивного бронхита. После 5 лет частота обструктивного бронхита значительно снижается.

Важно помнить о том, что рецидивирующие эпизоды ОБ у детей могут «маскировать» бронхиальную астму (БА) у детей дошкольного возраста, а также ассоциироваться с 4 наиболее частыми иммунодефицитами у детей: транзиторной гипогаммаглобулинемией у детей грудного возраста, дефицитом подкласса иммуноглобулина G, нарушением реакции полисахаридов (частичная недостаточность антител) и селективным дефицитом иммуноглобулина А (E.R. Stiehm, 2008).

Ключевые принципы терапии ОБ у детей

1. В большинстве случаев естественное течение ОБ завершается самостоятельным выздоровлением (self-limiting disease).
2. Рекомендовано обычное питание (никаких диет).
3. Возможно назначение муколитиков удетей старше 4 лет.
4. При бронхообструктивном синдроме применяется сальбутамол, тербуталин, беродуал (ипратропий + формотерол). При отсутствии обструктивного синдрома бронхолитики не показаны.
5. Не рекомендованы ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), местные средства с эвкалиптом и ментолом.
6. Не использовать антигистаминные препараты.
7. Не использовать миотропные спазмолитики (дротаверин, папаверин и др.).
8. Не использовать физиотерапию.

Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о целесообразности применения у детей с ОБ антибиотиков. Плацебо-контролируемые исследования не продемонстрировали какой-либо пользы от их назначения у детей с ОБ (A.T. Evans et al., 2002; C. Lior, A. Moragas, 2013). Также доказано, что применение антибиотиков при обструктивном бронхите и бронхиолите у детей раннего возраста повышает риск развития БА и аллергии, а также способствует росту антибиотикорезистентности микрофлоры.

Острый бронхиолит

Развитие острого бронхиолита особенно характерно для детей в возрасте от 3 мес до 2-3 лет. Как правило, заболевание начинается с проявлений катарального синдрома (ринит, кашель), а через 1-3 дня у ребенка появляется тахипноэ и затем одышка смешанного типа. При аускультации над легкими выслушиваются мелкопузырчатые хрипы: вначале только на вдохе, затем и на выдохе. Лихорадка ≥38,5 °С наблюдается у 50% детей с острым бронхиолитом.

Для оценки степени тяжести острого бронхиолита используются следующие критерии:

- *при легкой степени тяжести*: пациент активный, наблюдается незначительное тахипноэ, цианоз отсутствует, сатурация крови кислородом >95%, одышка минимальная, отмечается легкая тахикардия и незначительно снижен обычный объем потребляемой пищи;
- *при средней степени тяжести*: пациент капризный, присутствует выраженное тахипноэ, цианоз отсутствует, сатурация крови кислородом – 90-95%, умеренная одышка и тахикардия; пациент съедает более 50% от обычного объема пищи;
- *при тяжелой степени*: пациент адинамичен, частота дыхательных движений >70 или <30, наблюдается цианоз или бледность кожных покровов, сатурация крови кислородом <90%, присутствует выраженная одышка, частота сердечных сокращений >180; пациент съедает <50% от обычного объема пищи.

Тактика терапии острого бронхиолита у детей

1. Постоянная назальная оксигенотерапия при сатурации крови кислородом <95%.
2. Ингаляции 3% гипертоническим раствором натрия хлорида.
3. При необходимости – инфузионная терапия.
4. Эффективность ИГКС и системных стероидов не доказана.
5. Применение сальбутамола несет больше риска, чем пользы.
6. Антибиотики не показаны.
7. Эффективность физиотерапии не доказана (V. Gajdos, 2010).

Внебольничная пневмония

Пневмония представляет собой острое инфекционное заболевание легочной ткани с преимущественным поражением альвеол и развитием в них воспалительной экссудации.

В настоящее время основными возбудителями внебольничной пневмонии (ВП) у детей выступают следующие респираторные патогены:

- *Streptococcus pneumoniae;*
- *Haemophilus influenzae;*
- *Chlamydophila pneumoniae;*
- *Mycoplasma pneumoniae;*
- вирусы (в первую очередь, вирусы гриппа).

При клиническом обследовании ребенка с подозрением на пневмонию необходимо выявлять следующие признаки, характерные для этого заболевания:

- **признаки поражения респираторной системы**: кашель, боль в грудной клетке или животе при отсутствии катарального синдрома;
- **признаки «бактериального воспаления»:** фебрильная лихорадка в течение более чем более 3 суток, лейкоцитоз выше 15×10^9/л при отсутствии катарального синдрома;
- **признаки поражения нижних дыхательных путей, выявляемые при аускультации**: асимметрия типа дыхания (бронхиальное или ослабленное везикулярное дыхание, отсутствие дыхания), локальные влажные мелкопузырчатые хрипы;
- **признаки консолидации легочной ткани**: притупление легочного звука над участком поражения легкого при перкуссии, инфильтрация легочной ткани на рентгенограммах органов грудной клетки.

Следует подчеркнуть, что наличие у ребенка экспираторной одышки (особенно в сочетании с визингом – свистящими хрипами) позволяет с высокой долей вероятности исключить диагноз пневмонии. Экспираторная одышка обусловлена затруднением прохождения воздуха через бронхи мелкого калибра, при этом альвеолы не поражены. Она характерна для обструктивного бронхита, БА и бронхиолита. Визинг также возникает при сужении просвета бронхов и не наблюдается при поражении альвеол.

На сегодняшний день диагноз пневмонии является показанием к обязательному назначению антибиотикотерапии. При этом необходимо подчеркнуть, что препаратами выбора для стартовой антибиотикотерапии у детей являются аминопенициллины.

Таблица. **Сравнение рекомендаций по антимикробной эмпирической терапии у детей с ВП в различных европейских медицинских центрах с руководствами, принятыми в США (PIDS-IDSA, J.S. Bradley et al., 2011) и Великобритании (BTS, M. Harris et al., 2011), а также с рекомендациями ВОЗ (WHO, 2013)**

Условия лечения	Эмпирическая терапия			Европейское исследование[а]
	Рекомендации			
	PIDS-IDSA	Британское торакальное общество (BTS)	ВОЗ	
Амбулаторно				
Первая линия	Амоксициллин	Амоксициллин	Амоксициллин	Амоксициллин Кларитромицин Азитромицин
Вторая линия	Макролиды[б]: • азитромицин • кларитромицин • эритромицин	Макролиды[в]: • эритромицин • азитромицин • кларитромицин Ко-амоксиклав[г] Цефакло Цефтриаксон	Не уточнено	Цефуроксим Амоксициллина клавуланат
В условиях стационара				
Первая линия	Ампициллин Пенициллин G	Амоксициллин	Ампициллин (или бензилпенициллин) и гентамицин	Амоксициллин Ампициллин Бензилпенициллин
Вторая линия	Цефалоспорин[д] β-Лактам Ванкомицин или клиндамицин[е]	Макролиды[в] Ко-амоксиклав Цефуроксим Цефотаксим Цефтриаксон	Гентамицин Клоксациллин Цефтриаксон	Амоксициллина клавуланат Цефотаксим

Примечания.
[а]Показаны только те препараты, которые рекомендуются более чем в 30% медицинских центров (при этом ни один из этих препаратов не был рекомендован более чем в 50% медицинских центров).
[б]Для атипичных патогенов существует расширенный перечень предпочтительных и альтернативных препаратов (P. Ayieko, M. English, 2007).
[в]Если есть веские основания подозревать инфекцию, вызванную Mycoplasma pneumonia и Chlamydophila pneumoniae.
[г]При пневмонии, ассоциированной с гриппом.
[д]Для госпитализированных младенцев и детей, не иммунизированных в полном объеме.
[е]В дополнение к терапии β-лактамом при подозрении на инфекцию, вызванную Staphylococcus aureus.

В настоящее время установлено, что в лечении неосложненной ВП у детей антибиотики узкого спектра действия (пенициллин, ампициллин и амоксициллин) не уступают по эффективности антибиотикам широкого спектра действия (R.E. Newman et al., 2012; J. Barber, 2013). В то же время при удовлетворительном общем состоянии пациента предпочтение отдается пероральному приему антибиотиков. Доказано, что при назначении в адекватных дозах пероральный прием амоксициллина сопоставим по эффективности с парентеральной антибактериальной терапией этим препаратом у пациентов, госпитализированных с нетяжелой ВП (M. Atkinson et al., 2007).

! Для создания высоких концентраций амоксициллина в очаге воспаления при его пероральном приеме в настоящее время целесообразно использовать диспергируемые лекарственные формы.

Преимущества и удобство приема именно диспергируемых таблеток у детей, а также у лиц пожилого возраста признаны на уровне экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): данная лекарственная форма включена в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ (WHO Model List of Essential Medicines, 2007-2011).

В 2011 г. Обществом по изучению детских инфекционных заболеваний (PIDS) и Американским обществом по изучению инфекционных заболеваний (IDSA) были изданы национальные консенсусные клинические рекомендации (J.S. Bradley et al., 2011), в которых впервые был сделан акцент на целесообразности монотерапии антибиотиком узкого спектра действия (пенициллин/ампициллин) в качестве стартового лечения у вакцинированных детей, госпитализированных с неосложненной ВП. Следует отметить, что до появления этого документа в лечении неосложненной нетяжелой ВП у детей в США наиболее часто использовались цефалоспорины III поколения, однако уже спустя 9 мес после его публикации ситуация начала кардинально меняться и частота назначения ампициллина значительно увеличилась (D.J. Williams et al., 2015). «Ренессанс» применения антибиотиков узкого спектра действия (ампициллина и амоксициллина) в лечении ВП нашел свое отражение также в европейской педиатрической практике и в рекомендациях ВОЗ (V. Usonis et al., 2016; табл.).

Таким образом, лечение пневмонии включает назначение антибиотикотерапии, достаточную регидратацию и при необходимости – оксигенотерапию. Необходимо помнить, что муколитические препараты неэффективны при лечении пневмоний (уровень доказательности А). Также отсутствуют доказательства положительного влияния физиотерапии, а небулайзерная терапия в начальном периоде лечения пневмонии способствует распространению инфекции (рекомендации BTS, M. Harris et al., 2011). В лечении пневмонии категорически не показано применение:

- антигистаминных препаратов;
- поливитаминов;
- биопрепаратов;
- ИГКС;
- эуфиллина и других бронхолитиков;
- «рассасывающей» терапии.

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

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2018 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

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

Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 280,00 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
  р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005,
  код ЄДРПОУ 38419785
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Телефон відділу передплати (044) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com

Повідомлення
Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» ПАТ «УкрСиббанк»
Код ЄДРПОУ: 3 8 4 1 9 7 8 5 2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0
Розрахунковий рахунок: МФО банку: 3 5 1 0 0 5
Призначення та період платежу:
Платник: Контролер: Касир: Бухгалтер:

Квитанція
Дата здійснення операції
Сума:
Платник:
Місце проживання:
Отримувач: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» ПАТ «УкрСиббанк»
Код ЄДРПОУ: 3 8 4 1 9 7 8 5 2 6 0 0 7 6 2 8 8 5 3 2 0 0
Розрахунковий рахунок: МФО банку: 3 5 1 0 0 5
Призначення та період платежу:
Платник: Контролер: Касир:

Альбела®

Альбендазол 400 мг

Територія без глистів!

Смак літа

Радість спілкування з сім'єю

Улюблені тварини

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

Антигельмінтний препарат широкого спектра дії

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

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. Антигельмінтна дія альбендазолу зумовлена пригніченням полімеризації тубуліну, що призводить до порушення метаболізму та загибелі гельмінтів. **Показання.** Кишкові форми гельмінтозів та шкірний синдром Larva Migrans (короткострокове лікування малими дозами): ентеробіоз, анкілостомоз та некатороз, гіменолепідоз, теніоз, стронгілоїдоз, аскаридоз, трихоцефальоз, клонорхоз, опісторхоз, шкірний синдром Larva Migrans, лямбліоз у дітей. Системні гельмінтні інфекції (тривале лікування високими дозами): цистний ехінококоз (спричинений Echinococcus granulosus): при неможливості хірургічного втручання; перед хірургічним втручанням; після операції, якщо передопераційне лікування було коротким, якщо спостерігається поширення гельмінтів або під час операції були знайдені живі форми; після проведення черезшкірного дренажу цист з діагностичною або терапевтичною метою; альвеолярний ехінококоз (спричинений Echinococcus multiocularis): при неоперабельном захворюванні, зокрема у випадках місцевих або віддалених метастазів; після паліативного хірургічного втручання; після радикального хірургічного втручання або пересадження печінки; нейроцистицеркоз (викликаний личинками Taenia solium): при наявності одиничних або множинних цист або гранулематозного ураження мозку; при арахноїдальних або внутрішньошлуночкових цистах; при рацемозних цистах; капіляріоз (викликаний Capillaria philippinensis), гнатостомоз (викликаний Gnathostoma spinigerum і спорідненими видами), трихінельоз (спричинений Trichinella spiralis та T.pseudospiralis), токсокароз (спричинений Toxocara canis та спорідненими видами). **Протипоказання.** Гіперчутливість до альбендазолу або до будь-якого компонента препарату. ***Період вагітності і годування груддю.*** 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. Лікування: симптоматичне, відповідно до клінічного стану. **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 ехінококозом. *З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня печінкових ферментів від легкого до помірного ступеня, гепатит. *З боку шкіри і підшкірної клітковини:* поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, алопеція (витончення волосся і помірна втрата волосся). *Загальні розлади:* лихоманка. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.**

Гельминтозы у детей: современные подходы к лечению

Гельминтозы – чрезвычайно распространенная в человеческой популяции патология: по последним оценкам экспертов, гельминтами инвазированы свыше 1 млрд человек в мире (J.E. Weatherhead et al., 2017). Глистные инвазии особо опасны для детей раннего возраста, поскольку они оказывают значимое отрицательное воздействие на нутритивный статус, процессы роста и развития, а также на когнитивные функции. Среди всех глистных инвазий наибольшее значение для общественного здравоохранения имеют геогельминтозы, к которым относятся аскаридоз, трихоцефалез и анкилостомоз. Самой распространенной глистной инвазией у детей является энтеробиоз, входящий в группу так называемых контактных гельминтозов, которые характеризуются возможностью заражения при непосредственном контакте с больным или его предметами обихода. Золотым стандартом диагностики большинства кишечных глистных инвазий остается микроскопия кала с прямым выявлением яиц и идентификацией вида гельминта. Стратегия борьбы с гельминтозами включает как индивидуализированное лечение отдельных пациентов, у которых верифицирована данная патология, так и массовую медикаментозную профилактику противогельминтными препаратами. Арсенал лекарственных средств, применяемых при гельминтозах, резко расширился за последние 30 лет, и сегодня фармацевтическая промышленность выпускает весьма внушительный ассортимент эффективных противогельминтных препаратов.
О современных подходах к лечению гельминтозов у детей в рамках XIX Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (20-22 сентября, г. Полтава) подробно рассказал заведующий кафедрой детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Сергей Александрович Крамарев. Предлагаем вниманию читателей краткий обзор этого интересного выступления.

С.А. Крамарев

– Наряду с респираторными и кишечными инфекциями гельминтозы занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционных и паразитарных заболеваний у детей. В настоящее время известно о существовании 342 различных видов гельминтов (по данным некоторых исследователей – более 350). К счастью, в Украине распространены лишь около 30 из них. При этом в структуре заболеваемости гельминтозами в нашей стране почти 70-80% приходится на долю энтеробиоза, 15-20% – аскаридоза и лишь 4-5% – остальных гельминтозов. Среди последних доминирует трихоцефалез, вызываемый *Trichocephalus trichiurus* – геогельминтом класса круглых червей.

Как было установлено в последние годы, взаимоотношения организма-хозяина и гельминтов гораздо более сложны, чем это представлялось ранее. Так, сегодня появились данные о том, что у детей, инвазированных гельминтами, отмечается меньшая частота атопических заболеваний, чем у детей без глистных инвазий. Получены также данные об улучшении клинического течения язвенного колита на фоне глистной инвазии. Однако хорошо изученные и известные клиницистам отрицательные последствия гельминтозов, безусловно, гораздо более разнообразны и опасны для здоровья, нежели их потенциальные «протективные» эффекты. Так, эктопическая миграция остриц – возбудителей энтеробиоза – является частой причиной развития вульвитов, вагинитов и эндометрита, составляя серьезную проблему в детской гинекологии. У инвазированных острицами пациентов также описаны анальные и ректальные свищи, парапроктиты, на коже перианальной области развиваются дерматит и даже мокнущая и сухая экзема.

Миграция личинок при аскаридозе сопровождается токсико-аллергическими реакциями и эозинофилией крови. Паразитирование взрослых аскарид в тонкой кишке ассоциировано с диспептическими нарушениями, астеническим синдромом, расстройствами нутритивного статуса, хронической интоксикацией и анемией. При большом скоплении аскарид может развиться кишечная непроходимость, при их попадании в желчные пути – гнойный холангит, абсцесс печени, обтурационная желтуха, при проникновении в панкреатические ходы – острый панкреатит.

Опасным гельминтозом, которым человек заражается от животных семейства псовых, является эхинококкоз. Человек является промежуточным хозяином для эхинококка. Попадающие в кровоток личинки мигрируют в разные органы: печень, сердце, головной мозг, легкие, селезенку, почки и другие, в которых образуются паразитарные кисты. Эхинококковые кисты часто нагнаиваются с развитием абсцессов, а поражение эхинококками легких с разрушением их паренхимы становится причиной массивных кровотечений. Рост эхинококковой кисты в центральной нервной системе может сопровождаться спонтанными эпилептиформными приступами (сходными с эпилептическими), развитием слепоты и параличей. Кисты, локализирующиеся в сердце, вызывают нарушения сердечной деятельности и структурные поражения (вплоть до разрыва желудочков сердца), и единственным методом лечения в этом случае является оперативное вмешательство. Кроме того, при эхинококкозе также нередко развиваются острые воспалительные процессы серозных оболочек и полостей (перитонит, менингит, плеврит и др.).

Еще одним опасным гельминтозом, которым человек заражается от животных семейств псовых и кошачьих, является токсокароз. Заражение токсокарами происходит при проглатывании их яиц с пищей и водой, а также при контакте с инвазированными животными. Токсокароз протекает с выраженными аллергическими симптомами; могут развиваться гепатоспленомегалия, бронхопневмония с приступами кашля и удушья, миокардит, менингит, а также поражение центральной нервной системы. Возможны различные поражения глаз (токсокарозный хориоретинит, кератит, абсцесс и др.), в ряде случаев – с потерей зрения.

В восточных областях Украины высока инвазированность паразитическими плоскими червями рода *Opisthorchis*, вызывающими описторхоз – трематодоз, клиническое течение которого характеризуется поражением протоков печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. При описторхозе могут развиваться такие тяжелые осложнения, как разрывы желчных протоков с последующим формированием желчного перитонита, гнойный холецистит и панкреатит. Также характерно развитие хронического гепатита и цирроза печени. В настоящее время считается, что наряду с шистосомами описторхи могут индуцировать канцерогенез. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, более 1,5 млн (15%) новых случаев рака ежегодно можно избежать путем профилактики паразитарных болезней, т.е. использовать химиотерапию при паразитарных заболеваниях как средство первичной профилактики онкологической патологии.

В настоящее время в Украине официально зарегистрировано 6 групп противогельминтных препаратов: производные хинолина (празиквантел), пиперазина, тетрагидропиримидина (пирантел), имидазотиазола (левамизол), пирвиний, а также производные бензимидазола (мебендазол и альбендазол). Сегодня в Украине заслуженным доверием врачей и пациентов (и соответственно – коммерческим успехом) по праву пользуются современные противогельминтные препараты на основе альбендазола. Среди них особого внимания заслуживает отечественный препарат Альбела, выпускаемый в нашей стране компанией «Кусум Фарм». В одной упаковке препарата Альбела содержится 3 таблетки по 400 мг.

Альбендазол – противогельминтное и антипротозойное средство, обладающее целым рядом преимуществ. В первую очередь, это высокая терапевтическая эффективность, приближающаяся к 100% при наиболее распространенных гельминтозах (в частности, при энтеробиозе и аскаридозе). Она обусловлена двойным механизмом действия альбендазола: он угнетает полимеризацию β-тубулина – основного белкового компонента клеточной оболочки гельминтов, а также нарушает тканевое дыхание, подавляет утилизацию глюкозы и тормозит синтез аденозинтрифосфата. В сравнительном исследовании по оценке овоцидного эффекта мебендазола и альбендазола у пациентов с аскаридозом было показано, что через 4 недели после окончания противогельминтной терапии неоплодотворенные яйца гельминтов выделяли у 28,3% обследованных в группе мебендазола и у 13,8% лиц в группе альбендазола ($p<0,01$). Как заключили авторы исследования, овоцидная эффективность одной дозы альбендазола в отношении яиц *Ascaris lumbricoides* достоверно выше, чем у мебендазола (B. Lubis et al., 2012).

! Крайне важными с клинической точки зрения характеристиками альбендазола является его способность воздействовать на все стадии развития гельминтов (яйца, личинки, взрослые особи паразитов), а также очень широкий спектр противогельминтного и антипротозойного действия.

Несомненным достоинством альбендазола является высокий профиль безопасности, подтвержденный в исследованиях с участием как детей, так и взрослых. Альбендазол слабо всасывается в желудочно-кишечном тракте, создавая оптимальные концентрации именно в просвете кишечника. Однако при необходимости абсорбцию альбендазола (и соответственно – его системное влияние) можно увеличить примерно в 5 раз, принимая препарат с жирной пищей. Альбендазол быстро утилизируется в печени без образования токсичных метаболитов и выводится преимущественно с желчью – эта особенность фармакокинетики препарата обеспечивает его целенаправленное действие на гельминтов, паразитирующих в печени и желчных ходах.

Альбендазол высокоактивен в отношении следующих кишечных паразитов, включая:

- **нематоды** – *Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Enterobius vermicularis, Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Strongyloides stercoralis, Cutaneus larva migrans*;
- **цестоды** – *Hymenolepis nana* (карликовый цепень), *Taenia solium* (свиной цепень), *Taenia saginata* (бычий цепень);
- **трематоды** – *Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis*;
- **простейшие** – *Giardia lamblia*.

Кроме того, альбендазол активен и против тканевых паразитов, включая *Echinococcus granulosus* и *Echinococcus multilocularis,* вызывающих цистный и альвеолярный эхинококкоз. Альбендазол эффективен при лечении нейроцистицеркоза, обусловленного инвазией личинок свиного цепня (*T. solium*), капилляриоза, вызываемого *Capillaria philippinensis*, и гнатостомоза, причиной которого является инвазия *Gnathostoma spinigerum*. Альбендазол уничтожает цисты или значительно уменьшает их размеры у пациентов с гранулярным эхинококкозом. После лечения альбендазолом количество нежизнеспособных цист увеличивается до 90% по сравнению с 10% у больных, не получавших лечения.

При назначении препарата Альбела важно помнить о том, что при различных гельминтозах используются разные схемы лечения и дозы (табл.).

Таблица. **Дозирование препарата Альбела при разных инвазиях (согласно инструкции по медицинскому применению)**

Инвазия	Возраст пациента	Дозы и продолжительность приема
Энтеробиоз, анкилостомоз, некатороз, аскаридоз, трихоцефалез	Взрослые и дети в возрасте от 3 лет	400 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки однократно
Стронгилоидоз, тениоз, гименолепидоз	Взрослые и дети в возрасте от 3 лет	400 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 3 дней При гименолепидозе рекомендуется повторный курс лечения с 10-го по 21-й день после предыдущего курса
Клонорхоз, описторхоз	Взрослые и дети в возрасте от 3 лет	400 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки в течение 3 дней
Кожный синдром *Cutaneus larva migrans*	Взрослые и дети в возрасте от 3 лет	400 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 1-3 дней
Лямблиоз	Только дети в возрасте 3-12 лет	400 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки в течение 5 дней

При этом необходимо помнить, что при системных (тканевых) гельминтозах требуются более длительные курсы лечения с применение более высоких доз альбендазола, чем при кишечных. Максимальная суточная доза альбендазола составляет 800 мг. Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела пациента, а также от степени тяжести инвазии. Так, при цистном эхинококкозе альбендазол назначают в дозе 800 мг/сут в течение 28 дней; затем после 14-дневного перерыва можно проводить повторные курсы той же длительности (всего – до 3 курсов). Аналогичная схема циклического лечения альбендазолом в той же дозе используется и при альвеолярном эхинококкозе, однако его терапия может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. При нейроцистицеркозе альбендазол принимают по 800 мг/сут в течение 7-30 дней (длительность курса зависит от эффективности терапии, при необходимости его можно повторить через 1-2 недели). При токсокарозе альбендазол применяют по 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

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

Надійний оберіг печінки!

Укрлів® –

сучасний гепатопротектор комплексної дії

- **Холеретична дія**
- **Цитопротекторна дія**

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

Kusum

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
УКРЛІВ® Р.П. МОЗ України № UA/11750/02/01 від 11.10.11 р. **Склад.** Діюча речовина: **урсодеоксихолієва кислота;** 5 мл суспензії містять урсодеоксихолієвої 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.

Влияние урсодезоксихолевой кислоты на экспрессию микро-РНК при заболеваниях билиарной системы у детей

Во время XIX Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (хорошо известной всем отечественным педиатрам как «Сидельниковские чтения»), которая проходила 20-22 сентября в г. Полтава, значительное внимание уделялось вопросам педиатрической гастроэнтерологии, в том числе патологии печени и желчевыводящих путей у детей. Помимо сугубо практических аспектов ведения детей с данными заболеваниями, особый интерес ученых и клиницистов вызывают фундаментальные исследования (в первую очередь, генетические), позволяющие раскрыть сложнейшие молекулярные механизмы реализации эффектов уже применяемых лекарственных препаратов, а также заглянуть в будущее фармакотерапии. О значении экспрессии микро-РНК в течении билиарной патологии, а также о влиянии на нее такого известного препарата, как урсодезоксихолевая кислота (УДХК), участникам конференции рассказал заведующий кафедрой педиатрии № 1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Евгеньевич Абатуров. Предлагаем вниманию читателей обзор его выступления.

Президиум

– В настоящее время известно о существовании большого количества активных веществ, принимающих непосредственное участие в нейрогуморальной регуляции моторики билиарной системы. Однако вопрос о том, каким образом осуществляется регуляция их продукции, все еще остается не до конца изученным. Сегодня показано, что одним из основных факторов, которые регулируют экспрессию генов, ответственных за выработку различных биологически активных веществ, являются микро-РНК. Они представляют собой малые некодирующие молекулы РНК (длиной 21-23 нуклеотидов), которые регулируют экспрессию человеческих генов на посттранскрипционном уровне. На сегодняшний день описано уже почти 3000 видов микро-РНК, мишенями для которых выступают примерно 60% генов, кодирующих белки человека. При этом большая часть идентифицированных микро-РНК по своему функциональному значению представляют собой антисмысловые типы, которые комплиментарны транскрибируемой в клетках матричной РНК (мРНК) и препятствуют формированию трансляционного комплекса. Связывание антисмысловых мРНК с мишенями мРНК угнетает трансляцию либо способствует деградации мРНК, обеспечивая быстрый и чувствительный механизм для тонкой настройки экспрессии генов (D.P. Bartel et al., 2004; E. Londin et al., 2015). Вместе с тем установлено, что микро-РНК способны влиять на трансляцию не только путем непосредственного связывания с мишенями мРНК, но и посредством других механизмов, основную роль в реализации которых играет образование так называемого РНК-индуцируемого комплекса выключения гена (RNA-induced silencing complex, RISC). От того, с каким именно кодирующим элементом мРНК будет взаимодействовать микроРНК в составе RISC, зависит конечный результат этого процесса: может происходит активация трансляции, ингибирование трансляции либо расщепление мРНК.

Существует целый спектр микроРНК, увеличение либо уменьшение продукции которых способствует развитию различных хронических заболеваний билиарной системы, таких как первичный склерозирующий холангит, желчнокаменная болезнь, холестатический синдром различной этиологии, холецистит, билиарная атрезия и др. Микро-РНК направляют развитие патологического процесса, в том числе влияют на риск возникновения тех или иных осложнений. Так, доказано, что угнетение генерации двух типов микро-РНК (микро-РНК 190 и микро-РНК 734b) специфично как для внепеченочного, так и для гепатоцеллюлярного холестаза (J. Marin et al., 2014). Учитывая, что важнейшим свойством микро-РНК является их высокая устойчивость к действию ферментативных субстанций, значительный интерес представляет возможность использования их в клинической практике в качестве диагностических или прогностических биомаркеров.

Как известно, при различной билиарной патологии широко применяются лекарственные средства на основе УДХК. Прежде всего, это обусловлено широчайшим спектром благоприятных клинико-фармакологических эффектов, которые оказывает УДХК:

- детоксикационным;
- противовоспалительным;
- мембраностабилизирующим;
- холеретическим;
- антиапоптотическим;
- антифибротическим;
- антиоксидантным;
- иммуномодулирующим;
- сосудорасширяющим.

Кроме того, УДХК ингибирует всасывание холестерина, снижает литогенность желчи, способствует регенерации гепатоцитов и т.д.

Все большее значение придается способности УДХК влиять на экспрессию микро-РНК. В ходе нескольких фундаментальных исследований, проведенных в последние годы, было показано, что УДХК непосредственно влияет на продукцию микро-РНК 21b и микро-РНК 34a (R.E. Castro et al., 2010, 2013). Так, было установлено, что УДХК является главным активатором генерации микро-РНК 21, взаимодействие которой с различными мРНК сопровождается такими клиническими эффектами, как ингибирование воспаления (посредством взаимодействия с мРНК IL-12p35) и регенерация гепатоцитов (посредством взаимодействия с мРНК PDCD4). Поэтому считается, что активация генерации микро-РНК 21b на фоне терапии УДХК может способствовать предупреждению развития и прогрессирования воспалительных заболеваний, связанных с нарушением моторики желчевыводящих путей, а также репарации паренхимы печени. УДХК также выступает в роли главного ингибитора генерации микро-РНК 34a, которая способствует активации воспалительного процесса при неалкогольной жировой болезни печени, развитию стеатоза и усилению апоптоза гепатоцитов.

Таким образом, назначая УДХК, врачи получают реальную возможность влиять на тонкие молекулярные процессы развития основных патологических процессов в гепатобилиарной системе посредством регуляции генерации тех типов микро-РНК, которые напрямую задействованы в их реализации. Своевременно назначенная терапия УДХК позволяет предупредить развитие хронического воспаления, а также стимулировать репарацию ткани печени. В совсем недавно завершенных исследованиях японских ученых были получены крайне интересные данные о том, что некоторые микро-РНК, чувствительные к регуляторному действию УДХК, предопределяют активность продукции печеночных ферментов и воздействие на их продукцию способно предотвращать цитолиз гепатоцитов. T. Sakamoto и соавт. (2016) выявили, что определенные типы микро-РНК ассоциированы с биохимическими показателями, отражающими функциональное состояние печени:

Участники конференции

- повышение экспрессии микро-РНК 122 было ассоциировано с увеличением содержания в сыворотке крови прямого билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ);
- увеличение содержания в сыворотке крови АСТ, АЛТ и гуанозинтрифосфата было ассоциировано с повышением экспрессии микро-РНК 378f;
- снижение экспрессии микро-РНК 4311 было ассоциировано со снижением уровня АСТ и АЛТ в сыворотке крови;
- профиль экспрессии микро-РНК 4714-3p отрицательно коррелировал с содержанием в сыворотке крови общего билирубина и лактатдегидрогеназы.

В ходе проведенных исследований авторами было установлено значимое повышение профиля экспрессии 35 различных микро-РНК у пациентов с первичным билиарным циррозом печени, которые получили положительный эффект от терапии УДХК, а также достоверное снижение уровня экспрессии 23 микро-РНК у пациентов, которые были резистентны к данной терапии (T. Sakamoto et al., 2016).

Полученные в последние годы научные данные свидетельствуют о том, что традиционный взгляд на роль терапии УДХК у взрослых и детей с патологией гепатобилиарной системы уже в ближайшем будущем может претерпеть кардинальные изменения, а сфера ее применения – существенно расшириться. В настоящее время на базе клиники при нашей кафедре проводится сравнительное исследование по оценке возможностей модуляции эпигенетических механизмов при расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди у детей, основной целью которого является повышение эффективности медикаментозной коррекции данных функциональных нарушений с помощью включения в схему лечения УДХК. В качестве препарата УДХК, который назначается детям в ходе данного исследования, нами было выбрано отечественное лекарственное средство Укрлив® производства компании «Кусум Фарм». Ключевыми аргументами в пользу выбора препарата Укрлив® стали его доказанная терапевтическая эффективность и безопасность, высокое качество, наличие удобной для применения в педиатрической практике формы выпуска (суспензия для перорального приема), а также доступная стоимость. В основную группу нами включено 35 пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди, которые получают стандартную терапию согласно протоколу в сочетании с приемом суспензии Укрлив® (в дозе 0,2-0,3 мл/кг/сут). Контрольную группу составили 35 пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди, получающие только стандартную терапию согласно протоколу. Надеемся, что уже в ближайшее время мы сможем представить его предварительные результаты и ответить на вопрос о целесообразности включения УДХК в схемы лечения детей с функциональными билиарными расстройствами.

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

Ін'єкційна ефективність в таблетках[1*]

astellas

при респіраторних інфекціях

UA/4379/01/02; UA/4379/01/03 від 15.05.2015

Флемоксин Солютаб®

амоксицилін

Препарат вибору при неускладнених інфекціях дихальних шляхів та лор-органів у дітей та дорослих[2]

Має високу активність щодо ключових збудників респіраторних інфекцій *(S. pneumoniae, S. Pyogenes, H. influenzae)*[3, 4, 5, 6]

1. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. 2014, № 6, стр. 4-6. 2. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Сличак. М.: Издательство «Пре100 Принт», 2016 144 с. 3. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ 2010; 12:329-341. 4. Азовскова О.В., Козлов Р.С. и соавт. КМАХ. 2012; 14(4): 309-321. 5. Козлов Р.С. и соавт. КМАХ. 2010; 12(4): 329-341. 6. Інструкція з медичного застосування препарату Флемоксин Солютаб (РП № UA/4379/01/01 UA/4379/01/02 UA/4379/01/03 UA/4379/01/04 UA/4379/01/01 від 15.05.2015).

*Антибіотики в лікарській формі «таблетки, що диспергуються» забезпечують створення в крові концентрації активної речовини, порівнянні з ін'єкційними лікарськими формами і, як наслідок, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, яку можна порівняти з такою парентеральних лікарських форм препаратів.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®(FLEMOXIN SOLUTAB®)

Склад: діючі речовини: amoxicillin 1 таблетка містить амоксициліну (в формі амоксициліну тригідрату) - 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, целюлоза дисперсна, кросповідон, ванілін, ароматизатор мандариновий, ароматизатор лимонний, сахарин, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору (при зберіганні можливий світло жовтий відтінок), довгастої форми з гравуванням «231» для Флемоксину Солютабу® 125 мг, «232» - для Флемоксину Солютабу® 250 мг, «234» - для Флемоксину Солютабу® 500 мг, «236» - для Флемоксину Солютабу® 1000 мг, позначкою на одному боці та рискою на іншому боці. Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Пеніциліни широкого спектру дії. Амоксицилін. Код АТС J01CA04. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Флемоксин Солютаб® - бактерицидний антибіотик широкого спектра дії групи напівсинтетичних пеніцилінів. Дані in vitro щодо чутливості до амоксициліну деяких клінічно значущих мікроорганізмів.

Активність *in vitro*	Середня мінімальна інгібуюча концентрація (MIC)cmax Tmax*		
	0.01 – 0.1 мкг/мл	0.1 – 1 мкг/мл	1 – 10 мкг/мл
Грампозитивні мікроорганізми	*Streptococci групи A, Streptococci групи B, Str. pneumonie, Cl.welchii, Cl. tetani*	*Staph. aureus* (бета-лактамазонегативні штами), *B. anthracis, L.subtilis, L. monocytogenes*	*Str. faecalis*
Грамнегативні мікроорганізми	*N. gonorrhoeae , N. meningitidis*	*H. influenzae, Bordetella pertussis*	*E. coli, P. mirabilis, S. typhi, Sh. sonnei, V.cholerae*

Амоксицилін неактивний до мікроорганізмів, які виробляють бета-лактамази, наприклад, таких як Pseudomonas, Klebsiella, індол-позитивних штамів Proteus та штамів Enterobacter. Рівень резистентності чутливих мікроорганізмів може бути варіабельним на різних територіях. Фармакокінетика. Всмоктування. Після перорального прийому таблеток «Флемоксин Солютаб®» амоксицилін всмоктується швидко і практично повністю (85 - 90 %), препарат кислотостійкий. Прийом їжі практично не впливає на абсорбцію препарату. Максимальна концентрація активної речовини у плазмі крові при прийомі таблеток «Флемоксин Солютаб®» досягається через 1-2 години. Після прийому внутрішньо 375 мг амоксициліну у плазмі крові реєструвалася максимальна концентрація активної речовини, яка становить 6 мкг/л. При подвоєнні (або зниженні у 2 рази) дози препарату максимальна концентрація у плазмі крові також змінюється (збільшується або зменшується) у 2 рази. Розподіл. Приблизно 20 % амоксициліну зв'язується з білками плазми крові. Амоксицилін проникає у слизові оболонки, кісткову тканину та внутрішньоочну рідину, мокротиння у терапевтично ефективних концентраціях. Концентрація амоксициліну в жовчі перевищує її концентрацію в крові у 2-4 рази. В амніотичній рідині та пуповинних судинах концентрація амоксициліну становить 25-30 % від його рівня у плазмі крові вагітної жінки. Амоксицилін погано проникає у спинномозкову рідину; однак при запаленні мозкових оболонок (наприклад при менінгітах) концентрація у спинномозковій рідині становить приблизно 20 % від концентрації у плазмі крові. Метаболізм. Амоксицилін частково метаболізується, більшість його метаболітів неактивна щодо мікроорганізмів, але володіють алергенними властивостями. Виведення. Амоксицилін елімінується переважно нирками, приблизно 80 % - шляхом канальцевої екскреції, 20 % - шляхом клубочкової екстракції. Приблизно 90 % амоксициліну виводиться через 8 годин, 60-70 % у незмінному стані нирками. При відсутності порушень функції нирок період напіввиведення амоксициліну становить 1-1,5 години. У недоношених, новонароджених дітей та немовлят до 6 місяців – 3 - 4 години. При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну рівний або менше 15 мл/хв) період напіввиведення амоксициліну збільшується і досягає при анурії 8,5 години. Період напіввиведення амоксициліну не змінюється при порушенні функції печінки. Клінічні характеристики. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до лікарського засобу мікроорганізмами: - органів дихання; - органів сечостатевої системи; - органів шлунко-кишкового тракту (ШКТ); - шкіри та м'яких тканин. Протипоказання. Підвищена чутливість до амоксициліну або інших бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів і цефалоспоринів), а також до будь-яких з допоміжних речовин препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. При одночасному застосуванні алопуринолу та амоксициліну може підвищуватися ризик виникнення шкірних алергічних реакцій. Описані окремі випадки збільшення рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які одночасно приймали амоксицилін та аценокумарол або варфарин. Якщо таке застосування необхідне, слід ретельно контролювати протромбіновий час або МНВ з додаванням або припиненням лікування амоксициліном. Крім того, може виникати необхідність проведення корекції дози пероральних антикоагулянтів. Пеніциліни можуть зменшувати виведення метотрексату, що може спричинити зростання токсичності останнього. При лікуванні амоксициліном для визначення рівня глюкози в сечі слід використовувати неферментативні реакції з глюкозооксидазою, оскільки ферментні методи можуть давати хибнопозитивні результати. Пробенецид, фенілбутазон, оксифенбутазон, меншою мірою - ацетилсаліцилова кислота та сульфінпіразон, пригнічують тубулярну секрецію препаратів пеніцилінового ряду, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та концентрації амоксициліну в плазмі крові. Як і інші антибіотики, амоксицилін може мати вплив на флору кишечнику, що призводить до зменшення реабсорбції естрогенів та зменшення ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. Препарати, що мають бактеріостатичну функцію (антибіотики тетрациклінового ряду, макроліди, хлорамфенікол), можуть нейтралізувати бактерицидний ефект амоксициліну. Паралельне застосування аміноглікозидів є можливим (синергічний ефект). Особливості застосування. Гіперчутливість. Перед початком лікування амоксициліном необхідно точно визначити наявність в анамнезі реакції гіперчутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів або інших алергенів. Серйозні, а часом навіть летальні випадки гіперчутливості (анафілактоїдні реакції) спостерігаються у пацієнтів під час терапії пеніциліном. Такі реакції вірогідніше виникають у хворих з наявністю гіперчутливості до пеніцилінів в анамнезі чи наявності гіперчутливості до різних алергенів. У разі виникнення алергічної реакції терапію амоксициліном слід припинити та призначити відповідне лікування. Інфекційний мононуклеоз. У пацієнтів з інфекційним мононуклеозом чи лейкоеміоїдними реакціями лімфатичного типу часто (в 60-100% випадків) відмічалася екзантема, яка не являється наслідком гіперчутливості до пеніцилінів. Таким чином, антибіотики класу ампіциліну не слід застосовувати у пацієнтів з мононуклеозом. Амоксицилін не рекомендується застосовувати для лікування хворих із гострим лімфолейкозом через підвищений ризик еритематозних висипань на шкірі. Перехресна резистентність. Може існувати перехресна гіперчутливість та перехресна резистентність між пеніцилінами та цефалоспоринами. Резистентність. Тривале застосування препарату іноді може спричинити надмірний ріст нечутливої до препарату мікрофлори. Як і при застосуванні інших пеніцилінів широкого спектру дії, можуть виникати суперінфекції. Псевдомембранозний коліт. При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, включаючи амоксицилін, повідомлялося про розвиток антибіотикоасоційованого коліту від легкого ступеня до такого, що становить загрозу життю. При виникненні антибіотикоасоційованого коліту, слід вжити відповідних заходів. Слід також вжити необхідні заходи при виникненні геморагічних колітів чи реакцій гіперчутливості. Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю, виведення амоксициліну може знижуватись в залежності від ступеня ниркової недостатності. При тяжкій ниркової недостатності необхідно зменшувати дозу амоксициліну. У пацієнтів з порушенням функції нирок у поодиноких випадках можуть виникати судоми. При застосуванні високих доз препарату необхідно вживати достатню кількість рідини для профілактики кристалурії, яка може бути викликана амоксициліном. Наявність високої концентрації амоксициліну у сечі може спричинити випадкини осаду в сечовому катетері, тому його слід візуально перевіряти через певні проміжки часу. Поява на початку лікування генералізованої еритеми з гарячкою, асоційованої з пустулами, може бути симптомом гострого генералізованого екзантематозного пустульозу. У такому разі необхідно припинити лікування і в подальшому протипоказано застосовувати амоксицилін. При лікуванні протягом тривалого часу рекомендовано періодично оцінювати функцію систем організму, включаючи ниркову, печінкову та гемопоетичну систему. Під час терапії високими дозами слід регулярно контролювати показники крові. Застереження для недоношених дітей і в неонатальному періоді: слід контролювати функцію нирок, печінки та крові. Комбінована терапія для ерадикації Helicobacter pylori: при застосуванні амоксициліну в складі комбінованої терапії для ерадикації Helicobacter pylori слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування інших лікарських засобів, що застосовуються для комбінованої терапії. Застосування в період вагітності та або годування груддю. Дослідження амоксициліну на тваринах показали відсутність тератогенної дії. Амоксицилін застосовується в клінічній практиці з 1972 року і його застосування під час вагітності підтверджено клінічними дослідженнями. При необхідності призначення амоксициліну під час вагітності необхідно провести оцінку відношення потенційного ризику для плоду та очікуваної користі для жінки. Амоксицилін у незначних кількості виділяється в грудне молоко. Застосування в період годування груддю можливе, ризик для дитини незначний за винятком можливої сенсибілізації. Годування груддю слід припинити, якщо у новонародженого шлунково-кишкові розлади (діарея, кандидоз або висипання на шкірі). Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не проводились дослідження впливу на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Проте можуть виникати побічні реакції (наприклад алергічні реакції, запаморочення, судоми), які можуть впливати на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами (див. розділ «Побічні ефекти»). Спосіб застосування та дози. При інфекціях помірного чи середнього ступеня тяжкості рекомендовані наступні дози: Дорослі (включаючи пацієнтів похилого віку) : внутрішньо 500 -750 мг 2 рази на добу або 500 мг 3 рази на добу. Діти з масою тіла <40 кг Добова доза для дітей становить 40-90 мг/кг/добу, розділивши на 2-3 прийоми (не перевищувати дозу 3 г/добу), залежно від показань, тяжкості захворювання і чутливості мікроорганізмів (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»). Дані фармакокінетики та фармакодинаміки показують, що застосування тричі на добу володіє кращою ефективністю, ніж при прийомі двічі на добу (рекомендуються, якщо дози становлять верхню межу рекомендованих доз). Дітям з масою тіла більше, ніж 40 кг, слід застосовувати в рекомендованих для дорослих дозах. Спеціальні рекомендації. Тонзиліт: 50 мг/кг/добу, розділивши на 2 прийоми. Гострий середній отит: в зоні високої поширеності пневмококу із зниженою чутливістю до пеніцилінів, дозовий режим повинен відповідати національним/локальним рекомендаціям. Рання стадія хвороби Лайма (вільована еритема мігрантів): 50 мг/кг/добу, розподіливши на 3 прийоми, протягом 14-21 днів. Профілактика ендокардиту: 50 мг амоксициліну/кг маси тіла, при прийомі разової дози за 1 годину до планової хірургічної процедури. Гонорея (гостра, неускладнена): прийом разової дози 3 г. При лікуванні інфекцій з тяжко доступними вогнищами, наприклад, гострий середній бактеріальний отит, кращим є трьохкратний прийом препарату. При лікуванні хронічних захворювань, при рецидивах, інфекціях тяжкого перебігу, рекомендується прийом препарату 3 рази на добу в дозах по 750-1000 мг 3 рази на добу; дітям – до 60 мг/кг/добу (розподілених на 3 прийоми). Тривалість застосування. У випадку інфекцій легкого та середнього ступеня тяжкості препарат приймають протягом 5-7 днів. Однак у випадку інфекцій, спричинених стрептококом, тривалість лікування повинна становити не менше 10 днів. При лікуванні хронічних захворювань, локальних інфекційних уражень, інфекцій тяжкого перебігу дози препарату повинні визначатися клінічною картиною захворювання. Прийом препарату треба продовжувати протягом 48 годин після зникнення симптомів захворювання. Пацієнти з порушеннями функції нирок. Необхідно знизити дозу препарату у пацієнтів з тяжкою ниркової недостатністю. У пацієнтів з кліренсом креатиніну нижче, ніж 30 мл/хв, рекомендовано збільшувати інтервал між прийомом препарату і зменшувати добову дозу препарату (див. розділ «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Ниркова недостатність у дорослих пацієнтів (включаючи пацієнтів похилого віку)		
Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза	Інтервал між прийомом
>30	Відсутня необхідність в корекції дози	-
10-30	500 мг	12 год
<10	500 мг	24 год

Ниркова недостатність у дітей з масою тіла менше 40 кг		
Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза	Інтервал між прийомом
>30	Звичайна доза	Відсутня необхідність в зміні
10-30	Звичайна доза	12 год (відповідно до 2/3 дози)
<10	Звичайна доза	24 год (відповідно до 1/3 дози)

Гемодіаліз: в кінці процедури гемодіалізу необхідно прийняти 500 мг амоксициліну. Пацієнти з порушеннями функції печінки. Порушення функції печінки не впливає на період напіввиведення препарату. Спосіб застосування. Препарат призначають незалежно від прийому їжі (до їди, під час прийому їжі, після їди). Флемоксин Солютаб® можна проковтнути, запивши склянкою води; можна також розвести у воді (у 20 мл - ½ склянки), з утворенням солодкуватої суспензії, що має приємний лимонно-мандариновий смак. *Діти.* Дітям з масою тіла <40 кг добова доза становить 40-90 мг/кг/добу, розділивши на 2-3 прийоми (не перевищувати дозу 3 г/добу), залежно від показань, тяжкості захворювання і чутливості мікроорганізмів. Дані фармакокінетики/фармакодинаміки показують, що відмічається краща ефективність при прийомі 3 рази на добу, тому прийом двічі на добу рекомендований тільки, якщо застосовується доза верхньої рекомендованої межі. Дітям з масою тіла більше, ніж 40 кг, слід застосовувати в рекомендованих для дорослих дозах. ***Передозування.*** Симптоми: при передозуванні виникають порушення функції травного тракту такі, як нудота, блювання, діарея; наслідком чого може бути порушення водно-електролітного балансу. Повідомлялося про випадки кристалурії, що іноді призводили до ниркової недостатності. *Лікування:* слід викликати блювання або провести промивання шлунка, після чого прийняти активоване вугілля та осмотичний послаблювальний засіб (натрію сульфат). Слід підтримувати водний та електролітний баланс. Амоксицилін можна видалити з кровотоку шляхом гемодіалізу. Специфічний антидот невідомий. ***Побічні реакції.*** *Інфекції та інвазії:* кандидоз шкіри та слизових оболонок, надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів. *З боку крові:* агранулоцитоз, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, оборотна лейкопенія включаючи нейтропенію, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу. *З боку імунної системи:* тяжкі алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, антіоневротичний набряк, анафілаксію, сироваткову хворобу, алергічний васкуліт. *З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, чорний волосатий язик, зміна кольору зубів, антибіотикоасоційований коліт, включаючи псевдомембранозний коліт і геморагічний коліт. *З боку нервової системи:* гіперактивність, запаморочення, судоми (у випадках порушення функції нирок або у випадках передозування). *З боку печінки та жовчовидільних шляхів:* гепатит, холестатична жовтяниця, помірне підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ). *З боку шкіри:* шкірні висипання, кропив'янка, свербіж, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий ексфоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. *З боку сечовидільного тракту:* інтерстиціальний нефрит, кристалурія (див. розділ «Передозування»). ***Термін придатності.*** 5 років. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці **Упаковка.** По 5 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Астеллас Фарма Юроп Б.В. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Хогемат 2, 7942 ДЖ Меппел, Нідерланди. **Дата останнього перегляду** - 15.05.2015. У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до Представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В., на адресу 04050 м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, офіс 41, тел.044 490 68 25, факс. 044 490 68 26. Інформація для фахівців охорони здоров'я.

Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України на **http://www.drlz.kiev.ua**

ТОВ «Астеллас Фарма» 04050, м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел./факс +38 044 490 68 25

FLE/2017/0013/UA/Oct/Logos

Нобелевская премия в области физиологии и медицины присуждена за исследование циркадных ритмов

Ключевым, четвертым, лауреатом этой премии является одна маленькая муха.
Дж. Холл

Нобелевской премии 2017 г. в области физиологии и медицины удостоены американские генетики Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг за открытия так называемых клеточных часов – молекулярных механизмов, регулирующих циркадные ритмы организма.

Все живые организмы на Земле, включая людей, адаптированы к вращению нашей планеты благодаря внутренним биологическим часам, которые помогают им подстраиваться под разные фазы суточного цикла. Открытия нынешних лауреатов Нобелевской премии объясняют, как устроены суточные ритмы и каким образом они влияют на состояние организма.

Используя в качестве модельного организма плодовых мушек дрозофил (Drosophila melanogaster), ученые определили ген, который контролирует нормальный ежедневный биологический ритм. Они показали, что этот ген кодирует белок, который накапливается в клетке в течение ночи, а затем деградирует в течение дня. Впоследствии они идентифицировали дополнительные белковые компоненты, принимающие участие в этом процессе, и показали, что принципы функционирования биологических часов одинаковы в клетках всех многоклеточных организмов, включая людей. Эти механизмы отвечают за адаптацию физиологических процессов к разным фазам дня, регулируют такие важные функции, как поведение, уровни гормонов, сон, температуру тела и обмен веществ. Ученые также исследовали, как несоответствие между нашей внешней средой обитания и внутренними биологическими часами сказывается на биологических процессах в организме, например, когда во время путешествия человек переживает смену нескольких часовых поясов. Кроме того, получены доказательства, что хроническое несоответствие между современным образом жизни и внутренними циркадными ритмами человека повышает риск развития различных заболеваний.

В течение многих лет механизмы циркадных ритмов оставались одним из наиболее загадочных биологических феноменов. В 1984 г. Дж. Холл и М. Росбаш, работая в тесном сотрудничестве в Университете Брандейса (г. Бостон), а также М. Янг в Университете Рокфеллера (г. Нью-Йорк) выделили специфический ген *period*, отвечающий за циркадные ритмы. Затем Дж. Холл и М. Росбаш обнаружили, что белок PER, кодируемый этим геном, накапливается в течение ночи и деградирует в течение дня. Таким образом, уровни этого белка колеблются в течение 24-часового цикла, синхронно с циркадным ритмом.

Следующая цель исследователей заключалась в том, чтобы понять, каким образом возникают и поддерживаются циркадные колебания уровней белка PER. Ученые высказали гипотезу о том, что белок PER обладает свойством препятствовать собственному синтезу с помощью ингибирующего механизма обратной связи, регулируя тем самым собственный уровень в непрерывном циклическом ритме (рис. 1).

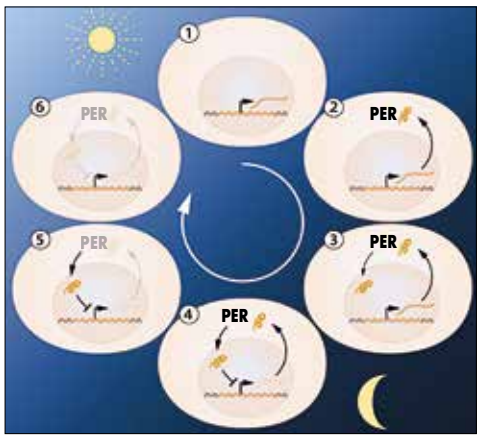


Рис. 1. Упрощенная иллюстрация регуляции обратной связи гена *period*. Показана последовательность событий в течение 24-часового колебания уровней белка PER. При активности гена происходит синтез мРНК, которая переносится в цитоплазму клетки и является матрицей для продуцирования белка PER. Белок PER накапливается в ядре клетки, тем самым блокируя активность гена *period*. Это определяет тормозной механизм обратной связи, лежащий в основе циркадного ритма

Однако в этой модели отсутствовали некоторые составляющие. Чтобы блокировать активность гена, белок PER, продуцируемый в цитоплазме, должен достичь клеточного ядра, которое содержит генетический материал. Дж. Холл и М. Росбаш показали, что белок PER действительно ночью накапливается в клеточном ядре, но нужно было еще выяснить, каким образом он в него попадает. В 1994 г. М. Янг обнаружил еще один ген синхронизации, кодирующий белок TIM, необходимый для нормального циркадного ритма. Он показал, что когда белок TIM связывается с PER, они оба приобретают способность войти в ядро клетки и блокировать активность гена *period*, чтобы замкнуть ингибирующую петлю обратной связи (рис. 2).

Такой механизм регулятивной обратной связи объяснил, как возникают колебания уровней клеточного белка PER, но оставался нерешенным вопрос о том, что контролирует частоту колебаний. М. Янг идентифицировал еще один ген, кодирующий белок DBT, который задерживал накопление белка PER. Это обеспечило понимание того, как регулируется колебание, чтобы соответствовать 24-часовому циклу.

О лауреатах

Джеффри Коннор Холл (Jeffrey Connor Hall) – американский генетик, родился 3 мая 1945 года в г. Нью-Йорк. В 1963 г. поступил в Амхерстский колледж в Массачусетсе, планируя получить медицинское образование, позже заинтересовался генетикой. Начав с исследования классической и молекулярной генетики дрозофилы, ученый постепенно перешел к нейрогенетике, исследуя генетические основы полового поведения и биологических ритмов этих насекомых, а также их взаимодействие.

В 1971 г. Дж. Холл получил докторскую степень в Вашингтонском университете (г. Сиэтл), а с 1971 по 1973 г. работал в Калифорнийском технологическом институте (г. Пасадина). Начиная с 1974 г. и по сегодняшний день работает в Брандейском университете (г. Уолтем); с 2002 г. параллельно сотрудничает с Университетом штата Мэн.

В 1984 г. Дж. Холл с коллегами выделили так называемый ген периода (*period*), мутации в котором приводили к нарушению циркадных ритмов у дрозофил. Ген кодировал неизвестный на то время белок. Изучая его взаимодействие с другими белками, Дж. Холл совместно с М. Росбашем обнаружили, что кодируемый этим геном белок PER накапливается в течение ночи и деградирует в течение дня. Таким образом, уровень белка PER колеблется в течение суток синхронно с циркадным ритмом. Ученые обосновали, что с помощью ингибирующей петли обратной связи белок может препятствовать собственному синтезу и тем самым регулировать собственный уровень в непрерывном циклическом ритме.

«У нас была большая взаимная поддержка и много общих интересов – даже в те далекие времена, когда мы еще не занимались исследованием циркадного ритма», – рассказал Дж. Холл о своем сотрудничестве с М. Росбашем в интервью Нобелевскому сайту. «Ключевым, четвертым, лауреатом этой премии, как мы иногда говорим, является одна маленькая муха», – заявил он, подразумевая дрозофилу. Ведь именно на модели этой мухи были сделаны все открытия.

Майкл Моррис Росбаш (Michael Morris Rosbash) родился 7 марта 1944 года в г. Канзас-Сити в семье еврейских беженцев из нацистской Германии, прибывших в США в 1938 г. Его отец Альфред Росбаш был кантором синагоги, мать Хильде Росбаш занималась научными исследованиями в области клинической цитопатологии. Еще будучи школьником, будущий нобелевский лаурет посещал лекции по биологии в Калифорнийском технологическом институте и работал в лаборатории Нормана Дэвидсона. Окончил Калифорнийский технологический институт со специализацией по химии в 1965 г., а в 1970 г. – отделение биофизики Массачусетского технологического института. После трехлетней постдокторантуры по генетике в Эдинбургском университете в 1974 г. был принят на работу в Брандейский университет, где работает до сих пор. Его жена, ученый-генетик Надя Абович (Nadja Abovich), также является соавтором некоторых его работ.

С Дж. Холлом его связывает многолетнее партнерство: «Мы всегда были очень хорошими друзьями, прежде чем начали работать вместе. Кроме того, у нас были похожие навыки».

Майкл Уоррен Янг (Michael Warren Young) родился 28 марта 1949 года в г. Майами (США). Получил докторскую степень в Техасском университете в г. Остин в 1975 г. В период с 1975 по 1977 г. был докторантом в Стэнфордском университете в г. Пало-Альто. С 1978 г. работает на факультете Рокфеллеровского университета в Нью-Йорке.

Более 30 лет своей научной деятельности М. Янг посвятил исследованиям генетически контролируемых закономерностей сна и дневной деятельности у дрозофилы. На протяжении работы в Рокфеллеровском университете он и его лаборатория внесли значительный вклад в хронобиологию, определив основные гены, связанные с регулированием клеточных часов, ответственных за циркадные ритмы. М. Янг раскрыл функцию гена *period*, необходимого для нормального функционирования цикла сна плодовых мушек. Лаборатории М. Янга также приписывают открытие двух других генов, отвечающих за синтез необходимых для циркадного ритма белков – генов *timeless* и *doubletime*.

В интервью Нобелевскому сайту М. Янг рассказал, почему занялся изучением циркадных ритмов: «Я просто подумал, что это потрясающая научная проблема и, может быть, самая сложная вещь, которую я мог бы попытаться решить, потому что она связана с поведением. Можно исследовать и научно обосновать довольно сложное поведение, которое мы все демонстрируем и которое наиболее отчетливо представлено циклами сна. Нам невероятно повезло – удалось найти гены, которые объясняют, как работает циркадный ритм. Большинство открытий были сделаны независимо, но нам втроем приходилось иногда сотрудничать, хотя мы работали над немного разными проблемами. В то же время решения этих научных проблем складываются вместе подобно кусочкам пазла, создавая единую картину».

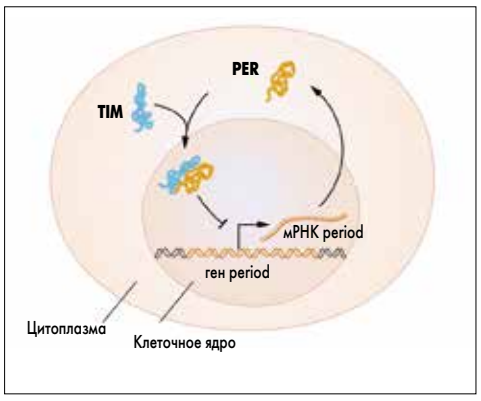


Рис. 2. Упрощенная иллюстрация молекулярных компонентов циркадных часов

Открытия нобелевских лауреатов 2017 г. позволили установить ключевые механизмы биологических часов. Позже были выявлены и другие молекулярные компоненты, объясняющие их стабильность и функционирование. В частности, ученые обнаружили дополнительные белки, необходимые для активации гена *period*, а также механизм, посредством которого свет может синхронизировать циркадные ритмы.

Биологические часы задействованы во многих аспектах физиологии человека. Все многоклеточные организмы, включая людей, имеют аналогичный механизм контроля циркадных ритмов. Большая часть наших генов регулируется биологическими часами – и, следовательно, тщательно откалиброванный циркадный ритм адаптирует все физиологические процессы к разным фазам суточного цикла. Сегодня «циркадная» биология представляет собой обширную и динамично развивающуюся область исследований, достижения которой непосредственно связаны с нашим здоровьем и благополучием.

Примечательно, что не только нынешние лауреаты, но и большинство ученых, удостоенных Нобелевской премии в области физиологии и медицины, являются генетиками – в общей сложности 48 человек! С момента основания в 1901 г. и до сегодняшнего времени Нобелевской премии в области физиологии и медицины удостоены 214 ученых, из них всего 12 женщин. Дважды в истории эта премия была присуждена супругам: Герти и Карл Кори, а также Мэй-Бритт и Эдвард Мозер получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины, соответственно, в 1947 и 2014 г.

Вручение Нобелевской премии проводится в Стокгольме в день памяти Альфреда Нобеля – 10 декабря. Согласно традиции, на праздничном банкете первый тост в честь основателя премии провозглашает король Швеции Карл XVI Густав. Торжества в честь нобелевских лауреатов обычно завершаются 13 декабря, в один из крупнейших шведских праздников – День святой Люсии.

Литература

1. Zehring W.A., Wheeler D.A., Reddy P., Konopka R.J., Kyriacou C.P., Rosbash M., Hall J.C. (1984). P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic Drosophila melanogaster. Cell 39, 369-376.
2. Bargiello T.A., Jackson F.R., Young M.W. (1984). Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in Drosophila. Nature 312, 752-754.
3. Siwicki K.K., Eastman C., Petersen G., Rosbash M., Hall J.C. (1988). Antibodies to the period gene product of Drosophila reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. Neuron 1, 141-150.
4. Hardin P.E., Hall J.C., Rosbash M. (1990). Feedback of the Drosophila period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. Nature 343, 536-540.
5. Liu X., Zwiebel L.J., Hinton D., Benzer S., Hall J.C., Rosbash M. (1992). The period gene encodes a predominantly nuclear protein in adult Drosophila. J Neurosci 12, 2735-2744.
6. Vosshall L.B., Price J.L., Sehgal A., Saez L., Young M.W. (1994). Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. Science 263, 1606-1609.
7. Price J.L., Blau J., Rothenfluh A., Abodeely M., Kloss B., Young M.W. (1998). Double-time is a novel Drosophila clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. Cell 94, 83-95.

Подготовила ***Катерина Котенко***

Т.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2,
Є.Ю. Марушко, к. мед. н., ст. н. с., Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Міокардит у дітей

Міокардит – це запальне захворювання міокарда, яке виникає внаслідок впливу різноманітних факторів та супроводжується інфільтрацією імунними клітинами та некрозом кардіоміоцитів [2].

Т.В. Марушко

У МКХ-10 виділяють:

I40 – гострий міокардит;

I40.0 – інфекційний міокардит;

I40.1 – ізольований міокардит;

I40.8 – інші види гострого міокардиту;

I40.9 – гострий міокардит неуточнений;

I41 – міокардит при хворобах, класифікованих в інших рубриках;

I41.0 – міокардит при бактеріальних хворобах, класифікованих в інших рубриках;

I41.1 – міокардит при вірусних хворобах, класифікованих в інших рубриках;

I41.2 – міокардит при інших інфекційних та паразитарних хворобах, класифікованих в інших рубриках;

I41.8 – міокардит при інших хворобах, класифікованих в інших рубриках;

I51.4 – міокардит неуточнений.

Епідеміологія

Показники поширеності міокардиту серед дитячого населення визначити вкрай складно через брак достатньо чутливих та специфічних діагностичних критеріїв із застосуванням неінвазивних методів дослідження. За даними M.C. Levine, D. Klugman, S.J. Teach (2010), частота гострого міокардиту становить приблизно 1 випадок на 100 тис. [24]. За наявними клінічними даними, міокардит виявляють у 0,6-1,7% госпіталізованих хворих, здебільшого при аутопсії (0,4-12,8%). Зараз спостерігається як абсолютне, так і відносне збільшення числа дітей з неревматичними кардитами, а гістологічні ознаки міокардиту при аутопсії виявляють у 1/8 дітей у випадках їх раптової смерті [31].

Етіологія

Основні причини розвитку міокардиту можна поділити на: інфекційні, аутоімунні/аутозапальні та реакції гіперчутливості (токсикоалергічні міокардити). У таблиці 1 подано етіологічні фактори міокардиту в дітей. Теоретично будь-який інфекційний збудник може спричинити міокардит [9]. Проте переважає вірусне ураження міокарда – у понад 50% випадків захворювання [3].

Патогенез

У розвитку вірусного міокардиту виділяють 3 фази: гостру, підгостру та хронічну. Гостра фаза захворювання, яка зазвичай триває від кількох днів до 3 тижнів, включає процес рецептор-опосередкованого ендоцитозу вірусу в кардіоміоцит (для вірусу Коксакі В та аденовірусу це спільний ядерний рецептор – конститутивний андростанпрегнановий рецептор – без якого не відбувається інвазії віріонів), реплікацію його всередині клітин, його вихід та інфікування інших міоцитів. У цей період головну роль відіграє пряма вражаюча дія вірусу на серцевий м'яз, оскільки реплікація та вихід вірусу з клітини може супроводжуватися лізисом кардіоміоцитів. Іншим, не менш важливим, патогенним фактором є дія вірусних протеаз всередині клітин міокарда. Розщеплення ними білка дистрофіну призводить до дезінтеграції кардіоміоцитів та систолічної дисфункції шлуночків серця [31]. Потім починається ініціація імунної відповіді на реплікацію вірусу, яка проявляється інфільтрацією міокарда спочатку натуральними кілерами та макрофагами, згодом – Т-лімфоцитами [21]. Слід зазначити, що некроз міоцитів також призводить до вивільнення внутрішньоклітинних білків (наприклад, міозину), які в нормі є «прихованими» та не потрапляють у поле зору імунної системи.

Підгостра фаза вірусного міокардиту, що триває від кількох тижнів до кількох місяців, характеризується імунними та аутоімунними реакціями. Вірус-специфічні Т-кілери та вірус-нейтралізуючі антитіла у більшості випадків протягом цього періоду очищують міокард від вірусу. Проте вказані ланки імунітету перехресно уражають міокард за рахунок феномена молекулярної мімікрії. Крім того, в гостру фазу вивільнення «внутрішніх» протеїнів кардіоміоцитів під час їх лізису може призвести до аутоімунізації та синтезу аутоантитіл проти запального міокарда. Внаслідок вказаних процесів збільшується ураження серцевого м'яза та погіршуються клінічні прояви перебігу захворювання [37]. Важливе значення в підгостру та хронічну фази має гіперпродукція фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-1 та -6 в міокарді, яка підтримує запальний процес та індукує апоптоз кардіоміоцитів.

У більшості випадків міокардит закінчується одужанням та не переходить у хронічну фазу (фаза постміокардитичної дилатаційної кардіоміопатії – ДКМП), оскільки внаслідок очищення серцевого м'яза від вірусу, як правило, відбувається супресія імунних та аутоімунних процесів. Проте в окремих випадках міокард повністю не очищується від вірусної інфекції, спостерігаються її хронічне персистування та аутоімунна відповідь із синтезом антитіл до запального міокарда із переходом захворювання у хронічну форму [21, 37].

Патогенез, в якому важливу роль відіграє як ураження міокарда збудником, так й імунна відповідь, наявний при бактеріальних, грибкових та паразитарних міокардитах. При дифтерійному міокардиті має значення також токсичний вплив на міокард екзотоксину *Corynebacterium diphtheriae*.

При еозинофільному (токсикоалергічному) міокардиті, який може розвинутися внаслідок алергії, паразитарних інвазій, реакції гіперчутливості до ліків, відбувається еозинофільна інфільтрація міокарда з токсичним впливом еозинофілів на серцевий м'яз [17].

Класифікація

Найбільш зручною для практичного використання є класифікація неревматичних міокардитів у дітей професора Н.А. Бєлоконь. У ній враховано етіологічний фактор, форму, перебіг, тяжкість захворювання, ступінь серцевої недостатності (СН), наслідки та ускладнення (табл. 2).

Згідно з клінічною класифікацією міокардитів, прийнятою на VI Конгресі кардіологів України (2000), виділяють:

I. Гострий міокардит:

1) з установленою етіологією (інфекційний, бактеріальний, вірусний, паразитарний, при інших захворюваннях);

2) неуточнений.

II. Хронічний, неуточнений міокардит.

III. Міокардіофіброз.

IV. Поширеність:

1) ізольований (вогнищевий);

2) дифузний.

V. Перебіг захворювання:

1) легкий (за відсутності збільшення серця і застійної СН);

2) середньої тяжкості (збільшення розмірів серця без СН);

3) тяжкий (кардіомегалія з ознаками СН, кардіогенним шоком, тяжким порушенням ритму).

VI. Клінічні варіанти: аритмія, порушення реполяризації, кардіалгія та ін.

VII. Серцева недостатність (0-III стадії).

Клінічна картина

Ранній вроджений кардит виникає внаслідок дії етіологічних агентів на серце плода в ранній фетальний період (4-7 міс. вагітності), коли тканини серця плода ще не можуть відповісти адекватною запальною реакцією, а відповідають реакцією проліферації сполучної тканини, із формуванням фіброзної та еластичної тканин. Процес починається з ендокарда, потім у нього залучається міокард. Залежно від того, волокна яких тканин переважають, розвивається або фіброеластоз, або еластофіброз міокарда. Дитина зазвичай народжується з порушенням скоротливої функції міокарда, з дилатацією його порожнин. Ранній вроджений кардит клінічно маніфестує в перші 1-6 міс життя дитини. Діти народжуються з нормальною або помірно зниженою масою тіла, з подальшим прогресивним відставанням у масі тіла та фізичному розвитку через прогресування СН. На електрокардіографії (ЕКГ) реєструються ознаки гіпертрофії лівого передсердя і лівого шлуночка (ЛШ), часто – з глибокими зубцями *Q* у відведеннях II, III, AVF, V5-6. Характерні зміни реполяризації у вигляді інверсії сегмента *ST* у «лівих» відведеннях, що, ймовірно, пов'язано з ішемією субендокардіальних шарів міокарда. Можливі порушення внутрішньошлуночкової провідності, блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Таблиця 1. **Етіологічні фактори міокардиту в дітей**

Інфекційні агенти
Віруси: аденовіруси, еховіруси, ентеровіруси (переважно віруси Коксакі А і В), віруси групи герпесу (цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, вірус герпесу 6 типу), вірус гепатиту С, ВІЛ, вірус грипу А, парвовірус В19 Бактерії: *Chlamydia* spp., *Corynebacterium diphtheriae, Legionella* spp., *Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma* spp., *Staphylococcus, Streptococcus A, Streptoccocus pneumoniae* Гриби: *Actinomyces, Aspergillus, Candida, Cryptococcus* Гельмінти: *Echinococcus granulosus, Trichinella spiralis* Найпростіші: *Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi* Спірохети: *Borrelia burgdorferi, Leptospira, Treponema pallidum*
Аутоімунні/аутозапальні захворювання
Системна форма ювенільного ревматоїдного артриту, системний червоний вовчак, ювенільний дерматоміозит/поліміозит, ювенільний системний склероз, системні васкуліти (хвороба Кавасакі, хвороба Такаясу, нодозний поліартеріїт та ін.), саркоїдоз, целіакія, хвороба Крона, синдром Чарга-Штросса, гігантоклітинний міокардит
Реакції гіперчутливості на медикаменти
Пеніциліни, цефалоспорини, тетрацикліни, сульфаніламіди, бензодіазепіни, тіазидні та петльові діуретики, трициклічні антидепресанти, правцевий анатоксин
Токсичний вплив хімічних речовин та опромінення
Введення вакцин, лікувальних сироваток Хімічні фактори (чадний газ, вуглеводні, ртуть, миш'як) Фізичні фактори: перегрівання, іонізуюче випромінювання, променева терапія, переохолодження Отрута комах, тварин

Таблиця 2. **Класифікація неревматичних кардитів у дітей (Н.А. Бєлоконь, 1984)**

Період виникнення	Вроджений: ранній, пізній Набутий
Етіологічний фактор	Вірусний, вірусно-бактеріальний, бактеріальний, паразитарний, грибковий, алергічний (медикаментозний, сироватковий, поствакцинальний), ідіопатичний
Форма	Кардит Ураження провідної системи серця
Перебіг	Гострий – до 3 міс Підгострий – до 18 міс Хронічний – понад 18 міс (рецидивуючий, первинно хронічний): застійний, гіпертрофічний, рестриктивний варіанти
Ступінь тяжкості	Легкий, середньої тяжкості, тяжкий
Форма і стадія серцевої недостатності	Лівошлуночкова I, II A, IIБ, III ст. Правошлуночкова I, II A, IIБ, III ст. Тотальна
Наслідки й ускладнення	Кардіосклероз, гіпертрофія міокарда, порушення ритму та провідності, легенева гіпертензія, ураження клапанного апарату, констриктивний міоперикардит, тромбоемболічний синдром

При рентгенографії грудної клітки виявляється посилення легеневого малюнка за рахунок венозного застою. Серце, як правило, значно збільшене (кардіоторакальний індекс – більше 60%), переважно за рахунок ЛШ.

При проведенні ехокардіографії (ЕХО-КГ) визначаються ущільнення ехосигналу від ендокарда, значна дилатація ЛШ і лівого передсердя, гіпокінезія міжшлуночкової перетинки (рис. 1). Відзначається різке зменшення фракції викиду (ФВ) нижче 45-50%.

Пізній вроджений кардит виникає в останньому триместрі вагітності (після 7 міс внутрішньоутробного розвитку), коли організм плода вже здатний відповідати запальною реакцією на пошкоджуючий агент. У таких випадках запалення в міокарді перебігає так само, як і в дітей з набутим міокардитом. Дитина може народитися як із наслідками перенесеного кардиту, так і з активним запальним процесом у міокарді. Наслідки пізнього вродженого кардиту – це стійкі порушення ритму або провідності (екстрасистолія, тріпотіння передсердь, пароксизмальна або непароксізмальна тахікардія, АВ-блокади, блокади ніжок пучка Гіса), стійкі порушення процесів реполяризації, збільшення електричної активності ЛШ, які можна виявити у новонародженого вже в період від 0 до 28 днів. При проведенні ЕХО-КГ може бути виявлено незначне розширення ЛШ. Лабораторні показники крові – в межах норми.

Скарги. У дітей молодшого віку можуть бути: блювання (48%) та зниження апетиту (40%), підвищене потовиділення при напрузі, порушення сну, збудливість; у старших дітей – млявість, швидка втомлюваність. У деяких випадках спостерігається лихоманка або субфебрильна температура тіла. Можливі скарги на відчуття серцебиття, перебоїв у роботі серця, може виникати пресинкопе або синкопе внаслідок порушень ритму.

Анамнестичні дані щодо перенесеного вірусного захворювання (катаральних явищ збоку верхніх дихальних шляхів чи гастроінтестинальних проявів) протягом останніх 10-14 днів мають майже 90% дітей з вірусним міокардитом [31, 37]. При еозинофільному міокардиті у третини пацієнтів наявний анамнез алергічних захворювань (бронхіальна астма, алергічний риніт, атопічний дерматит) [17]. При зборі анамнезу в дітей з Лайм-кардитом виявляється укус кліща та поява мігруючої еритеми в місці укусу, а ураження серця виникає через кілька тижнів після появи місцевих проявів захворювання. Якщо міокардит розвивається на тлі інших патологічних станів (скарлатини, дифтерії, системних запальних захворювань сполучної тканини, системних васкулітів тощо), то ураження міокарда клінічно проявляються на тлі симптоматики основного захворювання.

Клінічна картина гострого міокардиту характеризується синдромом малого серцевого викиду, застійними явищами у великому та малому колах кровообігу, порушенням ритму та тромбоемболіями, загальними проявами. Спостерігаються симптоми застійної СН за лівошлуночковим типом, задишка, порушення фізичного розвитку. Синдром малого серцевого викиду ЛШ проявляється тахікардією та ниткоподібним пульсом, болем у животі та диспепсією (мезентеріальна ішемія), позитивним симптомом блідої плями. Симптомами застійної СН за правошлуночковим типом є периферичні набряки, асцит, гепатомегалія (у 50% хворих), набухання шийних вен [31]. Іноді першим проявом міокардиту у дітей є синдром раптової серцевої смерті. У дітей з гострим міокардитом *при аускультації* виявляються: послаблення тонів серця, порушення ритму, тахікардія, ритм галопу, систолічний шум на верхівці серця з іррадіацією в ліву пахвову ділянку (відносна мітральна недостатність), симетричні вологі дрібноміхурчасті хрипи в базальних відділах легень (застій крові в малому колі кровообігу). Артеріальний тиск, як правило, перебуває в межах норми, але може знижуватися при фульмінантному перебігу міокардиту.

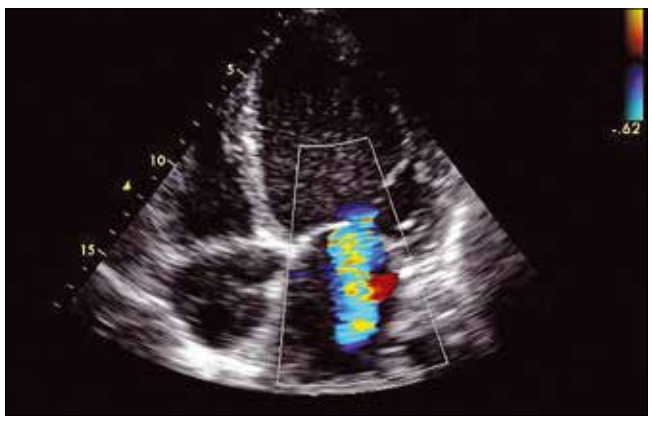


Рис. 1. ЕХО-КГ при міокардиті: розширення порожнини ЛШ та лівого передсердя, недостатність мітрального клапана

Рис. 2. Атріовентрикулярна блокада I ступеня (*P-Q*=0,36 мс)

Інструментальні методи обстеження. ЕКГ, холтерівське моніторування (ХМ) ЕКГ. Найчастіше під час ЕКГ при міокардиті виявляють: синусову тахікардію, відхилення електричної осі серця вліво, ознаки гіпертрофії ЛШ або обох шлуночків, порушення процесів реполяризації (елевація чи депресія сегмента *ST*, неспецифічні зміни зубця *T*, подовження інтервалу *QT*), порушення провідності (атріовентрикулярна блокада I-III ступеня (рис. 2), порушення внутрішньошлуночкової провідності), надшлуночкову або шлуночкову екстрасистолію [12, 31]. При екстрасистолії показане ХМ ЕКГ для визначення кількості екстрасистол за добу та вирішення питання про необхідність антиаритмічної терапії.

Рентгенографія органів грудної клітки. Наявність рентгенологічних змін залежить від тяжкості перебігу міокардиту. Найчастіше виявляють кардіомегалію, дилатацію ЛШ (форма качки), лівого передсердя (згладження талії серця), при застійній СН за лівошлуночковим типом – ознаки застою крові в базальних відділах легень, інфільтрати в легенях (при еозинофільному міокардиті).

Трансторакальна доплерехокардіографія є інформативною для констатації ураження міокарда, особливо при дифузному його залученні. У такому випадку виявляють: зниження скоротливості ЛШ, дилатацію порожнини, відносну недостатність мітрального, трикуспідального клапанів через розширення атріовентрикулярних отворів, відносне вкорочення хорд при дилатації порожнини шлуночків та/або дисфункції папілярних м'язів за умови залучення їх у запальний процес. При фульмінантному міокардиті порожнини шлуночків мають нормальні розміри на тлі значно потовщеної через набряк міокарда міжшлуночкової перетинки [21].

У випадках локального залучення міокарда шлуночків можливості ЕХО-КГ значно обмежені. Дослідження Goitein та співавт. (2009) показало, що лише 8 (35%) із 23 дорослих хворих на гострий міокардит із ознаками регіонарного ураження міокарда, за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця з контрастуванням, мали ознаки гіпокінезії або дискінезії його стінки за результатами ЕХО-КГ [15].

МРТ серця (МРТс) є перспективним методом неінвазивної діагностики міокардиту. Чутливість та специфічність МРТс для виявлення цієї патології у дорослих становить 86 та 95%, тоді як для ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ) за так званими Далласькими критеріями – 35-50% та 78-89% відповідно. Таким чином, МРТс не поступається ЕМБ за інформативністю стосовно виявлення запального процесу в міокарді і при цьому є неінвазивною процедурою (хоча проведення МРТс у маленьких дітей потребує загальної анестезії). Недоліками цього методу є визначення непрямих ознак запалення міокарда замість виявлення запальної інфільтрації «під мікроскопом», а також неможливість визначити наявність вірусного геному в міокарді.

Для діагностики міокардиту за даними МРТ використовують погоджені критерії консенсусу Лейк-Луїз (Lake Louise Consensus Criteria). Відповідно до цього консенсусу, максимальна діагностична точність може бути досягнута за наявності ≥2 з перелічених критеріїв: регіонарне або дифузне посилення сигналу від міокарда в Т2-зваженому режимі (відображає набряк), підвищення співвідношення загальної інтенсивності сигналу від міокарда та інтенсивності сигналу від скелетних м'язів (рис. 3) при ранньому контрастуванні гадолінієм у Т1-зваженому режимі (відображає гіперемію та підвищення проникності капілярів) або наявність принаймні одного локусу ураження з нехарактерним для ішемічного розташуванням при відстроченому контрастуванні гадолінієм (відображає некроз міокарда) [13]. Міокардит у дітей характеризується переважно субепікардіальним і трансмуральним ураженням латеральної стінки ЛШ [39]. Натомість ішемічне ураження міокарда характеризується здебільшого ендокардіальною або трансмуральною локалізацією.

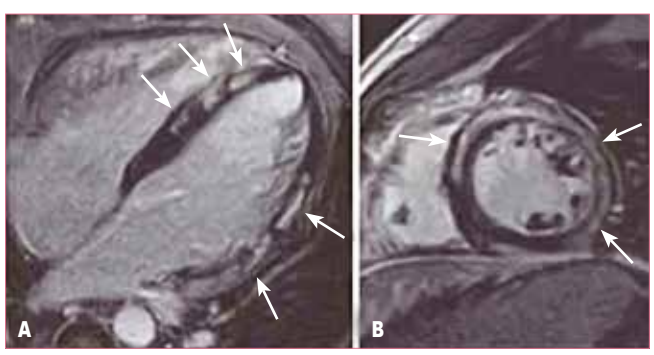


Рис. 3. Раннє контрастування гадолінієм при МРТ серця хворого на міокардит у місцях запалення міокарда ЛШ (показані стрілками): А – поздовжня проекція, В – поперечна проекція

Згідно з результатами дослідження Mahrholdt та співавт. (2006), патерн залучення міокарда при вірусному міокардиті на МРТ серця відрізняється залежно від типу вірусу та може визначати прогноз перебігу захворювання. Наприклад, пацієнти з міокардитом, спричиненим парвовірусом В19, мали субепікардіальне ураження вільної стінки ЛШ при відстроченому контрастуванні гадолінієм, вони одужували протягом декількох місяців. Натомість у тих хворих, міокард яких був уражений вірусом герпесу 6 типу, у процес залучено міжшлуночкову перетинку, а міокардит часто прогресував до хронічної СН [26].

Сцинтиграфія з міченими індієм-111 антиміозиновими антитілами. Діагностичне значення цього методу для виявлення міокардиту у дітей є сумнівним. Негативні результати тесту практично завжди збігаються з негативними результатами ЕМБ (92-98%), тому це дослідження доцільно проводити для виключення діагнозу. Водночас високий відсоток хибнопозитивних результатів ставить під сумнів його діагностичну цінність для підтвердження наявності міокардиту.

ЕМБ – золотий стандарт діагностики міокардиту в європейській та американській кардіології [37]. Класичними гістологічними критеріями наявності міокардиту є так звані Даллаські критерії, за якими міокардит поділяють на активний та межовий [5]:

- активний міокардит – наявність запального інфільтрату міокарда з некрозом та/або дегенерацією суміжно розташованих кардіоміоцитів, нетипових для коронарогенного ішемічного ураження;
- межовий міокардит – наявність запального інфільтрату міокарда без некрозу або дегенерації суміжно розташованих кардіоміоцитів.

Проте широка варіабельність трактовки результатів біопсії за Далласькими критеріями зумовила сумнівність відтворюваності цього методу. Саме тому Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розробила так звану Магбурзьку класифікацію результатів ЕМБ (1995) [33]. Сильними сторонами цієї класифікації є точні критерії запальної інфільтрації міокарда та характеристика динаміки перебігу міокардиту за даними повторних біопсій.

Початкова ЕМБ

- Гострий (активний) міокардит: чітко окреслена інфільтрація (дифузна, вогнищева або зливна), більше 14 лейкоцитів/мм^2 поля зору (переважно активовані Т-клітини або макрофаги). Концентрацію імунних клітин слід виміряти кількісно за допомогою імуногістохімічного методу. Наявність некрозу або дегенерації кардіоміоцитів є обов'язковою; фіброз може бути відсутнім або наявним, його ступінь також має бути класифікований.
- Хронічний міокардит: інфільтрація >14 лейкоцитів/мм^2 (дифузна, фокальна або зливна, переважно активовані Т-клітини або макрофаги). Концентрацію імунних клітин слід виміряти кількісно за допомогою імуногістохімічного методу. Некроз або дегенерація кардіоміоцитів не спостерігається; фіброз може бути відсутнім або наявним, його ступінь також має бути класифікований.
- Міокардит відсутній: немає інфільтрації лейкоцитами або їх кількість менше 14 лейкоцитів/мм^2.

Проведення *подальших біопсій* дає можливість визначити:

- персистуючий міокардит: відповідає критеріям гострого або хронічного міокардиту за результатами початкової біопсії;

Продовження на стор. 56.

Т.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2,
Є.Ю. Марушко, к. мед. н., ст. н. с., Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Міокардит у дітей

Продовження. Початок на стор. 54.

- міокардит у стадії розрішення: відповідає критеріям гострого або хронічного міокардиту за результатами початкової біопсії, але запальний процес менш виражений, ніж при першій біопсії;
- при одужанні інфільтрації лейкоцитами немає або їх кількість менше 14 лейкоцитів/мм^2.

Обсяг фіброзу визначають як: відсутній (ступінь 0), незначний (ступінь I), помірний (ступінь II) або тяжкий (ступінь III). За локалізацією та характером формування виокремлюють ендокардіальний, із заміщенням кардіоміоцитів, або інтерстиціальний фіброз.

ЕМБ дає можливість безпосередньо визначити наявність вірусного геному в біоптаті міокарда методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або гібридизації *in situ*, що:

- є ключовим фактором вибору тактики противірусної чи імуносупресивної терапії вірусного міокардиту;
- дозволяє визначити тип міокардиту: гігантоклітинний (інфільтрація багатоядерними гігантськими клітинами), саркоїдозний (виявлення гранульом), еозинофільний (наявність інфільтрації міокарда еозинофілами);
- диференціювати хронічний міокардит та ДКМП (за відсутності запальної інфільтрації);
- визначити інфільтративне ураження міокарда при хворобах накопичення;
- виявити непрямі ознаки мітохондріальних захворювань.

Лабораторне дослідження. За даними літератури, у дітей із міокардитом збільшується швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та підвищується рівень С-реактивного протеїну у 1/3-1/2 випадків у гостру фазу, а отже, їх нормальні показники не можуть бути підставою для виключення діагнозу запального ураження міокарда. Рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові підвищений у 85% дітей у гостру фазу міокардиту [12]. Рівень загальної креатинфосфокінази у крові підвищується тільки при масивному лізисі кардіоміоцитів.

Біологічними маркерами міокардиту є специфічні для міокарда молекули, які в нормі знаходяться всередині клітин та виділяються у кров при деструкції кардіоміоцитів (креатинкіназа МВ, тропонін Т та I).

Підвищення рівня тропоніну I у сироватці крові дорослих пацієнтів із гострим міокардитом має високу специфічність (89%), проте низьку чутливість (34%). Рівень креатинкінази МВ підвищується в сироватці крові лише у 5,7% дорослих пацієнтів із гістологічно підтвердженим міокардитом [8]. Водночас у дітей з гострим міокардитом підвищення сироваткової концентрації тропоніну Т має чутливість 71% та специфічність 86% [35]. Молекули тропоніну Т з'являються у крові у підвищеній концентрації вже протягом декількох годин після запального ураження міокарда. Після зупинення прогресування некрозу кардіоміоцитів підвищення концентрації тропоніну Т у крові зберігається протягом більше тижня [37]. Таким чином, креатинкіназа МВ як маркер має вкрай низьку чутливість при міокардиті, а тест для визначення рівня тропоніну I в сироватці крові раціонально проводити для підтвердження діагнозу, проте не для його виключення. У дітей для встановлення діагнозу міокардиту найбільшу діагностичну цінність має такий біомаркер, як сироватковий рівень тропоніну Т.

Важливу роль у діагностиці вірусного міокардиту відіграє виявлення ознак інфікування кардіотропним вірусом. Рекомендовано *визначати наявність геному вірусу* методом ПЛР у крові, калі та/чи назофарингеальних змивах. Перелік типових збудників включає: ентеровірус, аденовірус, парвовірус В19, вірус гепатиту С та віруси групи герпесу (Епштейна-Барр, цитомегаловірус, вірус простого герпесу 1 типу, вірус герпесу 6 типу та вірус вітряної віспи) [32].

Зауважимо, що міокардит, спричинений *Mycoplasma pneumoniae*, зустрічається рідко, проте він є потенційно тяжким ускладненням респіраторних захворювань. Виявлення наявності IgM збудника або чотирикратного підвищення рівня IgG методом парних сироваток має діагностичне значення, проте є неспецифічним для захворювання вказаної етіології.

Встановлення діагнозу

На сьогодні не існує достовірних діагностичних критеріїв міокардиту у дітей, тому встановлення клінічного діагнозу вимагає від лікаря відповідного досвіду та проведення ретельної диференційної діагностики. Про ураження міокарда свідчать порушення його функцій: скоротливості, автоматизму, збудливості та провідності. При порушенні скоротливої функції міокарда, що характерно для масивного або тотального залучення міокарда ЛШ, необхідність включення міокардиту до списку захворювань для диференційної діагностики не викликає сумнівів [31].

Однак виникають питання щодо порушення тільки електричної функції міокарда, яке в більшості випадків у дітей має функціональний характер [2]. Зважаючи на можливість локального ураження міокарда, раціонально використовувати цей діагноз для диференційної діагностики кожного вперше виявленого випадку порушення ритму чи провідності, особливо за наявності в анамнезі нещодавно перенесеного вірусного захворювання.

Ведення пацієнтів

Стратегія лікування міокардиту включає:

- етіотропну терапію (вплив на збудника міокардиту);
- усунення запального процесу;
- нормалізацію імунологічної реактивності пацієнта;
- ліквідацію або компенсацію серцево-судинної недостатності;
- усунення метаболічних змін у міокарді.

Режим. Навіть за відсутності ознак серцевої недостатності в гостру фазу захворювання необхідно призначити постільний режим, у подальшому – на 6 міс заборонити аеробні навантаження [21, 30]. Спортсмени можуть поновити заняття спортом, тільки якщо функція ЛШ, його розміри та кінетика стінок повернулися до норми, маркери запального процесу є негативними, за даними ЕКГ у 12 відведеннях не виявлено відхилень, а за даними ХМ ЕКГ або тредміл-тесту/велоергометрії – клінічно значущих порушень ритму та провідності при фізичному навантаженні [27].

Противірусна терапія. Якщо персистування вірусу в міокарді доведено (виявлено геном вірусу методом ПЛР), обґрунтованим є призначення противірусних препаратів. При інфікуванні міокарда вірусами групи герпесу призначають ганцикловір. Рибавірин у комбінації з альфа-інтерфероном у дорослих пацієнтів із вірусним міокардитом продемонстрував ефективність проти вірусу Коксакі (Okada et al., 1992; Matsumori, 2007). Добре зарекомендували себе препарати β-інтерферону. Так, за даними Kühl та співавт. (2003), у результаті введення β-інтерферону підшкірно в дозі 6 млн ОД тричі на тиждень протягом 6 міс у дорослих пацієнтів із підтвердженим ентеровірусним та аденовірусним міокардитом серцевий м'яз очистився від вірусу у всіх 22 хворих, а також покращилась функція ЛШ в 15 із 22 випадків [23]. У подальшому в подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні BICC (Бетаферон у терапії хворих із хронічною вірусною кардіоміопатією), що включало 143 осіб, було здійснено оцінку ефективності інтерферону β-1b (IFN β-1b) при вірусному міокардиті порівняно з плацебо [34]. Терапія IFN β-1b забезпечила значне зниження вірусного навантаження в міокарді, однак повної елімінації вірусу досягнуто не у всіх хворих. При цьому функціональний клас (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) достовірно поліпшувався.

Якщо міокардит має вірусну етіологію, в перші 2-3 тижні протипоказане призначення неспецифічних протизапальних препаратів, тому що в гострій фазі внаслідок дії протизапальних препаратів може значно прискоритися реплікація вірусів, збільшитися ураження міокарда, а також зменшитися вироблення інтерферону.

Зараз для лікування гострого вірусного міокардиту доцільно застосовувати гамма-глобулін (внутрішньовенно у дозі 2г/кг/ добу).

Якщо ідентифіковано віруси простого герпесу, Епштейна-Барр, цитомегаловірус, призначають ацикловір (дітям до 2 років – у дозі 100 мг 5 р/добу протягом 5 днів, старше 2 років – 200 мг 5 р/добу протягом 5 днів) або рибавірін.

При бактеріальній етіології міокардиту призначають антибактеріальні препарати широкого спектра дії протягом 2-3 тижнів, враховуючи чутливість збудника до препарату.

Глюкокортикоїдні препарати є важливими у лікуванні пацієнтів із міокардитом, оскільки мають імуносупресивний і протизапальний ефект. Показання до призначення кортикостероїдів – тяжкий перебіг міокардиту із клінічними симптомами СН, порушення ритму та провідності. Преднізолон призначають перорально з розрахунку 1 мг/кг протягом 10-12 днів із подальшим поступовим зниженням дози.

Терапія серцевої недостатності. Терапію гострої та хронічної СН проводять відповідно до загальних положень, із таким уточненням, що при міокардиті чутливість кардіоміоцитів до дигоксину є підвищеною, а це створює умови для зниженого порогу його кардіотоксичності та потребує призначення нижчих доз препарату [31]. Розрахувати дозу дигоксину у дітей з міокардитом допоможе таблиця 3.

У дітей раннього віку при тяжкому перебігу набутого міокардиту з розвитком гострої СН інотропну підтримку починають з інфузії допаміну (5-8 мкг/кг/хв) або добутаміну (5-10 мкг/кг/хв), і тільки після стабілізації гемодинаміки через 2-3 дні переходять до дигіталізації.

Діуретики. При СН-ІІА препаратом вибору є верошпірон (2 мг/кг), при СН-ІІБ та СН-ІІІ доцільно використовувати комбінацію верошпірону з фуросемідом (1 мг/кг).

Терапія порушення ритму. Проводиться за стандартними схемами, з таким уточненням, що при міокардиті, зважаючи на велику частоту зниження скоротливості ЛШ, як антиаритмічній терапії слід надавати перевагу препаратам, які не порушують систолічної функції серця (аміодарон) або позитивно на неї впливають (β-блокатори, окрім випадків гострої СН).

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) – обов'язкова складова терапії гострого міокардиту. Препарати цієї групи знижують пост- і переднавантаження, зменшують застій в малому колі кровообігу і збільшують серцевий викид (каптоприл – 0,5-1-2 мг/кг 3 р/добу).

Кардіометаболічна терапія. Проводиться з метою поліпшення метаболізму кардіоміоцитів, підвищення їх стійкості до оксидантного стресу, компенсування збільшеної потреби в кисні та є патогенетично обґрунтованою при міокардиті. Фосфокреатин – енергетичний субстрат, який має кардіопротекторний ефект, зумовлений стабілізацією сарколеми кардіоміоциту, збереженням клітинного пулу аденінових нуклеотидів за рахунок інгібування ферментів, що беруть участь у контролі їх катаболізму. Препарат фосфокреатину випускається у флаконах по 1 г у вигляді порошку для приготування розчину для інфузій. Підліткам та дорослим препарат призначають у дозі 1-2 г/добу загальною курсовою дозою 5-8 г. Неотон вводиться внутрішньовенно краплинно 1-2 р/добу після розчинення в 200 мл фізіологічного розчину або 5% глюкози [1]. Згідно з даними рандомізованого дослідження Jun та співавт. (2010), у дітей з гострим міокардитом, викликаним вірусом Коксакі В, призначення фосфокреатину мало кардіопротекторний ефект за рахунок інгібування синтезу уражаючих міокард вільних радикалів та апоптозу кардіоміоцитів [20]. Крім того, за даними Tao та співавт. (2007), використання фосфокреатину в комплексній терапії дорослих хворих на міокардит із тяжкою СН призводило до достовірного поліпшення систолічної функції ЛШ та зменшення симптомів СН [36].

Таблиця 3. **Розрахунок дози дигоксину у дітей з міокардитом**

Вік	Доза насичення, мг/кг	Підтримуюча доза
1 день – 1 міс.	0,03	1/4-1/5 дози насичення /добу
1-36 міс.	0,04	1/4-1/6 дози насичення /добу
Старше 3 років	0,02-0,03	1/5-1/7 дози насичення /добу

Інші кардіометаболічні препарати, які мають доказову базу при систолічній дисфункції ЛШ, – це левокарнітин і триметазидин. Так, згідно з даними Azevedo та співавт. (2005), застосування левокарнітину в дозі 100 мг/кг/день при ідіопатичній ДКМП у дітей достовірно покращує ехокардіографічні параметри скоротливості ЛШ [6]. Зазвичай тривалість курсу лікування левокарнітином становить 1-3 міс.

У дослідженні Tuunanen та співавт. (2008) та Zhao та співавт. (2013) показано, що триметазидин поліпшує систолічну функцію ЛШ та переносимість фізичних навантажень при ДКМП у дорослих [38, 42]. Дітям триметазидин призначають у таблетованій формі (20 мг) залежно від віку у дозі 1/3-1 таблетка 3 р/добу курсом тривалістю як мінімум 3 міс.

Імуносупресивна терапія. У хворих на вірусний міокардит при переході захворювання у хронічну фазу, коли головну роль в ураженні міокарда відіграє аутоімунна відповідь, патогенетично обґрунтованою є імуносупресивна терапія. Проте якщо таке лікування призначити на тлі персистування вірусу в кардіоміоцитах, зниження імунної відповіді призведе до агравації вірусного ураження серцевого м'яза. У випадку наявності персистуючого запалення за результатами ЕМБ та після очищення серцевого м'яза від вірусу можна призначити глюкокортикоїди та/або азатіоприн. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні Frustaci та співавт. (2009), в якому таке лікування (глюкокортикоїди в дозі 1 мг/кг/добу з преднізолоном протягом 4 тижнів із наступним переходом на дозу 0,33 мг/кг/день протягом ще 5 міс + азатіоприн 2 мг/кг/добу протягом 6 міс) було призначено хворим на міокардит із хронічною СН та ПЛР-негативним результатом дослідження біоптату міокарда на: аденовірус, вірус Епштейна-Барр, простого герпесу 1 та 2 типів, герпесу 6 типу, парвовісус В19, цитомегаловірус, ентеровірус, вірус грипу А/В, гепатиту С – досягнуто достовірне підвищення ФВ та зменшення кінцевого діастолічного розміру ЛШ через півроку терапії [14].

Методики лікування на стадії дослідження. Зважаючи на аутоімунний компонент ураження серця при вірусному міокардиті/постміокардитичній ДКМП, використання методів екстракорпорального очищення крові хворого від антитіл, у тому числі від антитіл до запального міокарда (*імуносорбція/плазмаферез*), можуть полегшити перебіг захворювання. На сьогодні існують дані, що імуносорбція при ДКМП поліпшує скоротливість ЛШ та зменшує його кінцевий діастолічний розмір [21], проте поки що при цих захворюваннях у дітей вказані методики широко не використовуються.

Тривають дослідження, які мають на меті оцінити ефективність мофетилу мікофенолату як імуносупресанту аутоімунного компонента при постміокардитичній ДКМП, вакцини від ентеровірусів та аденовірусу, специфічних імуноглобулінів проти цих збудників як імунопрофілактичної та противірусної терапії.

Імплантація штучного водія ритму. Вона, як правило, показана при міокардиті з ураженням провідної системи серця у вигляді симптоматичної атріовентрикулярної блокади II-III ступенів.

Радіочастотна абляція аритмогенного субстрату. Слід підкреслити, що аритмогенним субстратом при міокардиті є уражений запальним процесом міокард, який є менш стійким до ятрогенних втручань. Це означає вищу ймовірність розвитку ускладнень, наприклад розриву стінки серця, під час цієї процедури.

Нижче наведено два алгоритми ведення пацієнтів із міокардитом – Німецького товариства педіатричної кардіології (GSPK) та алгоритм для дорослих (рис. 4 та 5). На нашу думку, кожний із них має свої переваги. Так, 1-й алгоритм був розроблений спеціально для дітей, 2-й – враховує останні досягнення у розвитку неінвазивних методик для встановлення діагнозу міокардиту (наприклад, МРТс з контрастуванням).

Специфічні типи міокардитів. Наявність *еозинофільного* міокардиту, як правило, не вимагає специфічної терапії, лікування є симптоматичним, у більшості випадків хворі одужують самостійно. Проте патогенетично обґрунтованим є призначення середніх доз глюкокортикоїдів коротким курсом [17].

Що стосується *гігантоклітинного міокардиту*, то дотепер не існує доведеного ефективного лікування. Вважається, що патогенетично обґрунтованим є застосування глюкокортикоїдів та імуносупресивної терапії, проте навіть у такому разі цей тип міокардиту має несприятливий прогноз [17]. Призначення циклоспорину або глюкокортикоїдів ± азатіоприну збільшує середню тривалість життя пацієнтів до 12 міс порівняно з показником за відсутності лікування, який становить 3 міс [21]. При цьому відміна імуносупресивної терапії часто призводить до фатального рецидиву захворювання.

Саркоїдозний міокардит вимагає раннього призначення високих доз (зазвичай 2 мг/кг/добу) глюкокортикоїдів, що поліпшує насосну функцію серця. Виживаність пацієнтів із саркоїдозним міокардитом протягом 5 років варіює від 60 до 90% [21].

При міокардиті на тлі аутоімунних/аутозапальних хвороб проводять специфічне лікування основного захворювання, у результаті якого зазвичай поліпшується і стан серця, за необхідності – терапію серцевої недостатності та антиаритмічну терапію.

Диспансеризація

Після перенесеного міокардиту дитина перебуває під наглядом педіатра та дитячого кардіоревматолога: протягом 4 міс після виписки зі стаціонару огляд проводять 1 раз на місяць, потім протягом року – 1 раз на квартал, після цього – 1 раз на 6 міс (за показаннями – частіше). При кожному огляді обов'язковою є ЕКГ. ЕХО-КГ проводять 1 раз на рік (за показаннями – частіше). Важливе значення мають санація хронічних вогнищ інфекції, дотримання режиму дня і відпочинку, раціональне харчування [2].

Питання про заняття фізкультурою дітей шкільного віку вирішують в індивідуальному порядку. Як правило, дитину звільняють від занять в основній групі на 1 рік та призначають ЛФК. Через рік за відсутності ознак запалення їй дозволяють відвідувати підготовчу (6 міс), а згодом – основну групу.

Рис. 4. Алгоритм ведення дітей із гострим міокардитом: рекомендації Німецького товариства педіатричної кардіології [29].

Примітка: ВВІГ – внутрішньовенний імуноглобулін (вводиться 1-2 г/кг за 48 год), ЕМБ – ендоміокардіальна біопсія.

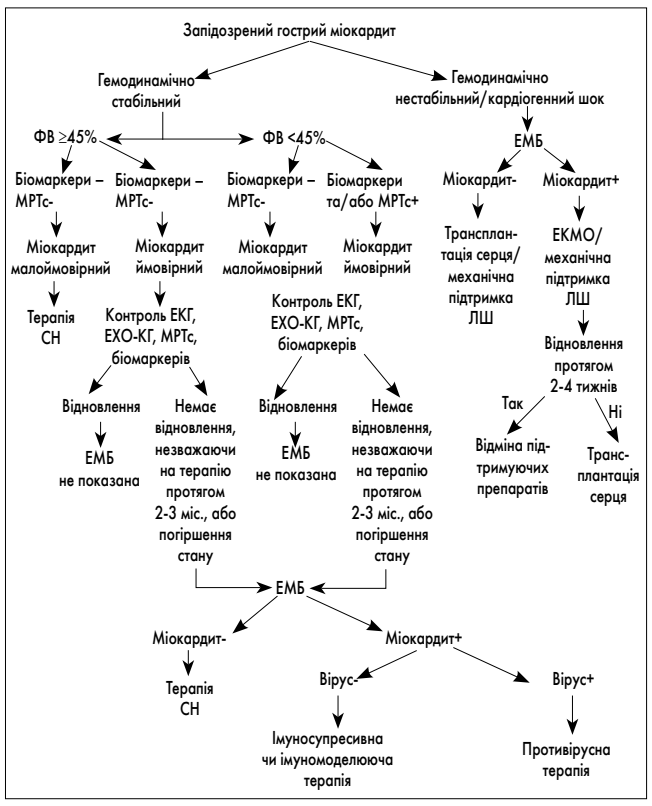


Рис. 5. Алгоритм ведення дорослих із запідозреним гострим міокардитом [21].

Примітка: ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Література

1. Аритмии сердца у детей и подростков (клиника, диагностика и лечение). – СПб.: Невский Диалект, 2003. – 244 с.
2. Кривопустов С.П. Миокардит у детей: современный взгляд на проблему // Здоровье Украины. – 2008. – № 10/1. – С. 32-33.
3. Руководство по кардиологии / под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2008. – 1424 с.
4. Amabile N., Fraisse A., Bouvenot J. et al. Outcome of acute fulminant myocarditis in children // Heart (British Cardiac Society). – 2006. – Vol. 92. – p. 1269-1273.
5. Aretz H.T., Billingham M.E., Edwards W.D., Factor S.M., Fallon J.T., Fenoglio J.J., Olsen E.G., Schoen F.J. Myocarditis. A histopathologic definition and classification // American Journal of Cardiovascular Pathology. – 1987. – Vol. 1 (1). – p. 3-14.
6. Azevedo V.M. et al. The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children // J Pediatr (Rio J). – 2005. – Vol. 81 (5). – p. 368-372.
7. Bratincsak A., El-Said H.G., Bradley J.S., Shayan K., Grossfeld P.D., Cannavino C.R. Fulminant myocarditis associated with pandemic H1N1 influenza a virus in children // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – p. 928-929.
8. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume: Expert Consult Premium Edition – Enhanced Online Features and Print, 9e.
9. Brodison A., Swann J.W. Myocarditis: a review // The Journal of infection. – 1998. – Vol. 37 (2). – p. 99-103.
10. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29. – p. 2388-2442.
11. Drucker N.A., Colan S.D., Lewis A.B. et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – p. 252-257.
12. Freedman S.B., Haladyn J.K., Floh A. et al. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120. – p. 1278-1285.
13. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. et al: Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper // Journal of American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 53. – p. 1475-1487.
14. Frustaci A. et al. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy the TIMIC study // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30. – p. 1995-2002.
15. Goitein O. et al. Acute myocarditis: noninvasive evaluation with cardiac MRI and transthoracic echocardiography // Am J Roentgenol. – 2009. – Vol. 192 (1). – p. 254-258.
16. Godsel L.M., Leon J.S., Engman D.M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in experimental myocarditis // Curr Pharm Des. – 2003. – Vol. 9. – p. 723-735.
17. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Myocarditis (JCS2009) // Circulation Journal. – 2009. –Vol. 75.
18. Hia C.P., Yip W.C., Tai B.C. et al. Immunosuppressive therapy in acute myocarditis: an 18 year systematic review // Archive of Diseases in Childhood. – 2004. – Vol. 89. – p. 580-584.
19. Jun et al. Protective effect of creatine phosphate for coxsachievirus myocarditis in children // Journal of Applied Clinical Pediatrics. – 2010.
20. Kindermann et al. Update on Myocarditis // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 59. – № 9. – p. 779-792.
21. Kindermann I., Kindermann M., Kandolf R. et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – p. 639-648.
22. Kühl U. et al. Interferon-β treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – p. 2793-2798.
23. Levine M.C., Klugman D., Teach S.J. Update on myocarditis in children // Curr Opin Pediatr. – 2010. – Vol. 22 (3). – p. 278.
24. Mahfoud F., Gartner B., Kindermann M. et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32. – p. 897-903.
25. Mahrholdt et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – p. 1581-1590.
26. Maron B.J., Ackerman M.J., Nishimura R.A. et al: Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – p. 1340-1345.
27. Matsumori A., Igata H., Ono K. et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity // Jpn Circ J. – 1999. – Vol. 63. – p. 934-940.
28. P. Thomas, T. Carsten, K. Reinhard. Myocarditis in Infants and Children: Guideline of the German Society of Pediatric Cardiology. – 2012.
29. Park: Pediatric Cardiology for Practitioners, 5th ed.
30. Pediatric cardiology / R.H. Anderson et al. – 3rd ed.
31. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines // Canadian Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 29. – p. 1535-1552.
32. Richardson P., McKenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., O'Connell J., Olsen E., Thiene G., Goodwin J., Gyarfas I., Martin I., Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies // Circulation. – 1996. – Vol. 93 (5). – p. 841-842.
33. Schultheiss H.P., Piper C., Sowade K. et al. The effect of subcutaneous treatment with interferon-beta-1b over 24 weeks on safety, virus elimination and clinical outcome in patients with chronic viral cardiomyopathy (abstr) // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – p. 3322.
34. Soongswang J., Durongpisitkul K., Nana A., Laohaprasittiporn D., Kangkagate C., Punlee K., Limpimwong N. Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of acute myocarditis in children // Pediatr Cardiol. – 2005. – Vol. 26. – p. 45-49.
35. Tao et al. Therapeutic effect of creatine phosphate on serious viral myocarditis with heart failure // Medical Journal of West China. – 2007.
36. Tavli V., Guven B. Myocarditis in childhood: an update on etiology, diagnosis and management. – p. 39-68.
37. Tuunanen H. et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy // Circulation. – 2008. – Vol. 118 (12). – p. 1250-1258.
38. Vashist S., Woodard P.K., Grady M., Singh G. MRI characteristics of acute myocarditis in pediatric patients: patterns and predictors of outcomes // St Louis Washington University School of Medicine, 2009.
39. Veeraveedu P.T., Watanabe K., Ma M. et al. Torasemide, a longacting loop diuretic, reduces the progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy // Eur J Pharmacol. – 2008. – Vol. 581. – p. 121-131.
40. Xiao J., Shimada M., Liu W., Hu D., Matsumori A. Antiinflammatory effects of eplerenone on viral myocarditis // Eur J Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – p. 349-353.
41. Zhao P. The effect of trimetazidine on cardiac function in diabetic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // Life Sci. – 2013. – Vol. 92 (11). – p. 633-638.
42. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алехина Р.М., Короткова Е.С. Неревматические миокардиты // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2010. – № 3. – С. 25-41.
43. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей. В 2 т. – Т. 1. – М.: Медицина. – 1987. – 443 с.
44. Неревматические кардиты у детей: учеб.-метод. пособие для студентов медицинских вузов, врачей-интернов, врачей-педиатров, детских кардиологов / С.С. Ивкина, А.И. Зарянкина. – Гомель: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2012. – 24 с.

ДАЙДЖЕСТ

Влияние экстракта тимьяна на тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей и мукоцилиарный клиренс

Экстракт тимьяна (чабреца) – известное лекарственное средство растительного происхождения, обладающее бронхолитическими и секретомоторными свойствами. Ученые из Отдела фармакологии Института медицинской химии г. Мюнстера (Германия) провели интересное исследование, в ходе которого изучали влияние экстракта чабреца на β_2-рецепторы в экспериментах по оценке конкурентного связывания и расслабляющего влияния на гладкую мускулатуру трахеи у крыс. Кроме того, в данном исследовании также было изучено влияние экстракта чабреца на мукоцилиарный клиренс. Эксперименты по оценке конкурентного связывания с рецепторами проводились на очищенных мембранах крысиных легких с использованием β_2-рецепторного лиганда [(125)I]-CYP {[(125)I]-(+/-)-йодцианопиндолол}. Транспорт флуоресцентного красителя родамина-123, по которому оценивали функцию реснитчатого эпителия трахеи, изучали с помощью микродиализной техники.

Как показал анализ полученных в ходе данных экспериментов результатов, экстракт чабреца незначительно уменьшает связывание [(125)I]-CYP и усиливает вытеснение [(125)I]-CYP пропранололом (неспецифический антагонист β-рецепторов). Было также продемонстрировано, что экстракт чабреца оказывает релаксирующие эффекты на гладкую мускулатуру трахеи, так как в ней представлены β_2-рецепторы. Под влиянием экстракта чабреца отмечалось зависимое от его концентрации и дозы обратное развитие пропранолол-индуцированного антагонизма с изопреналином. Было установлено, что экстракт чабреца в 2 раза увеличивает скорость мукоцилиарного клиренса.

На основании этих данных авторы упомянутых экспериментальных исследований сформулировали ряд выводов.

1. Имеются доказательства влияния экстракта чабреца на β_2-рецепторы, о чем свидетельствуют его биологические эффекты и способность изменять связывание пропранолола с β_2-рецепторами в легочной ткани.

2. Предполагается существование дополнительных механизмов действия экстракта чабреца, на что указывает разностороннее влияние высоких концентраций экстракта на изопреналин-индуцированное расслабление гладких мышц и связывание пропранолола с β_2-рецепторами.

3. Экстракт чабреца оказывает непрямой модулирующий эффект на систему β_2-рецепторов.

4. Экстракт чабреца улучшает мукоцилиарный клиренс *in vivo*, и механизм этого действия еще предстоит выяснить.

Wienkötter N., Begrow F., Kinzinger U., Schierstedt D., Verspohl E.J. The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance. Planta Med, 2007 Jun; 73(7): 629-35. Epub 2007 Jun 12

Подготовила ***Елена Терещенко***

Пробиотики как средство профилактики пиелонефрита у детей без патологии мочевых путей

Пиелонефрит, перенесенный в раннем детском возрасте, рассматривается как основной фактор риска формирования рубцов в паренхиме почек. По этой причине крайне важной является профилактика рецидивов пиелонефрита и последующих повреждений почек.

Цель настоящего исследования заключалась в сравнительном анализе эффективности профилактического применения пробиотиков и антибиотиков (АБ) у детей без патологии почек и мочевых путей, перенесших острый пиелонефрит.

Методы. В ретроспективное испытание были включены дети в возрасте до 1 года (n=191). Всех младенцев рандомизировали на 3 группы: в первой группе пациенты получали пробиотические препараты (штаммы *Lactobacillus*), во второй – АБ (триметоприм/сульфаметоксазол), в третьей группе профилактика не проводилась. Общий период наблюдения за участниками составил 6 мес. В ходе исследования специалисты оценивали частоту рецидивирующих инфекций мочевых путей (ИМП) в течение 6 мес с момента развития острого пиелонефрита, определялись ключевые уропатогены и их чувствительность к антимикробной терапии.

Результаты. Частота повторных эпизодов ИМП в группе приема пробиотиков была достоверно ниже, чем в группе без профилактики (8,2 vs 20,6%; p=0,035), однако не отличалась от таковой в группе приема АБ (10,0%; p=0,532). Статистически значимые различия в частоте рецидивов ИМП между группой пробиотиков и группой без профилактики отмечались только у мальчиков (p=0,032). Основным причинным уропатогеном, выявленным во всех 3 группах, была *Escherichia coli* (p=0,305). Уровень резистентности *E. coli* к триметоприму/сульфаметоксазолу составил 100% в группе использования АБ, что достоверно превышало аналогичные показатели в группе приема пробиотиков (25,0%) и в группе без профилактики (41,7%; p=0,008).

Выводы. Применение штаммов *Lactobacillus*, входящих в состав пробиотических препаратов, для предупреждения рецидивов ИМП у детей после перенесенного острого пиелонефрита является более эффективным способом профилактики, чем полное отсутствие последней.

С учетом полученных результатов пробиотики можно рассматривать как естественную альтернативу антибиотикопрофилактике.

Lee S.J., Cha J. et al. Probiotics prophylaxis in pyelonephritis infants with normal urinary tracts. World Journal of Pediatrics, 16 Nov 2016, Volume 12, Issue 4, pp. 425-429

Сравнение режимов дозирования гентамицина в терапии сепсиса у новорожденных

В экспериментах на животных, а также клинических исследованиях с участием детей старшего возраста и взрослых пациентов было показано, что режим использования гентамицина 1 раз в сутки превосходит режим дробного введения препарата. Цель настоящего метаанализа заключалась в сравнении эффективности и безопасности режимов дозирования гентамицина при предполагаемом или доказанном сепсисе у новорожденных.

Методы. Поиск соответствующих испытаний проводился в базах данных CENTRAL (Кокрановский центральный регистр контролируемых испытаний), MEDLINE (с 1966 по апрель 2016 года), EMBASE (с 1980 по апрель 2016 года) и CINAHL (с 1982 по апрель 2016 года). В обзор были включены рандомизированные или квазирандомизированные клинические исследования, посвященные сравнительной оценке однократного введения полной суточной дозы гентамицина новорожденным и введения небольших доз в несколько приемов в сутки.

Результаты. В общей сложности в обзор вошли 11 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) с участием 574 пациентов (28 были исключены). Во все исследования, кроме одного, были включены младенцы, родившиеся в срок >32 недель гестации. Очевидное разрешение инфекционного процесса (сепсиса) было зафиксировано в обеих группах (однократного и дробного введения; относительный риск – ОР – 1,00; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,84-1,19; различие рисков – РР – 0,00; 95% ДИ 0,19-0,19; 3 РКИ; n=37).

Однократное введение гентамицина ассоциировалось с меньшей частотой неудач при попытках достичь пиковой концентрации ≥5 мкг/мл (ОР 0,22; 95% ДИ 0,11-0,47; РР 0,13; 95% ДИ от 0,19 до –0,08; количество пациентов, которых необходимо пролечить для достижения дополнительного положительного результата – NNTB – 8; 9 РКИ; n=422) и ≥2 мкг/мл (ОР 0,38; 95% ДИ 0,27-0,55; РР –0,22; 95% ДИ от –0,29 до –0,15; NNTB=4; 11 РКИ; n=503).

При назначении препарата 1 раз в сутки достигались более высокие пиковые концентрации гентамицина (стандартизованная разность средних – СРС – 2,58; 95% ДИ 2,26-2,89; 10 РКИ; n=440) и более низкие остаточные концентрации (СРС –0,57; 95% ДИ от –0,69 до –0,44; 10 РКИ; n=440) по сравнению с назначением дробного приема. Не было зарегистрировано значимой разницы в ототоксичности между двумя группами (ОР 1,69; 95% ДИ 0,18-16,25; РР 0,01; 95% ДИ 0,04-0,05; 5 РКИ; n=214). Признаки нефротоксичности не были зафиксированы ни в одной из групп.

Выводы. Данных из доступных в настоящее время РКИ недостаточно, чтобы сделать вывод о том, является ли режим однократного введения гентамицина более эффективным при лечении доказанного неонатального сепсиса, чем режим дробного введения препарата. Однако результаты показывают, что применение 1 раз в сутки превосходит многократное введение препарата в достижении более высоких пиковых концентраций без токсического действия. Основываясь на оценке фармакокинетики, однократное применение гентамицина предпочтительно при терапии сепсиса у новорожденных, родившихся в срок >32 недель гестации.

Rao S.C., Srinivasjois R. et al. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment ofsuspected or proven sepsis in neonates. Cochrane Library, 06 Dec 2016

Подготовила ***Дарья Коваленко***

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти;
Т.В. Гищак, д. мед. н., доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Інструментальні методи дослідження в дитячій кардіології: електрокардіографія

Ю.В. Марушко

Т.В. Гищак

Продовження. Початок – у № 3 (42), 2017 р., стор. 54-57.

На сторінках цього тематичного номера ми продовжуємо знайомити педіатрів із практичними аспектами та діагностичними можливостями методу ЕКГ. У цій публікації буде докладно, з наведенням прикладів розглянута ЕКГ-діагностика гіпертрофій міокарда, а також порушень серцевого ритму у дітей.

ЕКГ-діагностика гіпертрофій

Загальні ЕКГ-ознаки гіпертрофії та їхній генез:

- збільшення амплітуди зубців – посилення електричного потенціалу за рахунок сумації векторів електрорушійних сил гіпертрофованих волокон;
- поширення зубців – збільшення часу проходження імпульсів через стовщену стінку міокарда;
- збільшення часу внутрішнього відхилення. Час внутрішнього відхилення – це час проходження збудження від ендокарда до епікарда. Він залежить від товщини стінки і може свідчити про наявність гіпертрофії. Визначається інтервалом між початком зубця *P* (для передсердь) чи комплексу *QRS* (для шлуночків) і перпендикуляром, опущеним з вершини зубця, відповідно, *P* чи *R*;

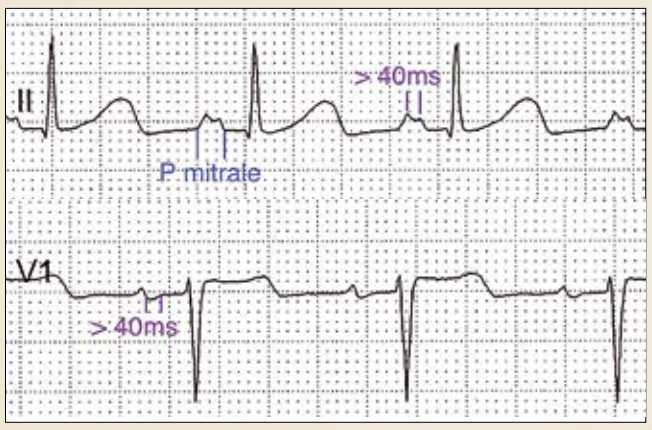


Рис. 13. ЕКГ при гіпертрофії лівого передсердя (P-mitrale). Швидкість запису 25 мм/с. Ширина P >0,10 мс, двохфазний зубець *P* у II відведенні; відстань між піками зубця *P* >40 мс; у V1 ширина другої фази зубця *P* >40 мс

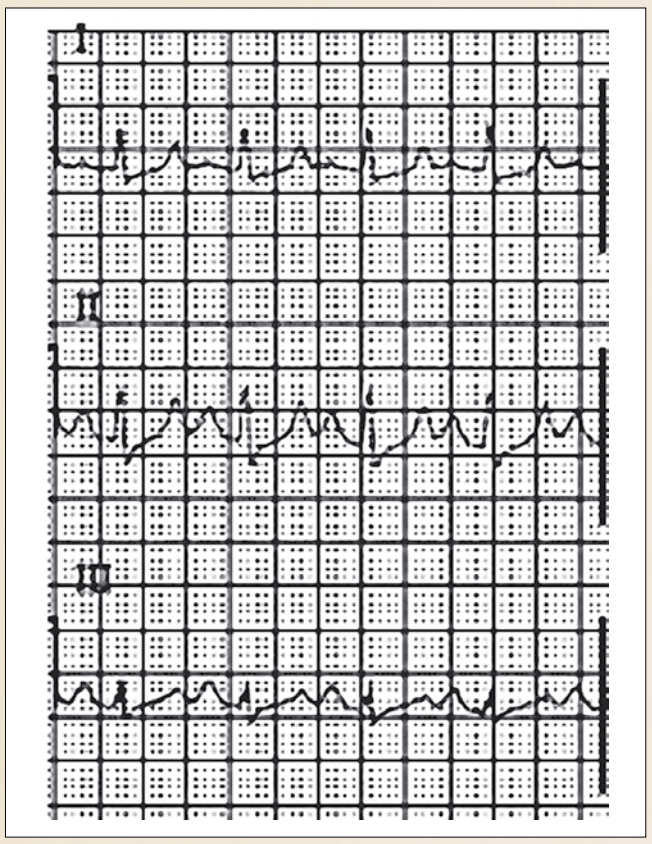


Рис. 14. ЕКГ при гіпертрофії правого передсердя (P-pulmonale)

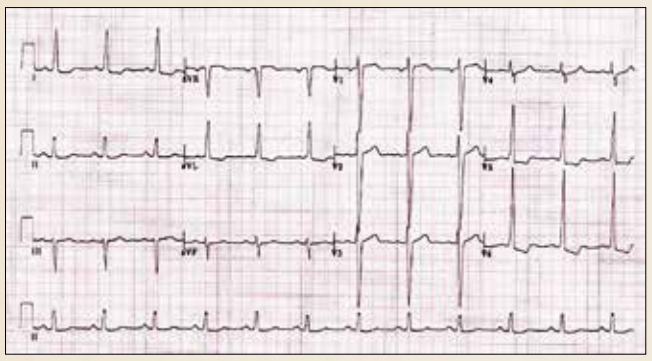


Рис. 15. Переважання потенціалів ЛШ на ЕКГ

- розщеплення зубців – різний час проходження імпульсів по гіпертрофованих і нормальних ділянках міокарда;
- зміни процесів реполяризації (*ST-T*);
- відхилення електричної осі в бік гіпертрофованого відділу.

ЕКГ-ознаки гіпертрофії лівого передсердя (рис. 13):

- P-mitrale: подовжений (>0,10 с), двогорбий або двофазний *P* у лівих грудних відведеннях;
- двофазний *P* у V1 з поглибленою і поширеною негативною фазою;
- час внутрішнього відхилення лівого передсердя >0,06 с.

ЕКГ-ознаки гіпертрофії правого передсердя (рис. 14):

- P-pulmonale: високий (>2,5 мм), шпилястий у правих відведеннях;
- час внутрішнього відхилення правого передсердя >0,04 с.

ЕКГ-ознаки переважання потенціалів лівого шлуночка (рис. 15):

- високоамплітудний *R* у лівих відведеннях (RI >15 мм, RAVL >11 мм (за горизонтальної осі); RIII >20 мм (за вертикальної осі);
- глибокі *S* у правих відведеннях; RV4<RV5-6, RV5-6 >25 мм). Індекс Соколова – Лайона: SV1+RV5 >35 мм (у дітей молодшого віку >45 мм); SV1 >20 мм;
- подовження *QRS* >0,09 с;
- відхилення ЕВС ліворуч (кут α= –20° і менше), за винятком вертикального положення серця;
- зміщення перехідної зони праворуч *R*=*S* у V1-V2;
- збільшення часу внутрішнього відхилення *QR* у V5-V6 >0,05 с (при нормі для лівого шлуночка – ЛШ – 0,45 с);
- дискордантне зміщення *ST-T*.

Жодна ознака не є специфічною для переважання потенціалів ЛШ. Верифікація переважання потенціалів ЛШ можлива за наявності 3 ознак і більше.

ЕКГ-ознаки переважання потенціалів правого шлуночка (рис. 16):

- високі *R* (або *R′*) у правих відведеннях (RV1 >7 мм, RaVF >12 мм; RIII >10 мм, RV1>SV1);
- глибокі *S* у лівих грудних відведеннях – SV5 >5 мм (SV1 <3 мм), RV5 < SV5; RV1+SV5 >11 мм;
- відхилення ЕВС праворуч (кут α =+110°) або *S*-тип: переважання зубців *S* у всіх відведеннях;
- RaVR >5 мм, RaVF >12 мм;
- подовження *QRS* >0,09 с (блокада правої ніжки пучка Гіса);
- дискордантне зміщення *ST-T*;
- збільшення часу внутрішнього відхилення qR у V1-V2 >0,03 с.

Гіпертрофію правого шлуночка (ПШ) діагностувати складно, оскільки маса ПШ є значно меншою від маси ЛШ. Переважання потенціалів ПШ над ЛШ можливе лише за умов різко вираженої його гіпертрофії.

ЕКГ-ознаки гіпертрофії обох шлуночків:

- RV5-V6 > RV4 і RV1-V2 >5 мм;
- ознаки гіпертрофії ЛШ+ЕВС відхилена праворуч;
- ознаки гіпертрофії ПШ+ЕВС, відхилена ліворуч;
- достовірні ознаки гіпертрофії ПШ + глибокі qV5-V6;
- високі RV1-V2 й глибокі SVI-V2;
- «нормальна» ЕКГ при клінічних ознаках гіпертрофії одного зі шлуночків.

ЕКГ-ознаки систолічного перевантаження серця (при перешкоді вигнання крові – стенози, гіпертензія):

- QV5-V6 до 2 мм;
- RV5-V6 > RV4;
- глибокі SV1-V2.

ЕКГ-ознаки діастолічного перевантаження серця (переповнення об'ємом – недостатність клапанів серця):

- QV5-V6 >2 мм, але <1/4 *R* і *Q* неширокий (<0,03 с);
- високі RV5-V6;
- глибокі SV1-V2;
- *ST* на ізолінії або вище;
- *T* (+), шпилястий.

В таблиці 6 подано амплітудні характеристики зубців *R* і *S* у здорових дітей різного віку, які можна застосовувати при визначенні переважання потенціалів ПШ або ЛШ.

ЕКГ-діагностика аритмій

Аритмією називають серцевий ритм, що відрізняється від нормального синусового частотою, регулярністю і джерелом збудження серця, а також порушенням зв'язку або послідовності між активацією передсердь і шлуночків.

Розрізняють три групи аритмій:

– аритмії, пов'язані з порушенням утворення імпульсу (порушення автоматизму СВ, ектопічні комплекси і ритми, миготіння і фібриляція);

– аритмії, пов'язані з порушенням проведення імпульсу (блокади);

– комбіновані аритмії (синдром слабкості СВ, синдроми передчасного збудження шлуночків, парасистолія тощо).

ЕКГ-ознаки синусової тахікардії:

- *P* – синусового походження;
- *PQ* (–) – 0,10-0,20 с, постійний;
- ЧСС більше ніж на 20% за вікову норму.

ЕКГ-ознаки синусової брадикардії:

- *P* – синусового походження;
- *PQ* – 0,10-0,20 с, постійний;
- ЧСС менше ніж 20% за вікову норму.

В таблиці 7 наведено критерії діагностики тахікардії та брадикардії у дітей.

ЕКГ-ознаки синусової аритмії (рис. 17):

- *P* – синусового походження;

Таблиця 6. **Амплітуда зубців *R* і *S* у здорових дітей залежно від віку, мВ**

Зубець	Відведення	0-1 міс, сер. (макс.)	1-6 міс, сер. (макс.)	6 міс – 1 р., сер. (макс.)	1-3 р., сер. (макс.)	3-8 р., сер. (макс.)	8-12 р., сер. (макс.)	12-16 р., сер. (макс.)	Дорослі, сер. (макс.)
R	I	4 (8)	7 (13)	8 (18)	8 (16)	7 (15)	7 (15)	6 (13)	6 (130
	II	6 (14)	13 (24)	13 (27)	13 (23)	13 (22)	14 (24)	14 (24)	9 (25)
	III	8 (16)	9 (20)	9 (20)	9 (20)	9 (20)	9 (24)	9 (24)	6 (22)
	aVR	3 (7)	3 (6)	3 (6)	2 (6)	2 (5)	2 (4)	2 (4)	1 (4)
	aVL	2 (7)	4 (8)	5 (10)	5 (10)	3 (10)	3 (10)	3 (12)	3 (9)
	aVF	7 (14)	10 (20)	10 (16)	8 (20)	10 (19)	10 (20)	11 (21)	5 (23)
	V1	15 (25)	11 (20)	10 (20)	9 (18)	7 (18)	6 (16)	5 (16)	3 (14)
	V2	21 (30)	21 (30)	19 (28)	16 (25)	13 (28)	10 (22)	9 (19)	6 (21)
	V5	12 (30)	17 (30)	18 (30)	19 (36)	21 (36)	22 (36)	18 (33)	12 (33)
	V6	6 (21)	10 (20)	13 (20)	12 (24)	14 (24)	14 (24)	14 (22)	10 (21)
S	I	5 (10)	4 (9)	4 (9)	3 (8)	2 (8)	2 (8)	2 (8)	1 (6)
	V1	10 (20)	7 (18)	8 (16)	13 (27)	14 (30)	16 (26)	15 (24)	10 (23)
	V2	20 (35)	16 (30)	17 (30)	21 (34)	23 (38)	23 (38)	23 (38)	14 (36)
	V5	9 (30)	9 (26)	8 (20)	6 (16)	5 (14)	5 (17)	5 (16)	
	V6	4 (12)	2 (7)	2 (6)	2 (6)	1 (5)	1 (4)	1 (5)	1 (3)

Рис. 16. Переважання потенціалів ПШ на ЕКГ: відхилення ЕВС праворуч (+150°); *R/S* у V1 >1; *R/S* у V6 <1; депресія *ST* у V1-V4

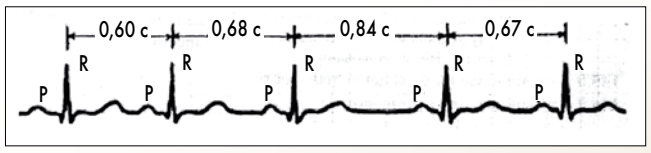


Рис. 17. Синусова аритмія

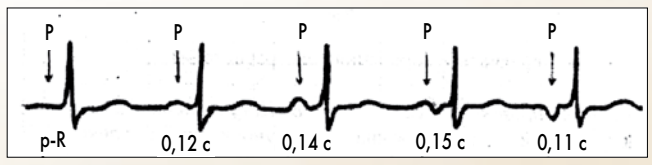


Рис. 18. Міграція джерела автоматизму

- *PQ* (–) – 0,10-0,20 с, постійний;
- різниця найкоротшого і найдовшого *R-R* >0,16 с, або 15%.

Синусова аритмія зумовлена нерегулярним утворенням імпульсів у СВ, що викликане дисбалансом вегетативної нервової системи з переважанням її парасимпатичного відділу. Частіше зустрічається дихальна синусова аритмія, за якої ЧСС збільшується на вдиху і зменшується на видиху.

Несинусові аритмії

Несинусові аритмії відрізняються від синусових наявністю, формою, полярністю зубця *P* і довжиною інтервалу *P-Q*.

ЕКГ-ознаки міграції джерела автоматизму (рис. 18):

- **у СВ** – *P*(+) синусового походження з постійною зміною його форми, *P-Q* постійної тривалості, різниця *R-R* >0,16 с (синусова аритмія);
- **у передсердях** – *P*(+), форма і величина його постійно змінюються, *P-Q* різної протяжності;
- **між СВ і AV** *P* поступово знижується, деформується, стає ізоелектричним і наприкінці – негативним, після чого поступово знову стає позитивним, *P-Q* поступово скорочується до 0,12-0,10 с, шлуночкові комплекси не змінені, незначна різниця *R-R*.

ЕКГ-ознаки ектопічних комплексів і ритмів: диференціацію суправентрикулярних (передсердних, атріовентрикулярних) і шлуночкових ектопічних комплексів проводять за формою комплексу *QRS*, наявністю і формою зубця *P* (табл. 8).

ЕКГ-ознаки передсердного ектопічного комплексу (рис. 19):

- змінений *P* або *P-Q*;
- незмінений *QRS*.

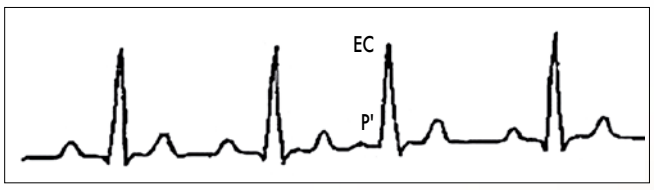


Рис. 19. Екстрасистолія надшлуночкова

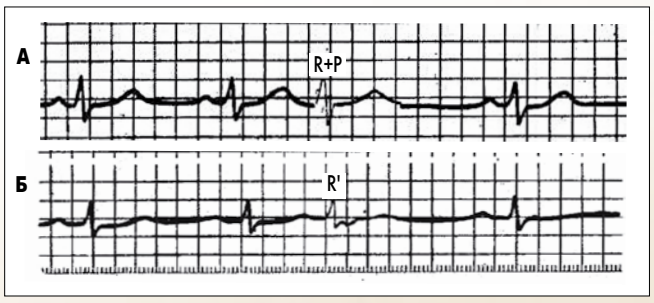


Рис. 20. А. Екстрасистолія атріовентрикулярна (імпульс екстрасистоли одночасно досягає передсердя і шлуночків, у комплексі *QRS* зубці *P* зливаються один з одним (зубця *P* екстрасистоли не видно). Б. Імпульс екстрасистоли спочатку досягає шлуночків, а потім передсердя, негативний зубець *P* розташований після шлуночкового комплексу *QRS*

ЕКГ-ознаки атріовентрикулярного ектопічного комплексу (рис. 20):

- негативний *P*;
- *P-Q* <0,10 с або *P* – у середині комплексу *QRS* чи після нього;
- незмінений *QRS*.

Збудження передсердь за атріовентрикулярної ектопії відбувається ретроградно, оскільки ектопічне вогнище знаходиться нижче рівня передсердь, що зумовлює появу в ектопічному комплексі негативних зубців *P*. При цьому можливі три варіанти, наведені нижче.

А. Імпульс від ектопічного вогнища спочатку досягає передсердь (ретроградно), а тоді шлуночків (звичайним антероградним шляхом через пучок Гіса) – *P* (–) *P-Q* <0,10 с.

Б. Імпульс від ектопічного вогнища одночасно збуджує передсердя і шлуночки: зубці *P* нашаровуються на комплекс *QRS* і не диференціюються.

В. Імпульс від ектопічного вогнища спочатку досягає шлуночків, а пізніше збуджує передсердя: зубці *P* (–) реєструються після *QRS*. Зазвичай атріовентрикулярне з'єднання в ретроградному напрямку не пропускає збудження, тому цей вид ектопії реєструють рідко.

ЕКГ-ознаки вентрикулярного ектопічного комплексу (рис. 21, 22):

- *P* відсутні;
- *QRS* розширені (внаслідок неодночасного збудження шлуночків – спочатку збуджується шлуночок, де знаходиться ектопічне вогнище, а тоді через систему волокон Пуркіньє збудження переходить на інший шлуночок);
- дискордантні *R-ST-T* (різноспрямовані основний зубець комплексу *QRS, ST* і *T*).

Ектопічні комплекси можуть бути активними (екстрасистолія, пароксизмальна тахікардія) і пасивними (замісними).

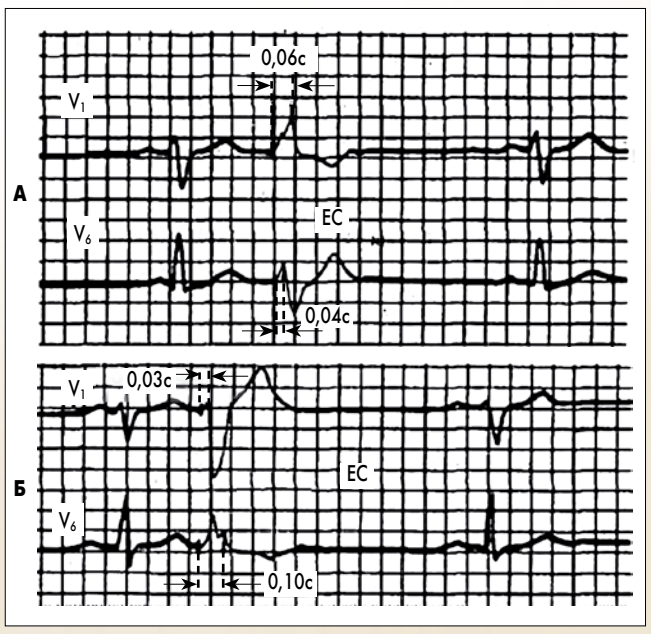


Рис. 21. ЕКГ при лівошлуночковій (А) і правошлуночковій (Б) екстрасистолах. При лівошлуночковій екстрасистолі інтервал внутрішнього відхилення *QRS* збільшений у відведенні VI, при правошлуночковій – у відведенні V6

Екстрасистолія

Екстрасистолія – завжди передчасне збудження. Має короткий передекстрасистолічний інтервал (інтервал зчеплення) *R-R* і компенсаторну паузу (*R-R* після екстрасистоли довший за синусовий). Компенсаторна пауза може бути повною (сума інтервалу зчеплення і компенсаторної паузи дорівнює двом інтервалам основного ритму) і неповною (сума інтервалу зчеплення і компенсаторної паузи менша двох інтервалів основного ритму). Повна компенсаторна пауза характерна для шлуночкових екстрасистол, неповна – для надшлуночкових.

На рисунках 19-22 представлені варіанти екстрасистол залежно від джерела ектопічного вогнища: передсерді (рис. 19), декілька варіантів атріовентрикулярних (рис. 20), шлуночкові (рис. 21, 22).

За локалізацією розрізняють право- і лівошлуночкові ектопічні комплекси (рис. 21):

– **лівошлуночкові**: ектопічний комплекс *QRS* виглядає як при блокаді правої ніжки пучка Гіса, тобто *R* поширений, деформований, М-подібний у правих відведеннях III, aVF, V1;

– **правошлуночкові:** екстрасистолічний комплекс *QRS* має вигляд, як при блокаді лівої ніжки пучка Гіса (див. нижче).

Як надшлуночкові, так і шлуночкові екстрасистоли можуть бути ранніми (відстань зубець *T* – екстрасистола <0,04 с) і пізніми (відстань зубець *T* – екстрасистола >0,04 с).

Дуже ранні надшлуночкові екстрасистоли (типу *P* на *T*) потрапляють у рефрактерний період шлуночків і не проводяться. На ЕКГ при цьому спостерігається феномен блокованої екстрасистоли (рис. 22).

Екстрасистоли бувають монотопними, які виникають з одного вогнища (відстань між зубцем *T* і екстрасистолою постійна) і політопними, що виникають із різних вогнищ (відстані між зубцем *T* і екстрасистолою різні).

Алоритмічними називають екстрасистоли, що правильно чергуються з нормальними комплексами: бігемінія – кожне друге скорочення – екстрасистола (рис. 23), тригемінія – кожне третє скорочення, квадрогемінія – кожне четверте скорочення екстрасистоли.

Дві послідовні екстрасистоли називаються парними.

За трьох і більше послідовних екстрасистол діагностують пароксизмальну тахікардію (рис. 24).

ЕКГ-ознаки пароксизмальної тахікардії (рис. 24-28):

- несинусова тахікардія (три і більше послідовних екстрасистол) з ЧСС від 150 до 300 ударів на хвилину;
- перший комплекс пароксизму має інтервал зчеплення, останній – компенсаторну паузу.

Сьогодні виділяють два основних механізми виникнення пароксизмальної тахікардії: 1) механізм повторного входу хвилі збудження (re-entry); 2) підвищення автоматизму клітин провідної системи серця – ектопічних центрів II і III порядку.

Залежно від локалізації ектопічного центру або локалізації хвилі re-entry виділяють передсердну, атріовентрикулярну і шлуночкову форми пароксизмальної тахікардії.

Оскільки при передсердній і атріовентрикулярній пароксизмальній тахікардії хвиля збудження розповсюджується по шлуночках звичайним шляхом, шлуночкові комплекси у більшості випадків не змінені. Основною відмінністю передсердної та атріовентрикулярної форм пароксизмальної тахікардії, що виявляється на поверхневій ЕКГ, є різна форма і полярність зубців *P*, а також їх розташування відносно комплексу *QRS*. Проте дуже часто на ЕКГ, що реєструється під час нападу, на тлі різко вираженої тахікардії виявити зубець *P* не вдається. Тому в практичній електрокардіології передсердну і атріовентрикулярну форми пароксизмальної тахікардії часто об'єднують поняттям надшлуночкова (суправентрикулярна) пароксизмальна тахікардія.

На рисунку 25 представлено ЕКГ пацієнта з передсердною ектопічною тахікардією.

Продовження на стор. 66.

Таблиця 7. **Вікові критерії частоти пульсу при брадикардії і тахікардії (В.К. Таточенко, 1997)**

Вік	Норма	Брадикардія			Тахікардія		
		Легка	Помірна	Значна	Легка	Помірна	Значна
1-й міс	120-140	<115	<110	<100	>160	>175	>190
6 міс	130-135	<125	<115	<90	>155	>170	>185
1 рік	120-125	<115	<100	<90	>130	>145	>160
2 роки	110-115	<105	<100	<90	>120	>135	>150
3 роки	105-110	<100	<95	<85	>115	>125	>140
4 роки	100-105	<95	<85	<75	>110	>120	>135
5 років	98-100	<95	<85	<70	>105	>110	>120
6 років	90-95	<85	<80	<70	>100	>105	>115
7 років	85-90	<80	<70	<65	>95	>100	>110
8-9 років	80-85	<75	<70	<60	>90	>96	>105
10-11 років	78-84	<73	<68	<58	>90	>95	>104
12 років	75-82	<70	<65	<55	>88	>92	>102
13-14 років	72-80	<67	<62	<52	>84	>90	>100

Таблиця 8. **Диференціація суправентрикулярних комплексів і ритмів**

Комплекс або ритм	Полярність зубця *P*												Тривалість *P-Q*, с
	I	II	III	aVR	aVL	aVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6	
Верхньопередній правопередсердний	+	+	+	–	+	+	–	–	–	–	+	+	0,12-0,20
Середній	+	+	+	–	+	+	±	+	+	+	+	+	0,14-0,20
Нижньозадній	+	±	±	+	+	±	±	+	+	+	+	+	0,17-0,21
Нижньопередній	+	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	0,15-0,17
Коронарного синуса	+	–	–	±	+	±+	±+	±+	±+	±+	±+	±+	
Нижньозадній лівопередсердний	±	–	–	–	+	–	+	±	–	–	–	–	0,14-0,19
Ритм AV-з'єднання	+	–	–	+	+	–	–	–	–	+	+	+	< 0,10

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти;
Т.В. Гищак, 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. 64.

При шлуночковій пароксизмальній тахікардії джерелом ектопічних імпульсів є скоротливий міокард шлуночків, пучок Гіса та волокна Пуркіньє. Шлуночкова пароксизмальна тахікардія має гірший прогноз порівняно з надшлуночковою, оскільки може переходити у фібриляцію шлуночків або спричиняти тяжкі порушення кровообігу. Зазвичай шлуночкова пароксизмальна тахікардія розвивається на тлі значних органічних змін серцевого м'яза. Хід збудження по шлуночках різко порушений: ектопічний імпульс спочатку збуджує один шлуночок, а потім зі значним запізненням переходить на інший шлуночок і розповсюджується по ньому незвичайним шляхом. Усі ці зміни схожі на такі, що характерні для шлуночкової екстрасистолії та блокади ніжок пучка Гіса (рис. 27).

Важливою електрокардіографічною ознакою шлуночкової пароксизмальної тахікардії є передсердно-шлуночкова дисоціація, тобто повна розрізненість у діяльності передсердь і шлуночків. Ектопічні імпульси, що виникають у шлуночках, не проводяться ретроградно до передсердь, передсердя збуджуються звичайним шляхом за рахунок імпульсів, які виникають у СВ. Хвиля збудження від передсердь до шлуночків також не проводиться, оскільки AV перебуває у стані рефрактерності (вплив частих імпульсів зі шлуночків).

Непароксизмальна тахікардія – поступове наростання ЧСС до 140-170 уд./хв, поступове припинення тахікардії.

Синдроми передзбудження шлуночків

Напади пароксизмальної тахікардії є одним із компонентів синдромів передзбудження шлуночків, які зумовлені функціонуванням одного з додаткових шляхів і проявляються у 3 варіантах:

- синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта (Wolff-Parkinson-White, WPW), або тип Кента;
- синдром Лауна – Генонга – Лівайна (Lown-Ganong-Levine LGL), або тип Джеймса;
- тип Махейма (Mahaim).

При функціонуванні декількох шляхів проведення (основного і додаткового) у деяких пацієнтів створюються умови для формування кола повторного збудження (re-entry), що представлено на рисунку 29. При цьому один зі шляхів проводить збудження, другий в цей час перебуває у рефрактерному періоді. Якщо співвідношення рефрактерних періодів основного і додаткового шляхів проведення складається таким чином, що мірою виходу з рефрактерного періоду до другого шляху приходить хвиля збудження, то цей шлях його проводить, формуючи ортодромний або антидромний тип тахікардії.

ЕКГ-ознаки синдрому WPW:

- вкорочення *P-Q* <0,10 с (імпульс по додатковому шляху йде швидше, ніж через AV-з'єднання);
- дельта-хвиля на початковій частині *QRS* у вигляді пологої сходинки (зумовлена швидшою активацією одного зі шлуночків через додаткові шляхи);
- розширення *QRS* >0,10 с (внаслідок різного часу активації шлуночків через додатковий шлях і через AV-з'єднання).

Залежно від розташування пучка Кента розрізняють два типи синдрому WPW (рис. 30-32):

- тип А синдрому WPW – домінує *R* у V1 (лівобічний);
- тип В синдрому WPW – домінує *S* у V1 (правобічний);
- тип АВ синдрому WPW – форма комплексу *QRS* і дельта-хвиля не відповідають ні типу А, ні типу В (септальний тип).

За ортодромного типу проведення виникають напади СВТ, які на ЕКГ мають вузькі шлуночкові комплекси (рис. 33). При антидромному проведенні записується надшлуночкова СВТ із широкими комплексами (рис. 34).

Рис. 22. Блокована екстрасистола (*P* на *T*)

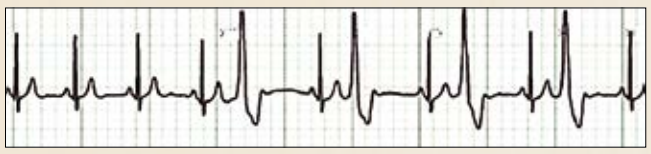


Рис. 23. Екстрасистолія шлуночкова. Бігемінія

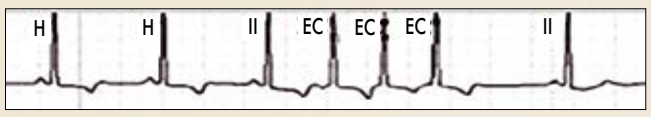


Рис. 24. Суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія

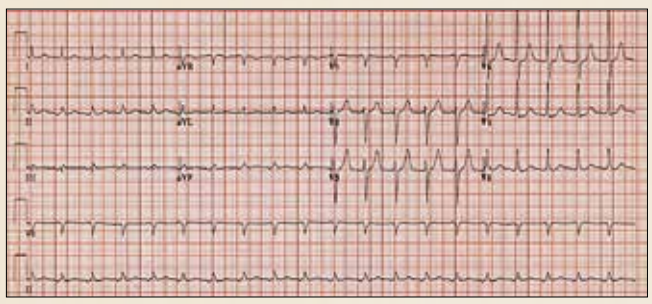


Рис. 25. Передсердна ектопічна тахікардія, швидкість запису 25 мм/с (вузькі комплекси, ЧСС 120 уд./хв, *P* негативний у II і III відведеннях)

Рис. 26. AV-вузлова re-entry тахікардія. А – синусовий ритм. Б – запис у того ж пацієнта під час нападу пароксизмальної тахікардії (зубець *P* нашаровується на сегмент *ST*)

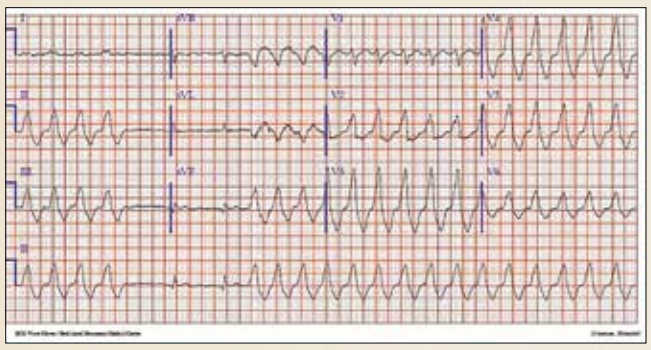


Рис. 27. Шлуночкова пароксизмальна тахікардія, швидкість запису 25 мм/с

Рис. 28. Поліморфна шлуночкова тахікардія типу пірует (Torsades de Pointes)

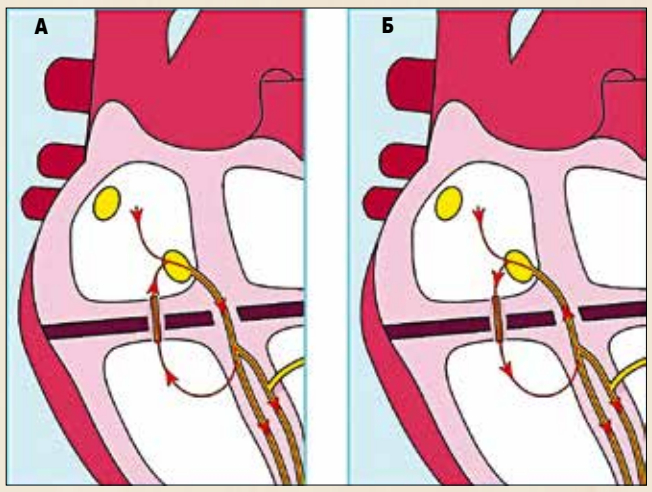


Рис. 29. Механізм формування кола re-entry при суправентрикулярній тахікардії за участю додаткових шляхів проведення. А – ортодромне проведення (донизу через AV-з'єднання, доверху – через пучок Кета), Б – антидромне проведення (донизу через пучок Кента, догори – через AV-з'єднання

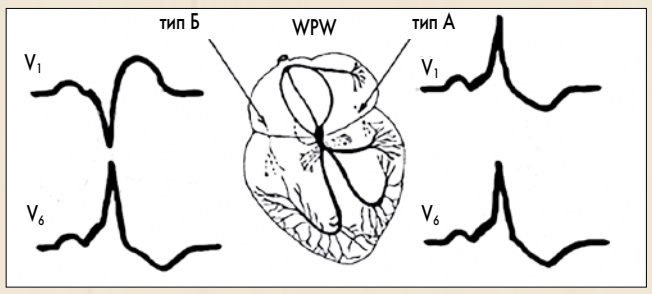


Рис. 30. А і Б типи синдрому WPW (схематичне зображення)

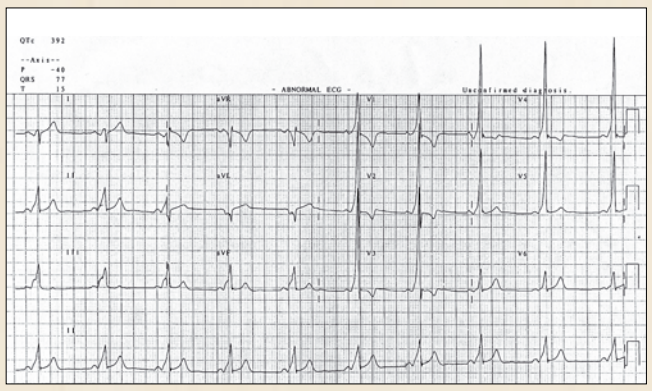


Рис. 31. ЕКГ у пацієнта з А-типом синдрому WPW. Синусовий ритм. Швидкість запису 25 мм/с

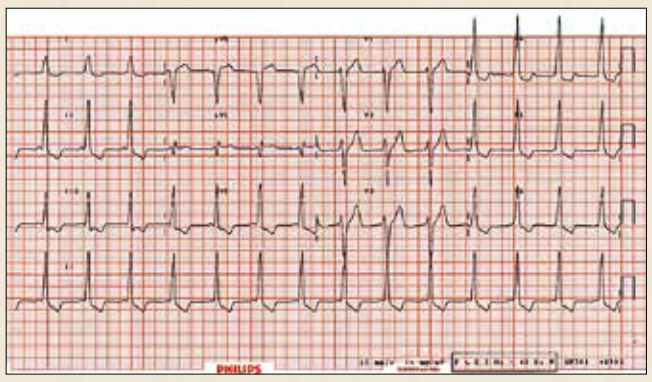


Рис. 32. ЕКГ у пацієнта із В-типом синдрому WPW. Синусовий ритм. Швидкість запису 25 мм/с

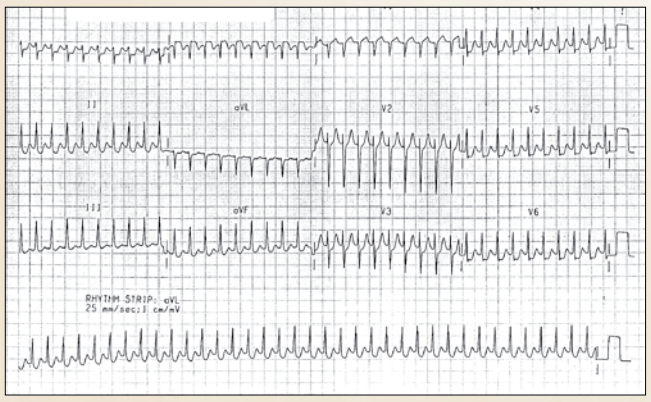


Рис. 33. Ортодромна атріовентрикулярна re-entry тахікардія. Швидкість запису 25 мм/с. Регулярні вузькі комплекси з частотою 225 на хвилину, відсутній зубець *P*

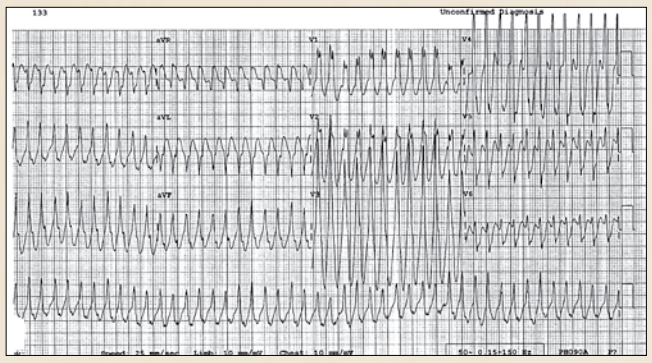


Рис. 34. Антидромна атріовентрикулярна re-entry тахікардія. Швидкість запису 25 мм/с. Регулярні широкі деформовані комплекси з частотою 280 на хвилину

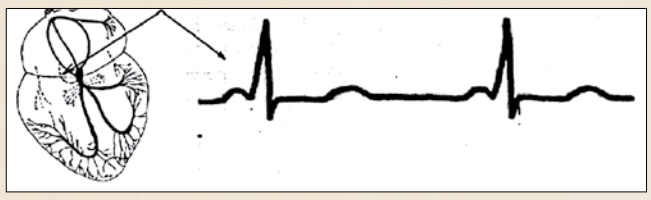


Рис. 35. Синдром LGL

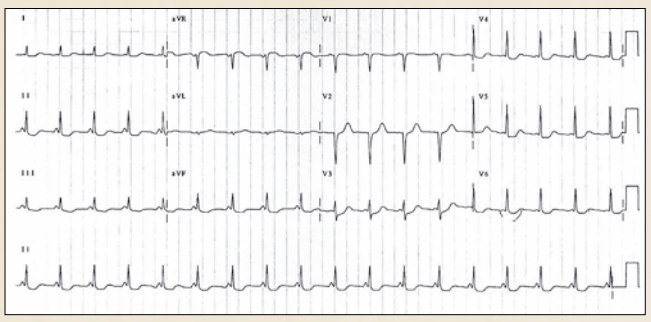


Рис. 36. ЕКГ у пацієнта із синдромом LGL. Дуже короткий інтервал *PR*, комплекси *QRS* вузькі, дельта-хвиля відсутня

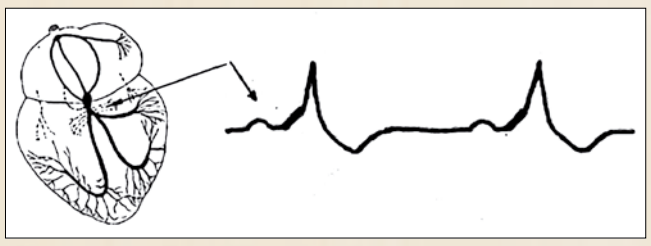


Рис. 37. Сидром передзбудження шлуночків типу Махейма

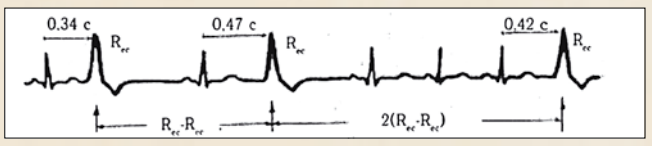


Рис. 38. Парасистолія

Рис. 39. Повільні замісні (висковзуючі) комплекси: А і Б – атріовентрикулярні; В – шлуночковий

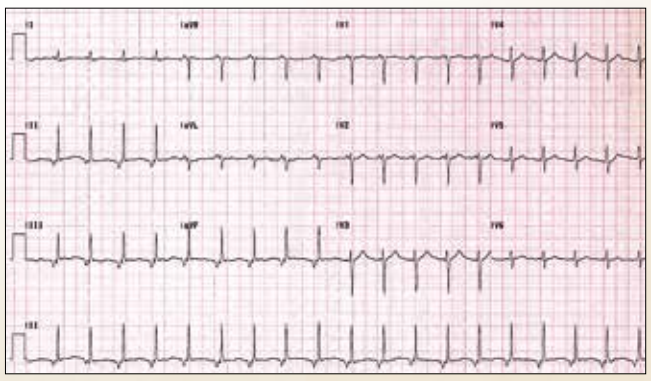


Рис. 40. ЕКГ пацієнта з замісним вузловим ритмом. Швидкість запису 25 мм/с. Тахікардія 115 уд./хв, негативний *P* у II, III і aVF; короткий *PR*

ЕКГ-ознаки синдрому LGL (рис. 35, 36):

- *P-Q* <0,10 с;
- *QRS* – нормальний (імпульс через пучок Джеймса прямує від передсердь до стовбура пучка Гіса, вище розгалуження на ніжки).

Аналогічною є ЕКГ-картина при синдромі Клерка – Леві – Крістеско (Clerk-Levy-Cristesco, CLC), за якого прискорена AV-провідність (імпульс іде звичайним шляхом), *P-Q* теж <0,10 с, а *QRS* не змінений. Ці синдроми диференціюються лише клінічно (за причинними факторами та ускладненнями). Синдром CLC може виникнути при нейроциркуляторній дистонії, інфаркті міокарда, тиреотоксикозі тощо та не спричиняє пароксизмальних порушень ритму.

ЕКГ-ознаки синдрому передзбудження шлуночків типу Махейма (рис. 37):

- *P-Q* – нормальний;
- *QRS* розширений за рахунок дельта-хвилі (внаслідок аномальної активації шлуночків через пучок Махейма, що знаходиться нижче AV-з'єднання).

Парасистолія – позачергові ектопічні скорочення, за яких, на відміну від екстрасистол, відсутній період чіткого з'єднання, тобто інтервали між парасистолами і попередніми нормальними скороченнями значно відрізняються. При парасистолії є 2 водії ритму: синусовий вузол і парасистолічне вогнище.

ЕКГ-ознаки парасистолії (рис. 38):

- різні передпарасистолічні інтервали при однаковій формі *QRS*;
- інтервали між самими парасистолами мають певну математичну залежність, відображають окремий парасистолічний ритм, при цьому найкоротший парасистолічний інтервал однаковий за довжиною і кратний до довших парасистолічних інтервалів;
- періодична поява зливних скорочень (зливається *QRS* основного ритму з парасистолою).

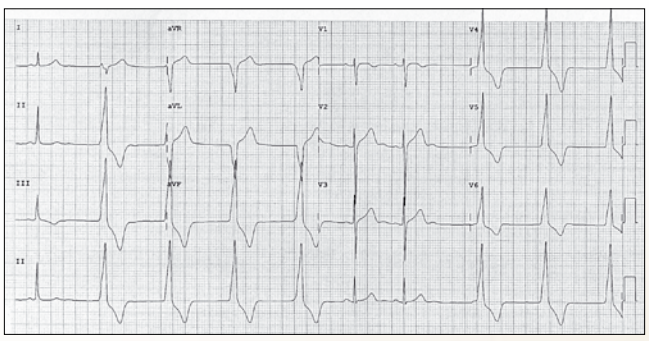


Рис. 41. ЕКГ пацієнта з замісним ідіовентрикулярним ритмом

Рис. 42. Миготлива аритмія – тріпотіння передсердь. Швидкість запису – 25 мм/с. Хвилі f з частотою 300 на 1 хв, проведення 2:1, частота шлуночкових комплексів – 150 на 1 хв

Замісні комплекси і ритми зазвичай виникають на фоні тривалих пауз, що зумовлені асистолією передсердь, блокадами тощо; основною їх ознакою є поява поодиноких ектопічних імпульсів у період подовженого інтервалу, які не мають перед собою скороченого («передекстрасистолічного») проміжку (рис. 39-41). Якщо реєструється група 3-6 замісних скорочень, то їх називають пасивним ектопічним ритмом.

Мерехтіння і тріпотіння передсердь і шлуночків

Тріпотіння передсердь – сильно прискорена (220-350 імп./хв) електрична активність передсердь у правильному ритмі (точніше це групові електричні збудження окремих серцевих волокон за відсутності ефективної механічної систоли передсердь).

Безпосередніми механізмами, що призводять до дуже частого збудження передсердь при їх тріпотінні, є або підвищення автоматизму клітин провідної системи, або механізм повторного входу збудження (re-entry), коли в передсердях виникають умови для тривалої ритмічної циркуляції кругової хвилі збудження.

ЕКГ-ознаки тріпотіння передсердь (рис. 42, 43):

- відсутність у всіх електрокардіографічних відведеннях зубця *P*;
- наявність хвиль f (від лат. flatellatio – тремтіння, тріпотіння) однакової форми, розміщених рівномірно близько одна до одної (F-F <0,20 с) у відведеннях II, III, aVF, V1, V2, що відображають частоту скорочень передсердь (250-350 імп./хв), створюють безперервну хвилеподібну криву – «форма пилки»;
- часткова (функціональна) AV-блокада різного ступеня (2:1, 3:1 та ін.), оскільки пропускна здатність AV-з'єднання обмежена (180-200 імп./хв), тому частина електричних імпульсів від передсердь на рівні AV-вузла блокується;
- комплекси *QRS* нормальні;
- *R-R* різні (неправильна форма тріпотіння передсердь) або однакові (коли AV-блокада правильного типу, тобто з передсердь до шлуночків проходить кожний 2 або кожний 3 і т.д. імпульс і спостерігається певна закономірність проведення).

Мерехтіння (фібриляція) передсердь – хаотичні, швидкі, неправильні, нескоординовані фібриляції окремих волокон передсердь із частотою 350-600 імп./хв. Частина імпульсів проходять через AV-з'єднання і викликають безладні шлуночкові скорочення (абсолютна аритмія).

Рис. 43. Тріпотіння передсердь з непостійним проведенням – від 2:1 до 4:1

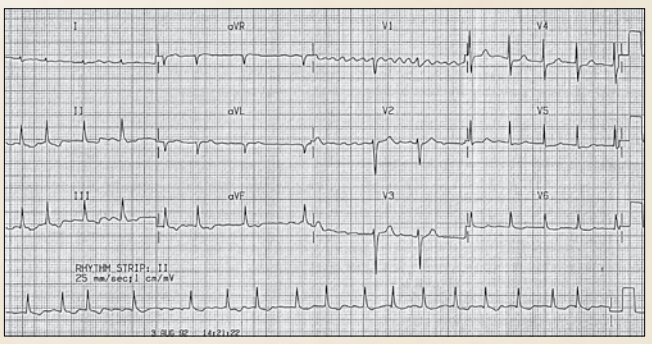


Рис. 44. Миготлива аритмія. Мерехтіння (фібриляція) передсердь

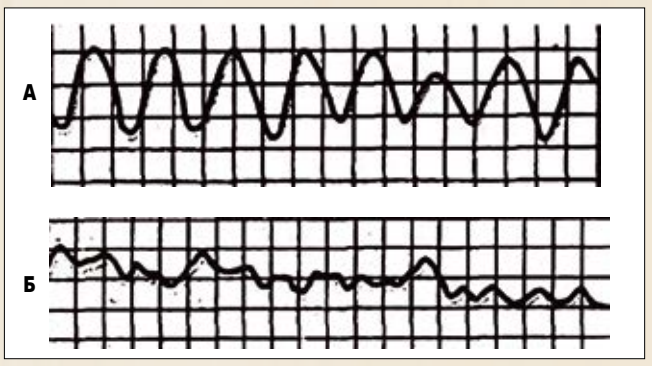


Рис. 45. Тріпотіння і мерехтіння шлуночків. Наявність на ЕКГ частих (до 200-300 на хвилину) регулярних і однакових за формою та амплітудою хвиль тріпотіння, що нагадують синусоїдальну криву

ЕКГ-ознаки мерехтіння передсердь (рис. 44):

- відсутність у всіх електрокардіографічних відведеннях зубця *P*;
- наявність протягом усього серцевого циклу хаотичних хвиль f, що мають різну форму і амплітуду (у відведеннях V1, V2, II, III і aVF);
- нерегулярність комплексів *QRS*.

Тріпотіння шлуночків – часті (150-300 імп./хв), відносно ритмічні, поверхневі, слабкі й гемодинамічно неефективні скорочення шлуночків без діастолічної паузи (рис. 45А).

ЕКГ-ознаки тріпотіння шлуночків:

- високі, широкі, однакової форми й амплітуди хвилі з частотою 150-300 імп./хв, у яких неможливо диференціювати зубці *QRS*, *ST, T*;
- відсутність ізоелектричного інтервалу (хвилі переходять одна в одну).

Мерехтіння шлуночків – швидкі (до 400 і більше імп./хв), неритмічні, нескоординовані скорочення окремих частин міокарда шлуночків (фібриляція, клінічна смерть).

ЕКГ-ознаки мерехтіння шлуночків: низькоамплітудні хвилі різної величини і частоти, неоднакової форми, із заокругленими або загостреними верхніми і нижніми кінцями, ізолінія відсутня, хвилі переходять одна в одну (рис. 45Б).

У таблиці 9 представлено алгоритм диференційної діагностики станів, що супроводжуються тахіаритміями.

Таблиця 9. **Диференційно-діагностичний алгоритм при тахіаритміях (ЧСС >100 ударів на 1 хв)**

***QRS*, с**	***R-R***	**Додаткові діагностичні ознаки**		**Діагноз**
<0,10	Регулярні	*P* – нормальні, синусового походження *P* – спотворені *P* – не визначаються	Співвідношення *P-QRS* 1:1	Синусова тахікардія Вузлова тахікардія Передсердна тахікардія
		Ізолінія у вигляді пилкоподібних зубців (f-хвилі)	*P-QRS* 2:1; 4:1 або AV-дисоціація	Тріпотіння передсердь (правильна форма)
	Нерегулярні	Ізолінія у вигляді хвиль f		Мерехтіння передсердь
		Спотворені або невизначені зубці *P*		Передсердна тахікардія з непостійною AV-блокадою
		Ізолінія у вигляді пилкоподібних зубців (хвилі f)		Тріпотіння передсердь із непостійною AV-блокадою (неправильна форма)
>0,10	Регулярні	AV-дисоціація, захоплені й зливні скорочення шлуночків, відсутність реакції на стимуляцію nervus vagus		Шлуночкова тахікардія
		Сповільнення або припинення під впливом стимуляції nervus vagus		Суправентрикулярна тахікардія: – з аберантним проведенням до шлуночків; – з попередніми (до тахікардії) широкими *QRS*
	Нерегулярні	AV-дисоціація, захоплені й зливні скорочення шлуночків, відсутність реакції на стимуляцію nervus vagus		Шлуночкова тахікардія
		Сповільнення або припинення під впливом стимуляції nervus vagus		Тріпотіння передсердь з аберантним проведенням по шлуночках

Продовження статті, де будуть докладно розглянуті аспекти ЕКГ-діагностики порушень серцевої провідності, а також порушень фази реполяризації лівого шлуночка, читайте у наступному тематичному номері.

Список літератури знаходиться в редакції.

Применение ибупрофена в мягкожелатиновых капсулах (Гофен) при лихорадке у детей

Термин «лихорадка» является многогранным, в разные времена обозначавшим разные понятия: собственно заболевание, благоприятный/неблагоприятный симптом, отдельный диагностический признак. Даже в наше время подходы и мнения ученых, врачей разных специальностей, родителей и авторов официальных рекомендаций по поводу лечения лихорадки (E. Purssell, 2014) различаются.

Определение и история исследований лихорадки

Лихорадка – это природный адаптивный механизм, являющийся частью воспалительного ответа иммунной системы. Зачастую причиной лихорадки у детей являются «самоограничивающие» вирусные заболевания, однако это состояние вызывает значительное беспокойство родителей, что ведет к высокой частоте обращений к педиатру. Лихорадка характеризуется температурой тела >37,2 °С в подмышечной ямке, >37,5 °С при пероральном и >38 °С при ректальном измерении (D. Stanway, 2015).

Фобия родителей, связанная с лихорадкой у детей, выделена в отдельный психопатологический синдром еще в 1980 г. (B.D. Schmitt, 1980). Наличие такой фобии дополнительно обуславливает важность контроля температуры тела, иначе возникает своеобразный порочный круг стресса с участием и родителей, и детей (J. Clinch, S. Dale, 2007). Однако важным аспектом работы педиатра является разъяснительная работа с родителями, поскольку не каждая лихорадка требует немедленного вмешательства. Хотя повышение температуры тела ведет к ухудшению самочувствия ребенка, оно является природным защитным механизмом (D. Stanway, 2015).

Подсознательная ассоциация лихорадки со смертью основывается на исторических событиях, когда инфекционные заболевания уничтожали целые города. Известный канадский врач Уильям Ослер в связи с этим сказал, что «у человечества есть три великих врага: лихорадка, голод и война, наиболее ужасным из которых является лихорадка» (W. Osler, 1896; E. Purssell, 2014).

Патофизиология лихорадки

Воспалительный ответ иммунной системы на инфекционный процесс предусматривает влияние на терморегуляторный центр с повышением температуры тела выше нормальных циркадных показателей. Лихорадка является следствием баланса между пирогенными цитокинами, обеспечивающими защиту от инфекционных агентов, и криогенными цитокинами и гормонами, предупреждающими чрезмерное повышение температуры тела. Гипертермический нейроэндокринный ответ вызывают цитокины и белки острой фазы, способные привести к возникновению лихорадки, анорексии и даже летаргии. Эти симптомы являются следствием активации симпатической нервной системы, которая повышает частоту сердечных сокращений, обуславливает периферическую вазоконстрикцию с целью сохранения тепла и снижает активность пищеварительной системы. При преодолении инфекции активируются механизмы потери тепла путем воздействия эндогенных криогенов, высвобождаемых в ответ на влияние парасимпатической нервной системы. Таким образом снижается частота сердечных сокращений, активируется пищеварительная система, расширяются сосуды. Возникшая вазодилатация, в свою очередь, усиливает потерю тепла путем излучения и испарения до нормализации температуры тела (D. Stanway, 2015).

Ибупрофен – основной препарат для купирования лихорадки

Наиболее широко используемым нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП) для купирования воспаления, боли и лихорадки, а также, благодаря отличному профилю переносимости, единственным НПВП, одобренным для применения у детей в возрасте 3 мес и старше, является ибупрофен. Для сравнения: кетопрофен назначают детям старше 6 лет, нимесулид – старше 12 лет, кеторолак и ацетилсалициловую кислоту – старше 16 лет (P. Baiardi et al., 2010; M. de Martino et al., 2017).

Ибупрофен создан профессором Стюартом Адамсом (Stewart Adams) в 1961 г. Целью научного коллектива под руководством профессора Адамса было открытие «супераспирина», не обладающего негативными побочными явлениями и характеризующегося хорошей переносимостью со стороны пищеварительной системы. Со времени регистрации в Великобритании как антиревматического средства в 1969 г. до нашего времени этот препарат отлично зарекомендовал себя в лечении воспалительных состояний, болевого синдрома и гипертермии различного генеза. Еще в 2000-х гг. ибупрофен был представлен в 80 странах мира. Несмотря на конкуренцию со стороны более новых НПВП, ибупрофен остается лидером в лечении болевого синдрома и патологических состояний, сопровождающихся повышением температуры тела (R. Jones, 2001; K.D. Rainsford, 2009).

Ибупрофен относится к НПВП с коротким периодом полувыведения (около 2 ч), что снижает возможность накопления препарата и обуславливает особенности дозировки (P.G. Conaghan, 2012). Рекомендуемая дозировка ибупрофена для детей составляет 20-30 мг/кг массы тела в сутки, разделенных на 3-4 приема, то есть 5-10 мг/кг на один прием (V.C. Zeisenitz et al., 2017).

Согласно обзору K.D. Rainsford (2009), ибупрофен в дозах безрецептурных препаратов характеризуется низкой вероятностью серьезных побочных эффектов со стороны гастроинтестинального тракта, почек, сердечно-сосудистой системы. Применение этого препарата также не является значимым фактором риска медикаментозных поражений печени, подобных тем, которые возникают на фоне приема ацетаминофена. Ибупрофен характеризуется благоприятной фармакокинетикой (быстрое выведение, отсутствие токсических метаболитов в отличие от ацетаминофена или ацетилсалициловой кислоты), что способствует контролю боли и воспаления на фоне низкого риска побочных явлений. Пероральным препаратам ибупрофена свойственна высокая биодоступность (S. Leroy et al., 2007; S.M. Halpern et al.,1993).

! Отличная эффективность и безопасность ибупрофена в педиатрии, особенно по сравнению с другими НПВП, подтверждены во многих исследованиях и метаанализах (E.R. Southey et al., 2009; C.A. Pierce, B. Voss, 2010; D.A. Perrott et al., 2004; C. Litalien, E. Jacqz-Aigrain, 2001; E. Autret-Leca, 2003).

Доказано, что применение ибупрофена у детей снижает выраженность лихорадки, уменьшает мышечно-скелетную, головную, зубную боль, снижает выраженность воспалительных явлений при среднем отите, фарингите и тонзиллите (A.D. Hay et al., 2008; E. Clark et al., 2007; M.L. Hämäläinen et al., 1997; P.A. Moore et al., 1985; L. Bertin et al., 1996; 1991). M. de Martino и соавт. (2017) заключают, что ибупрофен подтвердил свой статус препарата первого выбора в купировании воспалительной боли у детей.

Согласно данным систематического обзора 30 исследований, в котором оценивали антипиретическую активность различных препаратов, в половине из них лечение ибупрофеном характеризовалось преимуществами по сравнению с таковым ацетаминофеном. Ни одна из проанализированных работ не показала преимущества ацетаминофена (C.A. Pierce, B. Voss, 2010). В новейшем исследовании S. Iajawardena и D. Kellstein (2017) подтверждено, что применение препаратов ибупрофена у детей с лихорадкой в возрасте 6 мес – 11 лет на фоне сопоставимых профилей безопасности является более эффективным, чем ацетаминофена. Кроме того, существуют данные, что прием ацетаминофена способен вызвать астмоподобные симптомы (так называемый визинг), в то время как для ибупрофена такие закономерности не отмечаются (D. Kanabar et al., 2007). Учитывая отсутствие влияния ибупрофена на иммуногенность пневмококковой вакцины (в отличие от ацетаминофена), он выступает антипиретиком выбора в перивакцинационный период (O. Falup-Pecurariu et al., 2017).

Гофен – инновационный жидкий ибупрофен в мягкожелатиновой капсуле

Таким образом, применение ибупрофена у детей при лихорадке разного генеза является золотым стандартом лечения этого патологического состояния. Однако не все представленные на фармацевтическом рынке Украины препараты ибупрофена удобны для использования в педиатрии. Кроме того, различные формы выпуска ибупрофена характеризуются разной фармакокинетикой, что не может не влиять на скорость и длительность действия, а также на выраженность эффекта лекарственного средства. Например, установлено, что жидкий ибупрофен в капсулах обеспечивает более быстрое всасывание и более высокую концентрацию в сыворотке крови, чем стандартные таблетированные аналоги (T. Schetter et al., 2001).

Препарат Гофен («Мега Лайфсайенсиз», Таиланд) содержит 200 или 400 мг ибупрофена в одной мягкожелатиновой капсуле. Гофен удобен и прост для использования в педиатрической практике: назначение капсул легко обеспечивает получение ребенком соответствующей дозы, в то время как суспензию ибупрофена, особенно у детей в возрасте 6-12 лет, необходимо применять в достаточно большом количестве. Кроме того, вспомогательные вещества (ароматизаторы, красители и консерванты), содержащиеся в суспензиях, способны вызывать выраженные аллергические реакции. Гофен не содержит подобных веществ, что улучшает его переносимость и снижает риск развития аллергических реакций.

Применение мягкожелатиновых капсул Гофен имеет также фармакоэкономические преимущества. Как правило, препараты ибупрофена в форме суспензии выпускаются во флаконах по 100 мл. Согласно инструкциям по применению подобных суспензий, ребенку в возрасте 7-9 лет следует назначать по 10 мл суспензии, а в возрасте 10-12 лет – по 15 мл суспензии 3 р/сутки. Таким образом, для первой возрастной категории один флакон препарата обеспечивает только 3 дня лечения, а для второй – 2, что сопровождается возрастанием финансовых затрат на лечение.

Ибупрофен является относительно слабой кислотой – и в связи с этим таблетированные лекарственные формы этого вещества достаточно медленно растворяются в воде или кислой среде. Такой метаболизм приводит к длительному нахождению таблетки ибупрофена в желудке, отсрочке всасывания и медленному наступлению эффекта (A. Chiarini et al.,1984). Выявление этого феномена привело к поиску новых лекарственных форм для оптимальной доставки действующего вещества в кровообращение.

! Гофен производится с использованием современной фармацевтической технологии – ClearCap Technology и содержит солюбизированную форму ибупрофена, обеспечивающую значительное повышение биодоступности. Гофен характеризуется более быстрой абсорбцией по сравнению с таблетированным ибупрофеном, а также меньшим риском развития локальных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в связи с более коротким периодом от поступления до всасывания.

Как известно, таблетированная форма аналгетика вначале должна распасться на меньшие частички, затем происходит растворение, всасывание и поступление в кровоток действующего вещества. Технология ClearCap, применяемая в процессе производства препарата Гофен, позволяет капсуле раствориться сразу же после контакта с желудочной средой. Поскольку ибупрофен находится в жидкой форме, он всасывается, распространяется по организму и оказывает необходимое действие гораздо быстрее.

Компания «Мега Лайфсайенсиз» провела открытое рандомизированное сравнительное исследование биодоступности препарата Гофен 400 мг и таблетированного препарата ибупрофена. Это исследование показало, что согласно площади под кривой (AUC), представляющей степень всасывания препарата, исследуемые лекарственные средства являются эквивалентными (рис.).

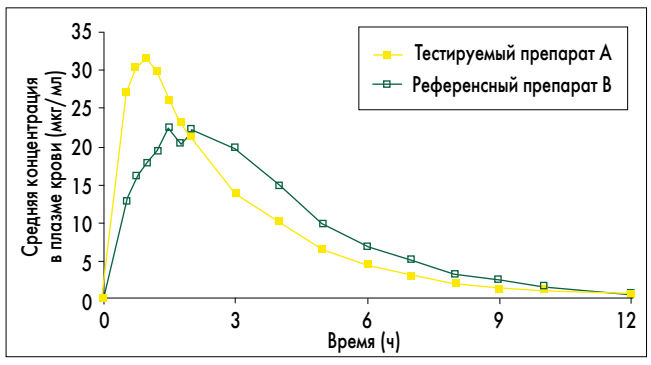


Рис. Средняя концентрация ибупрофена в плазме крови и график ее динамики после перорального применения препарата Гофен 400 Clear Cap (тестируемый препарат А) и оригинального препарата ибупрофена 400 мг в таблетированной форме (референсный препарат В)

Гофен характеризовался большей максимальной концентрацией в плазме крови (C_{max}) и меньшим временем, требуемым для ее достижения (T_{max}), что указывало на более быстрое всасывание. Более высокий показатель C_{max} и более низкий T_{max} свидетельствуют не только о фармакокинетических, но и о терапевтических преимуществах препарата Гофен над таблетированным ибупрофеном (T. Schettler et al., 2000). Важно также, что сывороточный уровень ибупрофена коррелирует с клиническим аналгетическим ответом (P. Bramlage, A. Goldis, 2008), то есть достижение большей концентрации (с помощью препарата Гофен) обеспечивает более высокую аналгетическую активность.

Таким образом, применение препарата Гофен (солюбилизированный ибупрофен в мягкожелатиновых капсулах) способствует быстрому снижению температуры тела, а также обеспечивает сопутствующую аналгезию и противовоспалительное действие. Согласно проведенному исследованию, мягкожелатиновые капсулы Гофен и референтный препарат ибупрофена являются биоэквивалентными. Преимуществами капсул Гофен над препаратами ибупрофена в формах суспензии и таблеток являются более высокая скорость достижения эффекта, сравнительно низкая стоимость курса лечения, удобство и простота применения, меньший риск возникновения аллергических реакций. Эти преимущества особенно важны при применении капсул Гофен в педиатрии.

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

ГОФЕН 200

«ДРУГЕ ДИХАННЯ» ІБУПРОФЕНУ

IBUPROFEN
Clearcap
Technology

- ✓ **РІДКА ФОРМА ІБУПРОФЕНУ**
  Швидкий жарознижувальний ефект (з 15-ї хвилини)[1]
- ✓ **СУЧАСНА ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА**
  ClearCap Technology
- ✓ **ДОСТУПНА ВАРТІСТЬ[2]**

[2]. **Рекомендована вартість Гофен 200 №10 – 33 грн., Гофен 400 №10 – 35 грн.**

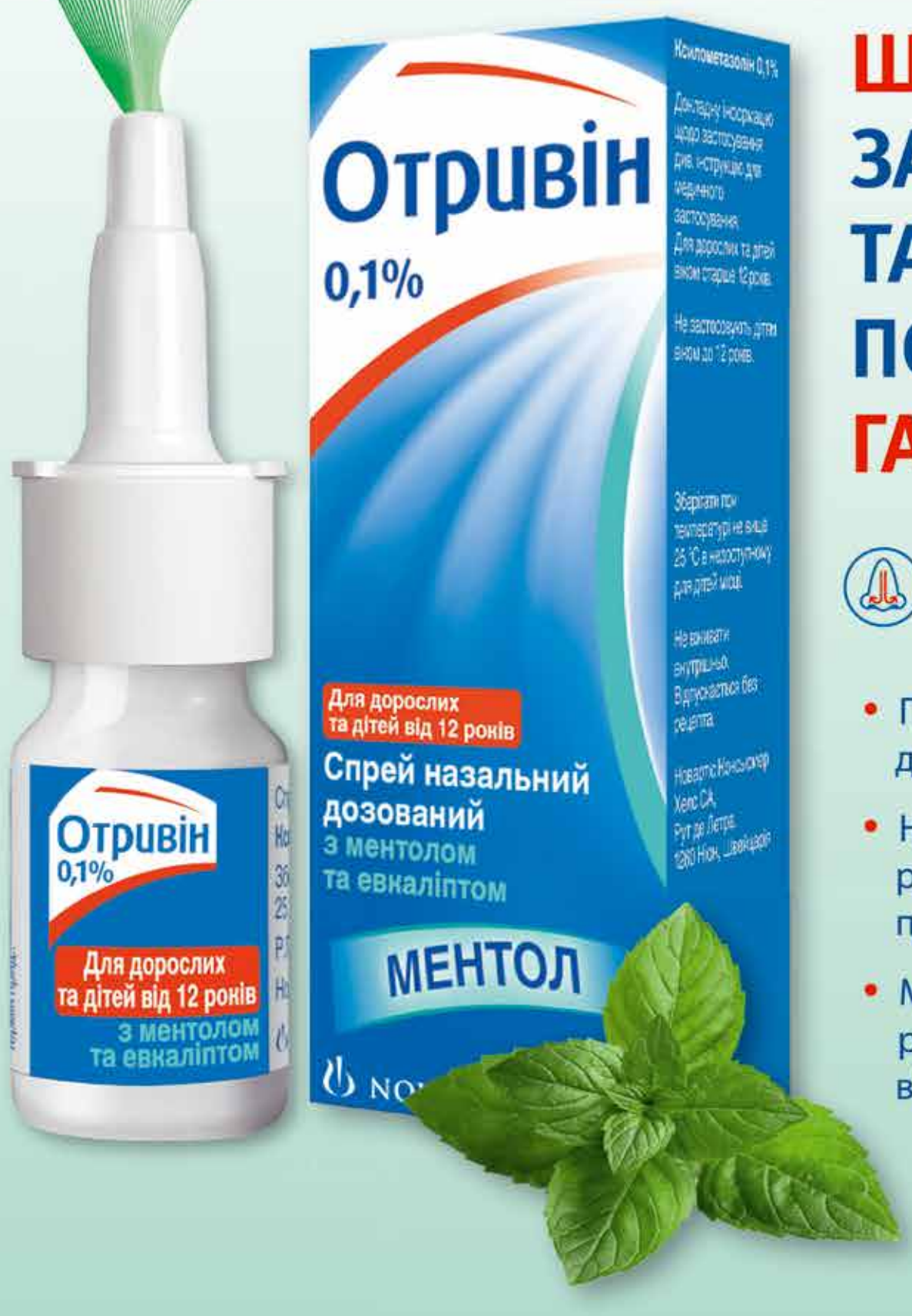
[1] — Schachtel BP, Thoden WR. Headache. 1998; 28(7):471-4.;
– Olson NZ., et al. Onset of analgesia for liquigel ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain. J Clin Pharmacol. 2001 Nov; 41(11):1238-47.;
– Packman B., et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. Headache. 2000 Jul-Aug; 40(7):561-7.

1 капсула м'яка містить: ібупрофену 200 мг; *Показання для застосування:* Симптоматичне лікування головного, зубного та періодичного менструального болю. Гарячка та біль у м'язах при застуді.
Спосіб застосування та дози: Застосування препарату Гофен 200 мг можливе дітям з масою тіла не < 20 кг. Максимальна добова доза ібупрофену становить 20-30 мг на кілограм маси тіла, розділена на 3-4 прийоми з інтервалом прийому 6-8 годин. Не перевищувати максимально допустиму добову дозу. *Діти з масою тіла 20-29 кг:* рекомендована початкова доза –200 мг ібупрофену. Максимальна добова доза становить 600 мг ібупрофену. *Діти з масою тіла від 30 до 39 кг:* рекомендована початкова доза – 200 мг ібупрофену. Максимальна добова доза становить 800 мг ібупрофену Гофен. Капсули м'які, як правило, приймають під час вживання їжі, не розжовуючи, запиваючи водою. *Упаковка.* По 10 капсул у блістері, по 1 блістеру у картонному конверті. По 6 картонних конвертів у картонній упаковці. Повна інформація про лікарські засоби – в інструкції для медичного застосування.
Реклама лікарського засобу. Інформація призначена для медичних установ та медичних або фармацевтичних працівників. ТОВ «Мега Лайфсайєнсіз». Наказ МОЗ №424 від 12.04.2017 РП UA/13624/01/01 з 03.07.2014.

MEGA
We care

Отривін

gsk



ШВИДКО* УСУВАЄ ЗАКЛАДЕНІСТЬ НОСА ТА ДОПОМАГАЄ ПОПЕРЕДИТИ ГАЙМОРИТ[1,2]

ЗАКЛАДЕНІСТЬ НОСА

АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ

СИНУСИТ

- Полегшує дихання **НА 70%** протягом декількох хвилин[3]
- Не зафіксовано випадків медикаментозного риніту при використанні під час застуди протягом 10 днів[4]
- Містить охолоджувальні ароматні речовини, які допомагають покращити відчуття прохідності повітря через ніс[5-7]

ШВЕЙЦАРСЬКА ЯКІСТЬ

Swiss made

* Дія препарату починається протягом 2-х хвилин, згідно з інструкцією для медичного застосування.

ОТРИВІН З МЕНТОЛОМ ТА ЕВКАЛІПТОМ, спрей назальний, дозований 0,1%, Р.П. МОЗ України №UA/5416/01/01, Наказ №273 від 28.03.2016.
Інформаційний матеріал №CHUKR/CHOTRI/0001/17. Дата виготовлення: вересень 2017.
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.

ПОСИЛАННЯ: 1. S.CHADHA ET AL. PREVENTION OF BLINDNESS AND DEAFNESS, WHO, 2012; 2. А. С. ЛОПАТИН И ДР. ОСТРЫЙ РИНОСИНУСИТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ; 2009 ГОД. 3. ECCLES R, ET AL. AM J RHINOL 2008;22:491–496. 4.GRAF P, ECCLES R, CHEN S. EFFICACY AND SAFETY OF INTRANASAL XYLOMETAZOLINE AND IPRATROPIUM IN PATIENTS WITH COMMON COLD. EXPERT OPIN PHARMACOTHER. 2009;10(5):889-908. 5. EUCALYPTUS. EHRLICH S, 2011. AVAILABLE AT: HTTP://AVER-AORG.ADAM. COM/CONTENT.ASPX?PRODUCTID=107&PID=33 &GID=000241 [LAST ACCESSED 4 APR 2012]. 6. CERMELLI C, FABIO A, FABIO G, QUAGLIO P. EFFECT OF EUCALYPTUS ESSENTIAL OIL ON RESPIRATORY BACTERIA AND VIRUSES. CURR MICROBIOL 2008; 56:89-92. 7. BURROW A, ECCLES R, JONES A. THE EFFECTS OF CAMPHOR, EUCALYPTUS AND MENTHOL VAPOUR ON NASAL RESISTANCE TO AIRFLOW AND NASAL SENSATION. ACTA OTOLARYNGOL 1983; 96(1-2):157-161.

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