



№ 5 (76) 2024 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37638



Педіатрія



Доктор медичних наук,
професор
Ольга Танько

**Ендометріоз у підлітків
як медико-соціальна
проблема:
комплексний підхід
до діагностики
та лікування**

Читайте на сторінці **13**



Доктор медичних наук,
професор
Марина Маєнко

**Виклики знеболення
в педіатрії:
від загальних принципів
до особливостей
менеджменту болю
в дитячій онкології**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук,
професор
Ольга Горбатюк

**Гемангіоми дитячого віку:
від диференційної
діагностики
до комплексного
лікування**

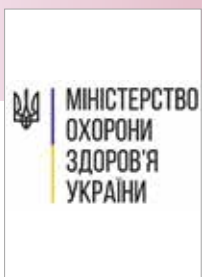
Читайте на сторінці **20**



Доктор медицини,
професор
Jerzy Konstantynowicz

**Гіпофосфатазія
як мультисистемне
захворювання:
особливості діагностики
та терапевтичні можливості**

Читайте на сторінці **22**



Клінічна настанова

Хвороба Гоше

Читайте на сторінці **26**

ІМЕТ[®]
Імет[®] для дітей. Діюча речовина: Ібупрофен

МАЄ МУЛЬТИМОДАЛЬНУ ДІЮ¹:

- жарознижувальну¹
- знеболювальну¹
- протизапальну¹

ІМЕТ[®] для дітей 4%
Діюча речовина: Ібупрофен
200 мг (mg)/5 мл (мл) суспензії оральної

ІМЕТ[®] для дітей 2%
Діюча речовина: Ібупрофен
100 мг (mg)/5 мл (мл) суспензії оральної

¹КОРОТКОТЕРМІНОВЕ СИМПТОМАТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПРОПАСНИЦІ ТА БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ЛЕГКОГО І ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ¹

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування.

Скорочена інформація про лікарський засіб Імет[®] ДЛЯ ДІТЕЙ 2% та Імет[®] ДЛЯ ДІТЕЙ 4%. Р.П. № UA/14969/01/01, Р.П. № 16881/01/01.

Склад: 5 мл суспензії містять 100 мг ібупрофену; 5 мл суспензії оральної містять 200 мг ібупрофену. **Показання.** Короткотермінове симптоматичне лікування пропасниці та больового синдрому легкого і помірного ступеня. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ібупрофену, наявні або в анамнезі пептичні виразки або кровотечі, тяжкі порушення функції печінки, нирок, серця та інше. **Спосіб застосування.** Зазвичай застосовують від 7 до 10 мг/кг маси тіла як разову дозу та максимально 30 мг/кг маси тіла як загальну добу. Суспензію оральну можна приймати незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції переважно залежать від дози та індивідуального сприйняття. Часто: порушення з боку шлунково-кишкового тракту (печія, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм, діарея, запор та незначні шлунково-кишкові кровотечі). Нечасто: виразки шлунка або тонкої кишки, іноді з кровотечею та перфорацією; виразковий стоматит; загострення коліту та хвороби Крона, гастрит, шкірні висипання; порушення зору; головний біль, запаморочення, безсоння, збудження, дратівливість, втомлюваність.

Виробник – Берлін Хемі АГ, Лабораторіюс Алкала Фарма, С.Л.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Імет[®] ДЛЯ ДІТЕЙ 2% та Імет[®] ДЛЯ ДІТЕЙ 4% Р.П. № UA/14969/01/01, Р.П. № 16881/01/01

Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх. Тел.: +38 (044) 494-33-88.

UA_IME-07-2024_V1_press. Останнє оновлення 31.10.2024.

①

Більше інформації на сайті компанії berlin-chemie.ua



Розмова з дітьми про ВІЛ/СНІД: різні ситуації та важливі моменти

У дітей часто виникає безліч запитань, пов'язаних зі здоров'ям та життям. Деякі з них можуть збентежити батьків, здатися надто «дорослими». А розгубившись, не завжди легко одразу знайти правильну відповідь. Розмова з дитиною про ВІЛ/СНІД навряд чи буде простою. Але якщо зволікати – вас може випередити хтось інший, поставившись до неї менш відповідально. Поки батьки наважуються порушити цю делікатну тему, діти отримують інформацію з інтернету, соцмереж, телевізора. А вона не завжди правдива.



Як говорити з дітьми про ВІЛ:
різні ситуації та важливі моменти

Готуючись до такої розмови, запам'ятайте кілька простих правил:

- будьте щирими, адже діти добре відчують, коли їм говорять неправду;
- не ухиляйтеся від прямих відповідей;
- утримайтеся від менторського тону, повчань і залякувань.

У цій статті ми розглянемо, як правильно говорити з дітьми про ВІЛ. Бо ця тема стосується всіх – і малюків, і тих, хто багато років живе із цим вірусом.

Якщо ВІЛ є у батьків або інших членів родини

Спершу важливо визначити, чи готова дитина знати про це. Якщо ви вважаєте, що вона вже достатньо зріла, поясніть, що це конфіденційна інформація, яку не варто розголошувати.

Маленьких дітей варто поступово ознайомлювати з темою різних захворювань, зокрема і про ВІЛ/СНІД. Інформацію потрібно подавати простою мовою, пояснюючи, що для боротьби з вірусом – маленькою клітинкою, яку не можна побачити, – потрібно регулярно відвідувати лікаря та приймати ліки.

Поясніть дитині, що їй цілком безпечно відвідувати садок, школу чи грати з ВІЛ-позитивними дітьми, головне – уникати бійок. Нагадайте, що не варто торкатися крові чи ран іншої людини.

Пам'ятайте: доки дитина маленька, вона насамперед звертається за інформацією до батьків. А у підлітковому віці радше обговорюватиме такі питання з друзями.

Коли ваша дитина стає підлітком, можна цілком широко говорити з нею про свій ВІЛ-статус. Підлітки краще розуміють, чому така інформація є чутливою. Вони знають, що суспільство може мати упередження щодо таких захворювань і через недостатню обізнаність люди схильні уникати спілкування з ВІЛ-інфікованими та їхніми родичами.

Ви не здатні передбачити, як дитина відреагує на новину про ваш статус. Вона може відчувати гнів, страх, такий стан здатен позначитися на навчанні. Діти схильні боятися, що батьки помруть або друзі віддаляться, якщо дізнаються про хворобу.

Дайте їй час для адаптації. Вам не раз доведеться вертатися до цієї теми, виявляючи терпіння та розуміння.

Якщо захворювання стосується дитини

Повідомити дитині про її ВІЛ-статус – це складне, але необхідне рішення. І тут важливо бути готовими до різних реакцій з її боку.

Деякі батьки схильні приховувати правду, щоб дитина дізналася про це пізніше. Але якщо вона отримає інформацію від сторонніх людей, ще й спотворену, це може зруйнувати довіру між вами і призведе до відчуження та сумнівів у вашій чесності.

Коли та як повідомити дитині про її статус, батьки мають вирішити самостійно, враховуючи її вік, рівень розвитку та атмосферу в родині.

Важливо також визначити, хто має повідомити їй цю інформацію. Бо легше почути її від того, кому найбільше довіряєш.

Не лякайте дитину, розповідаючи про ВІЛ як смертельну хворобу. Так, це справді серйозне захворювання, але при регулярному прийманні ліків воно не впливає на якість життя.

Будьте готові не раз вертатися до цієї теми. Адже діти можуть засвоїти лише частину інформації за одну розмову, тому згодом потрібні додаткові пояснення, особливо у підлітковому віці – у контексті статевого дозрівання та профілактичних розмов.

Щоб допомогти дитині прийняти свій статус, дізнайтеся про можливості соціальної підтримки, психоосвітніх програм та терапії.

Якщо і батьки, і дитина здорові

Якщо у вашій родині ніхто не має ВІЛ, все одно важливо обговорити цю тему.

Діти часто чують про це захворювання з інтернету, новин, у школі. Тому така розмова стане основою для формування відповідальної поведінки. Це допоможе захистити дитину в майбутньому і зберегти її здоров'я.

Деякі батьки хибно вважають, що ВІЛ/СНІД стосується лише певних груп ризику. Уникайте таких стереотипів, які становлять загрозу для здоров'я вашої дитини. Переконайтеся, що вона знає, як передається ВІЛ і як захиститися від нього.

Перш ніж почати розмову, обміркуйте, що саме хочете сказати. Якщо почуваетесь невпевнено, можете зізнатися в цьому: «Я не знаю, як правильно про це розповісти, але це важливо. Шкода, що мої батьки не говорили зі мною на цю тему».

Відповідайте на запитання дитини чесно, адаптуючи інформацію відповідно до її віку. Батьки мають змогу першими заговорити з дитиною про ВІЛ та надати всю необхідну інформацію про способи передавання захворювання та захист від нього.

За матеріалами пресслужби Загальнонаціональної гарячої лінії з питань ВІЛ/СНІД.

Якщо залишилися запитання або потрібна консультація, звертайтеся за телефоном 0 800 500 451. Це анонімно та безоплатно.



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наш видання Ви можете

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

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

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 432 грн
- на 3 місяці – 1256 грн
- на 6 місяців – 2492 грн
- на 12 місяців – 4964 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

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

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 7 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1932 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 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 – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 1656 грн, на півріччя – 788 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

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

E-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA25351005000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

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



Сучасна тактика симптоматичного лікування гострої респіраторної вірусної інфекції у дітей

Однією із серйозних проблем охорони здоров'я в усьому світі є захворюваність на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), яка призводить до зростання потреби у госпіталізації хворих і рівня смертності серед дітей. Основною причиною ГРЗ є віруси, серед яких варто виділити респіраторно-синцитіальний, риновірус, метапневмовірус, вірус парагрипу, ентеровірус, вірус грипу, коронавірус, аденовірус і бокавірус, які становлять приблизно 70% серед усіх вірусних інфекцій.

ГРЗ переважно характеризуються ураженням верхніх дихальних шляхів, проте в окремих випадках може спостерігатися прогресування хвороби з приєднанням бактеріальних агентів і ураженням нижніх дихальних шляхів, яке супроводжується розвитком бронхіоліту і пневмонії. До групи підвищеного ризику розвитку ускладнень належать діти і люди похилого віку, особливо ті, хто проживає у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Дані ретроспективного аналізу результатів виявлення вірусу за допомогою мазків із ротової порожнини глотки у 103 210 дітей із гострою інфекцією дихальних шляхів в амбулаторному відділенні показали, що у дітей старших шести років найбільш часто визначався позитивний результат на вірус грипу (зокрема грипу А) порівняно з дітьми молодшого віку. Водночас найбільш часто захворюваність на вірусні інфекції спостерігалася у зимовий період.

Вірус грипу продовжує залишатися однією з найбільш проблем охорони здоров'я у світі, що викликає гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), які можуть супроводжуватися легкими симптомами, такими як ринориніт, і тяжкими, пов'язаними з розвитком вірусної пневмонії та смертельними ускладненнями [1].

Клінічні симптоми ГРВІ можуть супроводжуватися появою закладеності носа і виділеннями з нього, кашлю, болю у горлі, лихоманки, головного болю, зниження апетиту та неспокійного сну. На початку захворювання водянисті виділення з носа можуть швидко змінюватися слизово-гнійними, що не обов'язково вказує на приєднання бактеріальної інфекції. У дітей спостерігається вища концентрація вірусів у носовому секреті, який виділяється протягом більш тривалого часу, ніж у дорослих. ГРВІ також може ускладнюватися приєднанням вторинних бактеріальних інфекцій включно з гострим середнім отитом і синуситом. Лихоманка при ГРВІ спостерігається приблизно у 50% дітей старшого віку, триває три-п'ять днів. Підвищена температура тіла (>39,5 °C) часто пов'язана з інфікуванням вірусом грипу А, зазвичай тримається п'ять днів і довше, спостерігається у понад 30% дітей з ГРВІ [2]. Тривала лихоманка може збільшити навантаження на серцево-судинну систему і призвести до розвитку судом, що може негативно вплинути на загальний стан дитини, особливо за наявності інших первинних захворювань. Іншою скаргю пацієнтів із ГРВІ може бути головний біль, який спостерігається приблизно у 40% пацієнтів і є неспецифічною скаргю, наявність якої часто пов'язана з нездужанням і лихоманкою [3].

Проте симптоми, які виявляють у пацієнтів з бактеріальною і вірусною інфекцією, схожі, тому важко проводити диференційну діагностику між бактеріальною й вірусною інфекцією, особливо на початку захворювання. Крім того, у дітей імунна система є слабшою, ніж у дорослих, тому ГРВІ може швидко прогресувати, у зв'язку з чим дітям часто емпірично призначають антибіотикотерапію.

Сучасні методи діагностики вірусної інфекції є неточними, або їхнє виконання потребує багато часу, що може призвести до пізньої діагностики, нерационального використання антибіотиків і появи негативних побічних ефектів (наприклад, алергічної реакції).

Діагностика респіраторних вірусних інфекцій базується на клінічних критеріях і додатково підтверджується такими лабораторними методами, як пряме виявлення вірусу, вірусного антигену чи нуклеїнової кислоти у клінічних зразках, посів матеріалу на поживне середовище і серологічне дослідження. Пряме виявлення вірусу ґрунтується на його ідентифікації за допомогою електронної чи світлової мікроскопії. Культуральний метод зазвичай демонструє біологічні ефекти вірусу, проте його використання має деякі недоліки, пов'язані з низькою

чутливістю і тривалим часом для отримання результатів. Визначення специфічних вірусних антитіл у сироватці крові людини і порівняння гострої й реконвалесцентної фаз респіраторного захворювання є іншим діагностичним методом, який загалом використовується в епідеміологічних цілях. Молекулярна діагностика збільшила можливості діагностики збудників у пацієнтів із респіраторними захворюваннями. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) в режимі реального часу дає змогу виявити кілька вірусів одночасно і є більш надійним та доцільним методом, ніж культуральний. Крім того, нові методи, такі як мультиплексна ПЛР і секвенування наступного покоління, дають більш точні і швидкі результати щодо ідентифікації вірусів. Сучасні біомаркерні біохімічні аналізи, такі як прокальцитонін і С-реактивний білок, можуть бути корисними для диференційної діагностики бактеріальних і вірусних інфекцій [4].

Незважаючи на труднощі диференційної діагностики вірусної та бактеріальної інфекції, важливим є призначення комплексного симптоматичного лікування, яке дасть змогу покращити загальний стан пацієнта з вираженими скаргами. Однією з груп лікарських засобів, які широко використовуються при ГРВІ, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які є інгібіторами циклооксигенази (ЦОГ). Сьогодні відомі два типи ЦОГ: ЦОГ-1, яка конститутивно експресується в організмі і бере участь у гомеостатичних функціях включно з тими, що пов'язані зі слизово-шлунково-кишкового тракту, функцією нирок і агрегацією тромбоцитів; і ЦОГ-2, яка експресується під час запальної реакції та відповідає за вироблення простагландинів, що беруть участь у процесах, які призводять до вазодилатації, підвищення проникності судин і хемотаксису лейкоцитів [5].

Одним із представників класу НПЗП є ібупрофен, який сьогодні рекомендовано призначати дітям віком від трьох місяців. Основний механізм протизапальної дії ібупрофену пов'язаний з інгібуванням ЦОГ-1 і ЦОГ-2, проте окремі автори повідомляють про додаткові ЦОГ-незалежні механізми дії препарату.

В експериментальному дослідженні Fowler та співавторів повідомлялося, що ібупрофен пригнічує метаболізм анандаміду, а це посилює дію препарату щодо зменшення вираженості болю і запалення. Крім того, анандамід інгібує експресію VCAM-1 (молекули 1 адгезії судинних клітин) і трансміграцію лейкоцитів шляхом активації рецепторів канабіноїду-1. Ібупрофен також пригнічує активність ядерного фактора κВ під час запальних реакцій у відповідь на стимуляцію простагландином E2, який є ключовим медіатором запалення. Це інгібування може допомогти запобігти активації рецептора ангіотензину II типу 1 і зниженню регуляції рецептора ангіотензинперетворюючого ферменту 2, надмірна експресія якого визначається при наявності запалення або вірусної інфекції. Крім того, ібупрофен впливає на вироблення прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1β, фактора некрозу пухлини α), а також на деякі внутрішньоклітинні сигнальні шляхи в запальних клітинах, запобігаючи пошкодженню, спричиненому невинними цитокіновими бурями і гіперзапальними станами, пов'язаними з вірусними інфекціями [5]. Ібупрофен демонструє периферичні анальгетичні властивості шляхом інгібування індукцибельної NO-синтази (NOS-3). Ібупрофен також через NO і лейкотрієн-B4-синтазу активує ліпоксини (переважно типу А) в осередку запалення, які є ендогенними протизапальними, і жарознижувальними медіаторами, які також демонструють нециклооксигеназні механізми впливу на лихоманку й запальні процеси. До того ж цей лікарський засіб має здатність пригнічувати проникнення лейкоцитів через судинну стінку в місцях запалення і зменшити вираженість набряку тканин [6].

Його ефективність у полегшенні головного болю і зменшенні дискомфорту, пов'язаного з лихоманкою, широко продемонстрована багатьма клінічними дослідженнями. Так, було показано, що ібупрофен продемонстрував швидкий початок дії (через 15 хвилин), тривалість ефекту до восьми годин та ефективність у лікуванні загального нездужання, викликаного підвищенням температури тіла, особливо в перші 24 години захворювання [7].

Застосування ібупрофену порівняно з парацетамолом супроводжувалося більш швидким початком дії (протягом 15 хвилин) і більш тривалим (8-12 годин) жарознижувальним ефектом, завдяки чому вводити препарат треба рідше [8].

У 30 дослідженнях із вивчення ефективності застосування ібупрофену порівняно з парацетамолом у дітей із лихоманкою було показано, що в 15 дослідженнях ефективність жарознижувальних властивостей ібупрофену перевищувала такі в парацетамолу, проте в інших 15 клінічних випробуваннях суттєвої різниці між дією препаратів не встановлено [10]. Ефективність і безпека одноразових доз парацетамолу та ібупрофену у лікуванні лихоманки у дітей вивчалася в метааналізі D.A. Peggott та співавторів (2004). Було показано, що застосування ібупрофену в дозі 4-10 мг/кг супроводжувалося більш вираженим зниженням температури через 2, 4 і 6 годин після лікування порівняно з призначенням парацетамолу у дозі 7-15 мг/кг. Проте ефективність обох препаратів у полегшенні помірного і сильного болю не відрізнялася [9]. Порівняння анальгетичної ефективності ібупрофену та парацетамолу проводилося у 18 дослідженнях. Було показано, що у шести дослідженнях анальгетичний ефект ібупрофену перевищував такий ефект парацетамолу, водночас в інших 11 дослідженнях суттєвої різниці не виявлено [10]. У подвійному сліпому дослідженні за участю дітей віком від 4,0 до 15,8 року із головним болем застосування ібупрофену супроводжувалося зменшенням головного болю у дітей і підлітків протягом двох годин після його прийому [11].

Ібупрофен характеризується гарною переносимістю, проте він не є селективним інгібітором ЦОГ, тому при прийомі можуть спостерігатися легкі побічні ефекти переважно з боку сечовивідної системи й органів шлунково-кишкового тракту. Ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні ібупрофену є нижчим порівняно із німесулідом, кеторолаком і ацетилсаліциловою кислотою.

Ібупрофен не протипоказаний дітям, які страждають на бронхіальну астму (БА) [8].

У рандомізованому подвійному сліпому контрольованому клінічному дослідженні, проведеному за участю дітей, хворих на БА, було показано, що ризик амбулаторного візиту з приводу загострення БА був значно нижчим у групі прийому ібупрофену порівняно з дітьми, які отримували парацетамол [12]. Проте при аналізі безпеки застосування ібупрофену й парацетамолу на основі вивчення 30 літературних джерел не було встановлено суттєвих відмінностей [10].

Одним із препаратів, який містить ібупрофен, є лікарський засіб Імет® (Берлін-Хемі АГ), представлений на фармацевтичному ринку України у декількох лікарських формах: таблетки по 400 мг та дві форми оральної суспензії з полунічним ароматом для дітей - 2% суспензія (100 мг/5 мл по 100 мл у флаконі) та 4% суспензія (200 мг/5 мл по 100 мл у флаконі). Таблетовану форму рекомендовано призначати дітям від 12 років у дозі 1 таблетка (400 мг) кожні 4 години під час або після їди. Максимальна добова доза препарату становить 1200 мг (3 таблетки). При лихоманці ібупрофен призначають у мінімальній ефективній дозі на період не більше трьох днів.

Отже, ібупрофен є безпечним і ефективним жарознижувальним, анальгетичним лікарським засобом, який широко використовується у педіатричній практиці.

Підготувала Ірина Неміш

①

3

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, професор кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.В. Марушко**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фізіотерпії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України

Засновник – Ігор Іванченко

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

Видавець – ТОВ «Рекламна агенція
«Медичні видання»

Ідентифікатор медіа R30-03348
Передплатний індекс 37638

ШЕФ-РЕДАКТОР **Анна Хиць**

Поштова адреса:

Офіс 23 в, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Тел.: +380 (95) 117-34-36

Редакція a.khyts@health-ua.com
Відділ маркетингу chaplyzhenko@health-ua.com
Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com

Газету віддруковано: ТОВ «КЛІН ФЛЕТ»
Вул. Жиланська, буд. 48, м. Київ, 01033.

Підписано до друку: грудень 2024 р.

Замовлення № 1100125.

Загальний наклад 12 750 прим.

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

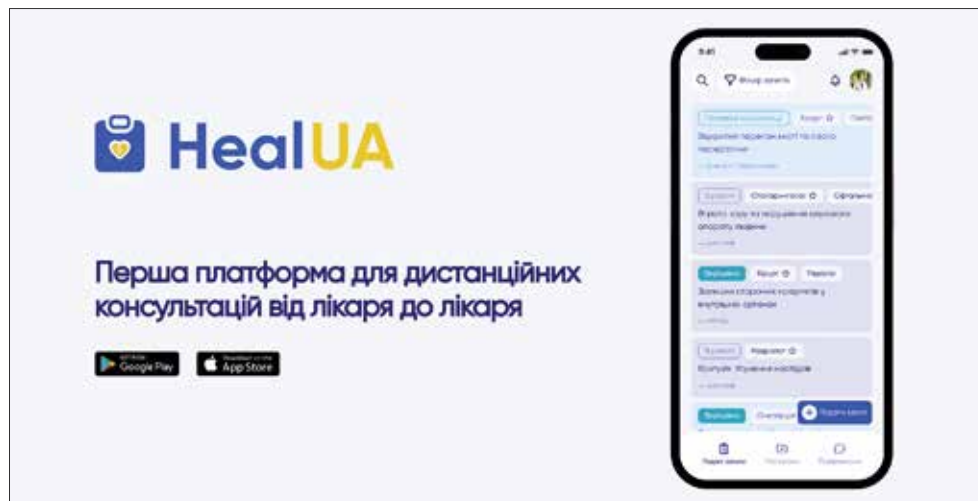
Матеріали з позначкою «реклама» публікуються на правах реклами. Позначка «реклама» використовується для публікацій рекламного характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру тощо, а також рекламу лікарських засобів, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів відповідно до частини 4 статті 26 Закону України «Про лікарські засоби» та з урахуванням положень статті 21 Закону України «Про рекламу».

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів, та призначені для медичних установ і лікарів. Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу редакції та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Українські лікарі можуть безоплатно консультуватися з колегами з усього світу завдяки застосунку HealUA



Від початку повномасштабної війни українські лікарі зіткнулися з новою реальністю лікування пацієнтів. Структура захворюваності населення змінилася, і в практиці лікарів з'явилися нові патології, з якими вони раніше не мали справи. Це підштовхнуло громадську організацію Global Medical Knowledge Alliance (ГМКА)* та студію-стартап Emrat створити безоплатний застосунок, де медики могли б дистанційно обмінюватися знаннями й порадами, а відтак – покращувати якість надання медичної допомоги військовим і цивільним пацієнтам.



«Щодня медики рятують життя та здоров'я українців під обстрілами, у бомбоховищах, у військових і цивільних шпиталях, на лінії фронту та в тилу. Але не в усіх є доступ до консультацій із провідними фахівцями напряму в їхньому місці роботи. Іноді час на пошук актуальної інформації та протоколів обмежений. Це спонукало нас створити платформу, на якій лікарі різних спеціальностей, де б вони не перебували, могли б отримати консультацію від свого колеги з будь-якого куточка світу, почути думку стосовно складного кейсу, порадитися», –

зазначає Катерина Потапова, директорка зі стратегії ГМКА.

HealUA – це мобільний застосунок, який об'єднує на одній платформі українських лікарів та їхніх колег за кордоном. Застосунок для консультацій щодо діагностування й лікування пацієнтів вже використовують 4,4 тис. фахівців із 39 спеціальностей в Україні, США, Польщі, Німеччині та ще 27 країнах світу.

Українські медики та медицині в HealUA можуть отримати пораду від своїх колег із Harvard Medical School, Johns Hopkins University School of Medicine, Stanford University. Так само вітчизняні лікарі діляться своїми знаннями та досвідом зі світовою медичною спільнотою. За допомогою застосунку лікарі вже обмінялися понад 5000 коментарів.

«HealUA – це глобальна ординаторська, де зібралися гострі розуми й з України, і з Гарварду чи Стенфорду. Відстань між ними – усього один клік. Ми з командою презентували HealUA на найбільшій технологічній конференції світу Web Summit 2024 і здобули там нагороду Impact Startup за внесок у глобальне здоров'я та за соціальну значущість», – розповідає Катерина Потапова.



Хто може долучитися до HealUA?

Лікарі абсолютно всіх спеціальностей! HealUA – це кишеньковий довідник для терапевтів, сімейних лікарів, педіатрів, дерматологів, хірургів, онкологів та інших лікарів, що працюють як у звичайних, так і в обмежених умовах.

Як це працює?

Лікар створює запит, описуючи клінічний випадок. Інші лікарі реагують на запит і пропонують свою допомогу. Спілкування у HealUA можливе у форматі відеозв'язку та текстових повідомлень англійською або українською мовою.



Як приєднатися?

Застосунок HealUA безоплатний, функціонує і на iOS, і на Android. Завантажити потрібну версію можна за посиланням: <http://onelink.to/healua>.

*Global Medical Knowledge Alliance (ГМКА) – неприбуткова організація, яка формує спільноту медичних працівників, науковців, урядовців та представників бізнесу в усьому світі. Популяризує медичну інформацію, засновану на доказах, втілює освітні та соціальні проекти, які допомагають покращити якість медичної допомоги та зробити її доступнішою.

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Міждисциплінарний підхід до ведення пацієнтів з рекурентними респіраторними інфекціями: фокус на цільноклітинні інактивовані бактерії	
С.П. Кривопустов, Ю.В. Деєва, В.В. Чоп'як	6
Педіатрична онкогематологія: нові парадигми лікування	
М.В. Адиров, Х.М. Запоточна, Л.О. Лисиця	8-9
Ендометріоз у підлітків як медико-соціальна проблема: комплексний підхід до діагностики та лікування	
О.П. Танько	13
Виклики знеболення в педіатрії: від загальних принципів до особливостей менеджменту болю в дитячій онкології	
М.Є. Маменко, М.В. Адиров	16-17
Хвороба Гоше	
Клінічна настанова, заснована на доказах	26-34

ПЕДІАТРІЯ

Сучасна тактика симптоматичного лікування гострої респіраторної вірусної інфекції у дітей	3
Інноваційний бактеріальний препарат з доведеною ефективністю	7
На шляху до європейських стандартів: експертна дискусія про вакцинацію в Україні	
А.М.Гільфанова, І.М. Волошина, М.Є. Маменко	10-11
Карбоцистеїн у лікуванні гострого бронхіту у дітей: клініко-фармакологічне обґрунтування	19
Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту у дітей та їхня раціональна корекція	
Л.І. Вакуленко	21

НЕОНАТОЛОГІЯ

Гемангіоми дитячого віку: від диференційної діагностики до комплексного лікування	
За матеріалами XV Академічної школи педіатрії	
О.М. Горбатюк	20

РІДКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Гіпофосфатазія як мультисистемне захворювання: особливості діагностики та терапевтичні можливості	
За матеріалами XV Академічної школи педіатрії	
Є. Константинович	22
Клінічні індикатори синдрому Хантера: оптимізація ранньої діагностики в педіатричній практиці	
За матеріалами конгресу PRIME Pediatrics	
Н.В. Самоненко	23
Діагностика та лікування спадкового ангіоневротичного набряку в педіатричній практиці: український досвід та світові тенденції	
А.В. Бондаренко, Л.В. Беш	24-25

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Розмова з дітьми про ВІЛ/СНІД: різні ситуації та важливі моменти	2
Українські лікарі можуть безоплатно консультуватися з колегами з усього світу завдяки застосунку HealUA	4
Погляд на допоміжні компоненти в дитячих лікарських засобах	14-15

НОВИНИ МОЗ УКРАЇНИ



Усі аптеки у 2025 р. приєднаються до програми «Доступні ліки» — рішення уряду

Починаючи з липня 2025 р., всі суб'єкти господарювання, що здійснюють роздрібну торгівлю ліками в аптечних закладах, будуть зобов'язані укласти договір із Національною службою здоров'я України в межах програми реімбурсації «Доступні ліки». Відповідне рішення ухвалив Кабінет Міністрів України у межах ініціативи президента «Зимова підтримка».

Це означає, що отримати ліки безоплатно чи із частковою доплатою за цією програмою можна буде в будь-якій аптеці. Раніше в обов'язковому порядку до програми були приєднані лише аптеки, розміщені в лікарнях.

Реалізація проекту сприятиме удосконаленню доступу населення до лікарських засобів. Постанова набирає чинності з 1 липня 2025 р., щоб усі аптеки встигли укласти договір із НСЗУ та втілити зміни.

«У 2025 р. ми запланували масштабне розширення програми «Доступні ліки». Фактично найбільше з моменту її запуску у 2017-му. До програми буде додано ще понад 30 нових діючих речовин додатково до вже включених 75. Зокрема будуть додані комбіновані лікарські засоби для лікування серцево-судинних захворювань, ревматологічних (ревматоїдного артриту), неврологічних (зокрема мігрень), очних та ендокринологічних хвороб (наприклад, гіпотиреозу). Вперше до програми увійдуть ліки у вигляді крапель і мазей, а також препарати для дітей. Важливо, аби користуватися можливостями програми було зручно і це можна було зробити всюди. Продовжуємо працювати над цим. Вдячний уряду за підтримане сьогодні рішення», – зазначив Віктор Ляшко, міністр охорони здоров'я України.

У 2024 р. майже 16 тис. аптек в Україні відпускають ліки за програмою «Доступні ліки». НСЗУ уже відшкодувала їм 4,7 млрд грн вартості медичних препаратів.

«Доступні ліки» – це програма реімбурсації, завдяки якій люди з хронічними захворюваннями мають змогу отримувати необхідні ліки безоплатно або з частковою доплатою. У 2025 р. програма буде значно розширена та включатиме понад 30 нових діючих речовин, зокрема комбіновані лікарські засоби для лікування серцево-судинних захворювань. Це дасть змогу ще як мінімум 500 тис. українців заощадити кошти на лікуванні.

За матеріалами <https://moz.gov.ua>



Галицький Експозит

2025

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

20-22 ТРАВНЯ

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)



МЕДИЧНА ВИСТАВКА «ГалМЕД»

ЗА ПІДТРИМКИ:

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

ІНФОРМАЦІЙНІ ПАРТНЕРИ:



В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VIII СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЕКСПОЗИЦІЯ «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

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

Міждисциплінарний підхід до ведення пацієнтів з рекурентними респіраторними інфекціями: фокус на цільноклітинні інактивовані бактерії

За участю експертів у галузі педіатрії, імунології й отоларингології – Сергія Петровича Кривоупова, доктора медичних наук, професора кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, заслуженого лікаря України, Валентини Володимирівни Чоп'як, доктора медичних наук, члена-кореспондента НАН України, заслуженого професора Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, заслуженого лікаря України, та Юлії Валеріївни Дєєвої, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри отоларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, – відбулася міждисциплінарна панельна дискусія «Проблеми рекурентних респіраторних інфекцій».



Ведеться дискусія щодо використання термінів «рекурентний» і «рецидивуючий» стосовно РРІ. Деякі автори пропонують використовувати термін «рецидивуючий», коли повторний епізод захворювання викликаний тим самим збудником, а «рекурентний» – коли етіологічний фактор змінюється. Однак, з практичного погляду, ця різниця часто має більше семантичне, ніж клінічне значення, оскільки при кожному новому епізоді РРІ завжди спостерігається зміна збудників. Термін «рецидивуючий» може бути більш доречним при хронізації процесу зі сталою мікрофлорою.

Під час дискусії експерти обговорили медико-соціальну значущість рекурентних респіраторних інфекцій (РРІ), проблеми дефініції, критерії діагностики й основні причини їхнього виникнення. Особливу увагу було приділено РРІ певних локалізацій, зокрема рекурентному риносинуситу, рецидивному отиту й тонзиліту.

Учасники дискусії звернули увагу на симптоми «червоних прапорців» при РРІ, які потребують додаткового обстеження та консультації вузьких спеціалістів. Для ілюстрації теоретичних положень було наведено клінічні випадки й обговорено сучасні терапевтичні підходи до ведення пацієнтів із РРІ. Наприкінці дискусії експерти надали практичні рекомендації для лікарів щодо профілактики РРІ, які включають заходи з оптимізації функціонування імунної системи та зменшення впливу факторів ризику.

Міждисциплінарна панельна дискусія стала платформою для обміну досвідом і думками між фахівцями різних спеціальностей, що сприятиме підвищенню якості надання медичної допомоги дітям із РРІ.

С.П. Кривоупов



РРІ є актуальною медико-соціальною проблемою, яка має значний вплив на якість життя не лише дитини, а й усієї родини. РРІ часто призводять до поліпрагмазії включно з надмірним призначенням антибіотиків, що, зі свого боку, спричиняє розвиток антибіотикорезистентності.

Термін «рекурентні респіраторні інфекції» замінив застарілий «діти, що часто хворіють», який не має аналогів за кордоном. Незважаючи на зміну термінів, проблема РРІ залишається актуальною. Діти хворіють на респіраторні інфекції частіше, ніж дорослі, що пов'язано з формуванням імунітету й адаптацією до навколишнього середовища.

Визначення РРІ варіює в літературі. Деякі автори вважають, що дитина має РРІ, якщо вона хворіє вісім і більше разів на рік у віці до трьох років або шість і більше разів на рік у віці старше трьох років. Однак консенсусу щодо точної кількості епізодів респіраторних інфекцій, необхідних для встановлення діагнозу РРІ, немає. Тому при менеджменті педіатричних пацієнтів цього профілю важливо пам'ятати, що діагноз не можна встановлювати лише на основі частоти епізодів респіраторних інфекцій. Слід враховувати, чи хворіє дитина частіше, ніж її однолітки, за спостереженнями батьків або медичних працівників.

Ю.В. Дєєва

Проблема РРІ є складною і далекою від вирішення, оскільки потребує врахування не лише медичних, а й психологічних факторів. У сучасних умовах батьки часто перебувають у стресовому стані, що може впливати на їхнє сприйняття захворювань дитини та ускладнювати диференційну діагностику РРІ.



Діагноз РРІ не завжди можна встановити лише на основі частоти епізодів респіраторних інфекцій. Навіть якщо дитина хворіє 8-9 разів на рік, але хвороба має легкий перебіг (підвищення температури тіла протягом 1-2 днів, яке минає самостійно або після прийому жарознижувальних препаратів, тривалість захворювання 3-4 дні) і дитина залишається здоровою протягом 3-4 тижнів після одужання, такі епізоди можуть бути пов'язані з формуванням імунітету та певними умовами життя, а не з РРІ.

Важливо звертати увагу на фактори, які можуть сприяти розвитку РРІ, зокрема на перевтомлення дитини. Сьогодні діти часто зазнають надмірного навантаження, відвідуючи різноманітні секції та вивчаючи кілька мов з раннього віку. У таких випадках захворювання може бути єдиним способом для дитини відпочити та відновитися.

В.В. Чоп'як



При роботі з дітьми, які хворіють на РРІ, важливо насамперед виключити наявність первинних імунодефіцитів, оскільки ці серйозні види патології потребують специфічної тактики ведення та поглиблених імунологічних і генетичних досліджень. Згідно

із сучасними імунологічними настановами, при підозрі на первинний імунодефіцит враховують не лише частоту захворювань (наприклад, 12 епізодів на рік), а й особливості перебігу інфекцій у конкретного пацієнта.

До клінічних особливостей, які можуть свідчити про порушення імунної відповіді, належить необхідність призначення кількох антибіотиків або тривалого курсу антибіотикотерапії через неефективність лікування. Оцінюючи дитину з РРІ, лікар має детально з'ясувати локалізацію інфекції (верхні чи нижні дихальні шляхи) та особливості перебігу захворювання, щоб визначити, належить дитина до групи імунокомпromетованих чи імунокомпетентних осіб.

Для ілюстрації теоретичних положень щодо РРІ під час дискусії було наведено декілька клінічних випадків.

Клінічний випадок 1

Дівчинка, 5 років, до 3 років хворіла на застудні захворювання нечасто. Рік тому почала відвідувати дитячий садок, після чого почастішали епізоди гострих респіраторних інфекцій, які виникали щомісяця. Захворювання мали нетяжкий перебіг, не потребували госпіталізації, іноді призначалися антибіотики. Алергологічний анамнез не обтяжений, батько курить. Дитина вакцинована за віком, росте та розвивається нормально. Відсутні ознаки рецидивуючого кандидозу ротової порожнини, візінг і хронічний кашель.

С.П. Кривоупов

Наведений клінічний випадок відображає проблему частих респіраторних інфекцій у дітей, які починають відвідувати організовані колективи. Така ситуація може бути пов'язана з адаптацією дитини до нових умов і контактуванням з великою кількістю інфекційних агентів. В англійській літературі навіть існує термін «синдром дитячого садка», або «синдром ясел», що описує часті ГРІ у дітей, які почали відвідувати дошкільні заклади.

В.В. Чоп'як

Формування імунної системи дитини та її адаптація до навколишнього середовища є складним еволюційним процесом. Різноманітність інфекційних агентів і їхня постійна трансформація створюють своєрідне випробування для людства, яке потребує мобілізації імунної відповіді. У дитини особливо добре розвинений клітинний імунітет, який формує імунну пам'ять, тому контактування з інфекціями в ранньому віці є важливим етапом розвитку організму.

Імунна система людини не призначена для життя у стерильних умовах. Навпаки, контактування з інфекційними агентами необхідне для її нормального розвитку та функціонування. У дитячому віці активно працює тимус – «університет» імунної системи, який навчає її ефективно реагувати на різноманітні інфекції, що постійно мутують у процесі еволюції людства. Отже, інфекції можна розглядати як своєрідних «тренерів» імунної системи, які готують її до майбутніх викликів. Батькам дітей із РРІ важливо сприймати цю ситуацію не як стрес, а як закономірний елемент розвитку дитини і формування її імунітету. Сучасна медицина має різноманітні інструменти й інноваційні підходи для допомоги імунній системі дитини в боротьбі з рекурентними інфекціями. Більшість випадків РРІ, таких як часті застуди (англ. common cold), можуть успішно вестися педіатрами та сімейними лікарями.

С.П. Кривоупов

Відповідно до сучасної класифікації, РРІ можна розподілити на дві основні категорії: загальні РРІ, такі як гострі респіраторні вірусні інфекції, та РРІ певних локалізацій, наприклад, рекурентний середній отит або рекурентний гострий риносинусит і тонзиліти.

Ю.В. Дєєва

РРІ певних локалізацій зазвичай не виникають ізольовано, а є ускладненнями або типовим перебігом загальних РРІ (наприклад, гострі респіраторні вірусні інфекції). Анатомічні й імунологічні особливості певних ділянок дихальних шляхів створюють передумови для розвитку РРІ певних локалізацій і у дітей, і у дорослих.

Клінічний випадок 2

Хлопчик, 2 роки, з лихоманкою, болем у вухах і плачем. Перший епізод гострого середнього отиту стався у 6 місяців, потім ще 3 епізоди за останні пів року, що відповідає критеріям рекурентного гострого середнього отиту. Додаткові фактори ризику: відсутність грудного вигодовування, куріння батьків, відсутність вакцинації проти пневмокока. Алергологічний анамнез не обтяжений, дитина розвивається нормально.

Клінічний випадок 3

Хлопчик, 12 років, з гострим початком захворювання, підвищенням температури до 38°С, закладеністю носа, виділеннями з носа, кашлем. При обстеженні виявлено стікання виділень задньою стінкою глотки, інших патологічних змін не зафіксовано. Діагностовано гострий риносинусит за національними стандартами та критеріями EPOS 2020. Проте у дитини спостерігається 5 епізодів гострого риносинуситу на рік з інтервалами без клінічних симптомів, що дає змогу встановити діагноз «рекурентний гострий риносинусит».

С.П. Кривоупов

На прикладі наведених клінічних випадків можна підтвердити, що пацієнти з РРІ є дуже різномірною групою. За даними літератури, близько 50% дітей з РРІ здорові, 30% мають алергічно змінену реактивність, 10% – первинні імунодефіцити, 10% – хронічні неімунні захворювання.

В.В. Чоп'як

Зв'язок між алергією та РРІ пояснюється особливостями функціонування імунної системи. Поєднання генетичної схильності, впливу алергенів та інфекційних агентів призводить до гіперреактивності імунної відповіді й розвитку запалення. У таких випадках важливо диференціювати алергічне запалення від інфекційного, працювати над оптимізацією місцевого імунітету та зменшенням системної гіперреактивності.

С.П. Кривоупов

При менеджменті дітей з РРІ клініцисти повинні приділяти особливу увагу симптомам «червоних прапорців», які можуть свідчити про наявність серйозних імунних порушень. До таких симптомів належать:

- тяжкі інфекції різних локалізацій;
- рецидивуючий або резистентний кандидоз ротової порожнини;
- атипові інфекції;
- хронічний вологий кашель або мокротиння;
- повторні епізоди візінгу;
- хронічна діарея;
- порушення росту або набору маси тіла;
- обтяжений сімейний анамнез;
- зміни на рентгенограмі.

Отже, РРІ є актуальною міждисциплінарною проблемою, яка потребує злагодженої співпраці лікарів різних спеціальностей. Педіатри, алергологи, імунологи й отоларингологи відіграють ключову роль у веденні пацієнтів з РРІ, забезпечуючи своєчасну діагностику, лікування та профілактику цієї патології.

Актуальним залишається пошук ефективних стратегій терапії РРІ, які дали б змогу зменшити частоту рекурентних інфекцій, знизити потребу в призначенні антибіотиків і покращити якість життя пацієнтів. Особливу увагу привертають інноваційні терапевтичні підходи, такі як застосування імуномодулюючих засобів, зокрема, цільноклітинних інактивованих бактерій. Ці засоби мають потенціал оптимізувати функціонування імунної системи та зменшити частоту РРІ у дітей.

Інноваційний бактеріальний препарат з доведеною ефективністю

РРІ не лише погіршують якість життя дитини та її родини, а й можуть призводити до серйозних ускладнень і порушень розвитку. Часті епізоди інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, необхідність повторних курсів антибіотикотерапії, пропуски шкільних занять і часті візити до лікаря створюють значне навантаження на систему охорони здоров'я та сім'ю пацієнта.

Традиційні підходи до ведення дітей з РРІ включають вакцинацію, гігієну рук, контроль характеристик повітря, зволоження слизової оболонки порожнини носа, повноцінне харчування, забезпечення адекватного рівня вітаміну D, фізичну активність і загартовування. Проте, незважаючи на ці заходи, частина пацієнтів продовжує страждати від частих епізодів респіраторних інфекцій.

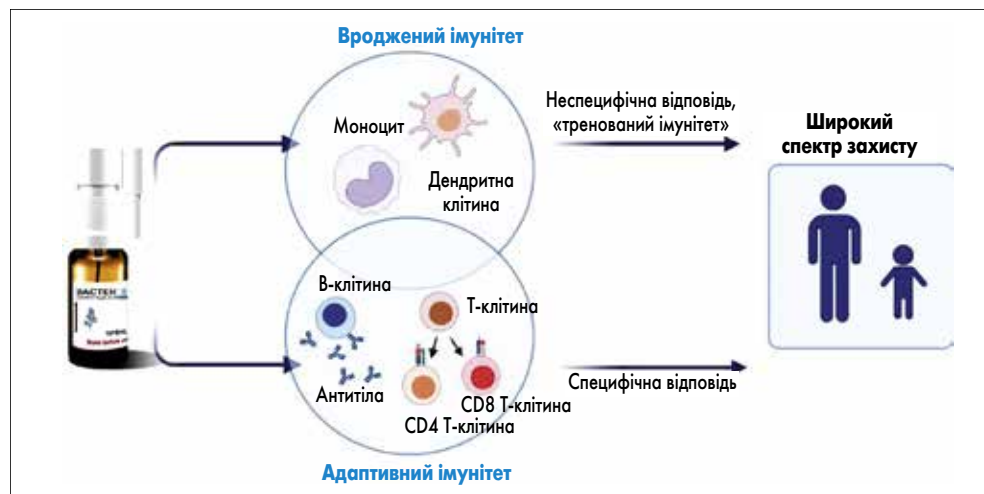
У пошуках інноваційних рішень цієї проблеми увагу дослідників привернули методи імунomodуляції, зокрема використання бактеріальних лізатів і цільноклітинних інактивованих бактерій. Ці підходи ґрунтуються на концепції стимулювання природної імунної відповіді шляхом презентації імунній системі компонентів патогенних мікроорганізмів.



Одним з представників цієї групи препаратів є Бактек® (MV130) – інноваційний продукт, який містить цільноклітинні інактивовані бактерії. Препарат виготовляється у формі спрею для сублінгвального застосування, до нього входять шість цільноклітинних інактивованих бактеріальних концентратів. Це забезпечує повнішу та різноманітнішу імунну відповідь порівняно з бактеріальними лізатами, які містять лише окремі антигенні компоненти. Препарат викликає потужну та стійку імунну відповідь за рахунок одночасного розпізнавання багатьох клітинних компонентів різними рецепторами імунної системи.

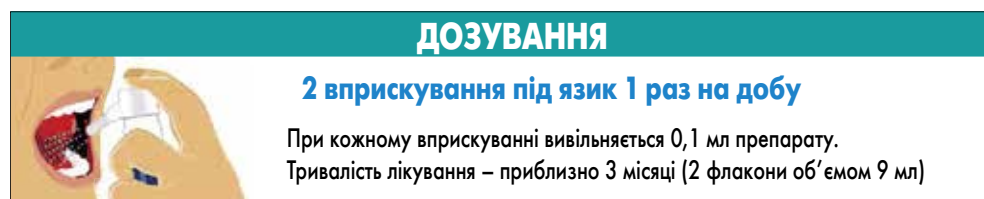
Бактек® діє шляхом стимулювання імунної системи, підвищуючи тим самим стійкість до рецидивуючих інфекцій.

Механізм дії препарату Бактек® полягає у модулюванні як вродженого (неспецифічний), так і адаптивного (специфічний) імунітету шляхом презентації цільноклітинних інактивованих бактерій імунній системі через сублінгвальну мукозальну вакцинацію. На рівні вродженого імунітету препарат стимулює активацію дендритних клітин і продукцію цитокінів з антивірусною та антибактеріальною активністю. Щодо адаптивного імунітету, препарат впливає на регуляторну функцію імунних клітин, зокрема Т-хелперів 1 та 17 типів, а також регуляторних Т-лімфоцитів. Це дає змогу досягти гармонізації й оптимізації імунної відповіді без надмірного стимулювання.



Бактек® призначений для запобігання різним РРІ, спричиненим бактеріями, що входять до його складу як активні речовини, а також незв'язаними патогенами, такими як віруси. Мета полягає в тому, щоб викликати специфічну та неспецифічну відповідь вродженого й адаптивного компонентів імунної системи.

Важливою особливістю препарату Бактек® є його сублінгвальне введення. Слизова оболонка ротової порожнини містить високу концентрацію антигенпрезентуючих клітин, таких як клітини Лангерганса, що забезпечує ефективне представлення антигенів і формування повноцінної імунної відповіді.

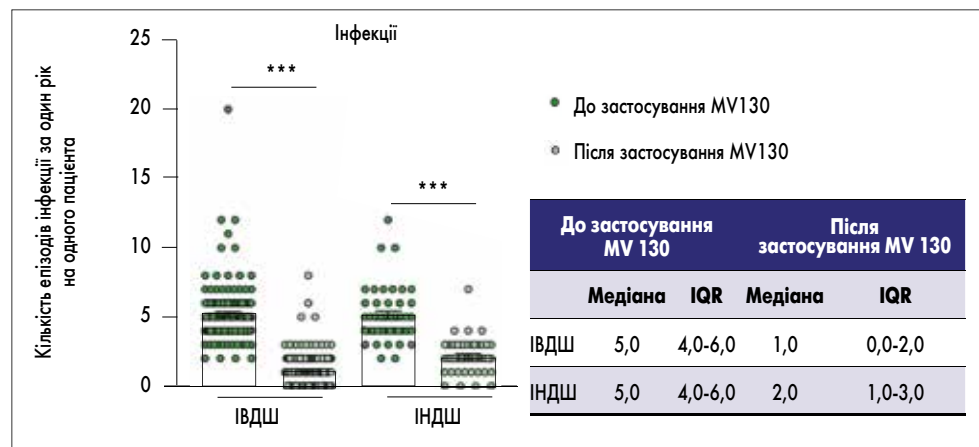


Важливо зазначити, що сублінгвальний шлях введення препарату дає змогу досягти не лише місцевого, а й системного ефекту. Крім активації імунних механізмів у слизовій оболонці ротової порожнини та верхніх дихальних шляхів, препарат також впливає на імунну систему

кишечника, зокрема на лімфоїдні скупчення тонкої кишки. Це має особливе значення для формування специфічної імунної пам'яті та продукції секреторних антитіл у слизових оболонках.

Нова концепція мукозальної терапії на основі тренованого імунітету

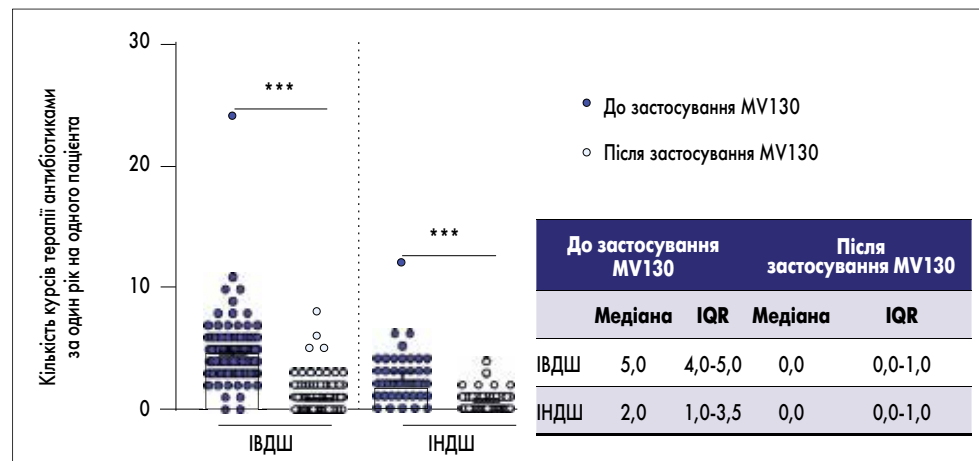
Клінічна ефективність MV130 підтверджена результатами численних досліджень. Зокрема у K. Montalban-Hernandez (2024) показано, що профілактичне застосування MV130 є ефективною стратегією у зменшенні кількості РРІ незалежно від їхньої етіології у педіатричних пацієнтів.



Застосування препарату MV130 сприяє зменшенню кількості епізодів інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів

ІВДШ – інфекції верхніх дихальних шляхів; ІНДШ – інфекції нижніх дихальних шляхів; IQR – міжквартильний діапазон. ***p<0,001.

Профілактичне застосування MV130 забезпечувало значне зниження загальної кількості епізодів захворювань у дітей з інфекціями верхніх і нижніх дихальних шляхів (p<0,001). У педіатричній популяції медіана кількості епізодів інфекцій верхніх дихальних шляхів знизилася з 5,0 (IQR – 4,0-6,0) до 1,0 (IQR 0,0-2,0), а медіана кількості епізодів інфекцій нижніх дихальних шляхів – із 5,0 (IQR 4,0-6,0) до 2,0 (IQR 1,0-3,0; p<0,001). Загальна кількість епізодів інфекцій у дітей після застосування MV130 зменшилася з 965 до 244. Крім того, зменшення кількості епізодів інфекцій спостерігалось в усіх вікових групах дітей, причому воно становило понад 65% для інфекцій верхніх дихальних шляхів та 55% – для нижніх дихальних шляхів.

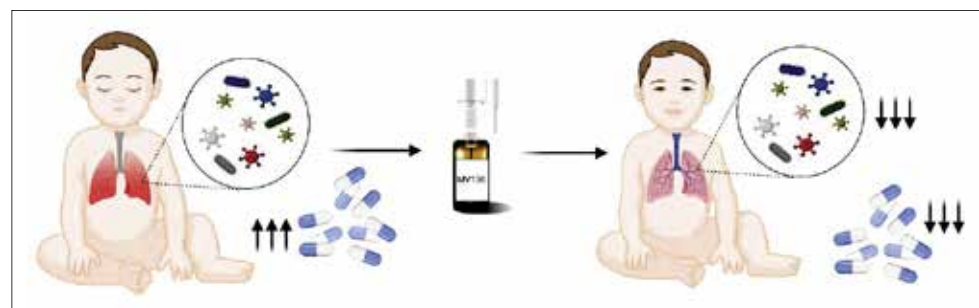


Застосування MV130 дає змогу зменшити кількість курсів терапії антибіотиками на одного пацієнта за рік

***p<0,001.

Використання MV130 також сприяло значному зменшенню призначених антибіотиків у педіатричній популяції. Загальна кількість курсів антибіотиків у дітей знизилася з 781 до 145. Середня кількість курсів антибіотиків на одного пацієнта при інфекціях верхніх дихальних шляхів знизилася з 5,0 (IQR 4,0-5,0) до 0,0 (IQR 0,0-1,0), а при інфекціях нижніх дихальних шляхів – з 2,0 (IQR 1,0-3,5) до 0,0 (IQR 0,0-1,0; p<0,001). Основною групою призначених антибіотиків у дітей були бета-лактами, кількість яких значно зменшилася після застосування MV130.

Отримані результати свідчать про ефективність профілактичного застосування MV130 у зменшенні частоти РРІ та зниженні потреби в антибіотикотерапії у дітей. Ці дані підкреслюють перспективність використання MV130 (Бактек®) для профілактики рекурентних респіраторних інфекцій у педіатричній практиці.



Джерело: Montalban-Hernandez K., Cogollo-Garcia A., Giron de Velasco-Sada P. et al. MV130 in the Prevention of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Real-World Study in Children and Adults. Vaccines (Basel). 2024 Feb 7; 12 (2): 172. DOI: 10.3390/vaccines12020172.

Педіатрична онкогематологія: нові парадигми лікування



7-9 червня у Львові відбулася масштабна подія в галузі педіатрії – VI Конгрес Української академії педіатричних спеціальностей PRIME PEDIATRICS 2024. Цей єдиний в Україні педіатричний конгрес із міжнародною акредитацією став найпотужнішою та найдинамічнішою подією року, поєднавши формати онлайн та живої зустрічі. У межах конгресу щодня надавалося 30 годин незаангажованої інформації від найкращих спікерів із різних країн світу. Програма охопила широкий спектр актуальних тем педіатрії та суміжних галузей. Захід надав дитячим лікарям унікальну можливість обмінятися досвідом, ознайомитися з новітніми досягненнями у своїй сфері та підвищити професійний рівень. Конгрес став платформою для відвертої розмови про сучасні виклики педіатричної практики, впровадження нових технологій і персоналізованої медицини в клінічну практику. Особливу увагу було приділено міждисциплінарному підходу в лікуванні онкологічних захворювань у дітей, новим методам діагностики та лікування, а також питанням якості життя маленьких пацієнтів. Важливою подією став блок «Онкологія та гематологія», модератором якого був Олександр Лисиця, завідувач відділення трансплантації кісткового мозку та імунотерапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» (м. Київ). Цей сегмент конференції став майданчиком для глибокого аналізу й обговорення міждисциплінарних питань на перетині педіатрії, онкології та гематології.



У межах секції «Онкологія та гематологія» Михайло Васильович Адиров, завідувач відділення дитячої онкології, гематології та імунології КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», ВП «Лікарня Святого Миколая», представив доповідь «Гематологічні прояви важких первинних імунodefіцитів», у якій акцентував увагу на критичних моментах діагностики та лікування онкогематологічних захворювань у дітей.

– Діагностика первинних імунodefіцитів (ПІД) у дітей раннього віку залишається важливою проблемою сучасної педіатрії та неонатології. Складність її полягає у різноманітності клінічних проявів та їхній неспецифічності, що може призводити до пізньої діагностики та несвоєчасного початку лікування. Для підтвердження складності вчасного виявлення та діагностики ПІД доцільно навести клінічні випадки.

Клінічний випадок 1

Дитина, 7 місяців, маса тіла 5 700 г, що значно нижче за норму для цього віку. При зверненні батьки відзначали рецидивуючі епізоди лихоманки невстановленої етіології, періодичну діарею та наявність генералізованої лімфаденопатії. На шкірі спостерігався поліморфний висип.

Дитина регулярно проходила педіатричні огляди й отримала всі обов'язкові та додаткові рекомендовані щеплення. Особливу увагу привертало ускладнення після вакцинації БЦЖ. Після імунізації проти ротавірусної інфекції у пацієнта спостерігалися побічні ефекти у вигляді тривалої діареї, висипу та лихоманки.

При лабораторних дослідженнях виявлено лейкоцитоз (29,6 г/л) із переважанням лімфоцитів (79,5%), помірну анемію та тромбоцитоз. У крові була зафіксована реплікація цитомегаловірусу. Імунограма не демонструвала змін, характерних для класичного важкого комбінованого імунodefіциту.

Проведена комп'ютерна томографія всього тіла для виключення онкогематологічної патології. При радіологічному дослідженні візуалізувався тимус. Неонатальний скринінг на тяжкий комбінований імунodefіцит не виявив патології.

За результатами генетичного дослідження визначено дефект гена ZAP70, що дало змогу встановити діагноз ПІД.

Клінічний випадок 2

Дитина, 12 років, госпіталізована до відділення зі стійкою фебрильною лихоманкою, геморагічним висипом, генералізованою лімфаденопатією та гепатоспленомегалією. При госпіталізації загальний аналіз крові показав виражену панцитопенію: лейкоцити $1,4 \times 10^9$ /л, гемоглобін 72 г/л, тромбоцити 28×10^9 /л.

В анамнезі у пацієнта – епізоди рецидивуючого інфекційного мононуклеозу. Також була анальна тріщина з формуванням параректальної нориці, що тривалий час не гоїлася.

При лабораторних дослідженнях виявлено підвищення рівня лактатдегідрогенази. Імунограма показала порушення Т-клітинної ланки імунітету та зниження кількості природних кілерів. Рівні імуноглобулінів були в межах норми без замісної терапії.

Враховуючи клінічну картину та лабораторні дані, було проведено генетичне дослідження, яке підтвердило наявність Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому 2 типу (синдром Дункана).

Особливістю цього випадку є розвиток гемофагоцитарного синдрому на фоні інфекції, спричиненої вірусом Епштейна – Барр, що характерно для цього типу імунodefіциту. У пацієнта зафіксовано ознаки синдрому активації макрофагів (MAS) або гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (HLH).

Представлені клінічні випадки демонструють різноманітність проявів ПІД у дітей і підкреслюють важливість комплексного підходу до діагностики. У першому випадку ми спостерігали атипову картину ПІД з лімфоцитозом, що ускладнило діагностику. Другий випадок ілюструє тяжкий перебіг Х-зчепленого лімфопроліферативного синдрому з розвитком гемофагоцитарного синдрому.

Обидва випадки свідчать про необхідність настороженості педіатрів щодо можливості ПІД у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями, незвичайними реакціями на вакцинацію та гематологічними порушеннями. Важливо зазначити, що класичні лабораторні маркери ПІД можуть бути відсутні, як у першому випадку.

Отже, своєчасна діагностика ПІД має критично важливе значення для раннього початку належної терапії. Постійне вдосконалення діагностичних алгоритмів і підвищення обізнаності медичної спільноти щодо ПІД є ключовими факторами для поліпшення результатів лікування цієї групи пацієнтів.



Про безпечний маршрут для лікаря та пацієнта в контексті стику дисциплін педіатрії, онкології та інфекційних хвороб розповіла Христина Мирославівна Запотчна, дитячий онколог, виконувачка обов'язків керівника Клініки дитячої онкології та трансплантації кісткового мозку Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру (м. Львів).

– Онкогематологічні захворювання у дітей становлять значну проблему сучасної педіатрії, поєднуючи труднощі діагностики та лікування з високим ризиком розвитку інфекційних ускладнень. За епідеміологічними даними, у структурі злоякісних новоутворень дитячого віку переважають лейкомії, лімфоми та пухлини центральної нервової системи. Лікування онкогематологічних захворювань у дітей включає різноманітні підходи, такі як хіміотерапія, трансплантація кісткового мозку та гемопоетичних стовбурових клітин, променева терапія, таргетна терапія та імунотерапія.

Найпоширенішим методом залишається хіміотерапія, яка поділяється на інтенсивний та підтримувальний етапи. Ускладнення хіміотерапії можна умовно розподілити на ранні та пізні. До ранніх належать нудота, блювання, головний біль, зниження апетиту, гіпертермічний синдром, стоматит. Пізні ускладнення включають лейкопенію та тромбоцитопенію. Важливо зазначити, що ці ускладнення можуть виникати одночасно.

Особливу увагу слід приділяти інфекційним ускладненням, які можуть розвиватися на фоні нейтропенії або без неї. Найпоширенішим симптомом інфекційних ускладнень у дітей є лихоманка. Лихоманкою вважається одноразове підвищення температури тіла вище $38,3$ °C або дворазове підвищення вище $38,0$ °C з інтервалом в 1 годину при вимірюванні в ротовій порожнині. Нейтропенія визначається як зниження абсолютного числа нейтрофілів менше 500 клітин/ мм^3 або менше 1000 клітин/ мм^3 із прогнозованим зниженням до 500 клітин/ мм^3 протягом наступних 48 годин. Лихоманка на фоні нейтропенії завжди має інфекційне походження, хоча ознаки чи симптоми інфекції можуть бути відсутні.

Для оцінки ризику розвитку ускладнень у дорослих пацієнтів часто використовується Система прогностичного індексу ризику ускладнень (MASC). У педіатричній практиці застосовується шкала «червоних прапорців», яка детально описує симптоми по системах органів, що можуть бути першими ознаками розвитку септичних ускладнень у дітей.

Тактика ведення пацієнтів із фебрильною нейтропенією залежить від оцінки ризику. Пацієнти з низьким ризиком можуть отримувати лікування амбулаторно за спрможності перорального прийому антибіотиків. Пацієнти з високим ризиком потребують госпіталізації та парентерального введення антибіотиків.

Лихоманка у дітей із злоякісними новоутвореннями може мати й інфекційну, і неінфекційну етіологію. До неінфекційних причин належать основне захворювання, прийом певних лікарських засобів, введення продуктів крові та реакція «трансплантат проти хазяїна» після трансплантації кісткового мозку. Особливу увагу слід приділяти внутрішньосудинним катетерам, стентам і дренажним трубкам, які можуть колонізуватися мікроорганізмами, що призводить до бактеріємії та фунгемії.

Вторинний імунodefіцит у онкологічних пацієнтів підвищує сприйнятливості до опортуністичних інфекцій, зокрема, викликаних цитомегаловірусом, вірусами Епштейна – Барр і простого герпесу. Інфекції, пов'язані з внутрішніми судинними катетерами, класифікуються залежно від локалізації: інфекція ділянки виходу катетера, тунельна інфекція та катетерасоційована інфекція кровотоку. Діагностика перших двох типів базується на клінічних ознаках, таких як почервоніння, болючість та ущільнення навколо катетера. Катетерасоційовані інфекції кровотоку діагностуються за допомогою посівів крові з центрального венозного катетера та периферичної вени.

Інфекції шкіри та м'яких тканин у онкологічних пацієнтів можуть бути локальними або дисемінованими. Часто спостерігаються ураження, викликані вірусами простого герпесу або оперізуючого лишая. Важливо диференціювати інфекційні ураження від побічних ефектів таргетної терапії, які також можуть проявлятися шкірними симптомами.

Рідкісним, але серйозним ускладненням є синдром Світа, який характеризується лихоманкою, нейтрофіліозом крові та тканин, що призводить до розвитку болючих еритематозних уражень шкіри з наявністю великої кількості зрілих нейтрофілів при гістологічному дослідженні.

Серед інфекцій дихальних шляхів особливу небезпеку становлять грибові ураження легень, такі як інвазивний фузаріоз, кандидамікоз, мукормікоз та аспергільоз. Ці інфекції можуть розвиватися навіть на фоні підтримувальної хіміотерапії та часто мають безсимптомний початок, що ускладнює їхню своєчасну діагностику.

Пневмоцистна пневмонія залишається складною проблемою, незважаючи на профілактичне лікування.

Її характерними ознаками є швидкий початок, стрімкий перебіг, задишка, непродуктивний кашель, гіпоксемія, лихоманка та нейтропенія.

З боку травного тракту часто можуть виникати такі ускладнення, як мукозит, езофагіт, діарея та коліт. Мукозит і стоматит можуть бути як наслідком хіміотерапії, так і вторинного інфікування вірусом простого герпесу або грибами роду *Candida*. Найпоширенішим збудником діареї є *Clostridium difficile*, але також можуть бути причетні норовірус, ротавірус та ентеровіруси.

Окремо слід виділити нейтропенічний ентероколіт (тифліт) – тяжке ускладнення, що розвивається на фоні нейтропенії та проявляється болем у животі й симптомами подразнення очеревини. Діагностика проводиться за допомогою ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії.

Отже, існує різниця між лихоманкою при нейтропенії («нейтропенічна лихоманка») та без нейтропенії, що відповідно чинить вплив на менеджмент пацієнтів, зокрема на вибір тактики лікування. При веденні пацієнтів цієї групи також важливо враховувати, що тяжкі інфекційні ускладнення можуть виникнути на будь-якому етапі лікування, тому співпраця лікаря-онколога й онколога-педіатра є критично важливою і має бути спрямована на спільний результат.

Розуміння взаємозв'язку між очними проявами та системними захворюваннями є критично важливим для педіатрів.

Клінічний випадок 3

Пацієнт, дитина дошкільного віку, була направлена до офтальмолога з підозрою на новоутворення орбіти. При первинному огляді виявлено птоз, незначний екзофтальм і наявність додаткової тканини в ділянці ока.

При зборі анамнезу захворювання виявлено двобічний секреторний отит, мастоїдит, анемію, рецидивуючу лихоманку, біль і набряк суглобів. До звернення до офтальмолога дитині був встановлений попередній діагноз «ревматоїдний артрит», на підставі чого було призначено лікування метотрексатом.

Діагностику розпочато з проведення загального аналізу крові, результати якого викликали підозру щодо гематологічного захворювання. Наступним кроком було виконання магнітно-резонансної томографії (МРТ) орбіт із контрастуванням, виявлено патологічні зміни. На підставі комплексного обстеження встановлено діагноз «мієлоїдний лейкоз».

Лікування пацієнта включало тривалий курс хіміотерапії та трансплантацію кісткового мозку. Після завершення основного курсу лікування пацієнт перебуває під спостереженням гематологів та офтальмологів.

Клінічний випадок 4

Пацієнт, 15 років, звернувся зі скаргами на прогресуючий екзофтальм, виражений больовий синдром і погіршення зору. При обстеженні виявлено офтальмогіпертензію.

Згідно з анамнезом, симптоми розвивалися протягом місяця. За місцем проживання пацієнту було призначено лікування, яке включало антибіотики та гормональні препарати, проте після відміни терапії відбувся рецидив симптомів.

Діагностика включала ретельний збір анамнезу, повне офтальмологічне обстеження, лабораторні дослідження (загальний і біохімічний аналіз крові, визначення рівня тиреоїдних гормонів) і візуалізаційні методи (МРТ орбіт з контрастуванням).

У процесі диференційної діагностики були виключені онкологічні, ендокринні й інфекційні причини. Особлива увага була приділена виключенню імуноглобулін G4-асоційованого захворювання.

На підставі результатів обстеження був встановлений діагноз «неспецифічне запалення тканин орбіти» (ідіопатичне запалення орбіти, псевдотумор).

Лікування включало призначення високих доз кортикостероїдів за схемою пульс-терапії. Було обрано методичку триденного внутрішньовенного введення з подальшим переходом на пероральну форму преднізолону.

Лікування виявилось ефективним. Через 2 місяці терапії спостерігалось значне покращення стану пацієнта.

Ці клінічні випадки наочно демонструють складність діагностики та лікування системних захворювань у дітей за офтальмологічними проявами. Вони підкреслюють необхідність комплексного підходу та мультидисциплінарної співпраці в педіатричній практиці.

У третьому випадку офтальмологічні симптоми стали ключем до діагностики мієлоїдного лейкозу. Це підкреслює важливість ретельного офтальмологічного обстеження при наявності незрозумілих системних симптомів у дітей. Помилковий початковий діагноз «ревматоїдний артрит» нагадує нам про необхідність розглядати широкий спектр можливих діагнозів, особливо при нетипових клінічних проявах.

Четвертий випадок ілюструє складність діагностики ідіопатичного запалення орбіти (псевдотумору) у підлітків, а також важливість детальної диференційної діагностики та індивідуального підходу до лікування.


Отже, наведені клінічні випадки підкреслюють важливість балансу між ретельним аналізом всієї доступної інформації та своєчасним ухваленням рішень щодо діагностики та лікування. Це особливо важливо в педіатричній офтальмології, де своєчасна діагностика та лікування можуть мати вирішальний вплив на прогноз захворювання та якість життя пацієнта.

Редакція




Леся Олександрівна Лисиця, дитячий лікар-офтальмолог вищої категорії, онкоофтальмолог, хірург із реконструктивних та естетичних операцій на повіках Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» (м. Київ), виступила з доповіддю «Думайте довго, вирішуйте швидко».


– У педіатричній практиці офтальмологічні симптоми можуть бути першим проявом серйозних системних захворювань, зокрема гематологічних. Своєчасна діагностика таких станів часто ускладнюється через неспецифічність симптомів і можливість їхньої імітації іншими видами патології.



Наш сайт



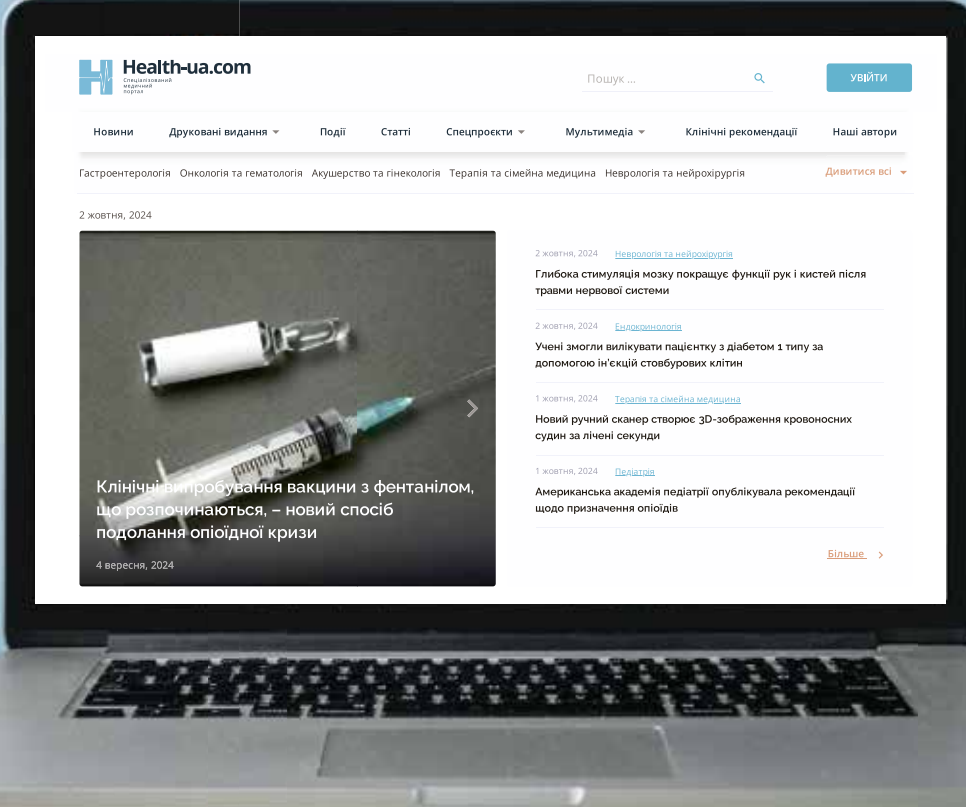
Наша сторінка Facebook




Health-ua.com

Спеціалізований медичний портал

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





На шляху до європейських стандартів: експертна дискусія про вакцинацію в Україні

Питання вакцинації проти пневмококової та менінгококової інфекцій набуває особливої актуальності в умовах сучасних викликів для системи охорони здоров'я України. З одного боку, ці інфекції становлять серйозну загрозу для життя і здоров'я населення, особливо дітей, спричиняючи тяжкі форми захворювань включно з менінгітом і сепсисом. З іншого боку, в Україні спостерігається критично низький рівень охоплення вакцинацією порівняно з європейськими країнами, що створює додаткові ризики для громадського здоров'я. Особливої гостроти це питання набуває в контексті європейської інтеграції України та необхідності приведення національних стандартів імунопрофілактики у відповідність до міжнародних рекомендацій. В межах телемосту «Пневмококова та менінгококова вакцинація. Реальна картина змін останніх років та майбутні успіхи» провідні українські експерти представили комплексний аналіз ситуації та перспектив розвитку імунопрофілактики в Україні.



Анна Михайлівна Гільфанова, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного європейського університету, у своїй доповіді «Перемогти менінгокок: кроки до мети» зосередилась на сучасних підходах до профілактики менінгококової інфекції в Україні.

Вона детально розглянула епідеміологічні особливості захворювання, акцентувавши на зростанні захворюваності після періоду пандемії COVID-19. Особливу увагу було приділено групам підвищеного ризику та стратегіям їхнього захисту через вакцинацію.

Менінгококова інфекція залишається однією з найбільш небезпечних вакцинокерованих інфекцій у світі, характеризується високою летальністю та значним рівнем інвалідизації. Особлива небезпека цього захворювання полягає у блискавичному розвитку патологічного процесу та обмеженому терапевтичному вікні для ефективного лікування. В сучасних умовах спостерігається поступове зростання захворюваності після періоду зниження під час пандемії COVID-19, коли протиепідемічні заходи включно з використанням масок і посиленою гігієною рук суттєво вплинули на поширення всіх повітряно-крапельних інфекцій.

До пандемії COVID-19 в Україні щорічно реєструвалося близько 300 випадків менінгококової інфекції. За даними Центру громадського здоров'я України, протягом останніх восьми місяців зареєстровано 134 випадки, причому 49 із них зафіксовано в Закарпатській області. Показник захворюваності в цьому регіоні становить 18,8 на 100 тисяч населення, що значно перевищує середній показник по Україні (0,38 на 100 тисяч населення). Така ситуація обумовлена кількома факторами: по-перше, соціально-демографічними особливостями регіону включно з наявністю важкодоступних для медичної допомоги громад; по-друге, високо-ефективною системою діагностики і маршрутизації пацієнтів, що забезпечує своєчасне виявлення випадків та отримання позитивних гемокультур до початку антибіотикотерапії.

Першим кроком у патогенезі менінгококової інфекції є формування колонізації. Завдяки факторам місцевого імунітету носоглотки у більшості носіїв не розвивається захворювання. Проте якщо менінгокок долає природний бар'єр, який може пошкоджуватися при респіраторних інфекціях, курінні, забрудненні повітря, то ключову роль відіграє система комплементу завдяки формуванню мембрано-атакувальних комплексів. Найважливішим ланкою в організмі, де відбувається фагоцитоз менінгококів, є селезінка, яка завдяки анатомічній структурі ефективно очищає кров від капсульних бактерій.

Ефективність фагоцитозу значно підвищується за наявності специфічних антитіл, які виконують роль опсонинів і можуть бути отримані трьома шляхами: трансплацентарно від імунної матері до дитини (захист протягом перших шести місяців життя), після перенесеної інфекції або внаслідок вакцинації. Продукція специфічних антитіл можлива лише завдяки нормальної роботі клітин адаптивного імунітету – Т- та В-лімфоцитів.

Особливу небезпеку менінгококова інфекція становить через неспецифічність початкових симптомів, які проявляються в перші вісім годин захворювання у вигляді загального нездужання, підвищення температури тіла та зниження апетиту. Характерні ознаки, такі як ригідність потиличних м'язів та специфічна

висипка, з'являються значно пізніше – наприкінці першої доби захворювання. Це створює суттєві діагностичні труднощі та призводить до високої летальності, яка зростає з віком: від 9% у дітей першого року життя до 15% і більше у підлітків та дорослих. Важливо зазначити, що приблизно у 20% пацієнтів, які вижили, розвиваються незворотні ускладнення включно з ампутаціями кінцівок, паралічами, порушеннями зору і слуху.

Епідеміологічний аналіз демонструє, що в Україні циркулюють різні серогрупи менінгокока. За даними 2021-2022 рр., незважаючи на вагомий частку випадків, викликаних серогрупою В, серогрупи А, С та W135 становлять значну загрозу. Особливу увагу привертає серогрупа W, яка може мати атипичний клінічний перебіг включно з проявами гострої кишкової інфекції з блюванням, нудотою та діареєю, що супроводжується некрозом стінки кишечника. Такий нетиповий дебют захворювання суттєво ускладнює своєчасну діагностику та нерідко призводить до фатальних наслідків.

Сучасна стратегія профілактики менінгококової інфекції базується на застосуванні обох типів вакцин проти серогрупи В та кон'югованої чотиривалентної вакцини проти серогруп А, С, W та Y. Варто підкреслити, що захист є специфічним до конкретної серогрупи, тому обидві вакцини є однаково важливими для забезпечення повноцінного захисту. Кон'югована чотиривалентна вакцина ефективна і для керування спалахами, і для індивідуального захисту, забезпечуючи тривалий імунітет завдяки формуванню В-клітин пам'яті та запобігаючи носійству.

Технологія кон'югації полісахаридних антигенів із білком-носієм дала змогу значно підвищити імуногенність вакцин і зробити можливим їхнє застосування навіть у недоношених дітей. Водночас схема вакцинації враховує паспортний, а не біологічний вік дитини, з єдиним застереженням щодо необхідності моніторингу протягом 48 годин після вакцинації дітей із масою тіла при народженні менше 1,5 кг.

Важливо якомога раніше вакцинувати дітей, адже найбільша захворюваність (9,6 на 100 тисяч) реєструється у немовлят, які, окрім віку, не мають додаткових факторів ризику.

Особливої уваги потребують **групи підвищеного ризику:**

- пацієнти із вродженими або набутими дефектами системи комплементу включно із хворими на пароксизмальну нічну гемоглобінурію, які мають до 10 000 разів вищий ризик розвитку тяжких менінгококових інфекцій;
- особи з анатомічною або функціональною аспленією включно із пацієнтами із хворобою Гоше, Німана – Піка та іншими лізосомними хворобами накопичення;
- пацієнти з первинними імунодефіцитами та ВІЛ-інфіковані, особливо діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів.

Для цих груп ризику рекомендована міжнародними настановами особлива схема вакцинації із введенням перших двох доз, починаючи із шеститижневого віку, та обов'язковою бустерною дозою на другому році життя. При збереженні факторів ризику необхідна регулярна ревакцинація: кожні п'ять років для осіб старших семи років та кожні три роки для молодших дітей.

Професійні групи ризику:

- військовослужбовці, особливо новобранці, через проживання в умовах підвищеного скупчення;
- працівники бактеріологічних лабораторій;
- медичні працівники, особливо анестезіологи;
- вихователі дитячих садків.

Для цих груп експерти рекомендують введення однієї дози кваліфікованої вакцини з подальшою ревакцинацією кожні п'ять років протягом збереження професійних ризиків.

Окремої уваги заслуговує питання вакцинації вагітних та матерів-годувальниць. Хоча рутинна вакцинація цих груп не передбачена, за наявності медичних показань або професійних ризиків вакцинація може проводитися в будь-якому триместрі вагітності та під час лактації, оскільки сучасні вакцини демонструють високий профіль безпеки.

В умовах сучасних міграційних процесів особливої актуальності набуває питання втрати документації про попередню вакцинацію. У такому разі рекомендоване проведення повного курсу вакцинації, оскільки додаткове введення вакцини є безпечним і не призводить до підвищення ризику побічних реакцій.

Важливо зазначити, що різні кваліфіковані вакцини взаємозамінні за неможливості завершення курсу тим самим препаратом. Крім того, вакцини проти менінгококової інфекції можна вводити одночасно з іншими вакцинами Національного календаря щеплень, що підтверджено численними дослідженнями їхньої сумісності та збереження імуногенності.

Особливу увагу слід приділити застосуванню вакцин **Німенрикс®** (фармацевтична компанія «Пфайзер»), яка захищає від чотирьох серогруп менінгокока (А, С, W та Y). Ця вакцина демонструє високу ефективність і при індивідуальному захисті, і при керуванні спалахами захворювання. Завдяки сучасній технології кон'югації, Німенрикс® забезпечує формування тривалого імунітету через активізацію В-клітин пам'яті та сприяє зменшенню носійства менінгокока, що має важливе значення для формування колективного імунітету.

Німенрикс® може одночасно застосовуватися з іншими вакцинами: проти дифтерії/правця/ацелюлярного кашлюка, інактивованого поліовірусу або *Haemophilus influenzae* типу b, 13- та 10-валентною пневмококовою кон'югованою вакциною, проти кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи, проти вірусу папіломи людини, грипу, гепатиту А та В.

Отже, ефективна профілактика менінгококової інфекції потребує комплексного підходу з урахуванням епідеміологічної ситуації, індивідуальних факторів ризику та можливості застосування сучасних вакцин. Широке впровадження вакцинопрофілактики, особливо серед груп підвищеного ризику, сприятиме зниженню захворюваності та смертності від цієї небезпечної інфекції. Водночас особливу увагу слід приділяти ранньому початку вакцинації, враховуючи високий рівень захворюваності серед дітей першого року життя, і необхідності захисту всіх членів родини, які контактують з дітьми раннього віку.



З доповіддю «Вплив вакцинації на здоров'я населення» виступила член правління ГО «Академія сімейної медицини України», докторка медичних наук, професорка Тренінгового центру сімейної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Ірина

Миколаївна Волошина.

В контексті розвитку вакцинопрофілактики в Україні особливу увагу заслуговують нещодавні оновлення клінічних протоколів. У 2024 р. було опубліковано два важливих оновлених клінічних протоколи: з ведення

цукрового діабету другого типу та артеріальної гіпертензії. Вперше в історії внутрішньої медицини України у протоколі стосовно цукрового діабету другого типу з'явилася згадка про необхідність вакцинації. Зокрема, в клінічній настанові зазначено про необхідність щорічної вакцинації пацієнтів та окремо – про важливість пневмококової вакцинації.

Значущою подією стало також нещодавнє рішення Центрів контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) про зниження рекомендованого порогу для пневмококової вакцинації до 50 років. Раніше обов'язкова вакцинація рекомендувалася із 65 років, але дослідження продемонстрували значне зростання ризику інвазивних пневмококових інфекцій вже після 50 років, що обумовило необхідність перегляду рекомендацій.

Статистика охоплення вакцинацією в Україні викликає серйозне занепокоєння. За даними дашборду Центру громадського здоров'я України, загальна кількість вакцинацій від пневмокока в країні з 2001-го по 2024 р. становила лише 155 тисяч, що критично мало з огляду на те, що лише кількість пацієнтів із цукровим діабетом другого типу перевищує мільйон осіб.

Streptococcus pneumoniae, будучи грампозитивним бактерією із 92 відомими серотипами, характеризується високою контагіозністю. Епідеміологічні дослідження демонструють, що носійство пневмокока серед дітей перших п'яти років життя досягає 65%, в умовах дитячих будинків – 97%, а серед дітей, які не відвідують дошкільні заклади, – 30%. Ці показники значно перевищують рівні носійства інших патогенних мікроорганізмів, зокрема менінгокока.

На ринку України наразі присутні дві кон'юговані вакцини: 10-валентна та 13-валентна. Особливої уваги заслуговує 13-валентна вакцина **Превенар® 13** (фармацевтична компанія «Пфайзер»), яка забезпечує захист від 13 серотипів пневмокока включно з додатковими серотипами 19А, 3 та 6А, що відсутні в 10-валентній вакцині. Важливою перевагою вакцини Превенар® 13 є можливість її застосування в осіб старших п'яти років та дорослих, тоді як 10-валентна вакцина має вікове обмеження до п'яти років.

Дослідження ефективності вакцини Превенар® 13, зокрема дослідження CAPiTA, продемонстрували значне зниження ризику госпіталізації та необхідності застосування антибіотиків у пацієнтів із хронічними захворюваннями. Це особливо важливо в контексті боротьби з антибіотикорезистентністю, де вакцинація розглядається як один з найефективніших превентивних заходів.

Під час порівняння з новою 15-валентною вакциною, яка нещодавно зареєстрована в Україні, Превенар® 13 демонструє зрівняну ефективність. Дослідження показали відсутність значущої різниці між 13-валентною та 15-валентною вакцинами в імуногенності до відповідних серотипів.

Отже, результати сучасних досліджень демонструють високу ефективність кон'югованих пневмококових вакцин у зниженні захворюваності на інвазивні форми пневмококової інфекції та зменшенні потреби в антибіотикотерапії, що особливо важливо для груп підвищеного ризику. Наявна в Україні 13-валентна вакцина Превенар® 13 демонструє надійну ефективність та зрівняні результати імуногенності проти однакових серотипів з новою пневмококовою вакциною. Водночас критично низький рівень охоплення пневмококовою вакцинацією в Україні вказує на необхідність застосування цієї вакцини в повному обсязі, на рівні вакцин Національного календаря щеплень.



Марина Євгенівна Маменко, доктор медичних наук, професор, декан педіатричного факультету Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, голова правління Української академії педіатричних спеціальностей, у своїй доповіді звернула увагу на системні проблеми вакцинопрофілактики в Україні, порівнявши ситуацію з європейськими країнами. Вона представила результати унікальних досліджень носійства пневмококів в Україні та наголосила на необхідності впровадження обов'язкової вакцинації проти пневмококової інфекції як невідкладного завдання системи охорони здоров'я.

Завдяки зусиллям Української академії педіатричних спеціальностей та інших професійних громадських організацій значно зріс рівень професійної майстерності фахівців, що надають медичну допомогу дітям. Проте питання вакцинопрофілактики і досі одне із найбільш проблемних у педіатричній практиці в Україні.

Аналіз ситуації, що виникла після початку повномасштабного вторгнення в 2022 р., виявив критичні недоліки у системі вакцинації в Україні. Представники Європейської академії педіатрії (European Academy of Paediatrics) та Європейської асоціації невідкладної допомоги (European Society for Emergency Medicine), проаналізувавши український календар щеплень, визначили суттєві прогалини в рутинному графіку імунізації, зокрема відсутність щеплень проти пневмокока, менінгокока, ротавірусу, вітряної віспи та вірусу папіломи людини.

Особливої актуальності ця проблема набула в контексті масової міграції українських дітей до європейських країн, де медичні установи зіткнулися з необхідністю приведення вакцинального статусу українських пацієнтів у відповідність до місцевих стандартів. Європейські колеги розробили спеціальні рекомендації щодо роботи з українськими пацієнтами, зокрема стосовно проведення вакцинації безпосередньо під час перебування в стаціонарі, якщо стан дитини не стає на заваді.

На 2024 р. 167 країн світу включили вакцинацію проти пневмококової інфекції до своїх національних календарів щеплень. Водночас 132 країни із них обрали кон'юговану вакцину **Превенар® 13** як основний засіб імунопрофілактики. Україна і досі одна з небагатьох країн, де відсутня програма вакцинації від пневмококової інфекції. Держава за підтримки Глобального альянсу за вакцинації та імунізації (GAVI, The Vaccine Alliance) планувала у 2022 р. розпочати національну програму вакцинації від пневмокока новонароджених дітей. Важливим досягненням стало включення вакцинації проти пневмококової інфекції до стандартів медичної допомоги при позалікарняних пневмоніях у дітей. Хоча ці рекомендації мають статус бажаних, вони відображають консенсус провідних педіатричних шкіл країни.

У світі створюються нові формули пневмококових вакцин та вивчаються довгострокові позитивні зміни з моменту їхнього запровадження, уряди різних країн закуповують їх для того, щоб зробити масову вакцинопрофілактику ще більш ефективною. Водночас в Україні досі триває дискусія і на професійному, і на законодавчому рівні щодо необхідності введення вакцини від пневмококової інфекції до Національного календаря щеплень.

Значним досягненням у вітчизняній медичній практиці стало включення рекомендацій щодо вакцинації до стандартів медичної допомоги при позалікарняних пневмоніях у дітей. Державний експертний центр МОЗ України наразі вимагає створення клінічних настанов та протоколів на підставі міжнародних аналогів і гайдлайнів. Як результат, до стандартів включено вакцинацію проти пневмококів, *Haemophilus influenzae* типу b, кашлюку, кору та вітряної віспи як бажаний критерій якісної медичної допомоги дітям. Для пацієнтів із факторами ризику додатково рекомендовано вакцинацію проти сезонного грипу та COVID-19. Хоча ці рекомендації мають статус бажаних через обмежене державне фінансування, вони відображають консенсус провідних педіатричних шкіл країни.

Обґрунтування необхідності вакцинації базується на особливостях патогенезу пневмококової інфекції. Інвазивні пневмококові захворювання, що характеризуються наявністю збудника в крові та ризиком ураження центральної нервової системи, можуть призводити до летального наслідку навіть при адекватній антибактеріальній терапії. Пневмонія посідає проміжне становище, маючи потенціал до інвазивного перебігу, особливо при ураженні плеври та наявності деструктивних змін.

Особливу увагу привертає проблема середнього отиту, який, хоча і не належить до інвазивних форм, є найчастішим проявом пневмококової інфекції в педіатричній практиці, особливо у дітей раннього віку. Згідно з клінічними рекомендаціями, отит у дітей до шести місяців потребує обов'язкового застосування антибіотиків, як і двобічний тяжкий отит або

отит у дітей до двох років. Надмірне призначення антибіотиків при отиті визнано одним із ключових факторів формування антибіотикорезистентності через високу частоту таких призначень.

Рання вакцинація дітей (з 2 міс.), тобто ще до контакту з потенційними збудниками, має найбільш значущий вплив. **Превенар® 13 на 85% забезпечує захист від отитів, викликаних вакцинними пневмококами, а також на 63% знижує загальну кількість всіх середніх отитів. При цьому кількість епізодів отитів, викликаних нетипованою гемофільною паличкою (NTHi), знижується на 66% та *M. catarrhalis* – на 71%*.**

Україна як одна з останніх країн, що не впровадила загальну пневмококову вакцинацію, має можливість використовувати досвід інших держав та додаткові аргументи для переконання громадськості. Наявні вітчизняні дослідження

підтверджують необхідність профілактичних заходів і надають наукове підґрунтя для впровадження програм вакцинації.

Отже, питання вакцинації проти пневмококової та менінгококової інфекції в Україні потребує невідкладного вирішення на системному рівні. Експертні дані свідчать про критично низький рівень охоплення вакцинацією в Україні порівняно не лише з європейськими країнами, але й з країнами, що розвиваються. Особливе занепокоєння викликає відсутність цих щеплень у Національному календарі обов'язкових вакцинацій, незважаючи на їхню доведену ефективність та рекомендації ВООЗ.

Підготувала **Олена Речмедіна**

Стаття друкється за підтримки компанії Pfizer.



Захистимо дітей від респіраторних інфекцій разом



Превенар® 13
Пневмококова полісахаридна кон'югована вакцина (13-валентна, адсорбована)

Німенрикс®
Менінгококова вакцина серогруп А, С, W та Y, кон'югована

Превенар® 13, вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (тринадцятивалентна адсорбована), пневмококової полісахаридної серотипів 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19 F 1 23F, опіосахарид серотипу 18C, кон'югована з білком-носієм CRM197 та адсорбована на алюмінію фосфаті; суспензія для ін'єкцій, по 1 дозі (0,5 мл) у попередньо наповненому шприці об'ємом 1 мл з шток-поршнем, з обмежувачем руху поршня і захисним ковчачком. По 1 попередньо наповненому шприці та одній відокремленій голці в індивідуальному чохлі в закритому пластиковому контейнері у картонній коробці. Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування: активна імунізація для попередження інвазивних захворювань, пневмонії та гострого середнього отиту, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, у дітей віком від 6 тижнів. Активна імунізація для попередження інвазивних захворювань та пневмонії, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, у дорослих та осіб літнього віку. Застосування вакцини має базуватися на офіційних рекомендаціях із урахуванням ризику інвазивних захворювань та пневмонії у різних вікових групах та сукупних основних захворювань, а також варіабельності епідеміології серотипів у різних географічних зонах. Спосіб застосування та дози: внутрішньом'язово. Препарат бажано вводити у такі ділянки: передньоплечовий поверхня стегна (підальний широкій м'яз стегна) у немовлят або дельтоїдний м'яз плеча у дітей та дорослих. Схеми імунізації вакциною Превенар® 13 має базуватися на офіційних рекомендаціях. Немовлятам, які отримали першу дозу вакцини Превенар® 13, рекомендовано закінчити курс вакцинації препаратом Превенар® 13. Немовлятам віком від 6 тижнів до 6 місяців, в тому числі, недоношени немовлята (гестаційний вік <37 тижнів), рекомендований курс імунізації складається з чотирьох доз по 0,5 мл. Первинна вакцинація у немовлят складається з трьох доз. Першу дозу звичайно вводять у віці 2 місяці. Інтервал між дозами становить не менше 1 місяця. Першу дозу можна вводити у віці не менше 6 тижнів. Четверту дозу (ревакцинація) рекомендується вводити у віці 11-15 місяців. Немовлятам віком 7-11 місяців, які не пройшли вакцинацію: дві дози по 0,5 мл з інтервалом між введеннями не менше 2 місяці. Діти віком 2-17 років, які не пройшли вакцинацію: одна доза 0,5 мл. Дорослі віком ≥18 років та особи літнього віку: одна разова доза (більш детально – див інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин або до дифтерійного анатоксину. Застосування препарату Превенар® 13, як і інших вакцин, особам з гострими, тяжкими фебрильними захворюваннями необхідно відкласти. Однак наявність інфекції легкого ступеня, такої як застуда, не потребує відкладання вакцинації. При проведенні вакцинації на території України слід керуватися діючими наказами МОЗ України щодо інформації з протипоказань та взаємодії з іншими лікарськими засобами. Побічні реакції: знижений апетит, блювотина, діарея, висип, підвищена збудливість, почервоніння у місці введення, затвердіння шкіри або біль/боліючість, сонливість, порушення сну, головні болі, підвищення температури тіла, обмеження рухливості у місці введення (через виникнення болю), артралгія, м'язля, підвищена збудливість, еритема у будь-якому місці введення вакцини (більш детально – див інструкцію). Особливості застосування: не слід застосовувати внутрішньосудинно; не слід вводити внутрішньом'язово пацієнтам з тромбоцитопенією або будь-якими порушеннями коагуляції, яким можуть бути протипоказані внутрішньом'язові ін'єкції, але можна вводити підшкірно, якщо потенційна користь явно переважає ризик від застосування вакцини; у пацієнтів з порушеною імунологічною реактивністю імуносупресивної терапії, генетичного дефекту, генетичного або інших причин утворення антитіл у відповідь на активну імунізацію може бути зменшений. Для дітей з судинними порушеннями або з фебрильними судомани в анамнезі, а також для всіх дітей, які отримували Превенар® 13 одночасно з вакциною, до складу якої входить цільноклітинний колюційний компонент, слід провести жарознижувальну терапію згідно з місцевими рекомендаціями щодо лікування. Взаємодія з іншими лікарськими засобами; у немовлят та дітей віком від 6 тижнів до 5 років вакцину можна застосовувати одночасно з будь-якими вакцинами, як моно-, так і комбінованими, що містять антигени: дифтерії, правця, кашлюка (цільноклітинний або ацельюлярний компонент), *Haemophilus influenzae* типу b, поліомієліту інактивованого, гепатиту B, менінгококової серогрупи C, кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи та ротавірусу. Превенар® 13 можна також одночасно застосовувати з вакциною для профілактики менінгококової інфекції серогруп А, С, W-135 та Y полісахаридно, кон'юговано з правдивим анатоксинам, дітям віком від 12 до 23 місяців, які були первинно ефективно вакциновані препаратом Превенар® 13 (згідно з місцевими рекомендаціями щодо лікування). Діти віком від 6 до 17 років та дорослі віком від 18 до 49 років - На сьогодні немає даних щодо сумісного застосування з іншими вакцинами. Дорослі віком від 50 років - можна застосовувати одночасно з сезонною тривалентною інактивованою протигрипозною вакциною. Різні ін'єкційні вакцини слід завжди вводити в різні ділянки тіла. Більш детально – див. повну інструкцію. Умови відпуску. За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA15864/01/01, затверджене Наказом МОЗ України № 247 від 09.03.2017 р., зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України № 1135 від 21.06.2023 р.

Німенрикс®, вакцина менінгококова кон'югована; менінгококової полісахаридної серогруп А, С, W-135, Y, кон'югована з білком-носієм правдивого анатоксину; порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 1 флакону з порошком (1 доза) в комплекті з розчинником (0,5 мл) у попередньо наповненому шприці та двома голками у блистері та двома голками у картонній коробці; по 1 флакону з порошком (1 доза) в комплекті з розчинником (0,5 мл) у попередньо наповненому шприці без голки у блистері по 10 блистерів у картонній коробці. Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування: активна імунізація осіб віком від 6 тижнів проти інвазивних менінгококових захворювань, спричинених *Neisseria meningitidis* серогруп А, С, W-135 та Y. Спосіб застосування та дози: внутрішньом'язово. Немовлятам віком від 6 тижнів до 6 місяців слід вводити дві дози по 0,5 мл з інтервалом у 2 місяці. Після завершення курсу первинної імунізації немовлятам віком від 6 тижнів до 12 місяців, бустерну дозу слід вводити у віці 12 місяців з дотриманням інтервалу у 2 місяці після останньої вакцинації препаратом. Дітям віком від 6 місяців та дорослим слід вводити одну дозу 0,5 мл. Дітям особам може бути доцільним введення додаткової початкової дози препарату. Особам віком від 12 місяців, які вже пройшли первинну вакцинацію кон'югованою або простою полісахаридною менінгококовою вакциною, препарат Німенрикс® можна вводити у якості бустерної дози. При проведенні імунізації на території України слід керуватися чинними наказами МОЗ України щодо профілактичних щеплень (більш детально – див інструкцію). Протипоказання: гіперчутливість до діючих речовин або будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу вакцини. Побічні ефекти: знижений апетит, дратівливість, сонливість, головні болі, блювотина, діарея, підвищення температури, втомлюваність, набряки/більш/почервоніння у місці введення (більш детально – див інструкцію). Особливості застосування: не можна вводити внутрішньосудинно, внутрішньом'язово чи підшкірно. Застосування вакцини повинно бути відкладено у осіб, що страждають від гострих захворювань, що супроводжуються підвищеною температурою. Однак, наявність легких незначних проявів інфекційних захворювань, таких як застуда, не є підставою для відкладення вакцинації. Німенрикс® слід застосовувати у період вагітності лише за наявності чіткої потреби та якщо очікувана користь перевищує потенційні ризики для плоду. Невідомо, чи екскретується вакцина. Німенрикс® у грудне молоко людини. Німенрикс® слід застосовувати у жінок, які годують груддю, лише якщо очікувана користь перевищує потенційні ризики (більш детально – див інструкцію). Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Немовлятам препарат можна застосовувати одночасно з комбінованими вакцинами DTap-HBV/IPV/Hib 1 і 10-валентною пневмококовою кон'югованою вакциною. Дітям від одного року та дорослим можна застосовувати сукупно з вакцинами для профілактики гепатиту А (HAV) та гепатиту В (HBV), вакциною для профілактики кору, паротиту та краснухи (MMRV), вакциною для профілактики кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи (MMRV), 10-валентною пневмококовою кон'югованою вакциною чи неад'ювантної вакциною для сезонної профілактики грипу. За можливості вакцину Німенрикс® та вакцину, що містить правцевий анатоксин (TT), наприклад, вакцину DTap-HBV/IPV/Hib, слід вводити сукупно, або провести вакцинацію препаратом Німенрикс® мінімум за місяць до застосування вакцини, що містить TT. Якщо вакцину Німенрикс® необхідно застосовувати одночасно з іншими вакцинами для ін'єкцій, вакцини слід завжди вводити в різні місця для ін'єкцій. У пацієнтів, які отримують імуносупресивне лікування, може не виникнути належна імунна відповідь (більш детально – див інструкцію). Фармакологічні властивості: антикапсульні менінгококові антигени захищають від менінгококових захворювань за рахунок компонент-опосередкованої бактеріцидної активності; препарат викликає вироблення бактеріцидних антитіл проти капсульних полісахаридів *Neisseria meningitidis* груп А, С, W-135 та Y. Умови відпуску. За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення № UA15901/01/01, затверджене Наказом МОЗ України № 1501 від 15.08.2018 р., зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України № 795 від 28.04.2023 р.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі." в Україні: 03038, м. Київ, вул. М. Грінченка, 4в, БЦ Горизонт парк. Тел. (044) 391-60-50. З питань медичної інформації звертайтеся на електронну адресу MedInfo.Ukraine@pfizer.com

PP-NIM-UKR-0044

* Превенар® 13 показаний для профілактики лише вакцинних серотипів пневмокока.

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Ендометріоз у підлітків як медико-соціальна проблема: комплексний підхід до діагностики та лікування

Проблема ендометріозу залишається однією з найактуальніших у сучасній гінекології та педіатрії, особливо враховуючи її поширеність серед жіночого населення. На сьогоднішній день відомо, що кожна десята жінка у світі страждає на ендометріоз, що дає підстави розглядати це захворювання як своєрідну епідемію XXI століття, яка супроводжує жінок від менархе до менопаузи. В межах науково-практичної конференції за міжнародної участі «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодні та перспективи» лікар акушер-гінеколог, мамолог, доктор медичних наук, професор Ольга Петрівна Тянько презентувала доповідь «Патогенетичні передумови розвитку ендометріозу в підлітковому віці».

Особливої уваги заслуговує проблема ендометріозу у підлітковому віці, що становить значні діагностичні труднощі через відсутність специфічних симптомів захворювання та біомаркерів. Наявні діагностичні маркери часто виявляються недостатньо інформативними, що ускладнює своєчасне виявлення патології. Сучасні дослідження показують, що традиційні біомаркери, які використовувались раніше, втрачають свою діагностичну цінність, що потребує розробки нових підходів до лабораторної діагностики захворювання. Ключовим симптомом, який може свідчити про наявність ендометріозу у підлітків, є дисменорея, яка часто сприймається як звичайне явище. За даними досліджень, дисменорея трапляється у структурі гінекологічної захворюваності дівчат-підлітків із частотою до 75%.

У клінічній практиці принципово важливим є розуміння відмінностей між первинною та вторинною дисменореєю, що мають різні патогенетичні механізми та клінічні прояви (таблиця). При первинній дисменорейі не встановлюється будь-яке джерело тазової патології, вона починається у перші 24 місяці після початку менархе і має чіткий часовий проміжок тривалістю до 72 годин. Характерною особливістю є іррадіація болю у спину та стегна, можливе супроводження загальними симптомами, як-от нудота та запаморочення. Патогенез первинної дисменорейі тісно пов'язаний із порушенням синтезу простагландинів та інших медіаторів запалення, що призводить до підвищення скоротливої активності міометрію та розвитку больового синдрому.

Натомість вторинна дисменорея завжди пов'язана з наявністю патологічного вогнища в малому тазі, починається більше ніж через два роки після менархе, часто має ациклічний характер та супроводжується нерегулярним менструальним циклом. Вона може поєднуватися із такими станами, як метрорагія та міжменструальні кровотечі. Важливо зазначити, що вторинна дисменорея може бути проявом різних гінекологічних захворювань включно із аденоміозом, міомою матки, запальними захворюваннями органів малого таза, але найчастіше вона асоційована саме з ендометріозом.

Таблиця. Відмінності між первинною та вторинною дисменореєю

Первинна	Вторинна
<ul style="list-style-type: none"> Характеризується відсутністю будь-якої тазової патології як причини болю Початок симптомів спостерігається в перші 24 місяці після менархе Має передбачуваний часовий проміжок Тривалість болю становить від 8 до 72 годин Характерна іррадіація болю в спину та стегна Супроводжується системними симптомами: <ul style="list-style-type: none"> – нудота – діарея – запаморочення 	<ul style="list-style-type: none"> В основі лежить патологічне вогнище в малому тазі Початок симптомів спостерігається більше ніж через 2 роки після початку менархе Може мати ациклічний характер Характеризується нерегулярним менструальним циклом Може супроводжуватись: <ul style="list-style-type: none"> – метрорагією – міжменструальною кровотечею

В контексті діагностики підліткового ендометріозу особливу увагу слід приділяти комплексній оцінці факторів ризику та клінічних проявів. До основних факторів ризику зараховують раннє менархе, порушення менструального циклу, аномальну масу тіла та абдомінальне ожиріння. Гормональний дисбаланс, зокрема прояви гіперестрогенії, також відіграють важливу роль у патогенезі захворювання. В сучасних умовах особливого значення набувають психологічні аспекти, такі як стрес,

тривога і депресія, які можуть не лише провокувати розвиток захворювання, а й погіршувати його перебіг.

Результати проведеного дослідження 167 підлітків із первинною та вторинною дисменореєю, з використанням бальної шкали оцінки підліткової дисменорейі, запропонованої французькими колегами у 2018 р., дають змогу виявити високу частоту патологічних станів антенатального і раннього неонатального періоду (I. Sultan, 2018). Серед них особливе значення мають низька маса при народженні, малий для гестаційного віку плід, неонатальні маткові кровотечі та раннє менархе. Під час оцінювання симптомів враховувались такі показники, як інтенсивність тазового болю, біль у попереку, головний біль, нудота, блювання, діарея, здуття кишечника, астения, дратівливість, запаморочення, міалгія, неприязливість та пропуски навчання.

Революційними можна вважати результати дослідження 2022 р. International Institute of Human Health (США), які встановили чіткий зв'язок між раннім статевим дозріванням та підвищеним ризиком розвитку цілої низки патологічних станів (S. El-Hadad, 2022), зокрема раку молочних залоз, ендометрія, гіперінсулінемії та підвищеного артеріального тиску. Крім того, дослідження виявило серйозні психологічні наслідки раннього статевого дозрівання включно із зниженням самооцінки, розладами харчової поведінки та підвищеним ризиком суїцидальних думок. Особливо важливим є висновок авторів, що раннє статеве дозрівання не лише «викрадає» у дітей дитинство, але й створює передумови для розвитку ендометріозу.

Надзвичайно важливими є результати дослідження 2017 р. під керівництвом R. Romero щодо ролі неонатальних маткових кровотеч у розвитку ендометріозу (P. Ruttemans, 2017). Хоча неонатальна маткова кровотеча, що виникає приблизно у 5% новонароджених, традиційно вважається фізіологічним явищем, зумовленим впливом материнських естрогенів, автори навели переконливі докази, що вона є маркером дистресу плода в пізні терміни вагітності. Механізм впливу на розвиток ендометріозу полягає в тому, що через ретроградний потік під час неонатальної маткової кровотечі відбувається міграція стовбурових прогеніторних клітин ендометрія до тазової очеревини, де вони залишаються в стані спокою до активації під час менархе.

Особливої уваги заслуговують результати масштабного міжнародного дослідження 2020 р., проведеного в трьох європейських країнах (Швейцарія, Німеччина, Австрія) за участю 563 жінок із хірургічно та гістологічно підтвердженим ендометріозом (S. El-Hadad, 2020). Результати цього дослідження не лише підтвердили значиму асоціацію між обтяженням сімейним анамнезом, раннім менархе та дисменореєю із розвитком ендометріозу в підлітковому віці, але й дали змогу охарактеризувати ендометріоз як типовий приклад полігенного мультифакторіального захворювання. Це має важливе значення для розуміння патогенезу захворювання та розробки індивідуалізованих підходів до лікування.

Феноменальні результати були отримані завдяки дослідженню 2022 р. щодо трансгенераційного впливу діетилстильбестролу на розвиток ендометріозу (L. Gaspsri, 2022). Цей препарат, який широко використовувався для профілактики репродуктивних втрат із 1940-го по 1970 р. приблизно шістьма мільйонами жінок, виявився причиною серйозних репродуктивних порушень у кількох поколіннях. У жінок першого покоління спостерігалася світлоклітинна аденокарцинома, а у чоловіків – серйозні репродуктивні порушення. Сучасні дослідження вперше



О.П. Тянько

визначили можливість трансгенераційного ефекту щодо розвитку ендометріозу, що вказує на підвищений ризик захворювання у дочок та онук жінок, які приймали цей препарат. Ці дані мають важливе значення для розуміння епігенетичних механізмів розвитку ендометріозу та можливих шляхів його профілактики.

При проведенні лапароскопії у підлітків зазвичай діагностують ранню стадію захворювання, проте це не означає легкого перебігу (A. Zubrzycka, 2019). Навпаки, прозорі та червоні ураження, характерні для ендометріозу у підлітків, є більш активними та пов'язані з посиленим виробленням простагландинів, що призводить до більш вираженого болю та запалення порівняно з ураженнями у дорослих жінок. Це пояснює часту невідповідність між візуальною картиною при лапароскопії та вираженістю клінічних проявів у підлітків.

Сучасний підхід до лікування підліткового ендометріозу базується на трьох основних принципах: усунення больового синдрому, зменшення прогресування захворювання та збереження фертильності. Вибір методу лікування має бути індивідуалізованим та враховувати вік пацієнтки, особливості клінічного перебігу захворювання та наявність супутньої патології. Гормональні контрацептиви (оральні, вагінальні, трансдермальні) залишаються препаратами першої лінії, демонструючи високу ефективність у купіруванні тазового болю та дисменорейі. Однак при їхньому призначенні необхідно враховувати не лише вік пацієнтки та її конституціональний тип, але й склад контрацептива, оскільки різні прогестини можуть мати різний профіль побічних ефектів.

Прогестагени також успішно використовуються в лікуванні підліткового ендометріозу завдяки їхньому антипроліферативному та антиестрогенному ефекту. Однак при їхньому застосуванні необхідний ретельний моніторинг стану кісткової тканини, оскільки естрогена депривація може негативно впливати на процеси кісткового моделювання у підлітків. У разі виявлення ознак естрогенної депривації рекомендований перехід із прогестагенів на комбіновані гормональні контрацептиви.

Як препарати другої лінії використовуються агоністи та антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону та інгібітори ароматази. Їхнє призначення має бути ретельно зваженим з урахуванням потенційних ризиків та переваг. Особливо важливим є моніторинг мінеральної щільності кісткової тканини при тривалому застосуванні цих препаратів.

Отже, сучасні дослідження показують, що дисменорея має значний вплив на якість життя підлітків, спричиняючи обмеження повсякденної активності, зниження академічної успішності, погіршення якості сну, а також негативно впливає на психоемоційний стан, викликаючи тривожність та депресію. Це підкреслює необхідність комплексного підходу до лікування, який має включати не лише медикаментозну терапію, але й психологічну підтримку та соціальну адаптацію.

Підготувала Анна Сочнева

Погляд на допоміжні компоненти в дитячих лікарських засобах

До складу медичного препарату, окрім діючого компонента, входять допоміжні речовини. З фармацевтичного погляду, допоміжна речовина – це інертна речовина, що додається до лікарського засобу для зміни його розчинності або кінетики всмоктування, покращення стабільності, впливу на смак або створення характерного зовнішнього вигляду. Однак це лише узагальнене визначення, бо в наукових виданнях описані десятки клінічних випадків побічних ефектів, алергічних реакцій, зокрема реакції відстроченої (сповільненої) гіперчутливості, що спонукає переглянути підходи до аналізу складу медичних препаратів [1]. Особливо гостро це питання постає в педіатричній практиці, оскільки незрілість органів і систем, схильність до контактних захворювань та алергічних реакцій, імунореактивність потребують суворого дотримання не лише рекомендованих доз препаратів, але і складу медикаментів під час лікування дітей.

Кількість і різноманітність зареєстрованих випадків реакцій відстроченої гіперчутливості, викликаних допоміжними речовинами, свідчить про важливість переліку всіх допоміжних речовин, що містяться у складі препарату. Точне маркування препаратів і стандартизація нomenклатури допоміжних речовин можуть полегшити діагностику алергічних реакцій і впровадження безпечних стратегій запобігання майбутнім ускладненням, особливо у сенситивізованих педіатричних пацієнтів.

Місце барвників в педіатричних препаратах

У фармацевтичній галузі барвники є органолептичними допоміжними речовинами, які часто додають до медичних препаратів, але їхнє використання суворо регламентоване. В Європі використання барвників у лікарських засобах регулюється спеціальною Директивою 2009/35/ЄС Європейської Ради та парламенту, а в США – Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів та ліків (FDA), які визначають, що будь-який барвник підлягає схваленню перед його використанням [2].

Існує декілька причин додавання барвників до лікарського засобу:

- покращення впізнаваності бренду та захисту ідентичності продукту від конкуренції;
- допомога кінцевим споживачам у розпізнаванні та диференціюванні ліків включно з обсягом дози, особливо під час прийому кількох препаратів;
- сприйняття споживачів, що впливає на ефективність ліків через ефект плацебо та різні емоційні реакції (наприклад, червоні таблетки зазвичай вважаються стимулюючими, тоді як сині асоціюються із заспокійливою дією).

Кольорові добавки також можна використовувати для цілей рецептури, наприклад, щоб забезпечити непрозорість для світлочутливих активних інгредієнтів або щоб відповідати візуальному вигляду, певному смаку рецептури [2]. Більшість досліджень, які оцінюють вплив барвників на споживачів, були проведені на дорослих, однак діти більш чутливі до сенсорних характеристик, таких як смак, розмір або колір [3].

Важливість і необхідність вивчення складу педіатричних препаратів визначені в документі Європейського агентства з оцінювання лікарських засобів (EMA) Reflection Paper і затверджені в останній настанові EMA Paediatric 2023 щодо

фармацевтичної розробки препаратів для педіатричного використання. Зовнішній вигляд лікарського засобу включно з кольором впливає на прийнятність з боку пацієнта, особливо в педіатричній практиці. Використання барвника має бути обґрунтоване стосовно його безпеки та потенційних переваг, наприклад, уникнення помилок дозування та покращення органолептичної прийнятності [4]. Однак наукове клінічне дослідження за участю 590 дітей показало, що близько 70% дітей оцінили колір ліків як найменш важливий естетичний атрибут, тобто колір є нерелевантною ознакою, яка впливає на прийнятність медичного препарату [5].

Згідно з висновками багатьох досліджень, колір може впливати на очікування людей щодо продукту, його ефективності та властивостей ліків. Однак для дітей значення кольору медикаментів виявилось значно менш важливим, ніж для дорослих. Діти можуть асоціювати колір із відомим смаком, їжею чи напоєм, або з кольором уже використаних ліків, або просто з кольором того, що їм подобається чи не подобається [6]. Однак залишається невирішеним питання, якою мірою колір ліків може позитивно чи негативно вплинути на сприйняття дитиною лікарського засобу. Багато штучних барвників пов'язано з підвищеним ризиком алергічних реакцій, гіперактивності та розвитком інших побічних ефектів. Деякі з найбільш поширених та небезпечних барвників [7]:

- тартразин (E102): може спричинити гіперактивність та алергічні реакції у дітей;
- понсо 4R (E124): асоційований з алергічними реакціями та потенційною токсичністю при високих дозах.

Європейське агентство із безпеки харчових продуктів (EFSA) рекомендує уникати використання барвників, які можуть бути пов'язані з ризиком для здоров'я, у дитячих продуктах включно з лікарськими препаратами (EFSA, 2010). Згідно з настановами, використання барвників слід обговорити та обґрунтувати з погляду алергенного потенціалу, мінімальних токсикологічних наслідків у цільовій віковій групі (цільових групах), потенціалу підвищення прийнятності для пацієнтів та ролі в уникненні випадкових помилок дозування. [6]. Існують також обмеження щодо застосування барвників, оскільки деякі з них пов'язані з гіперчутливістю, алергічними реакціями та потенційною взаємодією з ліками. Отже, кількість барвників, прийнятних для використання в лікарських засобах, обмежена. Крім того,

колір, прийнятий в одній країні, може бути не затверджений в іншій, що обмежує кількість кольорів, прийнятних для глобального використання. Для уникнення регуляторних проблем виробники рецептур вважають за краще не додавати барвник або зберігати колір, який використовується безпосередньо при виробництві препарату, якщо це не є суворо необхідним, наприклад, для розрізнення між дозою для дорослих і дітей або двома різними концентраціями, якщо неможливо застосувати альтернативні стратегії [8].

Ароматизатори та підсолоджувачі в дитячих ліках

Ароматизатори додаються для покращення смаку та запаху препаратів, особливо гірких або неприємних на смак. Смак є вирішальним фактором, який визначає якість пероральної лікарської форми та дотримання пацієнтом режиму лікування. Це підвищує прихильність терапії у дітей, але також викликає занепокоєння щодо їхньої безпеки. Загалом ароматизатори поділяються на дві великі категорії:

- натуральні ароматизатори: найчастіше безпечні, але можуть спричинити алергічні реакції чи прояви індивідуальної непереносимості;
- штучні ароматизатори: іноді містять компоненти, пов'язані з токсичністю, подразливою дією на слизові оболонки та шкіру, здатні викликати алергічні реакції у дітей зі спадковою схильністю [9].

Потенційні ризики, що пов'язані із застосуванням ароматизаторів в педіатричних лікарських засобах:

- алергічні реакції: деякі ароматизатори містять речовини, які можуть викликати гіперчутливість, особливо у дітей зі схильністю до алергії. Наприклад, бензальдегід, що використовується для надання смаку мигдалю, асоціюється зі шкірними та респіраторними симптомами у пацієнтів, які мають схильність до алергічних реакцій [10];
- порушення мікробіому: ароматизатори, особливо синтетичні, можуть впливати на мікробіом шлунково-кишкового тракту, порушуючи його баланс. У дітей це може призвести до проблем із процесами травлення та імунітетом [11];
- токсичність метаболітів: деякі ароматизатори утворюють токсичні сполуки при метаболізмі. Наприклад, діацетил, який використовується для імітації вершкового смаку, може бути пов'язаний із токсичністю, аси тривалому застосуванні [12];

- ендокринні порушення: фталати та інші синтетичні ароматизатори можуть впливати на функціонування ендокринної системи, що особливо небезпечно для дітей, які мають активне формування гормональної регуляції [13].

Основні напрямки мінімізації застосування ароматизаторів у лікарських засобах для педіатричної практики включають такі заходи:

- використання натуральних ароматизаторів із мінімально можливою кількістю добавок;
- проведення попередніх клінічних випробувань щодо відсутності алергічної та токсичної реакції у дітей на певний компонент;
- здійснення суворого контролю за вмістом потенційно небезпечних сполук в дитячих лікарських засобах.

Ще одним критичним аспектом безпеки допоміжних речовин у дитячих лікарських засобах є питання підсолоджувачів. Підсолоджувачі відіграють важливу роль у маскуванні гіркого смаку активних фармацевтичних інгредієнтів та покращенні комплаєнсу педіатричних пацієнтів. Однак їхнє використання потребує особливої уваги через потенційні ризики для дитячого організму. Природні підсолоджувачі, такі як сахароза, глюкоза та фруктоза, хоча й вважаються безпечними, можуть впливати на глікемічний індекс та створювати додаткове калорійне навантаження. Це особливо важливо враховувати при лікуванні дітей з діабетом або ожирінням.

Штучні підсолоджувачі, такі як аспартам та ацесульфам калію, викликають особливе занепокоєння. Сучасні дані показують, що тривале споживання деяких штучних підсолоджувачів може призводити до порушень мікробіому кишечника, метаболічних розладів та потенційно впливу на нейрокогнітивний розвиток дітей. EFSA регулярно переглядає допустимі добові дози цих речовин, особливо для педіатричної популяції.

Хоча ароматизатори та підсолоджувачі мають важливе значення у створенні органолептичної привабливості дитячих препаратів та забезпеченні комплаєнсу, їхнє використання має бути науково обґрунтованим і суворо контролюватися. При розробці педіатричних препаратів необхідно ретельно оцінювати співвідношення користь/ризик для кожного допоміжного компонента та надавати перевагу натуральним альтернативам, щоб мінімізувати можливі побічні реакції та забезпечити максимальну безпеку для дитячого організму.

Роль консервантів у дитячих ліках

Консерванти запобігають розвитку мікроорганізмів у рідких та багатокомпонентних препаратах і попереджують його, продовжуючи термін їхньої придатності. Це особливо важливо для лікарських форм, які зберігаються тривалий час або використовуються багаторазово, таких як сиропи, краплі та суспензії. Однак вибір консерванта має враховувати вік пацієнта та можливі побічні

ефекти. **Консерванти, що найчастіше використовуються у фармакологічній галузі:**

- бензоат натрію безпечний у низьких концентраціях;
- парабени мають антимікробну активність, але їхній вплив на ендокринну систему викликає занепокоєння, особливо коли він довгостроковий;
- сорбінова кислота відносно безпечна, але може викликати подразнення слизових оболонок у дітей.

Дослідження показують, що використання консервантів у мінімально допустимих концентраціях знижує ризик побічних ефектів, зберігаючи їхні антимікробні властивості [14].

Регулюючи нормативи, які контролюють використання потенційно небезпечних компонентів у складі фармацевтичних препаратів, розробляються кожною країною. **Важливі документи для контролю безпеки добавок у дитячих препаратах:**

- фармакопеї (Європейська, Британська, США), які встановлюють допустимі концентрації;
- посібники ВООЗ щодо розробки ліків для дітей;
- регламенти EFSA та FDA, що стосуються харчових добавок та ліків.

Узагальнені рекомендації зазначених настанов передбачають такі постулати щодо безпечного застосування допоміжних речовин в дитячій фармакології:

- оцінювання ризику: виробники мають проводити ретельний аналіз ризику кожного компонента, ґрунтуючись на даних токсикології та клінічних випробувань;
- вікові обмеження: деякі добавки можуть бути безпечними для дорослих, але токсичними для дітей;
- прозорість: інформація про склад ліків має бути доступна для медичних фахівців та батьків;
- зниження навантаження на організм: використання мінімально можливих концентрацій консервантів, барвників і ароматизаторів зменшує ризик побічних ефектів.

Кількість клінічних звітів, які засвідчують побічні реакції, викликані неактивним інгредієнтом у ліках, постійно зростає. Ці допоміжні компоненти, пов'язані з побічною реакцією, зазвичай викликають симптоми у формі алергії – імунологічно опосередкованої відповіді на лікарський засіб, та/або композицію (допоміжну речовину), або непереносимість. Багато алергічних реакцій на неактивні інгредієнти є реакціями гіперчутливості типу I, опосередкованими розпізнаванням антигену імуноглобуліном E, і характеризуються симптомами, пов'язаними з виділенням гістаміну, такими як кропив'янка, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм і анафілаксія. Такі ефекти можуть призвести до серйозних побічних явищ у пацієнтів, особливо педіатричного профілю. Зокрема при виробництві антибактеріальних препаратів активно використовують барвники, ароматизатори та підсолоджувачі, щоб полегшити прийом ліків для дітей. Варто зазначити, що виробники у складі медикаментів можуть використовувати одночасно до шести різних додаткових речовин. Деякі препарати не містять жодного природного барвника у складі, що свідчить про проблему, яку слід активно досліджувати в майбутньому. Науковці вкотре зазначають, що, незважаючи на необхідність застосування, ці допоміжні речовини спричиняють високу частоту алергічних реакцій у дітей [15].

Враховуючи переважну кількість побічних реакцій на неактивні компоненти лікарських засобів у вигляді алергічних реакцій різного типу, саме антигістамінні препарати мають володіти найвищим ступенем безпеки і бути максимально безпечними щодо складу. Непереносимість або реакції гіперчутливості у відповідь на наявність неактивного інгредієнта можуть викликати симптоми, які не тільки погіршують стан дитини, але і посилюють прояви встановлених алергічних реакцій. До інших поширених реакцій належать прояви негативної дії неактивного інгредієнта через такі механізми, як порушення всмоктування, яке викликає шлунково-кишкові симптоми через

прямі осмотичні ефекти або в результаті їхньої ферментації в травній системі [16].

Безпека використання консервантів, барвників та ароматизаторів у дитячих медичних препаратах є ключовим аспектом розробки фармацевтичних продуктів, особливо антигістамінних засобів, зважаючи на поширеність алергічних реакцій у відповідь на допоміжні компоненти. Виробники повинні враховувати вікову чутливість, мінімізувати використання потенційно небезпечних компонентів та прагнути прозорості у розкритті інформації. Тому в педіатричній практиці особливо необхідно обирати антигістамінні засоби з високим профілем безпеки.

Висновок

Консерванти, барвники та ароматизатори широко використовуються у фармацевтиці. Їхнє застосування потребує особливого підходу, насамперед у педіатрії. Медичні препарати в педіатрії мають забезпечувати не тільки терапевтичну ефективність, а й бути безпечними для дитячого організму. Сучасні дослідження та суворі регулюючі норми допомагають знизити ризики, забезпечуючи і ефективність, і безпеку препаратів для дітей.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Катерина Пашинська

3



Алерзин

левоцетиризин

ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ*

Показання*

- Алергічний риніт
- Кропив'янка

Спосіб застосування та дози

Діти від 2 до 6 років:	5 крапель (1,25 мг) 2 рази на добу
Дорослі та діти старші 6 років:	20 крапель (5 мг) або 1 таблетка 1 раз на добу

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання: підвищена чутливість до левоцетиризину або до похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Категорія відпуску: без рецепта. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

Регіона



Виклики знеболення в педіатрії: від загальних принципів до особливостей менеджменту болю в дитячій онкології

Біль є однією з найпоширеніших скарг у педіатричній практиці, особливо серед пацієнтів онкологічного профілю. Водночас оцінка інтенсивності та характеру больового синдрому в дітей часто викликає труднощі через вікові особливості сприйняття та вербалізації болю. В межах майстеркласу «Больові синдроми у дітей», який відбувся в онлайн-форматі 12 березня, провідні експерти галузі педіатрії та суміжних спеціальностей розглянули ключові проблемні питання менеджменту педіатричних пацієнтів із больовим синдромом різної етіології.



Марина Євгенівна Маєнко, доктор медичних наук, професор, лікар-педіатр, декан педіатричного факультету Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), голова правління ГС «Українська академія педіатричних спеціальностей», представила доповідь «Загальні підходи до діагностики та лікування болю в дітей».

— Біль є однією з найпоширеніших скарг, з якою стикаються лікарі у своїй практиці, особливо під час роботи з дитячим контингентом. Оцінка інтенсивності та характеру болю в дітей може становити значні труднощі, передусім це стосується пацієнтів раннього віку. Це пов'язано з обмеженими можливостями малюків вербалізувати свої відчуття, адекватно описати локалізацію, характер, інтенсивність больових відчуттів. Навіть у старших дітей, особливо підліткового віку, на оцінку болю можуть впливати психологічні й соціальні чинники. Зокрема, відповідно до сучасних даних, хлопці-підлітки схильні стримувати прояви болю, недооцінювати його інтенсивність через поширені гендерні стереотипи про «мужність». Водночас дівчата емоційніше реагують на больові відчуття та схильні їх перебільшувати. Тому при менеджменті дітей доцільно використовувати спеціальні валідовані шкали з оцінки болю, наприклад, шкалу оцінки болю на обличчі Вонга – Бейкера (Wong-Baker Faces Pain Rating Scale (рис. 1)).

Окрім болю, пов'язаного з різноманітними захворюваннями та патологічними станами, в педіатричній практиці не менш важливою проблемою є біль, що виникає під час проведення медичних маніпуляцій і діагностично-лікувальних процедур. Навіть такі рутинні втручання, як венепункція, взяття крові з п'ятки новонародженого, встановлення периферичного катетера, можуть завдавати значного болю маленьким пацієнтам. За даними досліджень, новонароджені у відділеннях інтенсивної терапії щодня отримують у середньому від семи до 17 больосніх процедур. Це величезне навантаження на незрілу нервову систему малюків, яке може мати негативні наслідки не лише в короткостроковій перспективі, а й у віддаленому майбутньому.

Крім того, сьогодні наявна проблема концепції «каральної медицини», яка, незважаючи на розвиток сучасної медицини, подекуди ще трапляється в медичних закладах нашої країни. Йдеться про недооцінку медичним персоналом больових відчуттів дитини під час інвазивних втручань, проведення процедур без адекватного знеболення, що інколи супроводжується грубим поводженням, насильницькою фіксацією дитини. Такий негативний досвід контакту з медициною в ранньому дитинстві може мати серйозні психологічні наслідки – формувати страх перед «людьми в білих

халатах», призводити до уникання звернень по медичну допомогу в дорослому віці навіть за наявності серйозних проблем зі здоров'ям.

Крім безпосереднього страждання дитини в момент відчуття болю, розвиваються також віддалені несприятливі ефекти больового досвіду в ранньому віці. Зокрема недоношені діти, які перенесли численні болісні втручання у відділеннях виходжування, у шкільному віці демонструють гірші показники когнітивного та моторного розвитку порівняно з однолітками. Вони мають нижчий поріг болю, сильніше реагують на больові стимули. А в дорослому віці в осіб із негативним досвідом болю в дитинстві частіше розвиваються хронічні больові синдроми, тривожні й депресивні розлади.

Безумовно, наявність захворювання чи травми, які спричиняють у дитини біль, є об'єктивною реальністю, на яку опікуни/лікарі, на жаль, не завжди можуть вплинути. Проте медичним працівникам до снаги мінімізувати страждання маленького пацієнта, запобігти виникненню ятрогенного болю під час обстежень і процедур. Слід взяти на озброєння досвід провідних педіатричних клінік світу, що розробили протоколи контролю болю в дітей і їх неухильно дотримуються. Ці документи чітко регламентують дії лікарів і медичних сестер, спрямовані на зменшення больових відчуттів та страху дітей перед медичними маніпуляціями.

Для запобігання негативному больовому досвіду також важливим є створення в дитячих лікарнях комфортного психологічного середовища, що може істотно зменшити стрес та негативні емоції маленьких пацієнтів. Наприклад, розділення приміщень для огляду пацієнтів і процедурних кабінетів, залучення батьків до участі в підготовці дитини до процедури, використання сучасних атравматичних технологій. Яскраве оформлення інтер'єрів, використання мультимедійних пристроїв та сучасних технологій віртуальної реальності для відволікання уваги, залучення психологів, арттерапевтів та аніматорів – усі ці заходи спрямовані на створення максимально дружньої до дитини атмосфери.

Біль визначають як неприємний сенсорний та емоційний досвід, пов'язаний із фактичним або потенційним пошкодженням тканин. За механізмом виникнення виділяють ноцицептивний біль, що виникає внаслідок стимуляції периферичних больових рецепторів; нейропатичний біль, зумовлений пошкодженням структур нервової системи, а також ноципластичний біль, що не пов'язаний з активацією ноцицепторів чи пошкодженням нервів.

Структура причин болю, його характеристики та локалізація істотно відрізняються в різних вікових періодах дитинства. Так, для малюків першого року життя найбільш типовим є біль, пов'язаний із прорізанням зубів, кишковими кольками. У ранньому дитячому віці часто виникає біль

у разі підвищення температури тіла на тлі гострої респіраторної вірусної інфекції й інших інфекційних захворювань. Діти дошкільного та молодшого шкільного віку схильні до травматизації, тому в цій віковій групі більшу частку становить біль, пов'язаний із забоями, розтягненнями, переломами. У підлітковому віці значно зростає поширеність первинного головного болю – мігрені та головного болю напруження. Також у пубертатний період у дівчаток виникають циклічні больові синдроми, пов'язані з менструаціями, – дисменорея, передменструальний синдром. Відповідно до сучасних рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо корекції больових станів у дітей, кожна дитина має невід'ємне право на адекватне знеболення, і медичні працівники зобов'язані докладати всіх зусиль для зменшення страждань маленьких пацієнтів. Особливу увагу слід приділяти своєчасному призначенню анальгетиків у разі хронічних больових синдромів у дітей, таких як онкологічний і нейропатичний біль.

Окремої уваги також потребує розгляд питання болю в дітей у контексті війни в Україні. На жаль, через бойові дії величезна кількість дітей зазнала травм і поранень різного ступеня тяжкості. Але, окрім фізичних ушкоджень, не менш страждання маленьким українцям завдає ноципластичний біль, пов'язаний із психологічною травматизацією. Втрата рідних, необхідність полишати домівки, тривале перебування в укриттях, відчуття постійної загрози – всі ці чинники самі собою можуть спричинити больові відчуття в дітей навіть без видимих тілесних ушкоджень.



Михайло Васильович Адиров, дитячий лікар-гематолог, завідувач відділення дитячої онкології, гематології та імунології КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», член SIOP, експерт МОЗ України за напрямом «Дитяча онкологія / дитяча гематологія» та комісії з питань направлення на лікування за кордон, експерт НСЗУ за напрямом «Лікування онкогематологічних та гематологічних захворювань», член ГО «Українська асоціація дитячої онкології / гематології», продовжив тему ведення педіатричних пацієнтів із больовим синдромом у контексті онкологічних захворювань.

— Коли йдеться про біль у дітей, важливо зазначити, що больовий синдром є однією з найпоширеніших і найскладніших проблем у педіатричній онкології. За сучасними даними, до 80% дітей з онкологічними захворюваннями відчувають інтенсивний біль на різних етапах перебігу хвороби та її лікування. Це не дивно, адже злаякісний процес, особливо в разі прогресування, здатний безпосередньо уражати нервові закінчення, кістки, спричинювати здавлення органів і тканин. Агресивне протипухлинне лікування – хіміотерапія, променева терапія, оперативні втручання – також може супроводжуватися вираженим больовим синдромом.

Крім того, діти з онкопатологією змушені регулярно проходити численні болісні діагностичні й лікувальні процедури – люмбальні пункції, трепанобіопсії кісткового мозку, встановлення центральних венозних катетерів тощо. А розвиток таких ускладнень терапії цитостатиками, як мукозит, виразково-некротичний стоматит, також асоціюється з дуже інтенсивним болем, що значно погіршує якість життя маленьких пацієнтів. Тож в педіатричній онкології важливо забезпечити мультидисциплінарний підхід до лікування болю. Тому в менеджменті дитини з онкологічним захворюванням і больовим синдромом мають брати участь не лише лікарі-онкологи, а й анестезіологи, психологи, фахівці з паліативної допомоги. Надзвичайно важливим також є залучення батьків та опікунів дитини, медичних сестер, які проводять більшість часу біля ліжка хворої дитини і можуть повідомити лікарів про найменші зміни її стану.

Оцінка інтенсивності болю в дітей онкологічного профілю має проводитися щодня, а в разі необхідності – декілька разів на день. З метою оцінки болю в дітей віком від шести місяців до семи років доцільно використовувати шкалу FLACC, візуальну аналогову шкалу (ВАШ) болю та ін. (табл. 1). Постійна оцінка болю дає змогу динамічно відстежувати зміни больового синдрому та вчасно коригувати знеболювальну терапію. Важливо зазначити, що навіть у ситуаціях, коли дитина продовжує гратися, усміхатися,



Рис. 1. Шкала оцінки болю на обличчі Вонга – Бейкера

	0 балів	1 бал	2 бали
Обличчя	Не має конкретного виразу або усміхнене	Не часто гримаса або насупліні брови, замкнутість, незацікавленість	Часте та постійне тремтіння підборіддя, стиснуті щелепи
Ноги	Нормальне положення або розслаблені	Некомфортне положення, напружені, неспокійні	Брикання ногами, або ноги підтягнуті
Активність	Лежить спокійно, нормальне положення, легко переміщається	Звивається, переміщається вперед і назад, напруженість	Вигинається, ригідність, сіпання кінцівок
Плач	Відсутній (дитина активна або спить)	Стогін і пхикання; періодичні скарги	Постійний плач, дитина кричить або схлипує, часто скаржиться
Можливість заспокоїти	Дитина задоволена, спокійна	Заспокоюється від дотику, обіймів або розмов, можна відволікти	Важко втішити та заспокоїти

спілкуватися з батьками та медперсоналом, не можна виключати наявності болю та потреби в його купіруванні.

В аспекті менеджменту педіатричних пацієнтів онкологічного профілю з больовим синдромом доцільно зупинитися на сучасних рекомендаціях щодо медикаментозного лікування хронічного больового синдрому. Так, у разі слабого болю (1-3 бали за ВАШ) цілком виправдане призначення ненаркотичних анальгетиків – парацетамолу й ібупрофену. Проте в разі болю помірної (4-6 балів за ВАШ) і високої інтенсивності (7-10 балів за ВАШ) вже не обійтися без опіоїдного анальгетика (рис. 2). На жаль, незважаючи на розвиток сучасної медицини, в Україні й досі подекуди використовують застарілі підходи до знеболення дітей з онкологічною патологією – необґрунтоване призначення таких препаратів, як трамадол, омнопон.

Сучасні рекомендації ВООЗ, національні клінічні протоколи провідних медичних спільнот наголошують на доцільності застосування морфіну та інших сильних опіатів у цієї категорії пацієнтів (табл. 2). У дитячій популяції переваги використання ефективного сильного опіоїдного анальгетика вагоміші, ніж опіоїдів середньої дієвості. І хоча існують ризики, пов'язані із застосуванням сильних опіоїдів, вони є прийнятними порівняно з невизначеністю, пов'язаною з реакцією дітей на кодеїн і трамадол. Звичайно, таке призначення має відбуватися під ретельним контролем лікарів, із моніторингом ефективності й безпеки терапії.

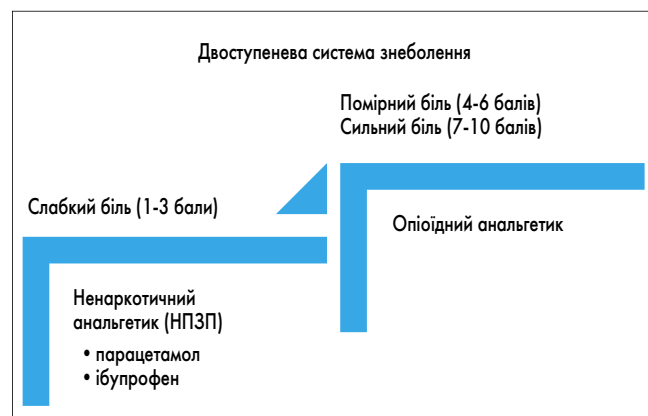


Рис. 2. Принципи двоступеневого знеболення у дітей віком 0-12 років

Одним із перспективних варіантів знеболення в педіатричних пацієнтів онкологічного профілю є застосування трансдермальних терапевтичних систем. Наприклад, фентанілові пластри дають змогу досягти стабільної концентрації опію в крові, забезпечити тривале й контрольоване знеболення без різких коливань інтенсивності болю. Це дуже зручно і для пацієнтів, і для їхніх батьків, не потребує частого введення препаратів, що вкрай важливо для дитини, яка вже отримує величезну кількість уколів і крапельниць.

Потрібно також зазначити, що адекватне знеболення в дітей з онкологічними захворюваннями необхідне не лише для зменшення страждань маленького пацієнта, а й важливе з міркувань загального одужання та реабілітації. Адже наявність постійного інтенсивного болю призводить до активації симпатоадреналової системи, викиду стресових гормонів, що може негативно впливати на перебіг основного захворювання. Некупіруваний больовий синдром здатен значно погіршувати когнітивні функції, апетит, сон дитини, її здатність до навчання, спілкування з однолітками та рідними. Саме тому сучасні рекомендації стверджують: лікарі повинні переконатися, що пацієнти та їхні родини розуміють, що полегшення болю важливе для пацієнта, користі від болю немає і біль зазвичай можна контролювати за допомогою пероральних препаратів. Однак якщо полегшення за допомогою цих препаратів не досягнуто, доступні інші варіанти.

Висновки

Больовий синдром є однією з найпоширеніших проблем у педіатричній практиці, що істотно погіршує якість життя дітей і може мати негативні наслідки для їхнього фізичного та психічного здоров'я в майбутньому. Водночас діагностика й оцінка інтенсивності болю в дитячому віці часто становлять труднощі через вікові особливості больової перцепції та обмежені можливості дітей, особливо наймолодшого віку, вербалізувати свої відчуття. Саме тому педіатри та лікарі інших спеціальностей, що працюють із дітьми, мають виявляти занепокоєння щодо потенційного больового синдрому й активно шукати його прояви у своїх пацієнтів. Необхідно регулярно проводити скринінг болю в дітей різного віку за допомогою валідованих шкал, адаптованих до педіатричної популяції.

Вік	Доза	Частота
1-2 роки	200-400 мкг/кг	кожні 4 год
2-12 років*	200-500 мкг/кг	кожні 4 год

1 мл на кожні 10 кг маси тіла

1 мл на кожні 10 кг маси тіла (не більше 5 мл)

*У дітей віком до 7 років можливе підвищення дози на 25% кожні 24 год; у дітей старших 7 років можливе підвищення дози на 50% кожні 24 год.

На особливу увагу заслуговує проблема больового синдрому в дитячій онкології, адже біль тією чи іншою мірою виникає в більшості пацієнтів на всіх етапах перебігу захворювання та його лікування. Діти з онкологічною патологією страждають від болю, спричиненого безпосереднім впливом пухлини на органи та тканини, токсичними ефектами протипухлинної терапії, численними інвазивними діагностичними й лікувальними процедурами.

На жаль, досі в Україні подекуди спостерігається недооцінка проблеми болю в педіатричній онкології, використання застарілих підходів до знеболення, невиправдане побоювання щодо застосування опіоїдних анальгетиків. Водночас сучасні міжнародні рекомендації, зокрема ВООЗ, наголошують на необхідності рутинного скринінгу больового синдрому в кожній дитині з онкопатологією, застосування валідованих педіатричних шкал для оцінки інтенсивності болю, активнішого призначення сильних опіоїдів під ретельним клінічним моніторингом. Особливої уваги потребує проблема процедурного болю в онкопедіатрії. Кожна болісна маніпуляція має супроводжуватися адекватною седацією та аналгезією не лише з етичних міркувань, а й задля зниження ризику розвитку посттравматичного стресового розладу та підвищення комплаєнсу в дітей.

Отже, ефективна діагностика й лікування болю мають бути пріоритетом сучасної педіатричної онкологічної служби. Лише завдяки підвищенню обізнаності медичного персоналу, впровадженню науково обґрунтованих протоколів, міждисциплінарній співпраці й активному залученню пацієнтів і їхніх родин можна досягти значного прогресу в подоланні проблеми болю та страждань пацієнтів.

Підготувала Анна Сочнева



Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Педіатрія»

Прізвище, ім'я, по батькові

Спеціальність, місце роботи

Індекс

місто

село

район область

вулиця будинок

корпус квартира

Телефон контактний:

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис

Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Педіатрія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.
2.
3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

Публікації яких авторів вас цікавлять?

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Педіатрія»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Анкету також можна заповнити тут:



ЛАНГЕС

завадьте кашлю
опуститися нижче!

Зменшує в'язкість
мокротиння, без
збільшення об'єму¹

Зменшує
бронхообструкцію¹

Регенерує
слизову оболонку
дихальних шляхів¹



1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лангес.

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я. **Характеристика лікарського засобу Лангес (ЛЗ):** Фармакотерапевтична група: муколітичні засоби. Карбоцистеїн; **Склад:** 1 мл. препарату містить карбоцистеїну 50 мг та допоміжні речовини; Лікарська форма: розчин оральний; лікувальні властивості ЛЗ: **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 дії ЛЗ:** розлади травлення,

нудота, запаморочення, слабкість, свербіж, кропив'янка та інше.* *Інформація подана в скороченому вигляді. Повний обсяг інформації про ЛЗ міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лангес. Виробник та заявник: СУІП ТОВ «Сперко Україна», 21027, Україна м. Вінниця, вул. 600-річчя, 25, тел/ факс (0432) 52 30 49; РП МОЗ України: UA/11561/01/01 від 11.02.2021. ©2024 СУІП ТОВ «Сперко Україна». Всі права захищені.

LAN-20241126.297-D.

©2024 СУІП ТОВ «Сперко Україна». Всі права захищені.

Реклама

Карбоцистеїн у лікуванні гострого бронхіту у дітей: клініко-фармакологічне обґрунтування

Гострі респіраторні інфекції спричиняють близько 20% смертей дітей до п'яти років. Глобальна захворюваність на інфекції дихальних шляхів зростає. У країнах, що розвиваються, в 2019 р. ці інфекції спричинили 7,7% дитячої смертності до п'яти років. Високоспецифічні методи діагностики часто недоступні в первинній ланці. Це зумовлює потребу в розробці доступних алгоритмів діагностики та лікування респіраторних захворювань у дітей, базованих на сучасних наукових дослідженнях.

Гострі респіраторні інфекції поділяються на інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів. Анатомічно запальні захворювання дихальних шляхів можуть виникнути від середнього вуха до носової порожнини та легенів. До найпоширеніших патологій верхніх відділів зараховують гострий ринофарингіт (звичайна застуда), синусит, вушні інфекції, гострий фарингіт або тонзилофарингіт, епіглотит та ларингіт, а частими нозологіями нижніх дихальних шляхів у дітей є пневмонія та бронхіт [1]. Якщо інфекційні захворювання верхніх дихальних шляхів мають виражену клінічну картину, низьку вірогідність розвитку ускладнень, то інфекції нижніх дихальних шляхів можуть спричинити різке погіршення стану дитини через імунну реактивність, незрілість бронхіального дерева і схильність слизової оболонки до набряку, а також системні прояви захворювання, які ускладнюють діагностику під час обстеження дитини.

Запальні та інфекційні складники розвитку гострого бронхіту

Умовно термін «гострий бронхіт» означає запалення бронхів, однак клінічно саме наявність кашлю може вказувати на запальний процес дихальних шляхів. Кашель — це спроба організму очистити дихальні шляхи від слизу або будь-яких сторонніх речовин, які можуть бути присутніми в бронхах. Саме кашель найчастіше є причиною звернення дітей до лікаря. Гострі епізоди кашлю зазвичай спричинені респіраторними вірусними інфекціями, причому найчастіше ідентифікуються риновірус, ентеровірус, грип А і В, парагрип, коронавірус, метапневмовірус людини та респіраторно-синцитіальний вірус. Бактерії виявляють лише у 1-10% випадків гострого бронхіту. Слід зазначити, що в країнах, які розвиваються, етіологія гострого бронхіту у дітей переважно бактеріальна [2].

Запальна реакція слизової оболонки дихальних шляхів захищає дитину від мікроорганізмів або частинок, які можуть досягти ефективної дихальної поверхні, де безпосередньо відбувається газообмін. Запалення є типовим фактором, що стимулює захисні механізми дихальної системи, які включають мукоциліарний кліренс (МЦК), синтез дефензинів та імуноглобулінів. При недостатній активності МЦК запальний процес може пошкодити легеневу тканину. Надмірна або погано регульована імунна відповідь також може призвести до руйнування тканин та розвитку хронічних захворювань [3].

Анатомічні особливості перебігу гострого бронхіту у дітей

У дітей молодшого віку, особливо новонароджених, існують важливі анатомічні відмінності дихальних шляхів порівняно з дорослими, що збільшує їхню вразливість до інфекційних агентів [4]. Головна особливість — значно менший діаметр дихальних шляхів.

Згідно із законом Пуазейля, при збільшенні епітелію бронхів на 1 мм через накопичення слизу та набряк при гострому бронхіті опір у дорослих зростає втричі, тоді як у дітей — у 16 разів. Це спричиняє значні труднощі з диханням та підвищує ризик ускладнень через порушення роботи МЦК, реактивність бронхів та запальну реакцію слизової оболонки.

МЦК є ключовим механізмом захисту дихальної системи від інфекційних агентів. Це підтверджується підвищенням ризиком розвитку гострого вірусного бронхіту у дітей із пошкодженням епітелію дихальних шляхів та частими респіраторними інфекціями у пацієнтів із кістозним фіброзом або первинною циліарною дискінезією [3].

Існують два основних механізми порушення МЦК: пошкодження руху війок (як при муковісцидозі) або дисфункція внаслідок інфекційно-запальних процесів при гострому бронхіті. Проблеми також виникають при порушенні структури слизу та підвищенні його в'язкості, що призводить до скорочення перичиліарного шару рідини.

Це спричиняє стиснення війок та перешкоджає їхньому руху. При подальшому стоншенні перичиліарного шару муцинові глікопротеїни зв'язуються з епітеліальним глікокаліксом війок, блокуючи очищення та виведення мікроорганізмів [5]. На відміну від генетично обумовленої реактивності бронхів, ефективність роботи МЦК можна покращити медикаментозно.

Механізми нормалізації роботи МЦК

Карбоцистеїн є муколітичним засобом, який використовується в клінічній практиці для нормалізації роботи МЦК вже кілька десятиліть. Препарат є тіоловим похідним амінокислоти цистеїну і, як відомо, має непряму муколітичну дію. Іноді в науковій медичній літературі карбоцистеїн описують як мукорегулятор. Цей препарат добре всмоктується при прийомі всередину, легко проникає в легеневі тканини і бронхіальний секрет. На відміну від інших муколітиків (N-ацетицистеїн, ердостеїн), він регулює в'язкість слизу через відновлення вмісту фукози та сіалової кислоти, посилює транспорт хлоридів в епітелії дихальних шляхів, покращує гідратацію та нормалізує слиз, відновлюючи роботу МЦК [6-8]. Це надзвичайно важливо, оскільки від МЦК залежить стан дихальних шляхів, а його ефективна дія реалізується тільки в певному діапазоні фізичних властивостей бронхолегеневого секрету. Похідні цистеїну руйнують дисульфідні містки між макромолекулами слизу та мають антиоксидантні властивості, що важливо при лікуванні гострого бронхіту та хронічного обструктивного запалення легень (ХОЗЛ). Дослідження підтверджують позитивний вплив карбоцистеїну на якість життя пацієнтів із гострими та хронічними захворюваннями [9]. Відновлення МЦК є головним критерієм ефективності терапії при лікуванні гострого бронхіту у дітей.

Лангес — це сучасний муколітичний препарат, діючою речовиною якого є карбоцистеїн. Лангес має багатфакторний механізм відновлення МЦК, нормалізує в'язкість мокротиння без збільшення його об'єму, завдяки мукорегуляторному механізму дії стимулює регенерацію слизової оболонки дихальних шляхів, доведено стимулює відновлення рівня імуноглобуліну А, підвищує місцевий імунітет дихальних шляхів, зменшує гіперплазію келихоподібних клітин. Має високий профіль безпеки, не впливає на м'язові волокна бронхів та не провокує бронхоспазму. Препарат випускається у формі розчину для перорального прийому та може застосовуватися у дітей віком від двох років. Після відкриття флакона Лангес можна використовувати протягом 12 місяців, що зручно у разі повторних епізодів гострих респіраторних вірусних інфекцій дихальної системи.

Висока ефективність препарату Лангес (у 95% випадків) у дітей раннього віку (12-36 місяців) із поєднаними захворюваннями верхніх дихальних шляхів та придаткових пазух носа була переконливо продемонстрована під час клінічних досліджень, проведених на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», тепер ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (О.В. Шадрін, 2014). Основним діагнозом у всіх пацієнтів був гострий бронхіт, у поєднанні з риносинуситом — у 75,0% дітей та гострим середнім отитом — у 45,0% дітей. У всіх дітей переважав сухий, малопродуктивний кашель, у 45,0% він супроводжувався задишкою. До комплексної терапії входив карбоцистеїн (Лангес, виробник «Сперко Україна»): дітям віком до двох років — 2 мл 1 раз на добу; старшим двох років — 2 мл 2 рази на добу протягом 7-10 днів. Клініцисти визначили такі показання для призначення препарату: кашель з утворенням секрету, що важко відокремлюється; порушення носового дихання; запальне захворювання середнього вуха і приносних пазух. Результати аналізу свідчать, що у дітей раннього віку на тлі комплексної терапії під час прийому карбоцистеїну до кінця другої доби фіксувалася поява більш продуктивного кашлю, який на четверту добу

ставав вологим, із легко відокремлюваним слизовим мокротинням у 80,0% дітей. На сьому добу лікування у 95% дітей кашель практично зник. Подібна клінічна динаміка спостерігалась у 75% дітей із риносинуситом і у всіх дітей з отитом. Паралельно з покращенням клінічного статусу об'єктивне обстеження підтверджувало позитивну аускультативну динаміку в бронхолегеневій системі. Практично у всіх дітей на сьому добу хрипи у бронхах та легені не вислуховувалися.

Наукові дослідження підтверджують, що карбоцистеїн має антиоксидантні та протизапальні властивості. Він діє як поглинач вільних форм кисню, попереджаючи вторинне пошкодження дихальних шляхів вільними радикалами під час запального процесу. Доведено його вплив на зменшення оксидативного стресу та нормалізацію обміну глутатіону.

В дослідженнях із бронхіальними епітеліальними клітинами карбоцистеїн зменшував вироблення активних форм кисню і підвищував експресію глутатіону та гемоксигенази-1. Він також знижує експресію прозапальних факторів, зокрема IL-6. Клінічні дослідження показали, що 20-денний курс карбоцистеїну покращує параметри дихальної системи та знижує системний окислювальний стрес і запалення [6].

Лангес як один з основних представників карбоцистеїну демонструє протівірусні властивості. Зокрема, що стосується сезонного грипу А, прийом карбоцистеїну демонструє зниження експресії рецепторів до вірусу грипу людини, також карбоцистеїн знижує експресію розчинних форм молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) в легенях і пригнічує розвиток риновірусної інфекції. Науковці виявили, що при зараженні респіраторно-синцитіальною вірусною інфекцією *in vitro* культури епітеліальних клітин людини використання карбоцистеїну призводило до пригнічення розмноження вірусу, а при профілактичному використанні — до запобігання проникненню віронів у клітини [10]. Препарати на основі карбоцистеїну призначають у дітей від двох років. Однак у дітей молодших двох років ці препарати потрібно застосовувати лише при гострих інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів у контексті оцінки співвідношення користь — ризик на основі клінічних рекомендацій. У дітей молодшої (2-5 років) і старшої (5-15 років) вікової групи існують певні відмінності дозування активної речовини [11]. Препарат Лангес випускається у формі розчину із такими рекомендаціями щодо дозування:

- діти віком 2-5 років — 2 мл розчину 2 рази на добу;
- діти віком 5-15 років — 2 мл розчину 3 рази на добу;
- діти віком від 15 років і дорослі — 15 мл розчину 3 рази на добу.

Дорослим та дітям віком від 15 років призначають розчин у контейнерах по 200 мл, дітям віком від двох до 15 років — у контейнерах по 60 мл. Тривалість лікування не має перевищувати 8-10 днів. Запальні захворювання дихальних шляхів провокують появу зачаклованого кола, запуску механізмів первинного і вторинного пошкодження дихальних шляхів. Лангес сприяє відновленню роботи МЦК, посилює місцеві імунні реакції в легеневій системі, попереджує пошкодження епітеліальних клітин завдяки зменшенню оксидативного стресу та попередженню адгезії вірусів і бактерій. Препарат з успіхом використовується для лікування гострих та хронічних запальних захворювань дихальної системи у дітей старших двох років.

Висновок

Встановлено вирішальну роль епітеліальних клітин дихальних шляхів у розвитку і перебігу інфекційних та запальних захворювань респіраторної системи. МЦК — ключовий складник, що попереджає проникнення патогенів та розвиток запалення. Швидко та ефективно відновлення роботи МЦК — запорука відновлення стану дитини при гострих запальних захворюваннях дихальних шляхів та профілактика загострень хронічних. Лангес є ефективним мукорегулятором, відновлює кліренс епітеліальних покривів дихальної системи, має протизапальний та імуномодулюючий ефект завдяки впливу на цитокіновий баланс, пригнічує адгезію бактерій і вірусів.

Підготувала Катерина Пашинська

Реклама

Гемангіоми дитячого віку: від диференційної діагностики до комплексного лікування

За матеріалами XV Академічної школи педіатрії

Гемангіоми дитячого віку є одним із найпоширеніших видів судинної патології, що може суттєво впливати на якість життя дитини та викликати серйозні ускладнення. Їхня актуальність обумовлена високою частотою поширеності – від 3% у доношених до 22% у недоношених новонароджених, із переважанням жіночої статі у структурі захворюваності та широким спектром клінічних проявів: від незначних косметичних дефектів до загрозливих для життя станів. Відсутність уніфікованих підходів до лікування, залучення широкого кола спеціалістів та необхідність індивідуалізованого підходу до кожного пацієнта роблять проблему гемангіом надзвичайно важливою для сучасної педіатрії та дитячої хірургії. Поява нових методів лікування, зокрема застосування бета-блокаторів, відкриває нові перспективи у веденні таких пацієнтів. В межах науково-практичної конференції «XV Академічна школа педіатрії» Ольга Михайлівна Горбатюк, доктор медичних наук, професор кафедри дитячої хірургії, ортопедії та травматології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), заслужений лікар України, презентувала доповідь про сучасні підходи до діагностики та лікування гемангіом у дітей з позиції дитячого хірурга. Особливу увагу було приділено власному клінічному досвіду лікування пацієнтів із проблемними гемангіомами включно з випадками складної анатомічної локалізації та масивного глибокого розповсюдження.



О.М. Горбатюк

Гемангіоми залишаються одним із найпоширеніших видів патології дитячого віку, що за сучасною термінологією класифікуються як проліферуючі судинні пухлини. Спектр їхніх проявів варіює від незначних за площею змін забарвлення шкіри до великих об'ємних новоутворень із бурхливим неконтрольованим інфільтративним ростом у м'яких тканинах або внутрішніх органах, що можуть призводити до серйозних ускладнень та тяжких функціональних і косметичних порушень. Важливо зазначити, що гемангіома може бути симптомом синдромальних уражень, таких як PHACE-синдром або LUMBAR/SACRAL-синдром, що потребує особливої уваги при діагностиці.

У сучасній медичній літературі описано декілька особливих форм гемангіом, що потребують специфічних підходів до діагностики та лікування. Серед них виділяють вроджену гемангіому, що швидко самоликвідується (Rapid Involution Congenital Hemangioma, RICH), яка характеризується спонтанною повною регресією до третього року життя дитини. Окремо виділяють вроджену гемангіому, що не інволютує (Non Involuting Congenital Hemangioma, NICH), – форму, при якій новоутворення зберігає стабільні розміри без тенденції до самостійного регресу.

Особливої уваги заслуговує доброякісний неонатальний гемангіоматоз та гемангіоми внутрішніх органів через їхній потенційний вплив на функціонування різних систем організму. Зокрема при гемангіомах печінки спостерігається ризик розвитку гіпофункції щитоподібної залози внаслідок продукції тканиною гемангіоми специфічних ензимів, що інгібують функцію щитоподібної залози.

Клінічно значущим є той факт, що гемангіоми променни та крижово-куприкової ділянки часто асоціюються з комплексом вроджених аномалій розвитку включно з патологією сечового міхура, спинного мозку та його оболонок, а також аномаліями розвитку аноректальної зони. Це обумовлює необхідність проведення комплексного обстеження таких пацієнтів для своєчасного виявлення супутніх вад розвитку та визначення оптимальної тактики лікування.

Актуальність проблеми гемангіом у дітей обумовлена насамперед їхньою значною поширеністю – вони становлять понад 5-10% усіх пухлин дитячого віку та трапляються із частотою 1 випадок на 1 500 дітей. Показово, що ця патологія спостерігається у 3-5% доношених дітей та приблизно у 22% недоношених новонароджених, причому втричі частіше у дівчат, ніж у хлопчиків. Додаткову актуальність проблемі надає наявність великої кількості методів лікування різної ефективності та участь у ліванні широкого кола спеціалістів – педіатрів, дерматологів, онкологів, дитячих хірургів – на тлі відсутності уніфікованих загальноприйнятих стратегій лікування.

Історично термін «гемангіома» був запропонований у 1863 р. R. Virchow та використовувався для визначення різних типів судинних уражень, що призводило до значної плутанини в діагностиці та лікуванні. Лише у 1982 р. J.V. Mulliken та J. Glowacki за допомогою гістохімічного, авторадіографічного та електронно-мікроскопічного методів дослідження довели існування принципової

різниці між гемангіомами як судинними пухлинами та судинними мальформаціями як аномаліями розвитку судин.

Етіологія гемангіом досі остаточно не з'ясована. Існують різні теорії їхнього походження, серед яких найбільш відомими є фісуральна теорія R. Virchow (1863), що розглядає гемангіому як неправильний розвиток судинних зачатків навколо природних отворів обличчя та шиї ембріонів; теорія відшарованих або заблуканих клітин, що ґрунтується на виявленні циркулюючих стовбурових клітин, які виходять з первинних капілярів; плацентарна теорія, згідно з якою ендотеліальні клітини мігрують із плаценти; та теорія тканинної гіпоксії, де індуктором ангиогенезу виступає гіпоксія. Останні дослідження підтверджують роль гіпоксії, оскільки часто гемангіоми розвиваються у дітей від матерів з ускладненою вагітністю, що супроводжувалась гіпоксією.

У клінічній практиці широко застосовується класифікація гемангіом за Ю.Ф. Ісаковим, Ю.О. Тихоновим (1974), яка досі залишається актуальною та практично значущою (таблиця). Згідно з нею, гемангіоми поділяються на прості (капілярні), кавернозні та змішані. За характером перебігу патологічного процесу виділяють гемангіоми зі швидким та повільним зростанням або без зростання. За розмірами площі ураження розрізняють дрібні, середні, великі (9-50 см²) та масивні (понад 50 см²) гемангіоми. За кордоном широко застосовується класифікація A.N. Haggstrom (2006) та німецька класифікація (2009), які розподіляють гемангіоми відповідно до сегментів черепа.

У структурі клінічних проявів гемангіом характерним є переважне ураження ділянки голови та шиї, що становить 65% всіх випадків локалізації цієї патології. Маніфестація захворювання типово припадає на перші дні та тижні життя дитини, що має важливе діагностичне значення при диференціації з іншими судинними аномаліями.

Інтенсивність забарвлення гемангіом безпосередньо корелює із вмістом хроматофорного гемоглобіну в судинних структурах новоутворення та їхнім кровонаповненням. Характерною особливістю є лабільність зовнішніх проявів: під час психоемоційного збудження дитини, плачу чи водних процедур спостерігається посилення інтенсивності забарвлення гемангіоми до яскраво-червоного кольору з одночасною зміною її консистенції та появою набрякості.

Морфометричні характеристики гемангіом демонструють значну варіабельність і за площею ураження, і за об'ємом. При цьому об'ємні форми характеризуються глибиною інвазії понад 3 см. Принципово важливою особливістю перебігу гемангіом у дітей раннього віку є непрогнозованість їхньої еволюції, що обумовлює необхідність регулярного моніторингу та своєчасної корекції лікувальної тактики.

Діагностика гемангіом базується на комплексному підході. Окрім ретельно зібраного анамнезу, важливим є проведення загального аналізу крові з визначенням кількості тромбоцитів та показників згортання крові для виявлення синдрому Казабаха – Меррітт. Цей синдром характеризується глибокими, масивними гемангіомами на тлі порушення згортальної системи крові і є життєво небезпечним станом, при якому діти можуть загинути від кровотечі. Важливим є також цифрове фотографування для оцінювання динаміки змін та ультразвукове дослідження з доплерографією для визначення товщини гемангіоми, інтенсивності кровопостачання та зв'язку з оточуючими тканинами і органами. При множинних гемангіомах показано ультразвукове дослідження внутрішніх органів. МРТ та КТ виконуються за показаннями при масивних, глибоких гемангіомах критичних локалізацій.

Сучасна лікувальна тактика при гемангіомах у немовлят передбачає динамічне спостереження за більшістю з них та базується на урахованні особливостей природного перебігу судинної пухлини. Збільшення гемангіоми удвічі відбувається між першим та другим місяцем життя, максимальний розмір досягається до сьомого місяця, між сьомим та дванадцятим місяцем спостерігається період відносної стабільності (фаза плато), а стадія інволюції відбувається після дванадцяти місяців життя. Здатність до спонтанного зникнення гемангіоми була вперше описана ще у 1815 р. T. Vaternan та підтверджена численними сучасними дослідженнями.

Методів лікування гемангіом чимало, деякі з них вже стали історією. Кріодеструкція рідким азотом, хоча і широко застосовувалась, має обмежену глибину впливу (до 5 мм) та викликає грубе рубцювання. Склерозуюча терапія сьогодні майже не застосовується через формування грубих рубцевих деформацій. Інтерферонотерапія часто викликала анемію, нейтропенію, гіпотиреозидизм, нейропатії. Цитостатики (вінбластин, циклофосфан)

мають негативний вплив на еритроцитарний росток крові.

Найбільш перспективним методом лікування гемангіом вважається системна терапія із застосуванням неселективного бета-блокатора пропранололу. Механізм дії бета-блокаторів включає вазоконстрикцію, інгібіцію ангиогенезу, індукцію апоптозу та залучення ендотеліальних клітин-попередників. Це відкриття було зроблене випадково в дитячій лікарні міста Бордо (Франція) під час лікування кардіоміопатії у дитини з гемангіомою та вперше опубліковане у 2008 р. в The New England Journal of Medicine.

Власні клінічні спостереження за період 2018-2024 рр., що включають 36 немовлят із гемангіомами складної анатомічної локалізації та масивним глибоким розповсюдженням, демонструють високу ефективність лікування бета-блокаторами. У 58% випадків гемангіоми локалізувались у шкірі та підшкірній клітковині, у 42% – в більш глибоких шарах. 61% гемангіом був одиночним, 39% – множинним. За локалізацією найчастіше уражались обличчя та шия (47%), спостерігалися також множинні гемангіоми тулуба і кінцівок, ураження зовнішніх статевих органів, грудних залоз у дівчат, волосистої частини голови.

Ускладнення гемангіом спостерігалися у 42% дітей включно з виразками, кровотечами та порушеннями функції органів (розлади дихання, зору, обмеження руху суглобів). Результати лікування анаприліном показали тотальну регресію у 50% випадків, субтотальну – у 25%, із резидуальними судинними залишками у чотирьох дітей та надлишком шкіри у трьох. Зупинка проліферації спостерігалася у 100% випадків у перший місяць лікування. Побічні ефекти, що потребували відміни препарату, включали брадикардію, гіпоглікемію, нейтропенію та респіраторні розлади і спостерігалися у 22% пацієнтів протягом перших двох-трьох місяців лікування.

Хоча більшість неускладнених гемангіом не потребує активного втручання, при проблемних та ускладнених формах необхідно відмовитися від очікувальної тактики. Висока частота народження дітей із гемангіомами критичної локалізації та великих розмірів диктує необхідність призначення терапії у перші місяці життя. Системна терапія неселективними бета-блокаторами демонструє високу ефективність при своєчасному призначенні, а профілактика можливих побічних ефектів досягається завдяки ретельному моніторингу стану пацієнта та дотриманню протоколу лікування.

Отже, розвиток класичних гемангіом дитячого віку є детермінованим та характеризується наявністю проліферативної фази (до сьомого місяця життя), під час якої досягається максимальний розмір гемангіоми, плато (між сьомим і 12-м міс. життя) та фази інволюції. Проведені динамічні дослідження доводять доречність спостереження за більшістю неускладнених гемангіом, які не становлять функціональних і/або косметичних ризиків. Лікування потребують лише проблемні та ускладнені гемангіоми, водночас необхідно відмовитись від очікувальної тактики. Методом вибору лікування проблемних гемангіом у немовлят є системна терапія неселективними бета-блокаторами.

Підготувала **Олена Речмедіна**



Таблиця. Клінічні класифікації гемангіом

Ю.Ф. Ісаков, Ю.О. Тихонов (1974)	За характером перебігу патологічного процесу	За розмірами площі ураження
<ul style="list-style-type: none"> • прості (капілярні) • кавернозні • змішані 	<ul style="list-style-type: none"> • зі швидким зростанням • із повільним зростанням • зростання відсутнє 	<ul style="list-style-type: none"> • дрібні (площа до 3-х см²) • середні (площа 3,1-9 см²) • великі (площа 9,1-50 см²) • масивні (площа понад 50 см²)
Класифікація A.N. Haggstrom (2006)	Сегменти черепа (A.N. Haggstrom et al., 2006) 1 – фронтотемпоральний 1 – максиллярний 3 – мандибулярний 4 – фронтоназальний	Класифікація німецьких вчених (2009): • недетерміновані (в межах 1 сегмента черепа) • множинні (більше семи в одній дитині) • доброякісний гемангіоматоз (розсип дрібних гемангіом)



Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту у дітей та їхня раціональна корекція

Функціональні розлади травного тракту є однією з найпоширеніших патологій у дітей. Це передусім пов'язано з анатомо-фізіологічними особливостями розвитку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), фізичними і психоемоційними навантаженнями дитини, а також із порушенням режиму вигодовування немовлят та характеру харчування дітей старшого віку. В межах XXVI Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії» (Сідельницької читання), яка пройшла 18-20 вересня в онлайн-форматі, завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Людмила Іванівна Вакулєнко представила доповідь «Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту у дітей та їхня раціональна корекція», де розглянула сучасні аспекти корекції захворювань ШКТ у дітей за відсутності органічної патології.

Згідно зі статистичними даними, у кожній четвертій-п'ятій дитини є розлади ШКТ, що мають функціональний характер. Італійське дослідження за участю 580 немовлят віком 0-12 місяців та 268 дітей 13-48 місяців підтверджує поширеність функціональних розладів ШКТ у дітей на рівні 21,1% і 19,6% відповідно. Серед цих розладів найпоширенішими є дитячі кольки, що становлять майже половину всіх випадків функціональних розладів ШКТ у немовлят (9,1% із 21,1%), та функціональний закреп, що домінує серед функціональних розладів ШКТ у дітей більш старшого віку (16,1% із 19,6%) (E. Scarfato et al., 2023). Сучасні діагностичні рекомендації щодо функціональних розладів ШКТ у педіатричній практиці, регламентовані Римськими критеріями IV, визначають такі діагностичні маркери: рекурентні та пролонговані епізоди невмотивованого плачу за відсутності ознак затримки психомоторного розвитку чи соматичної патології у немовлят віком до п'яти місяців.

Результати проведених клінічних досліджень демонструють значущу елевацию рівня кальпротектину у немовлят із кольками, що є характерним для запального процесу. Примітно, що рівень кальпротектину не виявляє кореляції з гендерною приналежністю, типом вигодовування, гестаційним віком чи масою тіла при народженні. Встановлено, що концентрація фекального кальпротектину (ФК) >100 мкг/г калу корелює з наявністю кольок, тоді як показники <100 мкг/г свідчать про їхню відсутність. ФК є валідованим несироватковим маркером інтестинального запалення (H. Sommermeier et al., 2022). Лонгitudинальне дослідження, що охоплювало понад 900 тисяч педіатричних пацієнтів, продемонструвало підвищений ризик розвитку синдрому подразненого кишечника у коропті дітей з анамнезом кишкових кольок (J. H. Kim et al., 2022).

Кишкові кольки також розглядаються як потенційний етіологічний фактор абдомінальної мігрені, що характеризується пароксизмальними епізодами інтенсивного абдомінального болю. При цій нозології больовий синдром типово локалізується по середній лінії абдомінальної зони або періумбілікально, варіюючи за інтенсивністю від помірної до вираженої. Епізоди найбільш поширені в дитячому віці, вражають до 5-9% всієї педіатричної популяції та можуть тривати від двох до 72-х годин. Абдомінальна мігрень асоціюється із вазомоторною симптоматикою (анорексія, нудота, блювання), за повної відсутності цефалгії (N.K. Tency et al., 2023).

Терапевтична стратегія функціональних розладів ШКТ у педіатричній практиці характеризується значною складністю вибору оптимального медикаментозного засобу, що обумовлено мультифакторною етіологією кольок. Етіопатогенетичні чинники захворювання формують складний комплекс, який включає психосоціальні фактори у вигляді сімейного стресу та аліментарні порушення, зокрема неправильну техніку вигодовування. Патолофізіологічні механізми розвитку патології представлені гастроєзофагеальним рефлюксом та гіперсекрецією серотоніну, що часто поєднуються з неврологічними факторами, такими як ініціальні форми педіатричної мігрені. Анатомо-фізіологічні особливості включно із функціональною незрілістю ШКТ та недоношеністю посилюються негативним впливом екзогенних факторів, серед яких особливе значення має тютюнопаління матері. Імунологічні фактори, насамперед алергія на протеїни коров'ячого молока, можуть супроводжуватися ферментативними порушеннями у вигляді транзитної або вторинної лактазної недостатності, що, зі свого боку, призводить до розвитку мікробіологічних порушень кишечника.

Враховуючи поліетіологічність патології, монотерапевтичний підхід виявляється неефективним. Підвищена сенситивність педіатричних пацієнтів до фармакологічних інтервенцій обґрунтовує доцільність застосування комплексних натуральних лікарських засобів, що здатні впливати на максимальну кількість етіопатогенетичних чинників функціональних розладів ШКТ.

Серед рослинних компонентів, здатних впливати на функціонування і нормалізацію роботи

ШКТ, виділяють екстракти квітів ромашки і листя меліси, ефірні олії кропу, анісу. Ці компоненти є основою препарату **АльпеКід ХЕПІ ДРІНК**, ефективного і доступного рослинного засобу, рекомендованого для призначення немовлятам та дітям раннього віку з метою підтримки нормального функціонування ШКТ. Комплексний безпечний рослинний склад забезпечує спазмолітичну, протизапальну, анальгетичну, антифлатулетну, седативну та антидепресивну дію. Засіб включає 87,5 мг сухого екстракту квітів ромашки, 20 мг сухого екстракту листя меліси, 1,5 мг транс-анетолу ефірної олії кропу та олії анісу. Ефективний вміст діючих речовин призводить до зменшення тривалості крику та метушливості, поліпшення самопочуття і нормалізації роботи ШКТ.

Результати подвійного рандомізованого сліпого плацебо-контрольованого дослідження продемонстрували високу терапевтичну ефективність стандартизованих екстрактів *Matricaria chamomilla*, що містяться у складі препарату АльпеКід ХЕПІ ДРІНК, при лікуванні інфантильних кольок. Через сім днів терапії редукція тривалості епізодів плачу в основній групі становила 62% порівняно з 15% у групі плацебо. Фармакодинамічний профіль препарату характеризується спазмолітичним, прокінетичним та антиферментативним ефектом. Наявність транс-анетолу оптимізує ферментативну активність шлунково-кишкового тракту (ШКТ), підвищує секреторну функцію травних залоз та редукує метеоризм (F. Savino et al., 2005).

Мікробіота кишечника є важливим функціональним субстратом, що впливає на процеси травлення, імунологічну реактивність та вітамін-синтезуючу функцію організму. Дисбіотичні порушення, як один із ключових патогенетичних механізмів кольок, характеризуються превалюванням умовно-патогенної мікрофлори над симбіотичною. Ефективність пробіотичної терапії визначається якісним та кількісним складом життєздатних лактобактерій, що забезпечують відновлення мікробіоценозу та нормалізацію функціонування ШКТ. Препарат **Актив Флора бебі+** містить найбільш вивчений штам пробіотичних мікроорганізмів, живі культури бактерій *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)*. Концентрація лактобактерій у препараті Актив Флора бебі+ досягає 1×10^9 КУО в одній краплі, що відповідає терапевтичним потребам педіатричної популяції.

Рідка форма препарату забезпечує оптимальну біодоступність та адаптаційний потенціал пробіотичних штамів порівняно з таблетованими формами *Lactobacillus rhamnosus*, що входять до складу препарату, характеризуються кислотостійкістю та наявністю пілії на поверхні клітин, що забезпечує високу адгезивність до інтестинального епітелію. Життєздатні культури зберігають здатність до продукції молочної кислоти, реалізуючи бактерицидний та бактеріостатичний ефекти. На відміну від ліофілізованих форм, які характеризуються зниженою ефективністю через неповний вихід зі стану анабіозу, рідка форма препарату забезпечує негайну активацію пробіотичних штамів. Додатковим фактором стабілізації лактобактерій є формування протективної слизової оболонки.

Пробіотична терапія також є компонентом комплексного лікування інфекційної діареї у дітей, що включає регідратацію, сорбенти, антисекреторні та, за показаннями, антибактеріальні препарати.

Не всі препарати, що містять пробіотики, є однаково ефективними в лікуванні гострої діареї у дітей. Включення до терапії гострої кишкової інфекції препаратів на основі *LGG* призводить до статистично значущого зниження тривалості діареї і ротавірусного, і неротавірусного генезу. Профілактична ефективність *LGG* щодо попередження гострих інфекційних діарей різної етіології у дітей включно із неонатальним періодом підтверджена результатами п'ятиденного обсерваційного перехресного дослідження за участю 1900 пацієнтів віком від 1 місяця до 12 років. Включення *LGG* як ад'ювантного компонента до стандартної терапії призвело до редукції тривалості діареї та частоти епізодів блювання. За оцінкою 190 медичних спеціалістів, препарат продемонстрував високу ефективність при

відсутності побічних ефектів (M. Sankiecha et al., 2022). Актив Флора бебі+ також застосовується для профілактики антибіотик-асоційованої діареї, бо *LGG* в складі препарату стимулюють імунітет слизової кишечника шляхом підвищення синтезу Ig A, Ig G, сприяють вивільненню інтерлейкінів та сполук, які мають антимікробну активність і перешкоджають адгезії ентеропатогену до епітеліоцитів кишечника (T. Arvola et al., 1999). Краплі Актив Флора бебі+ можна додавати в їжу або безпосередньо в роту порожнину. Така лікарська форма дає змогу найкраще провести лікування розладів ШКТ у дітей. Дітям до трьох років призначають 1 краплю на добу, від трьох до 12 років – 6 крапель на добу, дітям від 12 років та дорослим – 12 крапель на добу.

Функціональний закреп є поширеним функціональним розладом ШКТ у педіатричній практиці. У 95% випадків діагноз встановлюється на підставі клінічних критеріїв за відсутності органічної патології згідно з Римськими критеріями IV (F. Fedele et al., 2024). Додаткові діагностичні методи за показаннями включають ультрасонографію абдомінальної та ретроперитонеальної зон, копроцитологічне дослідження, бактеріологічне дослідження калу з антибіотикограмою.

Терапевтична стратегія функціонального закрепу базується на немедикаментозних заходах, що включають модифікацію способу життя та поведінкову терапію із системою винагород для дітей старших чотирьох років. Фармакологічна корекція передбачає застосування препарату АльпеКід ХЕПІ ДРІНК, який демонструє комплексний терапевтичний ефект: стимуляція



Л.І. Вакулєнко

перистальтики, оптимізація ферментативної активності, покращення пристінкового всмоктування нутрієнтів, антибактеріальна дія та нормалізація дефекації. При резистентності до немедикаментозної терапії рекомендовано включення осмотичних проносних засобів.

Диференційований підхід до терапії функціональних розладів ШКТ у педіатричній практиці передбачає:

- при регуляції дефекації (випорожнення) рекомендовано з початкових етапів призначати комплексний рослинний засіб АльпеКід ХЕПІ ДРІНК, який сприяє нормалізації акту дефекації та перистальтиці кишечника;
- при гострій інфекційній діарейі показаний препарат Актив Флора бебі+ на основі живих культур *LGG*;
- при кишкових кольках ефективно є комбінація фіто- та пробіотичного препарату.

Отже, комплексний рослинний препарат АльпеКід ХЕПІ ДРІНК та пробіотик на основі живих культур *LGG* Актив Флора бебі+ покращують моторну функцію, перетравлення і всмоктування нутрієнтів, а також склад кишкової мікрофлори та активність імунної системи, що дає змогу провести ефективну корекцію функціональних розладів ШКТ у дітей.

Підготувала Катерина Пашинська



РАЦІОНАЛЬНА КОРЕКЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ



Комплексний рослинний препарат **АльпеКід ХЕПІ ДРІНК** та пробіотик **АКТИВ ФЛОРА бебі+** допомагають провести раціональну корекцію функціональних розладів ШКТ

Кишкові
колькиГостра
інфекційна
діареяРегуляція
дефекації

Інформація про дієтичні добавки для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності АльпеКід ХЕПІ ДРІНК, саше №12 по 3 г. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням обов'язково ознайомитися з інструкцією. Має застереження щодо застосування. Висновок СЕС 3/28-А-57-23-297 від 07 березня 2023 р. Виробник: Фітерман Фарма С.Р.Л., Румунія. Вироблено для: Альпен Фарма АГ, Берн, Швейцарія. АКТИВ ФЛОРА бебі+, краплі оральні у флаконі по 5 мл. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням обов'язково ознайомитися з інструкцією. Має застереження щодо застосування. Висновок СЕС № 3/28-А-3767-21-180 від 25.01.2022 р. Виробник: Мастер Фарм С.А., Польща. Вироблено для: Альпен Фарма АГ, Берн, Швейцарія. Дієтичні добавки не замінюють різноманітне і збалансоване харчування, яке є дуже важливим разом зі здоровим способом життя. Ексклюзивний представник в Україні: «Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія. Ексклюзивний дистрибутор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуца-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03.

Гіпофосфатазія як мультисистемне захворювання: особливості діагностики та терапевтичні можливості

За матеріалами XV Академічної школи педіатрії



Є. Константинович

8-11 жовтня 2024 р. в Буковелі пройшла XV Академічна школа педіатрії. Ця науково-практична конференція за міжнародної участі об'єднала провідних вітчизняних і закордонних експертів у галузі педіатрії та дитячої медицини. Особливу увагу привернули виступи відомих спікерів із Польщі, Франції, Німеччини, Італії та Литви, зокрема професора Єжи Константиновича (Jerzy Konstantynowicz) – видатного польського науковця, керівника клініки педіатрії, ревматології, імунології та метаболічних захворювань кісток Університетської дитячої клінічної лікарні імені Людвіка Заменгофа в Білостоку. Як член Комітету людського розвитку Польської академії наук, професор Константинович представив доповідь на тему «Гіпофосфатазія: рідкісне недіагностоване захворювання в дитинстві».

Метаболічні захворювання кісток та скелета становлять значний інтерес у сучасній педіатричній практиці, особливо в контексті рідкісних генетичних патологій. Серед них особливе місце посідає гіпофосфатазія (ГФФ) – метаболічне, системне, вроджене захворювання із прогресуючим перебігом, що характеризується генетично обумовленим порушенням мінералізації кісткової тканини. За статистичними даними, понад 70% пацієнтів із важкими формами захворювання за відсутності лікування мають несприятливий прогноз, особливо при поліорганному системному ураженні в ранньому дитячому віці. Актуальність проблеми полягає в тому, що захворювання часто залишається недіагностованим через складність його виявлення та варіабельність клінічних проявів.

Етіологічно захворювання пов'язане з мутацією в гені *ALP*, який відповідає за синтез тканинної неспецифічної лужної фосфатази (*TNSALP*) (рис. 1). Цей фермент відіграє ключову роль у процесах мінералізації кісткової тканини та присутній у багатьох тканинах організму. Дефіцит ферментативної активності призводить до накопичення субстратів у позаклітинному просторі та розвитку характерної клінічної картини. Патогенетично це проявляється у збільшенні концентрації неорганічних фосфатів, що є потужними інгібіторами мінералізації скелета. При цьому порушується не лише формування кісткової тканини, але й розвиваються системні метаболічні порушення, що впливають на функціонування різних органів і систем.

Клінічні прояви ГФФ демонструють значну варіабельність залежно від віку маніфестації захворювання. Вирізняють перинатальну (і летальну, і доброякісну), інфантильну (до шести місяців), ювенільну (від шести місяців до 18 років) форму та форму дорослих (після 18 років). Особливо виділяють одонто-ГФФ, яка характеризується ураженням лише зубів і може проявлятися в будь-якому віці. Важливо зазначити, що з віком можуть з'являтися нетипові симптоми, що ускладнює діагностику та часто призводить до клінічної мімікрії (рис. 2). Особливо складними для діагностики є випадки з пізньою маніфестацією, коли захворювання може маскуватися під інші метаболічні або ревматологічні патології.

Основними біохімічними маркерами захворювання є підвищений рівень фосфоетаноламіну в сечі, зміни рівня піридоксальфосфату та неорганічного пірофосфату. Особливо важливим діагностичним критерієм є зниження активності загальної

лужної фосфатази в крові. За даними досліджень, приблизно 5% пацієнтів педіатричного профілю можуть мати знижені показники лужної фосфатази, що потребує подальшого диференційно-діагностичного пошуку. При цьому важливо враховувати вікові норми активності ферменту, які можуть суттєво відрізнятися у різних вікових групах. У новонароджених та дітей раннього віку інтерпретація результатів може бути особливо складною через фізіологічні коливання показників.

Скелетні прояви захворювання характеризуються мультифокальною демінералізацією, що імітує рахіт, та включають деформації кісток, патологічні переломи, остеомаліцію та хронічний кістковий біль. Радіологічно можуть визначитися специфічні зміни в довгих кістках у вигляді так званих язичків прояснення (« *tongues of radiolucency*» або «зон просвітлення»). Важливо зазначити, що, на відміну від інших метаболічних захворювань кісток, застосування високих доз вітаміну D та бісфосфонатів може погіршити стан пацієнтів із ГФФ. Характерними також є порушення росту та розвитку, що призводять до низькорослості та затримки фізичного розвитку. У дітей старшого віку можуть спостерігатися порушення ходи, хронічний біль у кістках та суглобах, що значно обмежує фізичну активність та знижує якість життя.

Стоматологічні прояви захворювання є одними з найбільш характерних діагностичних ознак. Раннє випадіння молочних зубів (до п'яти років) із неушкодженими коренями відбувається безболісно та нетравматично. На відміну від недосконалого остеогенезу, при якому спостерігається недосконалий дентиногенез зі зменшенням дентину, при ГФФ корені зубів залишаються інтактними. Близько 90% пацієнтів мають характерні зубні аномалії. Це робить стоматологів важливою ланкою в ранній діагностиці захворювання, особливо у випадках із мінімальними системними проявами.



Неврологічні прояви захворювання можуть бути критичними, особливо у новонароджених та дітей раннього віку. Вітамін B6-залежні судоми часто помилково діагностуються як епілепсія. Патогенетично це пов'язано з порушенням метаболізму піридоксальфосфату в центральній нервовій системі та його впливом на синтез нейромедіаторів, зокрема дофаміну та гамма-аміномасляної кислоти. Характерними є також краніосиностоз та підвищення внутрішньочерепного тиску із формуванням патогномонічного симптому «мідної пластинки» на рентгенограмах черепа. Ці зміни можуть призводити до тяжких неврологічних ускладнень та потребують ретельного моніторингу.

З боку дихальної системи у новонароджених можуть спостерігатися тяжка дихальна недостатність, пов'язана з деформацією грудної клітки, витончення ребер та схильність до ателектазів. Це особливо характерно для перинатальної форми захворювання та може бути причиною ранньої летальності. Ураження нирок проявляється нефрокальцинозом та порушеннями кальцієвого обміну з розвитком гіперкальціємії та гіперкальціурії. Ці зміни можуть прогресувати з віком та призводити до серйозних ускладнень.

М'язова система також залучається в патологічний процес, що проявляється генералізованою м'язовою гіпотонією, слабкістю та затримкою моторного розвитку. У дітей старшого віку можуть спостерігатися порушення постави, труднощі при ходьбі та виконанні фізичних



навантажень. Ці прояви значно впливають на якість життя пацієнтів та їхню соціальну адаптацію (рис. 3).

Диференційна діагностика ГФФ включає широкий спектр захворювань: недосконалий остеогенез, різні форми рахіту, синдром Елерса – Данлоса, целіакію, ревматичні захворювання, вроджені хондродисплазії, муколіпідоз, неонатальний гіпертиреоз та хронічний рецидивуючий мультифокальний остеомієліт. Особливу увагу слід приділяти диференціації з інцидентами невідповідної травми у дітей, коли множинні переломи можуть бути першим проявом захворювання. У дорослому віці захворювання може маскуватися під різні ревматологічні стани включно з остеоартрозом, спондилоартропатією та подагрою.

Важливо враховувати, що не кожен випадок зниженої активності лужної фосфатази є ГФФ. Низька активність ферменту може спостерігатися при нервовій анорексії, дефіциті харчування, післяопераційних станах, гіпотиреозі, синдромі Кушинга та при прийомі глюкокортикоїдів. Тому лабораторні показники завжди слід інтерпретувати в контексті клінічної картини та результатів додаткових досліджень. Генетичне тестування є золотим стандартом діагностики, але його доступність може бути обмеженою.

Сучасні можливості лікування включають замісну терапію рекомбінантним людським білком злиття лужної фосфатази (асфотаза альфа), що спрямований на відновлення ферментативної активності в кістковій тканині. Важливим компонентом ведення пацієнтів із ГФФ є мультидисциплінарний підхід, що включає участь педіатрів, ортопедів, стоматологів, неврологів та інших спеціалістів. Реабілітаційні заходи, фізична терапія та психологічна підтримка є невід'ємними складниками комплексного лікування. Особливу увагу слід приділяти профілактиці ускладнень та підтримці якості життя пацієнтів.

Отже, ГФФ залишається складним діагностичним викликом для педіатрів через варіабельність клінічних проявів та схожість з іншими метаболічними захворюваннями. Ключовим діагностичним маркером є зниження активності лужної фосфатази, що потребує підвищеної уваги лабораторної служби до низьких показників цього ферменту. Своєчасна діагностика та початок специфічної терапії можуть суттєво покращити прогноз та якість життя пацієнтів із цим рідкісним захворюванням. Важливим аспектом є також підвищення обізнаності медичної спільноти щодо проблеми рідкісних захворювань та необхідності їхньої ранньої діагностики, незважаючи на відносно низьку поширеність у популяції.

Підготувала Олена Речмедіна

Клінічні індикатори синдрому Хантера: оптимізація ранньої діагностики в педіатричній практиці

За матеріалами конгресу PRIME Pediatrics



Синдром Хантера (СХ) – особливий діагностичний виклик для педіатрів через свою підступну природу розвитку. Діти народжуються зовні здоровими, з нормальними антропометричними показниками, і перші симптоми з'являються поступово, часто маскуючись під поширені дитячі захворювання. Це створює значні труднощі для ранньої діагностики, особливо враховуючи рідкісність патології та відсутність специфічних проявів на початкових етапах.

Складність своєчасного виявлення захворювання полягає також у різноманітності та неспецифічності перших симптомів – від частих отитів та респіраторних інфекцій до пупкових кил, які часто сприймаються як окремі патологічні стани, не пов'язані між собою. Тому надзвичайно важливими є визначення та систематизація «червоних прапорців» – ранніх клінічних маркерів, які мають насторожити педіатра стосовно можливості СХ, щоб своєчасно скерувати пацієнта на специфічну діагностику.

В межах конгресу PRIME Pediatrics Наталія В'ячеславівна Самоненко, лікар-педіатр, завідувачка Центру орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ «Охматдит» МОЗ України, презентувала доповідь, присвячену актуальним питанням діагностики СХ в педіатричній практиці.



Н.В. Самоненко

Мукополісахаридози – досі одна з найбільш актуальних проблем сучасної педіатрії, передусім у контексті ранньої діагностики та своєчасного початку лікування. Особливої уваги заслуговує СХ (мукополісахаридоз II типу), який характеризується значною варіабельністю клінічних проявів та потребує мультидисциплінарного підходу до діагностики. Перший опис цього захворювання зафіксований у 1917 р.: у науковій роботі йшлося про родину, шість членів якої мали характерні клінічні прояви захворювання.

За даними Центру орфанних захворювань та генної терапії лікарні «Охматдит», в Україні на сьогоднішній день діагностовано 56 пацієнтів із СХ. Географічний розподіл випадків демонструє найбільшу концентрацію в Закарпатті та Прикарпатті, що може свідчити про недостатню діагностику в інших регіонах країни. Віковий діапазон встановлення діагнозу варіює від двох місяців до 42-х років, причому найбільш рання діагностика була здійснена у випадку сімейного анамнезу захворювання. Він особливо показовий, оскільки пацієнт розпочав ферментозамісну терапію у віці трьох-чотирьох місяців, що є найранішим початком лікування в Україні.

Діагностичні можливості в Україні суттєво розширилися з 2002 р., коли було впроваджено дослідження глікозаміногліканів у сечі. З 2006 р. додалася ферментна діагностика, що дало змогу значно підвищити точність верифікації діагнозу. На сьогоднішній день використовується комплексний підхід, що включає не лише кількісне визначення загальних глікозаміногліканів, а й їхній фракційний аналіз. На жаль, в Україні наразі лише одна лабораторія має можливість проводити повний спектр необхідних досліджень, що створює певні обмеження для своєчасної діагностики.

Особливістю СХ є поділ на нейронопатичні та ненейронопатичні форми, що визначається залученням центральної нервової системи. Нейронопатична форма характеризується раннім початком, зазвичай до першого року життя, із прогресуючим порушенням інтелектуального розвитку та середньою тривалістю життя до 15 років без лікування. Нейронопатична форма відрізняється збереженим інтелектом, більш пізнім початком та кращим прогнозом щодо тривалості життя. Статистичні дані свідчать

про переважання нейронопатичних форм, що підкреслює важливість ранньої діагностики та початку лікування.

Клінічний перебіг СХ характеризується поступовим розвитком симптомів. Діти народжуються без видимих зовнішніх проявів захворювання, з нормальними антропометричними показниками. Перші симптоми можуть з'явитися у віці 6-8 місяців у вигляді пупкової кили. Подальша прогресія включає збільшення живота, огрубіння рис обличчя, макроцефалію, деформації суглобів та гепатоспленомегалію.

Показовим є клінічний випадок пацієнта, який демонструє типову прогресію захворювання: поява пупкової кили в 6 місяців, збільшення живота в 3 роки, огрубіння рис обличчя та деформації суглобів у 3,5 року. Згодом розвинулися порушення ходи, контрактури суглобів, затримка росту. Особливу увагу слід звернути на розвиток карпального тунельного синдрому, який є рідкісним у дитячому віці та може слугувати діагностичним маркером мукополісахаридозу.

Клінічний випадок

Пацієнт К., хлопчик, діагноз встановлено у віці 3,5 року. При народженні: вага 3,2 кг, зріст 51 см, оцінка за шкалою Апгар 8/9 балів. Із 6-8 місяців батьки помітили формування пупкової кили. У віці 3-х років з'явилося збільшення живота. При огляді в 3,5 року: огрубіння рис обличчя, макроцефалія, деформації суглобів кисті без тугорухливості, гепатоспленомегалія.

Лабораторно: відсутність активності ідуранат-2-сульфатази, підвищення екскреції глікозаміногліканів.

В динаміці: у 5 років – хірургічна корекція кили, із 6 років – прогресування порушень ходи та контрактур суглобів, у 7 років – аденоїдектомія, у 9 років – виражена затримка росту.

Ферментозамісна терапія розпочата у 14 років.

Ускладнення: у 16 років після перенесеної вірусної інфекції (грип) розвинулася нейросенсорна приглухуватість. МРТ виявила звуження цервікального каналу спинного мозку, що потребує постійного моніторингу.

Наразі пацієнту 20 років, він веде активний спосіб життя, успішно навчається в університеті, має наукові досягнення та патенти.

Патогенетично захворювання характеризується дефіцитом ферменту ідуранат-2-сульфатази, що призводить до накопичення глікозаміногліканів у лізосомах. Це викликає поступове руйнування лізосом та клітин, обумовлюючи мультисистемність уражень. Наразі відомо про 11 типів недостатності ферментів, які викликають 7 відомих типів мукополісахаридозів (таблиця 1). Захворювання успадковується за Х-зчепленим типом, що пояснює переважання хворих чоловічої статі. Проте описані випадки захворювання у дівчат внаслідок генетичних особливостей Х-хромосоми – в Україні зареєстровано три такі випадки, що становить значну частку від усіх описаних у світі (близько 50).

Клінічна картина включає характерні зміни зовнішності (грубі риси обличчя, широкий ніс, макроглосія), респіраторні порушення (обструкція верхніх дихальних шляхів, апное сну), кістково-суглобові деформації (дегенеративна дисплазія кульшових суглобів, кіфози, сколіози, контрактури), офтальмологічні проблеми (катаракта, дистрофія сітківки, глаукома), порушення слуху та часті отити (таблиця 2). Особливу увагу слід приділяти частим отитам та аденоїдним вегетаціям, які можуть бути одними з перших проявів захворювання.

Важливим аспектом є роль різних спеціалістів у діагностичному процесі. До 2018 р. основними спеціалістами були генетики, проте зараз спостерігається позитивна тенденція до активного залучення педіатрів, отоларингологів, неврологів, кардіологів та хірургів. Особливо важливою є роль педіатрів, які мають можливість спостерігати динаміку розвитку дитини з народження. Варто зазначити, що в минулому році п'ять пацієнтів були діагностовані за направленням отоларингологів, що свідчить про зростання настороженості щодо цього захворювання серед вузьких спеціалістів.

Отже, своєчасна діагностика та початок ферментозамісної терапії дають змогу суттєво покращити прогноз захворювання та якість життя пацієнтів. Показовим є випадок, коли пацієнт розпочав лікування в 14 років і, незважаючи на пізній початок терапії, зміг досягти значних успіхів у житті. Це демонструє важливість своєчасного лікування та можливості успішної соціальної адаптації пацієнтів із СХ.

Підготувала **Анна Сочнева**



Таблиця 1. Типи мукополісахаридозів (МПС)

Тип МПС	Назва	Недостатність ферменту
МПС I	Хвороба Гурлера, Гурлера – Шає, Шає	α -L-ідуранідаза
МПС II	СХ	Ідуранат-2-сульфатаза
МПС III A-D	Синдром Санфіліппо А	Гепаран N-сульфатаза
	Синдром Санфіліппо В	α -N-ацетилглюкозамінідаза
	Синдром Санфіліппо С	Ацетил СоА: α -глюкозамінід ацетилтрансфераза
	Синдром Санфіліппо D	N-ацетилглюкозамін-6-сульфатаза
МПС IV A, B	Синдром Моркіо А	N-ацетил-галактозамін-6-сульфатаза
	Синдром Моркіо В	β -галактозидаза
МПС VI	Хвороба Марото – Ламі	N-ацетилгалактозамін 4-сульфатаза (арилсульфатаза В)
МПС VII	Синдром Слая	β -глюкуронідаза
МПС IX	Недостатність гіалуронідази	Гіалуронідаза

Таблиця 2. Типові ознаки СХ

Респіраторні	Зовнішній вигляд	Очі	Вуха
<ul style="list-style-type: none"> Обструкція верхніх дихальних шляхів Обструктивні апное під час сну Рестриктивні захворювання легень і дихальних шляхів Часті інфекції 	<ul style="list-style-type: none"> Макроцефалія Грубі риси обличчя (широкий ніс, розширені ніздрі, випнутий лоб, товсті губи) Макроглосія 	<ul style="list-style-type: none"> Глаукома Катаракта Дистрофія сітківки 	<ul style="list-style-type: none"> Тугорухливість та глухота Часті отити
Скелет	Гастроінтестинальні	Зуби	ЦНС
<ul style="list-style-type: none"> Дегенеративна дисплазія кульшового суглоба Кіфоз, кіфосколіоз Контрактури суглобів 	<ul style="list-style-type: none"> Гепатоспленомегалія Пупочні і пахові кили Порушення ковтання Діарейя 	<ul style="list-style-type: none"> Порушення зубного ряду Карієс Кісти щелепи 	<ul style="list-style-type: none"> Гідроцефалія Судоми Міопатія Стеноз шийного відділу хребта Порушення сну Затримка розвитку Регрес психічного розвитку

Діагностика та лікування спадкового ангіоневротичного набряку в педіатричній практиці: український досвід та світові тенденції

Актуальність проблеми спадкового ангіоневротичного набряку (САН) у педіатричній практиці зумовлена значними діагностичними труднощами, тривалим періодом від появи перших симптомів до встановлення діагнозу та потенційно летальними ускладненнями захворювання, оскільки симптоми починаються майже в усіх у дитинстві, але лише одиниці діагностуються. В умовах реформування системи охорони здоров'я України особливого значення набуває своєчасна діагностика орфанних захворювань, до яких належить САН, та забезпечення доступу пацієнтів до сучасних методів лікування. Значна різниця між розрахунковою та фактично діагностованою кількістю випадків САН в Україні свідчить про необхідність підвищення обізнаності медичної спільноти щодо клінічних проявів та особливостей діагностики цього захворювання.

В межах сателітного симпозиуму науково-практичної конференції «Інфекції та імунітет» Анастасія Валеріївна Бондаренко, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного європейського університету, та Леся Василівна Беш, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, представили спільну доповідь «САН: Українські реалії очима лікаря і пацієнта».



А.В. Бондаренко



Л.В. Беш

САН належить до орфанних захворювань, що потребують особливої уваги в педіатричній практиці через складність діагностики та потенційно загрозливі для життя ускладнення. Це генетично детерміноване захворювання трапляється із частотою 1:50 000 населення та характеризується аутосомно-домінантним типом успадкування. Своєчасна діагностика має вирішальне значення для прогнозу захворювання, особливо в дитячому віці, коли клінічна картина може бути атиповою та маскуватися під інші патологічні стани.

Патогенетичні механізми САН пов'язані з мутаціями в гені *SERPING1*, які призводять до порушення синтезу або функції С1-інгібітора (С1-INH). На сьогодні виділяють два основних типи захворювання. При САН першого типу мутації спричиняють практичну відсутність білка С1-INH, тоді як при другому типі білок синтезується, але є функціонально неповноцінним. Раніше також виділяли третій тип САН, проте сучасна класифікація розглядає його як САН із нормальним С1-INH, що зумовлений мутаціями в інших генах. На сьогодні описано близько семи генів, мутації в яких можуть призводити до розвитку цього варіанта захворювання, проте сумарна частка таких випадків не перевищує 1%.

Ключовим медіатором розвитку набряку при САН є брадикінін. С1-INH є потужним регулятором внутрішнього шляху коагуляції, і при його дефіциті або дисфункції відбувається надмірне утворення брадикініну (рис. 1). Крім того, С1-INH бере участь у регуляції системи комплементу. Надлишкова активація і калікреїн-кінінової системи, і системи комплементу призводить до вазодилатації, підвищення судинної проникності та розвитку набряку. Важливо підкреслити, що гістамін не бере участі в цьому патогенетичному каскаді, чим пояснюється неефективність антигістамінних препаратів при САН.

Епідеміологічні дані в Україні демонструють значну динаміку в діагностиці САН. Якщо на початок 2021 р. було зареєстровано 40 пацієнтів із лабораторно підтвердженим діагнозом, то на сьогодні їхня кількість зросла до 130. Проте, враховуючи популяційну частоту захворювання та чисельність населення України, розрахункова кількість пацієнтів може сягати 800 осіб, що свідчить про значний потенціал для покращення діагностики.

Клінічна картина САН характеризується розвитком набряків різної локалізації, що можуть уражати і шкіру, і слизові оболонки. За результатами

опитування пацієнтів, найчастіше локалізаціями перших проявів є нижні та верхні кінцівки, а також абдомінальні напади (27% випадків) (рис. 2). Протягом життя пацієнтів найбільше турбують абдомінальні напади, хоча дошкуляють також набряки статевих органів, язика, шиї та інших локалізацій. Особливу небезпеку становить набряк гортані, який спостерігається у близько 50% пацієнтів протягом життя.

Проведений аналіз часових характеристик діагностичного процесу при САН демонструє значну затримку між появою перших симптомів та встановленням остаточного діагнозу (рис. 3). За результатами опитування пацієнтів в Україні, середній вік маніфестації перших симптомів становить 10,5 року, при цьому перші симптоми захворювання у деякого з'явилися вже у віці одного року.

Значна затримка в діагностиці (в середньому 15 років від появи перших симптомів до підозри на САН та ще п'ять років до лабораторного підтвердження) становить серйозну медичну проблему, особливо в педіатричній практиці, оскільки, незважаючи на те що симптоми з'являються в дитинстві, вони зазвичай діагностуються в дорослому віці, тож треба підвищувати настороженість дитячих спеціалістів.

Міждисциплінарні аспекти діагностики САН потребують особливої уваги з огляду на різноманітність клінічних

проявів захворювання. За результатами опитування пацієнтів, найчастіше первинну підозру щодо САН встановлюють алергологи (32% випадків). Однак, враховуючи поліморфізм клінічної картини, у діагностичному процесі беруть участь лікарі різних спеціальностей включно з пульмонологами та отоларингологами. Показово, що імунологи зазвичай залучаються на етапі верифікації діагнозу, оскільки не є лікарями первинного контакту.

Важливим аспектом сучасної діагностики САН в Україні є впровадження програми безкоштовного обстеження пацієнтів. Ця ініціатива суттєво розширила можливості лабораторної діагностики захворювання, яка раніше була доступна переважно за кордоном. Показовим є клінічний випадок пацієнтки, яка у 2013 р., у віці 11 років, була діагностована у Варшаві.

Клінічний кейс 1

Дівчинка, 11 років, звернулася за медичною допомогою у 2013 р. зі скаргами на періодичні набряки обличчя та напади абдомінального болю. З анамнезу відомо, що перші симптоми захворювання дебютували у віці дев'яти років у вигляді нудоти, блювання та нападів інтенсивного болю в животі, що трічі імітували картину гострого живота. У віці десяти років приєднався перший епізод ангіонабряку шкіри обличчя, який характеризувався щільною консистенцією

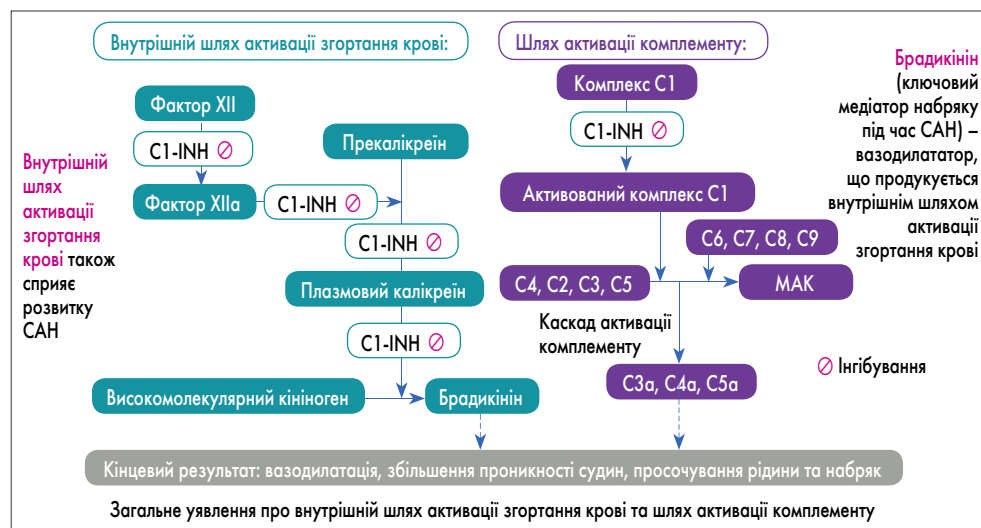


Рис. 1. Патогенетичні механізми САН: внутрішній шлях активації згортання крові та шлях активації комплементу

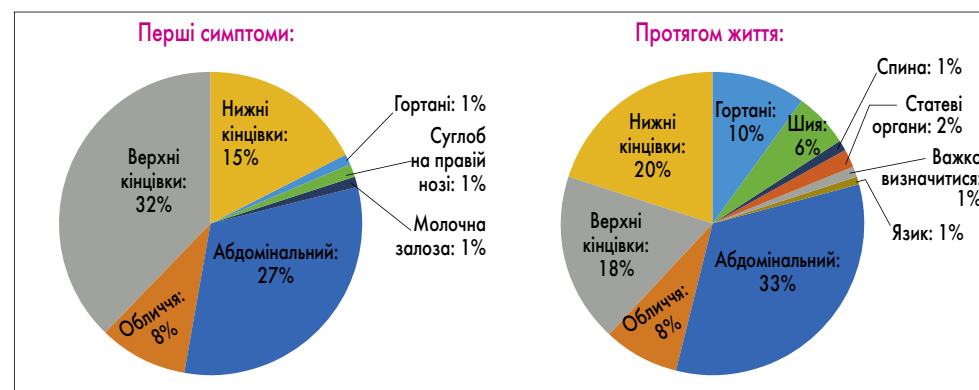


Рис. 2. Локалізація набряків при САН за результатами опитування пацієнтів

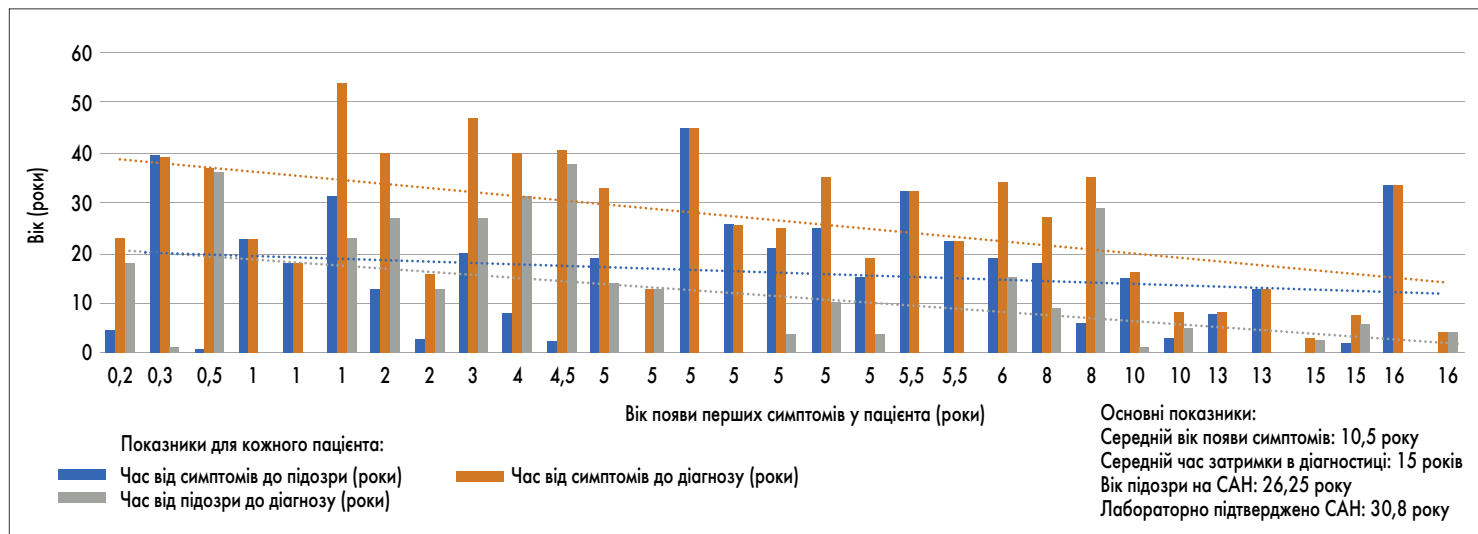


Рис. 3. Аналіз затримки діагностики САН

при пальпації та відсутності типових алергічних проявів – свербіж та кропив'янки. Важливо зауважити про чіткий зв'язок появи набряків із прийомом ібупрофену та стресовими ситуаціями.

Пацієнтка була скерована до спеціалізованого центру у Варшаві, де пройшла комплексне імунологічне обстеження. Лабораторні дослідження виявили значне зниження рівня комплекменту С4 (менше 0,08 г/л при референтних значеннях 0,12-0,36 г/л), концентрації С1-INH (0,06 г/л при нормі 0,16-0,33 г/л) та його функціональної активності (31% при нормі 70-130%). На підставі клініко-лабораторних даних встановлено діагноз спадкового ангіоневротичного набряку першого типу.

Особливістю цього випадку є класичний педіатричний дебют захворювання з абдомінальним синдромом та подальшим розвитком характерних ангіонабряків. Незважаючи на повторні епізоди гострого абдомінального болю, пацієнтці вдалося уникнути непотрібних хірургічних втручань, які часто виконуються при несвоечасній діагностиці цього захворювання. Також варто зазначити про відсутність у пацієнтки загрозливого для життя набряку гортані, який є найнебезпечнішим проявом САН.

Лабораторна діагностика САН потребує комплексного підходу. Хоча для скринінгу використовується визначення С4-компонента комплекменту, дослідження демонструють випадки нормального рівня С4 при знижених показниках С1-INH. Тому рекомендовано проведення повного комплексу досліджень, що включає визначення і кількісних, і функціональних показників С1-INH для отримання повної діагностичної інформації.

В Україні впроваджено програму безкоштовної діагностики САН, що стартувала в жовтні 2021 р. Незважаючи на певні логістичні складнощі, пов'язані з воєнним станом, програма успішно функціонує, охоплюючи всі регіони країни. За результатами її реалізації, значно зросла кількість виявлених випадків САН, особливо серед родичів вже діагностованих пацієнтів.

Специфічні характеристики набряків при САН мають важливе диференційно-діагностичне значення. На відміну від алергічних набряків, при САН вони є асиметричними, чітко обмеженими, щільними та болючими при пальпації. Характерним є блідий колір набряклих тканин на відміну від червоного забарвлення при гістамінових набряках. Важливими діагностичними ознаками є відсутність свербіж та супутньої

кропив'янки, а також неефективність антигістамінних препаратів та глюкокортикостероїдів.

У педіатричній практиці особливу увагу слід приділяти абдомінальному синдрому як першому прояву САН. Характерними є нападopodobні болі в животі, нудота, блювання, що можуть імітувати гостру хірургічну патологію. Відомі випадки необгрунтованих хірургічних втручань у таких пацієнтів до встановлення правильного діагнозу. Диференційна діагностика з гастроінтестинальними проявами харчової алергії може бути складною, оскільки обидва стани характеризуються нападopodobним перебігом та можуть провокуватися стресовими факторами.

Сучасні підходи до лікування САН базуються на трьох основних стратегіях: купіруванні гострих нападів, короткостроковій профілактиці перед плановими медичними втручаннями та іншими індивідуальними провокуючими факторами, довгостроковій профілактиці у пацієнтів із частими загостреннями. В Україні доступна терапія препаратом С1-INH за програмою державних закупівель. Близько 90% пацієнтів мають доступ до лікування за потребою, що відповідає міжнародним стандартам. За даними опитування, 56,5% пацієнтів завжди мають доступ до препарату, ще 32,6% переважно мають такий доступ.

Особливо важливим аспектом ведення педіатричних пацієнтів із САН є забезпечення постійного доступу до невідкладної терапії.

Згідно з національними стандартами, пацієнт повинен мати або препарат при собі, або гарантований цілодобовий доступ до нього в найближчому медичному закладі. Це особливо актуально з огляду на можливість розвитку загрозливого для життя набряку гортані та інтенсивність болювого синдрому при абдомінальних нападах, що може ускладнювати транспортування пацієнта до лікувального закладу.

Клінічний кейс 2

Хлопчик, 6 років, звернувся з приводу набряків обличчя. Із сімейного анамнезу відомо, що у батька в 2008 р. було діагностовано САН I типу при обстеженні в м. Будапешт, Угорщина. Перший епізод набряку у дитини виник у 2022 р., у віці чотирьох років.

Клінічно набряк характеризувався асиметричним розташуванням на обличчі, мав щільну консистенцію, був чітко відмежований, болючий та мав

легкий рожевий відтінок, що відрізняло його від типових гістамінових набряків.

При лабораторному обстеженні виявлено значне зниження рівня комплекменту С4 (менше 0,08 г/л при нормі 0,12-0,36 г/л), концентрації С1-INH (0,05 г/л при нормі 0,16-0,33 г/л) та його функціональної активності (19% при нормі 70-130%). На підставі клініко-лабораторних даних та сімейного анамнезу встановлено діагноз спадкового ангіоневротичного набряку I типу.

Пацієнту призначено терапію «на вигоду» препаратом С1-INH при появі симптомів захворювання.

Особливістю ведення цього випадку є важливість забезпечення постійного доступу до препарату, оскільки своєчасність введення критично важлива при розвитку загрозливих для життя станів, зокрема набряку гортані чи інтенсивного абдомінального болювого синдрому.

Важливим аспектом терапії є спосіб введення препарату. Близько половини пацієнтів здатні самостійно виконувати внутрішньовенні ін'єкції, водночас вони часто надають перевагу використанню правої руки для введення препарату медичним працівником, зберігаючи ліву руку як запасний варіант для самостійного введення. Третина пацієнтів отримує допомогу від членів родини, решта звертається до медичного персоналу в лікарні або амбулаторно. Проблемним залишається питання введення препарату бригадами швидкої медичної допомоги, які, згідно з нормативними документами, можуть використовувати лише препарати зі свого офіційного переліку.

Аналіз прихильності до лікування виявив, що лише 43,5% пацієнтів застосовують препарат під час кожного нападу, як рекомендовано протоколами. Основними причинами недотримання рекомендацій є економія препарату, страх «звикання» (43% опитаних), технічні складнощі з введенням та віддаленість медичних закладів. Водночас довгострокову профілактику отримують близько 60% пацієнтів, але лише 17,8% дотримуються рекомендованого режиму введення препарату двічі на тиждень. Частина пацієнтів модифікує режим введення, зменшуючи частоту до одного разу на тиждень або застосовуючи препарат нерегулярно.

Показаннями до довгострокової профілактики є наявність в анамнезі хоча б одного епізоду набряку гортані або частота нападів щонайменше один раз на місяць. Препаратом вибору є концентрат плазменного С1-інгібітора, який має універсальні можливості застосування і для купірування гострих нападів,

і для коротко- та довгострокової профілактики. Важливим аспектом призначення довгострокової профілактики є оцінювання її впливу на якість життя пацієнта. Деякі хворі регулярно введення препарату можуть сприймати як додаткове навантаження, тоді як інші відчувають більшу безпеку та спокій при профілактичному лікуванні.

Особливої уваги потребує питання доступності лікування в умовах воєнного стану. За результатами опитування, більше 50% проблем із доступом до лікування пов'язані з перебоями в закупівлі ліків. Додатковими факторами є віддаленість медичних закладів, що особливо актуально для великих областей в умовах безпекових обмежень, та тривалість процесу отримання препарату.

Дослідження впливу стресу воєнного часу на перебіг захворювання показало, що частина пацієнтів засвідчила збільшення частоти та тяжкості нападів на початку війни з подальшою адаптацією, проте у 24% пацієнтів підвищена тяжкість і тривалість нападів зберігаються.

При появі нападу на фоні профілактичного лікування рекомендовано введення додаткової дози препарату. Важливо наголосити, що при набряку гортані, незалежно від наявності препарату вдома та навичок його введення, пацієнт повинен бути госпіталізований. На відміну від алергічних набряків гортані, при САН не рекомендовано введення адреналіну, оскільки його ефективність не доведена при цій патології.

Для підвищення прихильності до лікування необхідна постійна освітня робота не лише серед пацієнтів, а й медичних працівників. Особливу увагу слід приділяти роз'ясненню механізмів дії препарату та спростуванню міфів щодо можливого «звикання». Важливим елементом підтримки є організація шкіл пацієнтів для навчання техніці введення препарату та обміну досвідом між хворими.

Отже, САН залишається актуальною міждисциплінарною проблемою сучасної медицини. Його різноманітні клінічні прояви зумовлюють необхідність настороженості лікарів різних спеціальностей щодо можливості цієї патології у своїх пацієнтів. Особливу увагу слід приділяти педіатричній практиці, оскільки захворювання переважно маніфестує саме в дитячому віці, при цьому характерним є дебют з абдомінальних нападів, що часто призводить до діагностичних помилок та затримки встановлення правильного діагнозу.

Своечасна діагностика та забезпечення доступу до сучасних методів лікування є ключовими факторами нормалізації якості життя пацієнтів із САН. Проте значною проблемою і досі є порушення прихильності до лікування, зумовлені різними чинниками включно з економічними, логістичними та психологічними аспектами. Це обумовлює необхідність комплексного підходу до ведення таких пацієнтів з обов'язковим включенням організаційних та просвітницьких заходів, спрямованих на підвищення обізнаності й медичної спільноти, і самих пацієнтів щодо особливостей перебігу та сучасних можливостей контролю захворювання.

Хвороба Гоше

Клінічна настанова, заснована на доказах

Хвороба Гоше (ХГ) – це спадкове панетнічне захворювання, яке здебільшого починається в дитинстві та зумовлене дефіцитом активності лізосомального ферменту глюкоцереброзидази (кислої β-глюкозидази). У дітей із клінічними проявами перебіг захворювання зазвичай тяжкий, спостерігають затримку росту і статевого дозрівання, ранній розвиток остеопенії, значну спленомегалію, гепатомегалію, тромбоцитопенію, анемію, сильний біль у кістках, гострі кісткові кризи, а також переломи. Дітям із симптомами ХГ необхідно призначити ферментну замісну терапію (ФЗТ), що допоможе уникнути виснажливого і часто незворотного прогресування патології, а також дасть можливість вести нормальний спосіб життя хворим із ненейропатичною формою захворювання.

Ця клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічних рекомендацій Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013), що були обрані робочою групою як приклад найліпшої практики надання медичної допомоги пацієнтам із ХГ, і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності і безпеки медичних утручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Вступ

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Поширеність ХГ у світі становить приблизно 1:40 000-1:60 000. Серед ашкеназьких євреїв це одна з найпоширеніших генетичних патологій із частотою випадків серед носіїв 1:17. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Причиною є дефіцит лізосомального ферменту глюкоцереброзидази (кислої β-глюкозидази), що призводить до накопичення субстрату глюкоцереброзиду (глюкозилцераміду) в лізосомах макрофагів та інших клітин, наприклад остеобластів. Заповнені ліпідами «клітини Гоше» акумулюються в різних тканинах і органах, особливо в селезінці, печінці, кістковому мозку (рис. 1, а), легенях та мозку.

Хоча ХГ і проявляється в межах певного спектра симптомів, загальноприйнятою є клінічна класифікація з поділом захворювання на три типи: тип I (нейропатичний, Каталог фенотипових маркерів людини (МІМ) 230 800), тип II (гострий нейропатичний, МІМ 230 900) і тип III (хронічний нейропатичний, МІМ 23 100). В Європі, Канаді та США найпоширенішою (94%) формою ХГ є тип I, що характеризується відсутністю первинного залучення в патологічний процес центральної нервової системи. В інших країнах світу, таких як Єгипет, Японія, Швеція, Польща, нейропатичні форми можуть бути поширенішими, ніж ХГ типу I.

Ознаки та симптоми ненейропатичної форми ХГ у дітей: спленомегалія, гепатомегалія, тромбоцитопенія, анемія, відставання в розвитку, затримка росту і статевого дозрівання, остеопенія, сильні болі в кістках (гострі кісткові кризи) та переломи. При ненейропатичній формі ХГ, яку часто неправильно описують як патологію дорослого віку, у більшості пацієнтів симптоми проявляються в дитинстві, а діагностують захворювання до досягнення 20-річного віку. Ранній початок захворювання асоціюється з тяжчим перебігом і високим ризиком ускладнень. У 75% нелікованих дітей із симптомами хвороби спостерігають субоптимальний розвиток організму, 34-42% із них мають зріст на рівні ≤5 перцентилі. На момент встановлення діагнозу в більш як 80% дітей виявляють спленомегалію, гепатомегалію та патологію кісток. У дітей, які не отримують лікування, середній об'єм селезінки більш ніж у 20 разів перевищує норму, а середній об'єм печінки – удвічі більший за норму для відповідного віку і ваги. У приблизно 60% підлітків із нелікованою ХГ спостерігають затримку статевого дозрівання, що може призвести до значних негативних психологічних наслідків. Анемія і легка або помірна тромбоцитопенія, асоційовані з гіперспленізмом, наявні приблизно в 40% дітей. Анемія є однією з основних причин втоми, а тромбоцитопенія збільшує ймовірність кровотеч (у тому числі частих носових) і синців.

Патологія кісток зумовлена накопиченням клітин Гоше в кістковому мозку, глюкоцереброзиду в остеобластах та дією цитокінів, що їх виробляють ці клітини. Приблизно 80% дітей із ХГ на момент встановлення діагнозу мають щонайменше одну кісткову патологію. На рентгенологічному знімку дистального відділу стегнової кістки можуть спостерігатися характерні колбоподібні деформації Ерленмеєра (рис. 1, б). Деякі діти страждають на хронічний біль у кістках і/або кісткові кризи (гострий початок, тривалі напади болю, що спочатку має тупий характер, надалі стає нестерпним; зазвичай передують появі остеонекрозу та переломів). Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), маса і товщина кортикального шару зазвичай аномально низькі.

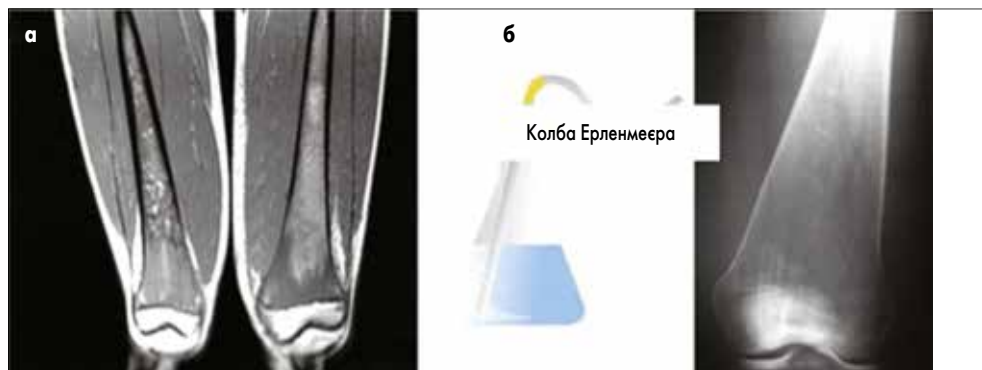


Рис. 1. Інфільтрація кісткового мозку на МРТ-зображенні (а); колбоподібні деформації Ерленмеєра на рентгенологічному знімку (б).

Патогенез ХГ II і III типів подібний, він відрізняється переважно за ступенем неврологічної дегенерації – швидкий/гострий перебіг характерний для типу II, хронічний – для типу III. Гостра нейропатична ХГ (II тип) спостерігається дуже рідко (1:500 000) та є панетнічною. Хворі діти можуть бути здоровими при народженні, але до досягнення 2-річного віку в них проявляються системні та неврологічні ознаки патології (часто набагато раніше), які стрімко посилюються. Більшість дітей помирає в ранньому дитинстві, частина – у внутрішньоутробному періоді, інші – упродовж декількох років. ХГ III типу проявляється в ранньому дитинстві, часто має симптоми, подібні до ХГ I типу, та повільно прогресуючий перебіг, що часто призводить до летального наслідку на 2-3-му десятилітті життя. Такі

неврологічні ознаки, як горизонтальна окуломоторна апраксія, порушення погляду по вертикальній лінії, аномально повільне стеження за об'єктом та конвергентна косоокість, зазвичай проявляються в ранньому дитинстві, але можуть і пізніше. Для ХГ типу III було розроблено шкалу оцінки тяжкості захворювання і виділено щонайменше три підтипи. У пацієнтів із типом IIIа спостерігають прогресуючу неврологічну патологію з міоклонусом та деменцією. Хворі на тип IIIб мають значні вісцеральні та скелетні ураження, подібні до симптомів тяжкого типу I, з неврологічними ознаками (переважно горизонтальний над'ядерний параліч погляду), що можуть з'явитися до або після появи соматичних проявів і симптомів. Кісткова патологія зазвичай представлена у вигляді деформацій грудної клітки та вираженого кіфосколиозу без супутнього болю в кістках чи кісткових кризів. Тип IIIс ХГ характеризується різноманітними неврологічними ознаками (зокрема гідроцефалією), помутнінням рогівки, кальцифікацією аорти і серцевих клапанів, що стає причиною застійної серцевої недостатності та аритмій.

Призначення ФЗТ дітям із ХГ типів I чи III і наявністю симптомів може запобігти розвитку серйозних, незворотних соматичних ускладнень (але не неврологічних), які призводять до інвалідизації хворих.

Рекомендації з діагностики та ведення дітей із ненейропатичною формою ХГ були оновлені міжнародними експертами з ХГ кількох медичних спеціальностей, розроблені The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016).

Діагностика хвороби Гоше

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Діти з наявністю симптомів

Діагноз ХГ у дітей із наявністю симптомів встановлюють на основі історії хвороби, даних медичного огляду і лабораторних тестів, підтверджених результатами ферментного і/або генетичного аналізу.

В історії хвороби мають бути здуття і дискомфорт у ділянці живота, ранне насичення їжею, втома, тенденція до появи кровотеч і синців, сповільнення або зупинка росту дитини, болі в кістках, незадовільна успішність у школі. Сімейний анамнез має містити інформацію про наявність рідних братів чи сестер із ХГ, кровне споріднення, етнічну приналежність, близьких родичів із гіперспленією, проведену спленектомію, наявність споріднених із ХГ патологій – ранньої появи симптомів, подібних до хвороби Паркінсона (ХП), хвороби Альцгеймера.

Під час медичного огляду оцінюють антропометричні дані, обстежують абдомінальну ділянку, шкіру (блідість, синці, петехії), опорно-руховий апарат, нервову систему, серце та легені. Пальпацію живота потрібно починати з пахових ділянок, щоб не пропустити край значно збільшеної селезінки і печінки. Відсутність неврологічних симптомів у ранньому дитячому віці не виключає наявності неврологічних захворювань, оскільки офтальмологічні симптоми можуть вперше проявитися і в пізньому дитячому віці.

Необхідно виконати аналіз крові, в якому, імовірно, спостерігатиметься анемія, тромбоцитопенія, іноді лейкопенія. Також може бути нехарактерний дефіцит фактора XI, який часто спостерігають в ашкеназьких євреїв.

Остаточний діагноз встановлюють після визначення рівня активності кислої β-глюкозидази (глюкоцереброзидази) у лейкоцитах, мононуклеарах, фібробластах і/або проведення молекулярного генетичного аналізу. Аспірація і/або біопсія кісткового мозку є інвазивними маніпуляціями і не рекомендовані для виконання з діагностичною метою [12]. Пацієнтам із типом III ХГ для ведення моніторингу прогресування патології треба обов'язково визначити підтип захворювання.

Коментар робочої групи. Встановлення діагнозу ХГ у дорослих ґрунтується на тих самих лабораторних дослідженнях, що і в дітей. На момент розробки цієї клінічної настанови в Україні єдиною установою, де проводять ферментодіагностику ХГ, є Центр орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ «Охматдит» (м. Київ). Тут визначають активність:

- глюкоцереброзидази в лейкоцитах крові або фібробластах шкіри (при ХГ результат дослідження становить <30% від нормальної активності ферменту);
- хітотріозидази (збільшення ферментативної активності >200 Нмоль/год/мл плазми).

За міжнародним класифікатором рідкісних захворювань ORPHANET ХГ має шифр ORPHA:355.

Зростає кількість дітей, в яких діагностують ХГ в досимптомному періоді (за допомогою ферментного чи молекулярного аналізу) шляхом генетичного скринінгу батьків, пренатальної/неонатальної діагностики в спільнотах євреїв-ашкеназі або за наявності хворих родичів. Скринінг лізосомальних порушень у новонароджених дає можливість виявити й інших дітей із безсимптомним перебігом захворювання.

Коментар робочої групи. В Україні скринінг на ХГ у новонароджених не проводиться. Ферментний і/або молекулярний аналіз ХГ у досимптоматичному періоді в Україні здійснюється лише в Центрі орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ «Охматдит».

Молекулярний аналіз і генетичне консультування

Молекулярний аналіз гена кислоти β-глюкозидази (глюкоцереброзидази, GBA) рекомендовано проводити кожній дитині з підтвердженим діагнозом ХГ (у тому числі після обстеження хворих без симптомів за допомогою ферментного аналізу), щоб допомогти відрізнити ненейропатичну форму захворювання (тип I) від хронічної нейропатичної (тип III), які в ранньому дитинстві можуть мати однаковий клінічний перебіг. Хоча генотипово-фенотипові кореляції не є абсолютними, принаймні одна мутація N370S захищає від розвитку нейропатичного типу хвороби, тоді як щонайменше одна мутація L444P має тенденцію до посилення тяжкості патології. Більшість пацієнтів, які були виявлені під час скринінгу спільноти євреїв-ашкеназі, мали мутації N370S. Нейропатичний фенотип зазвичай пов'язаний із гомозиготною або компаундною гетерозиготною мутацією L444P і D409N; дані стосовно бразильських пацієнтів також свідчать, що нейропатичну форму ХГ здатна спричинити й мутація G377S. Знання генотипу хворих може бути корисним під час проведення сімейного скринінгу та пренатальної діагностики.

Батькам дитини потрібно запропонувати генетичне консультування лікаря, що має досвід ведення пацієнтів із ХГ. Якщо діагноз був встановлений шляхом скринінгу певної спільноти, генетичне консультування необхідно виконувати до настання вагітності. Пари, де обидва партнери є носіями мутації, мусять знати, що кожна їхня спільна дитина матиме ризик успадкування ХГ на рівні 25%. З парами, які є носіями мутації N370S, надзвичайно важливо проводити консультації стосовно широкого спектра симптомів захворювання та визначення віку їхнього першого прояву.

The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)

Генетичні особливості:

- Ген глюкоцереброзидази (GBA1) розташований на хромосомі 1q21.
- Патогенні варіанти N370S, L444P, 84GG, IVS2+1G>A являють собою відповідно 90% мутантних алелів в євреїв-ашкеназі та 50-60% мутантних алелів в осіб із ХГ типу I, які не є євреями. Однак негативний результат скринінгу на ці поширені мутації не виключає ХГ. Тому в разі серйозної підозри рекомендоване секвенування всього гена GBA.
- Поширеність носійства ХГ в певних популяціях (наприклад, 1/18 в євреїв-ашкеназі) є високою [5].
- Мутації зумовлюють розподіл ХГ на 3 класи: легкі, середньотяжкі і тяжкі (нульові). Тяжкість певного генотипу важко передбачити, а рідкісність деяких мутацій робить кореляцію генотип/фенотип суперечливою.
- **При ненейропатичній ХГ I типу:** мутація N370S була визнана легшою. У пацієнтів щонайменше з одним алелем N370S неврологічні симптоми не розвиваються. У пацієнтів, гомозиготних за мутацією N370S, клінічний перебіг легший, ніж у гетерозигот за цією мутацією. Були також описані пацієнти з генотипом N370S/N370S, в яких не виявлено жодних симптомів.
- У популяції осіб, які не є євреями, поширеність алеля N370S є вищою серед португальців та іспанців.
- **При нейропатичній формі ХГ III типу:** мутація с.1448T>C (L444P) найчастіше спостерігається у шведів. Пацієнти із щонайменше однією патогенною мутацією L444P мають вищий ризик розвитку неврологічних порушень. Гомозиготність за L444P – це генотип, який найчастіше асоціюється з ХГ II типу і являє собою тяжку патологію з імовірністю неврологічного порушення в дуже молодому віці. Рідкісні генотипи, такі як гомозиготність за D409N та D409N/L444P, також асоціювалися із цим фенотипом.
- Гомозиготність за D409N спостерігається рідко та являє собою підтип ХГ III типу [10]. Для цього фенотипу характерні кальцифікація серцевих клапанів, ішемічна хвороба серця, помутніння рогівки та супрануклеарна офтальмоплегія.
- Припущення про тяжкість нульової мутації, наприклад, мутації зі зсувом рамки читування або рекомбінантних алелів 84GG, ґрунтується на тому факті, що в гомозиготних пацієнтів із нульовою мутацією зазвичай розвивається тяжкий фенотип і вони помирають під час пренатального періоду або на початку життя, оскільки гомозиготність, імовірно, не сумісна з виживанням/життям.
- Кореляція генотип/фенотип є не зовсім точною, але характеристика генотипу має певну прогностичну цінність.
- Клінічна варіабельність проявів хвороби у братів і сестер відображає неповне розуміння проблеми і може бути пояснена генетичними модифікаторами, однак ця теорія все ще потребує підтвердження.
- **Хвороба Паркінсона:** більш поширена в гетерозиготних носіїв мутації гена GBA порівняно із загальною популяцією. Мутації гена GBA, окрім N370S, асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ХП.
- У деяких пацієнтів із дефіцитом сапозину С спостерігали атипову форму ХГ з нормальною активністю глюкоцереброзидази. У деякого з пацієнтів із дефіцитом активатора ферментів були виявлені складні гетерозиготні мутації гена PSAP.

Коментар робочої групи. Зазначають, що 40,4% (61/124) мутантних алелів гена GBA у пацієнтів із ХГ в Україні мають рідкісні перебудови, які спостерігалися в поодиноких випадках. Сумарна частота мажорних мутацій р.N409S та L483P гена GBA в Україні нижча за середньоєвропейську і становить 50,8% (63/124) від усіх ідентифікованих алелів. 12,9% варіантів гена GBA у пацієнтів із ХГ в Україні становили рекомбінантні алелі, які утворилися унаслідок конверсії послідовності функціонального гена і високогомологічного псевдогена GBAp. Виявлена висока, порівняно з даними інших європейських дослідників, частота місенс-замін р.R159W та р.G416S (по 4,8%).

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Початкове обстеження хворих із підтвердженим діагнозом

Ретельна первинна оцінка стану здоров'я має важливе значення для всіх дітей зі встановленим діагнозом ХГ, навіть якщо патологія перебуває в досимптомному періоді (панель 1). Обстеження передбачає аналізи крові, визначення об'єму селезінки та печінки, оцінку захворювань кісток.

Первинна оцінка під час діагностики

Панель 1

Лабораторні показники:

- Загальний аналіз крові: обов'язково гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити.
- Показники функції печінки: (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), показники функції нирок (креатинін, сечовина, електроліти).
- Рівень біомаркерів (ангіотензин-перетворювальний фермент, тартрат-резистентна кислота фосфатаза (ТРКФ), хітотріозидаза).
- Феритин, сироваткове залізо, ліпіди (особливо ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ)), коагулограма (особливо протромбіновий і тромбластиновий час), імуноглобуліни.

Оцінка стану печінки:

- Скринінг на наявність поширеного фіброзу чи цирозу: об'ємна МРТ або КТ-обстеження органів черевної порожнини, УЗД, неінвазивна еластографія (фібросканування), особливо в пацієнтів, які перенесли спленектомію.
- Поширений фіброз чи цироз печінки: направлення в клініку гепатології для обстеження пацієнта на наявність портальної гіпертензії та супутніх ускладнень.
- Скринінг на наявність гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК).

Оцінка стану кісток

- Ядерно-магнітно-резонансна томографія нижніх кінцівок або/і поперекового відділу хребта, стегна, гомілки і плечової кістки (інші кістки – залежно від симптомів).
- МШКТ, кількісно оцінена за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДЕРА).
- Кількісна візуалізація хімічного зсуву (КВХЗ): кількісна методика МРТ, яка вимірює вміст жиру в кістковому мозку осового скелета. Визначення вмісту вітаміну D в крові.
- Рентгенографічне дослідження стегнової кістки, тазових кісток, усього хребта та інших симптоматичних ділянок*.

Оцінка стану легень

- Ознаки «легеневого серця» (непродуктивний кашель, задишка, знижена толерантність до фізичних вправ): доплерівська ехокардіографія, рентгенографія органів грудної клітки, КТ з високою роздільною здатністю для грудної клітки, особливо в пацієнтів, які перенесли спленектомію, методи обстеження функції зовнішнього дихання.

Оцінка в дітей

- Коагуляційний скринінг.
- Сімейне обстеження: обоє батьків та всі брати і сестри мають пройти тестування

Аналіз крові

Лабораторні дослідження мають охоплювати розгорнутий аналіз крові, вивчення функції печінки та нирок, визначення рівнів інших біомаркерів. Серед можливих відхилень може бути високий рівень імуноглобулінів, низький рівень холестерину, особливо ЛПВЩ, збільшений протромбіновий час (у 30% пацієнтів), підвищений рівень біомаркерів (хітотріозидази, ССЛ18, тартрат-резистентної кислоти фосфатази [ТРКФ] та ангіотензин-перетворювального ферменту [АПФ]). У приблизно 6% осіб не експресується хітотріозидаза (фермент, що його секретують активовані макрофаги, який гідролізує трисахариди, отримані з хітину) через наявність нульової мутації гена; у деяких країнах, наприклад на Тайвані, подібне явище спостерігають приблизно в 30% популяції. Для таких пацієнтів із ХГ дослідження біомаркерів АПФ і ТРКФ доцільно виконувати під час проведення безперервного моніторингу проявів захворювання та вивчення ефективності терапевтичного втручання.

Коментар робочої групи. В Україні з переліку рекомендованих біомаркерів визначають лише рівень хітотріозидази в плазмі крові. Обстеження проводять у лабораторії Центру орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ «Охматдит». Там же проводиться ідентифікація мутації 24bp гена хітотріозидази, яка призводить до відсутності хітотріозидазної активності в плазмі крові, що може спричинити хибно негативну діагностику ХГ. Проведені дослідження показали, що орієнтовна частота нульової мутації гена хітотріозидази в населення України становить 10,1%. Це доводить необхідність проведення молекулярного дослідження на наявність цієї мутації.

Перед початком лікування рекомендовано відібрати початковий зразок сироватки (3 мл), який надалі слугуватиме контрольним стандартом, та зберігати його в банку крові за температури -70 °С. У разі появи в майбутньому побічних реакцій після ФЗТ чи проведення інших аналізів/досліджень дуже важливе значення має можливість визначення початкового рівня антитіл у сироватці хворого.

Обстеження селезінки, печінки та кісток

За допомогою МРТ необхідно дослідити об'єм та інфільтрацію селезінки і печінки. За відсутності МРТ певне уявлення про розмір органів може дати ультразвукове дослідження (УЗД) (менш точний метод).

Обстеження кісток в ідеалі має передбачати визначення щільності кісткової тканини, виконаної разом із двоенергетичною рентгенівською денситометрією (двоенергетичною рентгенівською абсорбціометрією – ДЕРА) усього тіла, поперекового відділу хребта і/або стегна, МРТ поперекового відділу хребта і стегнових кісток.

Коментар робочої групи. Через недостатність ресурсного забезпечення двоенергетична рентгенівська денситометрія в Україні виконується обмежено.

Продовження на стор. 28.

Хвороба Гоше

Клінічна настанова, заснована на доказах

Продовження. Початок на стор. 26.

The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)

Таблиця 1. Алгоритм проведення специфічної діагностики ХГ I типу

	Досліджуваний показник	Метод
Скринінг	Метод «сухої краплі крові» (СКК) для визначення активності глюкоцереброзидази. Якщо результат СКК негативний, але є клінічні симптоми, виконати повторний аналіз на лейкоцитах крові	Проточна флуориметрія. Тандемна мас-спектрометрія
Діагноз	Визначення активності глюкоцереброзидази Визначення мутації генів	У лейкоцитах крові або фібробластах шкіри
Перебіг хвороби	Активність ферменту хітотріозидази	У лейкоцитах крові

Коментар робочої групи. Метод СКК не підтверджує діагноз ХГ і потребує подальшого лабораторного обстеження з ретельним зіставленням клінічних симптомів і результатів лабораторних досліджень.

Критерії клінічної класифікації

Таблиця 2а. Дорослі з ХГ I типу: критерії клінічної класифікації

Ступінь тяжкості	Легкий	Помірний	Тяжкий
Терапія	Динамічне спостереження	30 Од/кг/2 тижд. внутрішньовенно*	60 Од/кг/2 тижд. внутрішньовенно*
Гемоглобін (г/л)	>100	>80-х-100	<80
Тромбоцити (мм ³)	>100 000	50 000-100 000	<50 000
Розмір печінки (MN) (волюметрична МРТ чи КТ)	<1,25	1,25-2,5	>2,5
Розмір селезінки (MN) (волюметрична МРТ або КТ)	<5	5-15	>15
Ураження скелета		Біль у кістках	Хронічний біль у кістках
МРТ (переважний метод візуалізації)	Нормальне/незначне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ Кістковий криз
ДЕРА	Легка форма остеопенії (МЩКТ: Z-показник не гірше -1,5 SD)	Помірна форма остеопенії (МЩКТ: Z-показник від -1,5 до -2,5 SD)	Остеопороз (МЩКТ: Z-показник гірше -2,5 SD) криз
Оглядова рентгенографія	Деформація кістки за типом конічної колби Ерленмеєра	Безсимптомні ділянки АВН	АВН Патологічні переломи Заміна суглоба(-ів)
Кістковий мозок, фракція жиру (F _i) ²³ Метод: КВХЗ	F _i >23% (популяція здорових осіб: 27% <F _i <55%)	F _i <23%	F _i <23%
Хітотріозидаза КВХЗ	<15 000 (або <7500 у носіїв хітотріозидази)	>15 000 (або >7500 у носіїв хітотріозидази)	>15 000 (або >7500 у носіїв хітотріозидази)

Примітки. MN (in multiples of normal) – кратність перевищення норми; КВХЗ – кількісна візуалізація хімічних зсувів (QCSI – Quantitative chemical shift imaging); АВН – аваскулярний некроз; SD (standard deviation) – стандартне відхилення.

Таблиця 2б. Діти (до 18 років) з ХГ I типу: додаткові критерії для клінічної класифікації

Тяжкість	Без проявів хвороби	3 проявами хвороби	
		Помірна	Тяжка
Терапія	Динамічне спостереження*	60 Од/кг***	60 Од/кг***
Гемоглобін (г/л)	>100	На 20 г/л нижче від нижньої межі вікової норми	Більш ніж на 30 г/л нижче від нижньої межі вікової норми
Тромбоцити (мм ³)	>100 000	50 000-100 000	<50 000
Розмір печінки (MN**)	<1,25	1,25-2,5	>2,5
Розмір селезінки (MN**)	<5	5-15	>15
Ураження скелета Симптоми	-	-	(Хронічний) біль у кістках, кістковий криз (зазвичай неправильно діагностується як остеоімпіт) АВН Патологічні переломи Заміна суглоба(-ів)
Оглядова рентгенографія	Деформація кістки за типом конічної колби Ерленмеєра	Безсимптомні ділянки АВН	Патологічні переломи Заміна суглоба(-ів)
МРТ (4-6 років)	Нормальне/незначне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ Кістковий криз Остеопороз
ДЕРА (від 4 років, особливо в період статевого дозрівання***)	Легка форма остеопенії (МЩКТ: Z-показник не гірше -1,5 SD)	Помірна форма остеопенії (МЩКТ: Z-показник від -1,5 до -2,5 SD)	Остеопороз (МЩКТ: Z-показник гірше -2,5 SD)
Ріст		Помірне уповільнення росту нижче -1 / вище -2 SD***	Серйозне уповільнення росту вище -2SD***
Хітотріозидаза	<15 000 (або <7500 у носіїв хітотріозидази)	>15 000 (або 7500 у носіїв хітотріозидази)	>15 000 (або 7500 у носіїв хітотріозидази)

Примітки. * – оскільки критерії відшкодування в цей час не дають можливості лікування в цих випадках; ** – MN: кратність перевищення норми; *** – оскільки збільшення маси кісткової тканини за допомогою ФЗТ є найбільш ефективним у молодих пацієнтів, що передбачає створення терапевтичного вікна для найліпшої ефективності в дітей при застосуванні високодозової терапії в цей критичний період, коли зростає пікова МЩКТ; SD – стандартне відхилення від середнього зросту батьків (дівчата = зріст батька – 13 + зріст матері/2; хлопчики = зріст батька + зріст матері +13/2).

Таблиця 2в. Дорослі/діти: додаткові клінічні критерії тяжкого ураження, що потребують терапії у високих дозах

Початкове дозування*	Найвищий ризик 60 Од/кг кожні 2 тижд. внутрішньовенно
Критерії ризику	Наявність одного або кількох із таких симптомів: <ul style="list-style-type: none"> • симптоматичні захворювання скелета • чітке порушення якості життя через ХГ • захворювання серця і легень, у тому числі легенева гіпертензія • посттрансфузійна залежність • тяжкі захворювання печінки: <ul style="list-style-type: none"> – фіброз (УЗД, КТ, МРТ) – портальна гіпертензія • тяжкі захворювання селезінки: <ul style="list-style-type: none"> – повторювані й обширні інфаркти – механічний дискомфорт • моноклональні білки у крові або сечі (хоча їхня наявність, як і поліклональних білків, часто не пов'язана зі ступенем тяжкості хвороби). Спленектомія може розглядатись як метод виключення поодиноких випадків лімфоми лише за наявності ознак лімфоми в інших місцях або в разі відсутності реакції селезінки на МРТ) • будь-які супутні медичні стани, що зумовлюють подальше ускладнення ХГ, або їхні ознаки та симптоми

Примітка. * – усі рекомендації щодо початкової дози мають корегуватися в індивідуальному порядку, залежно від клінічної реакції та досягнення мети лікування.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із ХГ

Таблиця 3. Дорослі з ХГ I типу: рекомендації щодо лікування в межах ФЗТ

Тяжкий ступінь (див. класифікаційну таблицю 2а)	
Можливе корегування дози Поступове підвищення на 30 Од/кг кожні 2 тижд. внутрішньовенно Краще 1 раз на 2 тижд.	Умови <ul style="list-style-type: none"> • Відсутність поліпшень через 6 міс. після проведення ФЗТ (кожні 2 тижд. внутрішньовенно) для некісткових захворювань • Відсутність значних поліпшень відсоткового вмісту жиру в кістковому мозку (оцінка QCSI) через 12 міс. після проведення ФЗТ. У пацієнтів, в яких початковий відсотковий вміст жиру становить <23%, цей показник має підвищитися таким чином, щоб принаймні перевищити зазначений рівень. Якщо початкове значення вже є вищим від 23%, менше підвищення або стабілізація можуть вважатися достатніми • Відсутність зниження хітотріозидази або зниження \bar{p} <15% через 12 міс. після проведення ФЗТ
Поступове зниження дози на 30 Од/кг кожні 2 тижд. внутрішньовенно або менш часті інфузії: та сама доза кожні 3 тижд. протягом 2-3 років, згодом та сама доза кожні 4 тижд.	<ul style="list-style-type: none"> • Через 6-12 міс. після оцінювання в пацієнтів, які не мають тяжких кісткових захворювань, із помітним поліпшенням гематологічних параметрів і гепатоспленомегалії (КТ або МРТ) • У разі тяжких кісткових захворювань через 5 років і пізніше, якщо під час діагностичного сканування виключили будь-які подальші ускладнення або було виявлено наявність значних уражень кісткової тканини
Бісфосфонати Бісфосфонати внутрішньовенно при тяжких ураженнях кісткової тканини	Призначення бісфосфонатів внутрішньовенно рекомендоване після першого року проведення ФЗТ
Помірний ступінь (див. класифікаційну таблицю 2а)	
Можливе корегування дози Поступове підвищення дози на 30 Од/кг кожні 2 тижд. внутрішньовенно	Умови <ul style="list-style-type: none"> • Відсутність поліпшень через 6 міс. після проведення ФЗТ (кожні 2 тижд. внутрішньовенно) для некісткових захворювань • Відсутність значних поліпшень відсоткового вмісту жиру в кістковому мозку (оцінка QCSI) через 12 міс. після проведення ФЗТ. У пацієнтів, в яких початковий відсотковий вміст жиру становить <23%, цей показник має підвищитися таким чином, щоб принаймні перевищити зазначений рівень. Якщо початкове значення вже є вищим від 23%, менше підвищення або стабілізація можуть вважатися достатніми
Легкий ступінь (див. класифікаційну таблицю 2а)	
ФЗТ не проводять, але ретельний моніторинг є ключовим	

Коментар робочої групи. З метою поліпшення якості життя пацієнтів із ХГ можна змінити кратність інфузії із застосуванням сумарної дози препарату після стабілізації основних клінічних і лабораторних показників.

Рекомендовані в настанові Belgian expert opinion for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease 2016 р. бісфосфонати в лікуванні тяжкої форми ХГ в Україні не призначалися. Робоча група рекомендує індивідуальний підхід у застосуванні бісфосфонатів при тяжкому перебігу ХГ з ураженням кісткової тканини не раніше ніж через рік після початку ФЗТ. В Україні off label бісфосфонати застосовували при недосконалому остеогенезі (<http://www.mif-ua.com/archive/article/34331>).

Таблиця 4. Діти (до 18 років) із ХГ: рекомендації щодо лікування

Невропатичні форми ХГ в дітей		Ті самі, що в дорослих, з такими змінами:	
Тяжкий ступінь			
60 Од/кг кожні 2 тижд. внутрішньовенно		Для корегування загального тяжкого уповільнення темпів зростання	
Гострі невропатичні форми			
Існує узгоджена думка щодо відсутності ефективності лікування цієї групи, за винятком симптоматичної терапії		ФЗТ є безуспішним методом лікування неврологічної недостатності, яка трапляється при гострій невропатичній формі ХГ	
Хронічні невропатичні форми			
60 Од/кг кожні 2 тижд. внутрішньовенно як довгострокова тривала терапія. Трансплантація стовбурових клітин із проведенням / без проведення ФЗТ		ФЗТ є ефективним і безпечним методом лікування не неврологічних симптомів при хронічній невропатичній формі. Ефект ФЗТ на неврологічні симптоми незрозумілий	

Коментар робочої групи. Клінічні дослідження для порівняння ефективності трансплантації стовбурових клітин (ТСК) з іншими методами (ФЗТ чи субстрат-редукуюча терапія [СРТ]) не проводились. ТСК використовувалась як заміна загальноприйнятим методам лікування у тяжких випадках за відсутності доступу чи неефективності лікування. Вона добре показала себе при лікуванні невропатичних форм ХГ стабілізацією неврологічних проявів. Але використання ТСК обмежене через тяжкість і складність проведення процедури, смертність, ускладнення та відсутність доступних донорів.

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Ферментна замісна терапія

Результатом ФЗТ є розщеплення накопиченого глікозилцераміду та поліпшення або нормалізація вісцеральних, кісткових симптомів і зростання дитини. У більшості літературних джерел описаний ефект ФЗТ із використанням алглюцерази (Цередаза (Ceredase®), Genzyme Corporation) – глікоцереброзидази, отриманої з людської плаценти, що впливає на макрофаги і стала доступною в 1991 р., – та її рекомбінантного наступника, іміглюцерази (Церезим (Cerezyme®), Genzyme Corporation), що її застосовують із 1994 р. Альтернативна форма рекомбінантної людської глікоцереброзидази – велаглюцераза альфа (ВПРІВ (VPRIV®), Shire plc) доступна з 2010 р. Третя рекомбінантна форма людської глікоцереброзидази – таліглюцераза альфа (Pfizer/Protalix BioTherapeutics, Inc.) – отримала схвалення FDA у травні 2012 р.

Кожній дитині та підлітку з наявністю симптомів ХГ треба призначити регулярні внутрішньовенні інфузії ФЗТ. Показання до початку ФЗТ в дітей із наявністю симптомів наведено на панелі 2.

Панель 2

Показання до початку ФЗТ в дітей із наявністю симптомів

Наявність ≥ 1 критерія з таких:

- встановлення діагнозу хвороби з наявністю симптомів до 20-річного віку;
- тяжка анемія (гемоглобін (Hb) < 8 мг/дл);
- тяжка тромбоцитопенія ($< 60\,000$ клітин/мл);
- лейкоцити < 3000 клітин/мл;
- симптомна патологія кісток (кісткові кризи та остеонекроз в анамнезі);
- активна патологія кісток (може бути асимптомною);
- зниження швидкості росту і/або його затримка;
- затримка статевого дозрівання;
- наявність рідних братів чи сестер із тяжким перебігом захворювання, що потребують призначення ФЗТ;
- генотип, що спричинює тяжкий перебіг захворювання (наприклад, наявність мутацій L444P або D409H);
- зріст < 5 -го перцентилі або суттєве зменшення швидкості росту;
- Z-показник МЩКТ $< 2,0$ [59];
- об'єм селезінки $> 2,0$ MN, об'єм печінки $> 2,0$ MN.

Примітка. MN – кратність перевищення норми.

Дозу підбирають індивідуально відповідно до клінічного статусу пацієнта та його молекулярних показників. Рекомбінантні ферменти доступні більш ніж у 80 країнах світу, у тому числі в Європі. Оскільки лікування є дуже дорогим, процедури відшкодування витрат, схеми і дози початкового лікування різні в різних регіонах. Під час кожного медичного огляду вимірюють вагу дитини та призначають відповідну кількість одиниць препарату на кілограм маси тіла. Постійна катетеризація вени не потрібна, винятками є випадки ускладненого доступу до вени чи виражений страх дитини перед ін'єкцією навіть після попереднього оброблення шкіри місцевим анестетиком, наприклад лідокаїном.

Типовий результат ФЗТ в дітей демонструє суттєве зменшення розмірів селезінки і печінки, а також регресію анемії та тромбоцитопенії. Дані довготривалого спостереження за 884 дітьми, залученими до Реєстру пацієнтів із ХГ (ICGG Gaucher Registry) і які отримували алглюцеразу/іміглюцеразу, показали, що більшість позитивних змін гематологічних показників і приблизно половина поліпшень органомегалії зафіксовані протягом першого року лікування, при цьому параметри продовжували поліпшуватись або залишалися на тому самому рівні протягом щонайменше 8 років терапії (рис. 2 і 3).

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Цей аналіз також продемонстрував поліпшення середніх Z-показників зросту на 1,9 одиниці протягом 8 років лікування алглюцеразою/іміглюцеразою (рис. 4). Графіки на рисунках 2–4 можна використовувати для оцінки індивідуальної відповіді хворого на терапію за тією самою методикою, що й діаграми росту.

У дітей із ХГ, що почали отримувати терапію іміглюцеразою в перші 10 років життя, спостерігається нормальне статеве дозрівання, тоді як у хворих, які не отримували лікування до настання підліткового віку, статеве дозрівання затримується. Оскільки більшість кісткової маси формується протягом пубертатного періоду і досягає максимуму в 30 років, у пацієнтів із ХГ за відсутності лікування неможливість накопичення максимуму кісткової тканини в критичний віковий період разом з остеонекрозом підвищує ризик переломів, у тому числі мікротріщин. ФЗТ збільшує МЩКТ, кісткову масу та щільність кортикального шару, при цьому найбільш виражене поліпшення МЩКТ спостерігали в пацієнтів молодшого віку, що отримували іміглюцеразу. Іміглюцераза також усуває найгостріші кісткові кризи і запобігає появі болю в кістках і переломів. Отже, шляхом поліпшення МЩКТ та зменшення кісткових кризів ФЗТ може запобігти виникненню таких серйозних скелетних ускладнень, як компресія суглоба чи хребців та переломів.

У результаті ФЗТ спостерігається повернення до майже нормальних значень підвищених показників таких біомаркерів захворювання, як хітотріозидоза, АПФ, ТРКФ та CCL18. Також у результаті лікування виявляється зниження гіперімунглобулінемії та високого рівня феритину. Постійна терапія з використанням іміглюцерази поліпшує або нормалізує рівні IgA та IgM, тоді як IgG є менш сприйнятливим до лікування.

Приблизно в 7% пацієнтів спостерігали періодичні побічні реакції під час або через декілька днів після проведення інфузії препарату. Подібним несприятливим реакціям гіперчутливості або явищам неалергічного походження можна запобігти шляхом повільного введення розчину і збільшення часу інфузії і/або попереднього введення антигістамінних препаратів чи кортикостероїдів. Спираючися на багаторічний досвід застосування іміглюцерази, встановлено, що схема введення препарату, яка передбачає початкову повільну швидкість введення з поступовим її підвищенням, є профілактикою виникнення побічних реакцій. Здебільшого обстеження та первинне лікування дітей із ХГ проводять в умовах стаціонару, де виконується ретельний моніторинг стану хворих. За відсутності побічних ефектів ФЗТ через 6–12 місяців у деяких країнах хворим дозволяється проводити

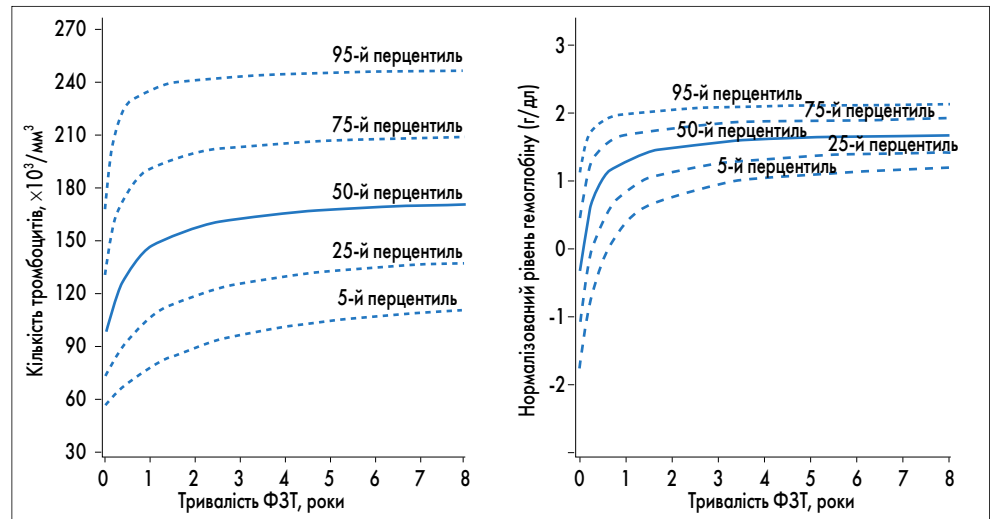


Рис. 2. Зміни рівнів тромбоцитів та гемоглобіну залежно від часу (у роках) лікування іміглюцеразою/алглюцеразою. Відтворено з дозволу Андерссон та співавт. (Andersson et al.) [1].

Дані 884 дітей, що залучені до Реєстру пацієнтів із ХГ, станом на 6 січня 2006 р., які мали інтактну селезінку та отримували іміглюцеразу. Дані щодо вмісту тромбоцитів доступні від 768 пацієнтів (7 991 спостереження); дані нормалізованого рівня гемоглобіну доступні від 771 хворого (8 022 спостереження). Рівні нормалізованого гемоглобіну проаналізовані в г/дл нижче нижньої межі контрольного діапазону. При цьому керувалися такими значеннями норми, скорегованими за віком та статтю: від народження до 6 міс.: $< 10,1$ г/дл; від 6 міс. до 2 років: $< 9,5$ г/дл; > 2 -12 років: $< 10,5$ г/дл; 12 років, хлопчики: < 12 г/дл; > 12 років, дівчата: < 11 г/дл.

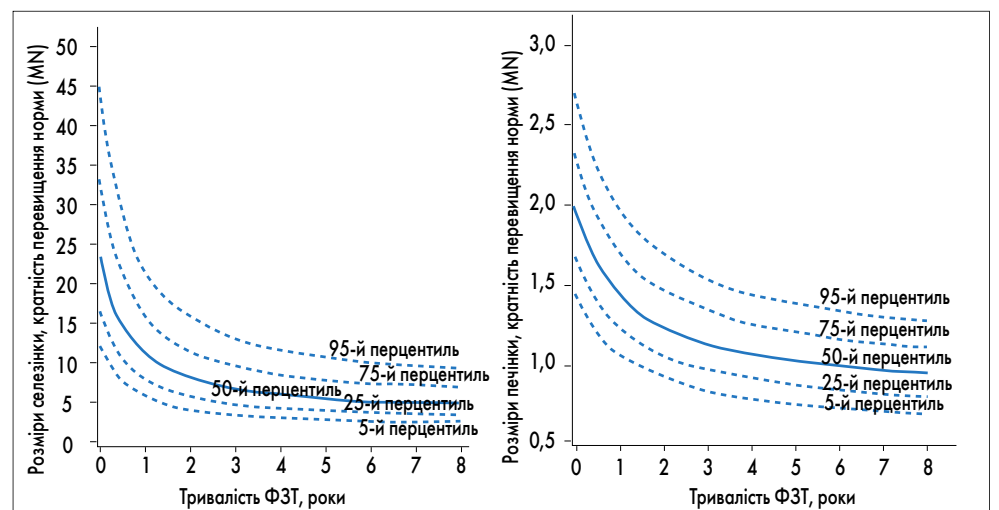


Рис. 3. Зміни розмірів печінки та селезінки залежно від часу (у роках) лікування іміглюцеразою/алглюцеразою. Відтворено з дозволу Андерссон та співавт. (Andersson et al., 2013) [1].

Дані 884 дітей, що залучені до Реєстру пацієнтів із ХГ, станом на 6 січня 2006 р., які мали інтактну селезінку та отримували іміглюцеразу. Дані щодо розміру селезінки доступні від 458 пацієнтів (1 593 спостереження); дані щодо розміру печінки – від 420 пацієнтів (1 524 спостереження).

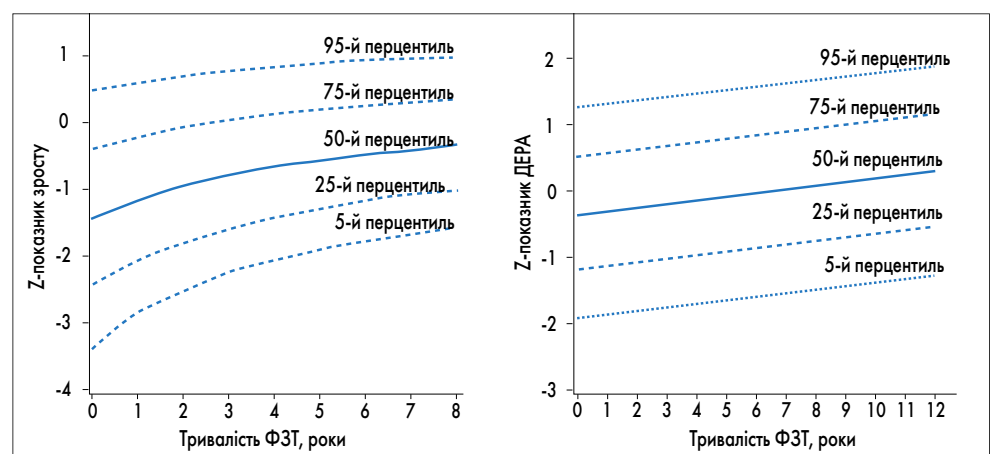


Рис. 4. Зміни Z-показників зросту та МЩКТ хворих залежно від часу (у роках) лікування іміглюцеразою/алглюцеразою. Відтворено з дозволу Андерссон та співавт. (Andersson et al.) [1].

Дані 884 дітей, що залучені до Реєстру пацієнтів із ХГ, станом на 6 січня 2006 р., які мали інтактну селезінку та отримували іміглюцеразу. Дані Z-показників зросту доступні від 702 пацієнтів (5 602 спостереження); дані Z-показників МЩКТ – від 127 пацієнтів (244 спостереження).

подальше лікування вдома. Такий підхід допомагає поліпшити дотримання лікувального режиму та якість життя пацієнтів і їхніх родин. Тривалість госпітальних інфузій необхідно скорегувати в індивідуальному порядку для кожного хворого до переведення його на домашній режим лікування. Якщо протягом 6–12 місяців не виникали побічні реакції, пов'язані з введенням препарату, поява в подальшому антитіл класу IgE малоімовірна.

Guidelines for the treatment of Gaucher disease through the Life Saving Drugs Program, Department of Health and Aged Care, Australia (2020)

Інфузії в домашніх умовах

Якщо пацієнт бажає, здійснення інфузій іміглюцерази, велаглюцерази і таліглюцерази прийнятне в домашніх умовах, пацієнт має одержати не менш ніж 3 інфузії під час перебування в госпіталі та бути клінічно стабільним за оцінкою лікаря, що передбачає, що будь-яка реакція, асоційована з інфузією, добре контролювана.

Коментар робочої групи. На момент розробки цієї клінічної настанови в Україні ФЗТ в домашніх умовах не проводять, хоча, з огляду на пандемію COVID-19 і воєнний стан, такий підхід був би доцільним за умов дотримання всіх правил проведення внутрішньовенних інфузій та контролю медичними працівниками можливих побічних реакцій.

Продовження на стор. 30.

Хвороба Гоше

Клінічна настанова, заснована на доказах

Продовження. Початок на стор. 26.

Intravenous enzyme replacement therapy (ERT) for Gaucher disease. UnitedHealthcare Oxford Clinical Policy (2022)

Для тривалої ФЗТ в дітей і дорослих із ХГ I типу показані іміглюцераза, велаглюцераза альфа і таліглюцераза альфа.

Hughes та співавт. (2015) опублікували результати довгострокового розширеного дослідження III фази лікування пацієнтів із ХГ I типу велаглюцеразою альфа. У дослідженні взяли участь 57 пацієнтів (25 із них із TKT032 trial і 32 – із HGT-GCB-039 trial) віком від 3 до 62 років. Усі учасники перші три інфузії отримали в місці проведення клінічного випробування. Наступні інфузії пацієнти отримували в альтернативних місцях лікування, за напрямом дослідника, у разі відсутності в них побічних реакцій.

Усі пацієнти отримували велаглюцеразу альфа кожен 2-й тиждень внутрішньовенно протягом 1,2-4,8 року в дозі 60 Од/кг (деякі пацієнти потребували зниження дози під час продовження випробування). Із 57 учасників 19 закінчили випробування. Інші пацієнти (34) припинили клінічне випробування за рішенням спонсора. Майже в усіх пацієнтів упродовж випробування спостерігали побічні реакції. У 16 із 57 пацієнтів побічні реакції, імовірно, були пов'язані з лікуванням. Із 56 пацієнтів із побічними реакціями тільки один пацієнт скаржився на високий тиск і головний біль, пов'язаний з інфузією. Шість учасників мали побічні реакції, асоційовані з інфузією. Було зареєстровано 19 серйозних побічних реакцій, зокрема спонтанний аборт у першому триместрі (пацієнтка мала викидні в анамнезі та антифосфоліпідний синдром) та один смертельний випадок після судом. Жодних серйозних побічних реакцій не пов'язували з лікуванням. В одного пацієнта були виявлені IgG-антитіла до велаглюцерази альфа.

Середнє збільшення концентрації гемоглобіну становило 2,75 г/дл (26%) у загальній групі велаглюцерази альфа, показник збільшення кількості тромбоцитів у середньому становив 120%. У 64% учасників спостерігали зменшення об'єму селезінки та у 27% – зменшення об'єму печінки. За результатами дослідження ефективності показників виявлено, що стан хворих поліпшився у перші 24 місяців та надалі залишався стабільним. Автори дійшли висновку, що велаглюцераза альфа є безпечною і добре переноситься.

Проведено мультинаціональне дослідження фази III для оцінки ефективності та безпеки застосування різних доз велаглюцерази альфа в пацієнтів із ХГ, які отримували: внутрішньовенну інфузію велаглюцерази альфа в дозі 60 Од/кг (n=12) або 45 Од/кг (n=13) через тиждень протягом 12 місяців [8]. Первинною кінцевою точкою була зміна концентрації гемоглобіну від базового рівня в разі застосування дози 60 Од/кг. Через 12 місяців середня концентрація гемоглобіну збільшилася від початкового рівня (60 Од/кг: +23,3%; +2,43 г/дл; p<0,001; 45 Од/кг: +23,8%; +2,44 г/дл; p<0,001), як і середня кількість тромбоцитів (60 Од/кг: +65,9%; +50,9 × 10⁹/л; p=0,002; 45 Од/кг: +66,4%; +40,9 × 10⁹/л; p=0,01). Середній об'єм селезінки зменшився від початкового рівня (60 Од/кг: -50,4%, з 14,0 до 5,8 MN; p=0,003; 45 Од/кг: -39,9%, від 14,5 до 9,5 MN; p=0,009). Не було виявлено жодних серйозних побічних реакцій. На підставі цього дослідження доведено, що велаглюцераза альфа зазвичай добре переноситься та ефективна в дорослих і дітей із ХГ I типу. Усі вимірювані параметри клінічно значуще поліпшилися через 12 місяців.

Ефективність ФЗТ в дітей із ХГ I і II типів визначали у тривалому когортному дослідженні, яке охоплювало проспективні і ретроспективні клінічні дані [16]. Дослідники оцінювали ефективність лікування за віком і генотипом, використовуючи узагальнені лінійні змішані моделі. У цьому дослідженні взяли участь діти (n=25) віком від 1,1 до 15,6 року з ХГ (14 дітей із ХГ I типу та 11 – із ХГ III типу), які відвідували спеціалізований лікувальний центр в Англії. Загалом 24 пацієнти отримували ФЗТ (середня тривалість лікування становила 5,57 року, діапазон – від 0 до 13,7 року). Діти, які отримували лікування, надавали дані до та під час лікування, а дитина, що не отримувала лікування, надавала анамнестичні дані. Для відображення прогресування захворювання обрали такі клінічні показники, як кількість тромбоцитів, вміст гемоглобіну та відсутність/наявність болю в кістках. Дослідники виявили, що тривалість ФЗТ була пов'язана зі статистично значущим поліпшенням кількості тромбоцитів (p<0,001), рівня гемоглобіну (p<0,001) і наявністю болю в кістках (p=0,02). Вони зазначали, що величина впливу на гематологічні параметри була більшою в дітей із ХГ III типу проти дітей із ХГ I типу.

Зміна терапії з іміглюцерази на велаглюцеразу альфа

Pastores та співавт. (2014) провели мультицентрове відкрите випробування, яке оцінювало безпеку велаглюцерази альфа в пацієнтів із ХГ I типу (n=211); 6 пацієнтів раніше не отримували лікування, 205 – отримували іміглюцеразу. Неліковані учасники отримували внутрішньовенно велаглюцеразу альфа кожні 2 тижні в дозі 60 Од/кг; пацієнти, які раніше застосовували іміглюцеразу, отримували велаглюцеразу альфа в дозі 15-60 Од/кг [7]. Дані про безпеку оцінювали за допомогою фізичного огляду, моніторингу життєво важливих ознак, клінічно-лабораторної оцінки (гематологія та клінічна хімія), визначення антитіл до велаглюцерази альфа і моніторингу побічних ефектів.

Побічні реакції, які вважали пов'язаними з досліджуванним препаратом, спостерігали в 35 (17,1%) осіб із 205 пацієнтів групи іміглюцерази і в одній людині із 6 нелікованих осіб. Найпоширенішими побічними ефектами були головний біль, назофарингіт, нудота і втома. Побічні реакції, пов'язані з інфузією, зареєстрували у 28 (13,3%) із 211 пацієнтів, зазвичай – протягом перших трьох інфузій. Нейтралізуючі антитіла проти велаглюцерази альфа *de novo* з'явилися під час лікування в одного (<1,0%) пацієнта, який раніше отримував ФЗТ, і не виявлялися в жодного з пацієнтів, які не отримували лікування. Дослідники дійшли висновку, що наведені дані підтверджують безпеку застосування велаглюцерази альфа в дозі 60 Од/кг кожні 2 тижні у пацієнтів із ХГ I типу, які раніше не отримували ФЗТ, і безпеку переходу від іміглюцерази до велаглюцерази альфа в тій самій дозі. Безпека велаглюцерази альфа спостерігається в широкому діапазоні вікових груп пацієнтів та узгоджується з даними попередніх контрольних випробувань.

У багатоцентровому відкритому дослідженні, яке тривало 12 місяців, вивчали безпеку й ефективність велаглюцерази альфа в пацієнтів із ХГ I типу (n=40; вік ≥2 роки), які раніше отримували терапію іміглюцеразою та перебували в стабільному стані [9]. Пацієнтів було переведено на лікування велаглюцеразою альфа в дозі, що дорівнювала їхній попередній дозі іміглюцерази. Велаглюцеразу альфа вводили протягом однієї години кожні 2 тижні. Як правило, лікування добре переносилося, побічні реакції були легкої або середньої тяжкості. Концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів та об'єм селезінки і печінки залишалися стабільними протягом 12 місяців. На думку дослідників, дорослі й діти з ХГ I типу можуть бути успішно переведені з терапії іміглюцеразою на терапію велаглюцеразою альфа.

У недавньому документі описані ефекти переходу на велаглюцеразу альфа в групі дорослих пацієнтів із ХГ I типу, що раніше отримували знижену дозу іміглюцерази внаслідок її дефіциту [9]. Тридцять два пацієнти з двох великих європейських Гоше-центрів перейшли на лікування велаглюцеразою альфа після лікування зменшеною дозою іміглюцерази впродовж від 1 до 8,5 місяця. Динаміку важливих симптомів ХГ досліджували 4 рази: за рік до дефіциту, незадовго до дефіциту, перед переходом на велаглюцеразу альфа і після одного року застосування велаглюцерази альфа. Це такі симптоми, як концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів, активність хітотріозидази у плазмі всіх пацієнтів та об'єм селезінки й печінки (а також фракція жиру кісткового мозку) у 10 хворих. Зменшення кількості тромбоцитів у результаті зменшення дози іміглюцерази було швидко відновлено при лікуванні велаглюцеразою альфа. Активність хітотріозидази загалом знизилася після зміни препарату. П'ятеро з 10 пацієнтів мали збільшений об'єм печінки щонайменше на 10% після 6 місяців лікування велаглюцеразою альфа, що було зворотним у 3 пацієнтів. Більшість пацієнтів отримували інфузію вдома, при цьому жодних побічних реакцій не спостерігали. Велаглюцераза альфа є безпечною та ефективною альтернативою іміглюцерази.

Коментар робочої групи. У подвійному сліпому рандомізованому багатоцентровому дослідженні (Ari Zimran et al., 2015) безпеки та ефективності застосування двох різних доз препарату таліглюцераза альфа (30 Од/кг і 60 Од/кг) у пацієнтів дитячого віку було продемонстровано поліпшення в обох групах основних показників патологічних проявів ХГ, у тому числі органомегалії та гематологічних розладів, порівняно з вихідним рівнем після 12 місяців лікування. Також спостерігали збільшення зросту, ваги та кісткового віку паралельно з поліпшенням пов'язаних із захворюванням біомаркерів – активністю хітотріозидази та CCL18.

Детальніше з дослідженням можна ознайомитися за посиланням: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979614001193?via%3Dihub>.

У дослідженні (Gregory M. Pastores et al., 2014) безпеки та ефективності переходу на таліглюцеразу альфа в дорослих і педіатричних пацієнтів із ХГ, які отримували іміглюцеразу принаймні впродовж останніх 2 років, жодних серйозних небажаних явищ виявлено не було, стан пацієнтів за основними параметрами захворювання залишався клінічно стабільним.

Детальніше з дослідженням можна ознайомитися за посиланням: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079979614000552>

Guidelines for the treatment of Gaucher disease through the Life Saving Drugs Program, Department of Health and Aged Care, Australia (2020)

Вибір лікування

Лікар-практик може пропонувати найбільш відповідні препарати для лікування пацієнта.

Усі пацієнти, які починають застосовувати лікарський засіб (ЛЗ) або перейшли на інший ЛЗ за державною програмою, мають продовжувати застосовувати той самий ЛЗ упродовж щонайменше 12 місяців, поки не виникнуть клінічні ознаки тривалого клінічного погіршення або значних побічних реакцій.

Коментар робочої групи. Вважаємо, що препарати іміглюцераза, велаглюцераза альфа і таліглюцераза альфа можна застосовувати для тривалої ФЗТ у дітей і дорослих із ХГ I типу. Заміна одного препарату на інший при проведенні ФЗТ є нецільовою в разі досягнення терапевтичних цілей за умов адекватного дозування та відсутності побічних реакцій.

Лікування гострого кісткового кризу

Кісткові кризи можуть спричинити сильний біль, який триває протягом декількох тижнів та часто є стійким до інтенсивної терапії наркотичними препаратами. Діагноз встановлюють на основі даних МРТ [16] або сканування кісток із технецієм [41]. Застосування високих доз перорального преднізолону (1 г/м²) протягом 2 днів із подальшим зменшенням дози препарату допомагає полегшити біль протягом декількох годин [14]; така терапія не має довгострокових побічних ефектів [16]. Для лікування неспецифічного болю можна призначати нестероїдні протизапальні препарати. Під час гострого кризу рентгенограми зазвичай є неінформативними, але через декілька тижнів на них можуть спостерігатися періостальні реакції.

Коментар робочої групи. Через обмеженість ресурсного забезпечення сканування кісток із технецієм в Україні не проводять.

Лікування пацієнтів із нейропатичною формою захворювання

Management of neuropathic Gaucher disease: Revised recommendations. A. Vlodii, A. Tytki-Szymanska, E. H. Davies, E. Kolodny, B. Bembi, T. Collin-Histed, E. Mengel, A. Erikson, R. Schiffmann (2009)

Нейропатичні форми є найбільш рідкісними варіантами ХГ. Згідно з оцінками, їхня частота становить <1 на 100 тис. живих новонароджених. Нейропатичні форми, подібно до інших варіантів ХГ, є панетнічними, хоча особливо високу поширеність ураження нервової системи в пацієнтів із ХГ було задокументовано в Північній Швеції, у Польщі та серед арабської популяції Джаніну.

При веденні пацієнтів із нейропатичною ХГ (НХГ) виникають значні труднощі. Особливо неясною залишається роль ФЗТ. У 2001 р. Європейською робочою групою

з вивчення хвороби Гоше (EWGGD) була сформована Спеціальна група з вивчення НХГ, метою якої була розробка рекомендації з ведення таких пацієнтів. Відповідні рекомендації були розроблені та опубліковані.

З часом стало зрозуміло, що потрібно переглянути дані, отримані в Європі та інших частинах світу, і в разі необхідності оновити рекомендації. Після літературного пошуку було виявлено три дослідження, проведені з 2001 р., у межах яких вивчали ефект ФЗТ на прогресування неврологічних проявів захворювання. Спеціальний акцент був зроблений на ефективність ФЗТ у високих дозах щодо прогресування неврологічних проявів захворювання. Здебільшого високою прийнято вважати дозу ≥ 120 Од/кг кожні 2 тижні. Goker-Alpan та співавт. провели дослідження (n=32), за результатами якого не було виявлено будь-якого ефекту ФЗТ на прогресування неврологічних проявів захворювання. Проте тільки 2 пацієнти отримували терапію в дозі 120 Од/кг на 2 тижні. Eriksen та співавт. повідомили про результати застосування ФЗТ у 8 пацієнтів із Норботтена. Жоден із цих пацієнтів не отримував ФЗТ у високій дозі.

Davies та співавт. повідомили про результати спостереження за 55 пацієнтами. Більшість із них були з мутацією гена L444P. Усі вони отримували ФЗТ, але при цьому спостерігалася суттєва варіабельність у дозуванні ФЗТ, а також нерівномірний розподіл факторів ризику. Так, найстарші пацієнти отримували терапію в найнижчій дозі, а в декількох пацієнтів була проведена тотальна спленектомія. Водночас у наймолодших пацієнтів зазначалася висока частка гетерозиготності, вони отримували терапію у високих дозах, і в дуже малої кількості була проведена спленектомія. Така гетерогенність значною мірою утруднювала аналіз. Утім проведення деяких обстежень було можливим. Стан у пацієнтів старшого віку залишався відносно стабільним, незважаючи на традиційну дозу ФЗТ (60 Од/кг на 2 тижд.). Здебільшого у старших/дорослих пацієнтів захворювання було легким, цим можна пояснити цей «стабільний» статус. У молодших пацієнтів не було виявлено чіткого впливу ФЗТ у високих дозах на неврологічні наслідки захворювання. У будь-якому разі період спостереження в багатьох пацієнтів був занадто коротким, щоб робити належні висновки.

На підставі доступних даних висновок для цієї групи був таким: немає доказових даних, які б свідчили про те, що ФЗТ у високих дозах запобігає прогресуванню неврологічних проявів захворювання або сповільнює його. Отже, рекомендації стосовно дозування ФЗТ мають бути переглянуті. Водночас це могло б стати гарною можливістю переглянути і, у разі необхідності, оновити інші рекомендації з ведення пацієнтів.

На панелі 3 подано рекомендації з лікування НХГ, розроблені Спеціальною групою на підставі таких доказових даних:

- при ХГ як ненеуропатичної, так і нейропатичної форми ФЗТ продемонструвала відмінний профіль безпеки;
- існують чіткі доказові дані, що в більшості пацієнтів ФЗТ сприяє полегшенню системних проявів захворювання (таких як порушення структури скелета, вісцеромегалія, відхилення від норми з боку системи крові) при ненеуропатичній формі захворювання, а також при хронічній НХГ, поліпшуючи при цьому якість життя;
- немає доказових даних, які свідчили б про те, що ФЗТ сприяє регресії, стабілізації або сповільненню прогресування неврологічних порушень;
- у пацієнтів зі встановленою гострою формою НХГ ефект ФЗТ на прогресування захворювання є незначним. Вона лише призводить до подовження болю та страждання.
- Є доказові дані, що при хронічній НХГ тотальна спленектомія асоціюється з поглибленням тяжкості захворювання та прогресуванням неврологічних порушень і уражень кісток і/або ризиком виникнення інфекції та можливим зниженням відповіді на ФЗТ. З огляду на це, тотальної спленектомії потрібно уникати, наскільки це можливо. Утім у поодиноких випадках вона може бути необхідною для поліпшення відповіді на терапію. У такому разі ми рекомендуємо часткову спленектомію замість тотальної [2].

Цілі терапії та стабілізація в умовах лікування

The Belgian Working Group on Gaucher Diseases, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)

Лікування ХГ має чітко описані в кількох керівництвах терапевтичні цілі. Були розглянуті різні настанови, які стали основою терапевтичних цілей, описаних нижче (табл. 5, 6).

Моніторинг прогресування захворювання та ефективності лікування

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

У таблиці 7 наведено рекомендовані початкові та контрольні методи дослідження пацієнтів, які отримують і які не отримують лікування.

Моніторинг дітей із симптомами захворювання

На момент встановлення діагнозу та в подальшому кожні 6 місяців необхідно виконувати медичний огляд і досліджувати гематологічні показники хворого. Після досягнення терапевтичних цілей кількість і частоту проведення лабораторних тестів можна зменшити, але медичний огляд і вивчення анамнезу треба продовжувати виконувати раз на пів року.

Дослідження внутрішніх органів

У дітей із симптомами захворювання кожні 12-24 місяців, залежно від тяжкості органомегалії, необхідно виконувати об'ємну МРТ. Після досягнення нормальних/стабільних розмірів органів МРТ можна проводити рідше. Об'ємні показники представляють у вигляді множини нормальних розмірів, розрахованих для певної маси тіла. У дітей молодшого віку проведення МРТ зазвичай потребує виконання пероральної або внутрішньовенної седативної терапії. Ураховуючи дозу опромінення, КТ більше не застосовують для рутинного моніторингу стану здоров'я хворих. Через недостатню чутливість УЗД також не рекомендоване до використання; виняток становить недоступність МРТ. Дані УЗД не треба враховувати під час ухвалення рішень щодо зміни дози препарату, оскільки навіть досвідчений лікар-рентгенолог може лише приблизно оцінити розміри органа. Ручне вимірювання в сантиметрах відстані нижче реберної дуги також не дає точних результатів.

Рекомендації щодо лікування

- Сьогодні лікуванням вибору є ФЗТ рекомбінантною людською глюкоцереброзидазою, націленою на макрофаги (препарат Церезим виробництва компанії «Джензайм Корпорейшн», м. Кембридж, штат Массачусетс, США).
- У дітей із хронічною формою НХГ ФЗТ має бути розпочата якнайшвидше після встановлення діагнозу в стартовій дозі 60 Од/кг кожні 2 тижні.
- Час від часу може виникнути необхідність у підвищенні дози з метою контролю вісцеральних проявів хвороби, наприклад, у разі прогресування гепатоспленомегалії, загострення захворювання легень або за наявності системних симптомів неясного генезу, таких як загальне нездужання або підвищена дратівливість, що супроводжуються значними змінами рівнів біомаркерів, зокрема хітотріозидози. Водночас доза не має бути нижче 60 Од/кг на 2 тижні.
- У дорослих пацієнтів доза 30-60 Од/кг на 2 тижні має бути достатньою, оскільки при застосуванні такої дози було продемонстровано стабільність стану внутрішніх органів.
- ФЗТ не може бути рекомендована в пацієнтів із гострою формою НХГ. Лікування таких дітей має бути як при тяжкому швидко прогресуючому неврологічному захворюванні в немовлят і дітей раннього віку. Крім того, відповідним чином мають лікуватися порушення, характерні для ураження стовбура головного мозку, зокрема тяжкий ларингоспазм, порушення функції ковтання і дихання. Ми усвідомлюємо, що це важливе питання, проте детального опису такого лікування в цій статті не передбачено. У разі «проміжної» форми лікування можна випробувати, якщо немає чітких даних про те, що це є швидко прогресуюче неврологічне захворювання. Утім, щойно з'являються відповідні доказові дані, таке лікування потрібно припинити.
- Лікування дорослих пацієнтів також є критичним. У таких пацієнтів спостерігають тенденцію не лише до значного ураження внутрішніх органів, а й до виникнення проблем, асоційованих із хронічною прогресивною неврологічною дисфункцією. Проте і ця тема, хоч і є важливою, але в цій статті не розглядається.
- Спленектомія є протипоказаною, за винятком невідкладних станів, наприклад, при розриві селезінки або тяжкій тромбоцитопенії, що потребує трансфузії тромбоцитарної маси або може призвести до загрозової для життя внутрішньої кровотечі. У таких випадках потрібно розглянути можливість проведення часткової, а не тотальної, спленектомії. Усі такі пацієнти мають отримувати лікування, яке б вони отримували після тотальної спленектомії, наприклад, уведення вакцини для профілактики пневмококової інфекції, профілактичне застосування пеніциліну. Спленектомія збільшеної, але функціонально неспроможної селезінки показана в рідкісних випадках, коли системне захворювання не відповідає на ФЗТ у високих дозах і коли всі інші можливі причини резистентності до ФЗТ виключені.

Таблиця 5. Терапевтичні цілі для дітей і дорослих

Анемія	Дорослі: поліпшення рівня Нb, тобто рівень Нb >100 г/л, досягнутий упродовж 1-2 років ФЗТ Діти: поліпшення рівня Нb, тобто рівень Нb >110 г/л, досягнутий упродовж 1-2 років ФЗТ
Тромбоцитопенія	Пацієнти, які перенесли спленектомію Дорослі: >100 000/мм ³ упродовж 1-го року ФЗТ Інтактна селезінка Початкове значення >60 000/мм ³ Дорослі: збільшення в 1,5-2 рази до 1-го року; >100 000/мм ³ до 2-го року ФЗТ Діти: ті самі
Гепатомегалія	Початкове значення <60 000/мм ³ : Дорослі: збільшення в 1,5 рази впродовж 1-го року; подвоєння впродовж 2-го року ФЗТ Діти: ті самі
Спленомегалія	Дорослі: зменшення об'єму печінки на 20-30% упродовж 1-2-го року і на 30-40% упродовж 3-5-го року ФЗТ; підтримувати об'єм печінки в 1,25 рази нижче норми Діти: ті самі
Кісткова тканина	Дорослі: зменшення об'єму на 30-50% до 1-го року і на 50-60% до 2-3-го року ФЗТ; підтримувати об'єм селезінки у 5 разів нижче норми Діти: ті самі; усунути гіперспленізм
Ріст організму	Дорослі: • KBX3 Ff >23% і/або • зменшення показника ВМВ (за результатом МРТ) щонайменше на 3 бали після 5 років ФЗТ у пацієнтів із помірно вираженою хворобою і/або • знімок ДЕРА: Z-показник МШКТ <2,5 SD Діти: • збільшення МШКТ до 2-го року ФЗТ • досягти нормальної або ідеальної пікової скелетної маси Діти: досягти належного зросту згідно з популяційними нормами протягом 3 років лікування; досягти нормального початку статевої зрілості
Активність хітотріозидози:	Дорослі: <15 000 або <7500 у носіїв хітотріозидози Діти: ті самі

Таблиця 6. Стабілізація стану дітей і дорослих на ФЗТ

Анемія	Дорослі: зміна <0,5 г/дл (5 г/л) протягом останніх 6 міс. ФЗТ Видалена або інтактна селезінка
Тромбоцитопенія	Дорослі: стан залишається стабільним протягом останніх 12 міс. ФЗТ за трьома визначеннями поспіль
Гепатомегалія	Зміна менш ніж на 15% протягом останніх 12 міс.
Спленомегалія	Зміна менш ніж на 15% протягом останніх 12 міс.
Кісткова тканина	KBX3: • зміна <5% за двома визначеннями поспіль, або поліпшення показника ВМВ (за результатом МРТ) зберігається, або відсутність змін у хребетному стовпі
Активність хітотріозидози	• знімок ДЕРА: Z-показник МШКТ <2,5 SD • <20% зміни в останні 12 міс. ФЗТ (принаймні 2 вимірювання поспіль)

Оцінка стану кісток скелета

Патологія кісток може спричинити виражені клінічні прояви захворювання та призвести до довгострокової інвалідності хворого. Ступінь кісткової патології не завжди корелює зі збільшенням селезінки/печінки, анемією чи тромбоцитопенією. Отже, обстеження скелета є обов'язковим незалежно від залучення в патологічний процес інших систем організму. Діти та підлітки віком 10-20 років, які не отримують лікування, мають тяжче ураження кісток та меншу щільність кісткової тканини проти дітей молодшого віку, що відображає прогресуючий характер нелікованої в дитинстві хвороби. Хоча остеонекроз, остеопенія і/або кісткові кризи спостерігають не в усіх дітей, ці прояви хвороби можуть мати серйозні довгострокові наслідки, такі як компресія суглобів, переломи і хронічний біль. Спленектомія, яку широко застосовували до появи ФЗТ, має

Продовження на стор. 32.

Хвороба Гоше

Клінічна настанова, заснована на доказах

Продовження. Початок на стор. 26.

побічний ефект – погіршення кісткової патології через більше накопичення макрофагів, хемокінів і цитокінів.

Оцінка та моніторинг впливу скелетної патології мають бути комплексними, лікар мусить регулярно відстежувати можливі кісткові кризи і кістковий біль. Під час медичного огляду оцінюють зріст дитини, діапазон рухів у суглобах, сколіоз і кісткові деформації. МЩКТ потрібно вимірювати за допомогою ДЕРА всього тіла, поперекового відділу хребта і/або кульшових суглобів. У дітей МЩКТ має бути виражена у Z-показниках згідно з віком і статтю пацієнта, що потребує наявності відповідного програмного забезпечення для аналізу даних.

Загалом рентгенівські промені недостатньо чутливі для проведення моніторингу прогресування хвороби, зміни відображаються занадто пізно. До того ж при регулярному застосуванні пацієнт отримує надмірну дозу іонізуючого випромінювання.

МРТ є найбільш поширеним і прийнятним методом для відстеження патології кісткової тканини та кісткового мозку в пацієнтів із ХГ.

У дуже маленьких дітей дослідження можна проводити під седацією. МРТ хребта і стегнової кістки (золотий стандарт) надає інформацію про аномальне ремодельовання, інфільтрацію кісткового мозку, остеонекроз та остеосклероз. Щоб виявити відхилення від норми, інтерпретація МРТ дитячого віку потребує знань про перетворення гемопоетичного (червоного) кісткового мозку у стегнової кістки на жировий (жовтий). Інфільтрацію жовтого кісткового мозку клітинами Гоше можна спостерігати за допомогою методу візуалізації кількісного хімічного зсуву Діксона (Dixon-QCSI), спеціалізованої техніки МРТ; утім для дітей нормативні показники не визначені, а зазначена методика недоступна в більшості медичних закладів. Тяжкість патології кісткового мозку, встановлену на основі даних МРТ, виражають за допомогою напівкількісної бальної системи.

Швидкість росту хворих (зріст і вага), які отримують лікування, потрібно оцінювати кожні 6 місяців. У таких пацієнтів виконують початкову МРТ (на момент встановлення діагнозу), потім дослідження повторюють кожні 12 місяців, а також щоразу при зміні дози препарату. ДЕРА у дітей, що проходять терапію, необхідно проводити під час початкового обстеження і далі кожні 12-24 місяці – до нормалізації показників або за необхідності корегування дози; потім ДЕРА виконують кожні 3 роки (бажано в одному медичному центрі з використанням одного апарату).

Моніторинг стану здоров'я дітей з асимптомним перебігом ХГ

Як і у випадку з дитями, що мають симптоми хвороби, моніторинг стану здоров'я асимптомних дітей, які були виявлені через наявність хвороби в рідних братів чи сестер, треба проводити кожні 6 місяців. Оскільки хворі сибси зазвичай мають схожий перебіг захворювання, додатковий контроль необхідно запроваджувати з огляду на вік пацієнта і тяжкість симптомів патології в старшого сибса (-ів).

У веденні хворих дітей, що їх було виявлено шляхом скринінгу певної спільноти, є певна дилема, особливо при невідомому генотипі або такому, що передбачає легший перебіг захворювання. У таких дітей симптоми ХГ можуть проявлятися в будь-якому віці або асимптомний стан зберігається протягом усього життя. У такому разі рекомендовано проводити медичне обстеження щонайменше 1 раз на рік. Частота моніторингу дітей, в яких виявили хворобу під час скринінгу новонароджених, залежить від генотипу: «тяжкий» генотип потребує відстеження кожні 6 місяців; за наявності більш сприятливого генотипу, у тому числі N370S, оцінку стану потрібно виконувати щороку.

Коментар робочої групи. Рідні сибси пацієнтів зі встановленим діагнозом ХГ мають проходити медичне обстеження щонайменше 1 раз на рік, особливо при невстановленому генотипі, для виявлення перших клінічних проявів і своєчасного розгляду питання про необхідність лікування.

Оцінка стану внутрішніх органів і скелета

Для моніторингу органомегалії в дітей з асимптомним перебігом захворювання доцільно використовувати метод УЗД, але тільки до моменту, коли внаслідок клінічного

погіршення розглядається необхідність призначення ФЗТ. МРТ кісток потрібно, за можливості, виконувати кожні 12-24 місяці, іноді для зручності дослідження проводять під седацією. Частота ДЕРА – кожні 12 місяців, особливо за відсутності МРТ (панель 4).

Моніторинг нейропатичної форми ХГ

Management of neuropathic Gaucher disease: Revised recommendations. A. Vellodi, A. Tytki-Szymanska, E. H. Davies, E. Kolodny, B. Bembi, T. Collin-Histed, E. Mengel, A. Erikson, R. Schiffmann (2009).

У таких пацієнтів має бути проведено повне початкове неврологічне обстеження на наявність НХГ:

А. Усі пацієнти з уперше діагностованою ХГ.

Б. Особливу увагу потрібно приділити пацієнтам із ХГ, в яких є ≥ 1 фактор ризику розвитку НХГ із таких:

- рідний брат або сестра пацієнта з підтвердженим діагнозом НХГ;
- генотипи «високого ризику», у тому числі L444P/L444P, D409H/D409H або L444P/D409H. Генотипи мають бути підтверджені за допомогою прямого секвенування ДНК, особливо в разі підозри на наявність алейних генів L444P. При визначенні поліморфізму довжини рестрикційного фрагменту не можна відрізнити алейний ген L444P з транслокацією T→C від алейного гена L444R з транслокацією T→G [24]. На відміну від алейного гена L444P алейний ген L444R не асоційований із НХГ. Крім того, комплекс рекомбінантних алейних генів, у тому числі L444P, може бути виявлений тільки за допомогою секвенування;
- розвиток тяжкої системної ХГ у віці ≤ 2 роки.

Відповідний неврологічний моніторинг має здійснюватися на регулярній основі в усіх вищезазначених групах, незалежно від того, чи було виявлено неврологічні порушення під час початкового обстеження, оскільки вони можуть виявлятися пізніше.

Оновлені Спеціальною групою рекомендовані протоколи початкового неврологічного обстеження та подальшого неврологічного моніторингу наведено в таблицях 8 і 9. Вони представлені у вигляді мінімальних клінічних протоколів, в яких містяться загальнодоступні, ефективні та економічні методики, аби лікарі мали можливість отримати найбільшу можливу кількість клінічно важливих даних. З огляду на попередній досвід, з метою ефективного моніторингу таких пацієнтів необхідне відповідне та ретельне обстеження згідно з алгоритмом.

Затверджена модифікована шкала тяжкості захворювання, що дає змогу відстежувати клінічний перебіг патології [19], подана у таблиці 10.

Важливість

Intravenous enzyme replacement therapy (ERT) for Gaucher disease. UnitedHealthcare Oxford Clinical Policy (2022)

Для оцінки перебігу вагітності в жінок із ХГ, які отримували велаглуцеразу альфа, з 2004 р. були зібрані результати з 6 мультинаціональних клінічних центрів. Загалом 25 вагітностей (середній термін вагітності – 2,7 місяця, середній термін на ФЗТ – 31,2 місяця) було зареєстровано у 21 жінки (середній вік 32,0 року). У першому триместрі стався аборт у двох жінок (у перше вагітних) та в одній жінки, яка вже мала вагітності. Народжуваність становила 84% (середній вік гестації, 39,7 тижня). Середня вага в дітей при народженні становила 3234,4 г, за шкалою Апгар – понад 9 балів. У 18 пацієнток пологи були фізіологічними. У двох пацієнток проводився кесарів розтин через ендопротезування кульшових суглобів, в одній – повторний кесарів розтин.

Дев'ять пацієнток отримали місцеву аналгезію/анестезію. Післяпологові ускладнення були рідкісними, спостерігався один випадок післяпологової (плацентарної) кровотечі. Середні показники вмісту гемоглобіну і тромбоцитів під час вагітності поліпшувалися (9,45 і 26,0% відповідно). Згідно з даними спостереження, зібраними протягом приблизно 8 років, було зроблено висновок, що велаглуцераза альфа безпечна для зачаття та вагітності з гарними результатами в матерів і новонароджених.

Коментар робочої групи. Найбільші спостереження за вагітністю під час проведення ФЗТ, наведені щодо застосування іміглуцерази (416 вагітностей у 247 жінок), проводили в дослідженні Ari Zimran та співавт. (2009). Не було отримано доказів будь-якого несприятливого впливу іміглуцерази на плід або немовлят, яких годують груддю матері, що приймають альглуцеразу і/або іміглуцеразу.

Детальніше з дослідженням можна ознайомитися за посиланням:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079979609001053>

Таблиця 7. Переглянуті мінімальні рекомендації щодо оцінки стану здоров'я дітей із ненейропатичною формою ХГ

Обстеження	Усі пацієнти при первинному огляді ^a	Пацієнти без симптомів, що не отримують ФЗТ		Пацієнти, які отримують ФЗТ, але ще не досягли терапевтичних цілей		Пацієнти, що отримують ФЗТ та вже досягли терапевтичних цілей		На момент зміни дози або суттєвих клінічних ускладнень
		Кожні 12 міс.	Кожні 24 міс.	Кожні 6 міс.	Кожні 12 міс.	Кожні 6-12 міс.	Кожні 12-24 міс.	
Медичний огляд, у тому числі оцінка розвитку (зріст, вага)	X	X		X		X		X
Показники крові	Гемоглобін	X	X	X		X		X
	Тромбоцити	X	X	X		X		X
	Протромбіновий час і частковий тромбoplastиновий час у хворих із кровотечами	X		X		X		X
Біохімічні показники	Хітотріозидоза/CCL18 /ТРКФ/АПФ	X	X	X		X		X
Внутрішні органи	Об'єм селезінки ^b	X	X	X		X		
	Об'єм печінки ^b	X	X	X		X		
Скелет	МРТ (Т1-зважене зображення хребта; Т1-зважене зображення голови та стегнової кістки)	X	X		X		X	
	ДЕРА (Z-показник хребта і всього тіла)	X	X		X ^b		X	
Біль		X	X	X		X		
Якість життя	SF-36 ^c , Q.L. Peds [65] або R. Kidscreen [58]	X	X	X		X		

Примітки. а – для параметрів оцінки, які перебувають у межах норми під час початкового дослідження, повторну оцінку через 6 міс. проводити не треба; б – розміри селезінки та печінки бажано визначати за допомогою МРТ. УЗД можна використовувати за відсутності МРТ або для отримання приблизних результатів; в – щороку до досягнення норми; потім для хворих, що отримують лікування, дослідження виконують кожні 3 роки. Необхідно порівнювати результати з відповідними значеннями норми для віку та статі пацієнта; г – коротка форма опитувальника стану здоров'я (SF-36) обмежено застосовується в маленьких дітей.

Панель 4

Протокол моніторингу ураження кісток у пацієнтів із ХГ

Показник кісткового мозку (показник ВМВ)

За даними д-ра F. Van Hoenacker, UZA, Антверпен, у співпраці з д-ром M. Maas, AMC, Амстердам.

Метод:

Напівкількісна методика дає змогу розрахувати показник інфільтрації кісткового мозку на підставі знімку МРТ хребта та стегнової кістки.

Перевагами цього підходу є:

оцінка стану не лише периферичного, а й осового скелета (своєчасне виявлення патології кісткового мозку). Цю методику можна легко виконувати в кожному центрі МРТ. Методика має належну варіабельність результатів в одного дослідника та в різних дослідників.

Протокол:

- 1) сагітальна площина, TSE T1-WI поперекового відділу хребта, товщина зрізу 4 мм;
- 2) сагітальна площина, TSE T2-WI поперекового відділу хребта, товщина зрізу 4 мм;
- 3) корональна площина, T1-WI та T2-WI обох стегнових кісток (від голівки кістки до дистального краю), товщина зрізу 5 мм;
- 4) небов'язково: корональна площина, насичення сигналу від жиру, T2-WI або STIR (стегнової кістки).

Система оцінки:

Метод оцінки стану кісткового мозку (показник ВМВ) та інтерпретація результатів наведені в таблиці нижче. Показники поперекового відділу хребта та стегнової кістки складають разом і отримують загальну оцінку максимум 16 (стегнової кістки – 8, поперековий відділ хребта – 8).

Вищий показник ВМВ свідчить про тяжче ураження кісткового мозку.

Для контрольного аналізу S Vom Dahl, Lw Poll et al. обрали зменшення на 3 бали як хорошу відповідь із 95 відсотковими довірчими інтервалами

Таблиця. Методи оцінки інтенсивності і стану кісткового мозку	
А. Інтенсивність сигналу*	Показник ВМВ
T2-WI гіперінтенсивний	2
T2-WI дещо гіперінтенсивний	1
T2-WI ізоінтенсивний	0
T2-WI дещо гіпоінтенсивний	1
T2-WI гіпоінтенсивний	2
T2-WI змішаний тип	3
T1-WI дещо гіперінтенсивний або ізоінтенсивний	0
T1-WI дещо гіпоінтенсивний	1
T1-WI гіпоінтенсивний	2
* Визначається щодо інтенсивності сигналу підшкірного жиру	
В. Ділянки ураження	Показник ВМВ
Діафіз	1
Проксимальний епіфіз/апофіз	2
Дистальний епіфіз	3

Показник ВМВ поперекового відділу хребта	
А. Інтенсивність сигналу*	Показник ВМВ
T2-WI гіперінтенсивний	2
T2-WI злегка гіперінтенсивний	1
T2-WI ізоінтенсивний	0
T2-WI злегка гіпоінтенсивний	1
T2-WI гіпоінтенсивний	2
T1-WI злегка гіперінтенсивний	0
T1-WI ізоінтенсивний	1
T1-WI злегка гіпоінтенсивний	2
T1-WI гіпоінтенсивний	3
В. Схема інфільтрації	Показник ВМВ
Вогнищева інфільтрація	1
Дифузна інфільтрація	2
Відсутність жиру в ділянці вени тіла хребця	1
Кісткова денситометрія (МЩКТ):	
Метод: ДЕРА	
Інтерпретація результатів: За даними Міжнародного товариства клінічної денситометрії, остеопенія визначається як Z-показник МЩКТ нижче -1,5 для очікуваного вікового діапазону. Остеопороз визначають як Z-показник МЩКТ нижче -2,0 для очікуваного вікового діапазону в поєднанні зі значними переломами в анамнезі. Примітка. * – визначається щодо інтенсивності сигналу здорового міжхребцевого диска.	

В Україні, за даними клінічної бази пацієнтів із ХГ I типу, 5 жінок репродуктивного віку під час проведення ФЗТ препаратом імглюцераза завагітніли та успішно завершили вагітність народженням 8 здорових дітей. Доза препарату становила від 30 до 60 Од/кг. Вагітність перебігала без ускладнень. Жодних побічних реакцій, пов'язаних із ФЗТ, у період вагітності та пологів не зафіксовано.

Таблиця 8. Мінімальний клінічний протокол початкового обстеження щодо первинних неврологічних порушень при ХГ

Вид обстеження	Дії
Клінічне обстеження	<ul style="list-style-type: none"> • Неврологічне обстеження, проведене, бажано, неврологом із досвідом роботи з пацієнтами з НХГ. • Дослідження руху очей, проведене, бажано, нейроофтальмологом або неврологом. Мінімальне обстеження передбачає викликання повторних горизонтальних саккад максимальної амплітуди, що має бути здійснено в лежачому положенні, з порівнянням зі здоровою особою. Бажано додатково провести об'єктивне дослідження, наприклад, ДС-електроокулографію, оскільки при одному тільки клінічному обстеженні часто пропускають повільні саккади чи параліч погляду [14]. • Додаткове нейроофтальмологічне дослідження, у тому числі офтальмоскопія. • Вимірювання периферичного слуху (електроакустична емісія в малих дітей, тональна аудіометрія у старших пацієнтів)
Візуалізація головного мозку	Перевагу віддають МРТ, але якщо МРТ недоступна, може бути проведена КТ. Щодо тяжко хворих дітей, треба брати до уваги ризики анестезії, тому сканування має бути відкладене до того часу, коли дитина буде клінічно стабільною
Нейрофізіологічне дослідження	Електроенцефалографія (ЕЕГ)
Нейропсихометрія	Відповідні до віку результати дослідження мають бути оцінені кваліфікованим психологом. Може виникнути потреба у відтермінуванні дослідження, особливо в малих дітей, до того часу, коли загальний стан здоров'я пацієнта буде достатньо задовільним для проведення ефективної оцінки. Використовувати потрібно широко доступні протоколи, такі як шкала Векслера для визначення рівня інтелекту в дітей® – 4-та британська версія (WISC-IVUK), за винятком випадків, коли вони є непридатними з мовних або культурних міркувань. Може виникати потреба в проведенні специфічних досліджень, наприклад, дослідження мови, пам'яті, візуально-просторових навичок тощо. Такі дослідження мають бути адаптовані до особливостей кожної окремої дитини

Таблиця 9. Мінімальний клінічний протокол неврологічного контрольного обстеження при ХГ

Вид обстеження	Дії
Клінічне обстеження	<ul style="list-style-type: none"> • Неврологічне обстеження: кожні 3 міс. впродовж 1-го року та кожні 6 міс. – у подальшому. Неврологічне обстеження являє собою оцінку за шкалою для визначення ступеня тяжкості НХГ [7] з метою моніторингу змін. У пацієнтів підліткового та дорослого віку, стан яких є стабільним, проведення неврологічного обстеження 1 раз на рік може бути достатнім. • Якщо на момент початкового обстеження рух очей являвся нормальним або якщо результат був двозначним (часто спостерігається в дуже малих або хворих дітей), тоді це дослідження потрібно повторити. • Додаткове нейроофтальмологічне обстеження: лише за наявності клінічних показань, наприклад, у разі паралічу шостої пари черепно-мозкових нервів. • Оцінка периферичного слуху (аудіометрія або електроакустична емісія, залежно від віку, як зазначено вище): оцінка тенденції кожні 2-3 роки
Візуалізація головного мозку	Тільки за наявності клінічних показань. Має братися до уваги ризик анестезії. Виняток можна зробити для пацієнтів з алейним геном D409H. У таких пацієнтів може бути ризик гідроцефалії [15, 21], у зв'язку з чим сканування треба проводити на регулярній основі
Нейрофізіологічне дослідження	<ul style="list-style-type: none"> • ЕЕГ: тільки в разі клінічних показань, наприклад, за наявності епілептичних нападів. У разі підозри на міоклонус може виникнути необхідність у проведенні телеметрії. • Визначення швидкості проведення нервового імпульсу: тільки за умови клінічних показань, за наявності таких симптомів, як відчуття свербіня, оніміння, поколювання
Нейропсихометрія	У щорічних обстеженнях, як правило, немає необхідності, оскільки вони потребують багато часу. Ми пропонуємо обстеження при поступленні в школу, потім – при переході з початкової школи в середню, далі – при вступі в коледж / вищий навчальний заклад. Мають використовуватися шкали, які відповідають певному віку

Дані фармакологічного нагляду показують, що імглюцераза і велаглюцераза альфа безпечні для зачаття та вагітності, лікування препаратами добре переноситься вагітними і немає жодних доказів побічних ефектів, пов'язаних із вагітністю. Справді, ФЗТ може знадобитися, по-перше, для боротьби з хворобою, оскільки ХГ може загостритися під час вагітності, а по-друге, як профілактика тромбозитопенії, яка може бути загрозливою під час вагітності або пологів і є протипоказанням для епідуральної анестезії. Дані щодо безпечного використання таліглюцерази альфа під час вагітності обмежені.

Альтернативні методи лікування

The Belgian Working Group on Gaucher Diseases, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)

Субстрат-редукційна терапія (пероральна)

Міглюстат

Іміновий цукор W-бутилдезоксйориміцин, міглюстат, інгібітор глюкоцеребозидсинтази, перший етап біологічного синтезу гліколіпідів, був попередником пероральних субстратних інгібіторів для лікування ХГ, що їх було вперше запропоновано Radin у 1976 р. Хоча клінічні випробування показали суттєвий вплив на основні показники захворювання, проблематичний профіль безпеки обмежив показання до застосування, коли Європейське агентство лікарських засобів (ЕМА – European medicines agency) схвалило міглюстат (Завеска, «Актеліон Фармасьютикалз») для лікування пацієнтів із легкою та помірною ХГ, які не є підходящими кандидатами для ФЗТ (2002), а FDA – для пацієнтів, у яких ФЗТ не є підходящим варіантом лікування (2003). Утім, за відсутності інших методів, здатних впливати на неврологічні прояви, цей засіб для субстрат-редукційної терапії (СРТ) має здатність долати гематоенцефалічний бар'єр і розглядається як прототип терапевтичного ведення НХГ. Крім того, препарат застосовується перорально, що усуває багато незручностей внутрішньовенної ФЗТ. На жаль, у клінічному випробуванні міглюстату при ГХ III типу не вдалося продемонструвати неврологічні переваги. Через низьку ефективність препарату в пацієнтів із ХГ I типу (порівняно з ФЗТ) в поєднанні з більшою частотою побічних ефектів

Продовження на стор. 34.

Хвороба Гоше

Клінічна настанова, заснована на доказах

Продовження. Початок на стор. 26.

(шлунково-кишкових, неврологічних) цей препарат більше не призначають у Бельгії. Компанія «Актеліон» просуває цей препарат для застосування в лікуванні іншої лізосомної хвороби накопичення – хвороби Німана – Піка типу С.

Коментар робочої групи. Станом на 01.07.2022 ЛЗ міглустат в Україні не зареєстровано.

Елігустат, Церделга®

Нещодавно розпочались клінічні випробування СРТ фази III. Елігустат («Джензайм Корп.») – це керамічний аналог субстрату (на відміну від фрагмента глюкози, як у міглустаті) з кращим профілем безпеки та вищою активністю, ніж у міглустаті. Дворічні результати випробування фази II показали значуще поліпшення ключових клінічних показників у 20 із 24 пацієнтів із ХГ I типу. Таке саме поліпшення було продемонстровано і в рандомізованому клінічному випробуванні фази III ENGAGE. Незважаючи на те що цей пероральний засіб для СРТ, імовірно, отримає реєстраційне посвідчення (очікується отримання задовільних даних із безпеки), він потребуватиме довгострокового досвіду застосування (довшого, ніж для ФЗТ) через складний метаболізм цитохрому P450, що ускладнює використання деяких ліків. Важливо зазначити, що елігустат не долає гематоенцефалічний бар'єр, отже, не має додаткових переваг у лікуванні ХГ III типу.

Інформація стосовно пероральної терапії елігустатом (персональне спілкування з компанією «Джензайм/Санофі»)

Перед початком терапії ЛЗ елігустат (Церделга®) пацієнти мають пройти генотипування щодо CYP2D6 для визначення стану метаболізму CYP2D6. Його буде виконувати лабораторія LabCorp (м. Мехелен, Бельгія), а фінансує цю послугу компанія «Джензайм/Санофі». На CYP2D6 базується визначення дози препарату.

Показання до застосування

Елігустат призначений для довгострокової терапії дорослих пацієнтів із ХГ I типу (ХГ I), які є повільними, середніми або швидкими (ПМ, СМ, ШМ) метаболізаторами CYP2D6.

Коментар робочої групи. Станом на 01.07.2022 ЛЗ елігустат в Україні не зареєстровано.

Генна терапія: на етапі дослідження.

Терапія фармакологічними шаперонами

Терапія фармакологічними шаперонами (ФШ) – це нова стратегія збільшення залишкової активності глюкоцереброзидази шляхом стабілізації неправильно скомпонованих мутантних білків, запобігання розщеплення в протеосомах, пов'язаного з ендоплазматичним ретикуломом, та забезпечення міграції до лізосом. Цей підхід особливо корисний у пацієнтів із ХГ, оскільки навіть помірно збільшення залишкової активності глюкоцереброзидази має бути достатнім для пом'якшення фенотипу. Крім того, ці маленькі молекули мають бути здатні долати гематоенцефалічний бар'єр. Першим шапероном, що використовувався у клінічному дослідженні, був ізофагомін тартрат («Амікус Терапевткс»), але випробування фази II не досягли кінцевих точок і подальша розробка була припинена.

Другим шапероном є амброксолу гідрохлорид («ЕксСАР Корпорейшн»), 30 років тому розроблений як муколітичний засіб (Мукосолван, «Берінгер Інгельхайм») і доступний без рецепта в багатьох країнах. A. Zimran використовував амброксол за межами зареєстрованих показань у 12 осіб із помірно вираженою ХГ I типу у 2009 р., при цьому лише 2 пацієнти з найменшою масою тіла досягли позитивних результатів, що свідчить про необхідність застосування більших доз. Отже, перш ніж розглядати потенціал амброксолу в лікуванні легкої форми ХГ I типу, необхідно провести формальні клінічні випробування з використанням вищих доз. Шаперони можуть бути найкращим перспективним варіантом і в поєднанні з ФЗТ, і як метод підтримувального лікування. Сподіваємося, що серед цих малих молекул буде хоча б одна, яка пом'якшуватиме нейропатичні прояви.

Інші методи лікування:

Ортопедична хірургія, зокрема протезування, ад'ювантні препарати (біль, остеопороз), фізіотерапія, психотерапія, протиепілептичне лікування, трансплантація печінки, хірургічна операція на серці – заміна клапана, препарати для лікування легеневої гіпертензії, гематологія/онкологія, онкологія, акушерство, ендокринологія.

Цей перелік вказує на те, що ХГ – серйозне багатofакторне захворювання і пацієнтів, які страждають на ХГ, необхідно лікувати в тісній співпраці з довідковим центром, у штабі якого є багатoproфільна група.

Висновки

Хвороба Гоше зазвичай проявляється в дитинстві. Щоб запобігти розвитку серйозних, незворотних ускладнень захворювання, діти із симптомним та асимптомним перебігом потребують ретельного і регулярного моніторингу стану здоров'я. Пацієнтам із наявністю симптомів необхідно призначити ФЗТ. У цих переглянутих рекомендаціях розширили групу дітей із ХГ, яких треба обстежувати через регулярні інтервали часу. Було охоплено і групу дітей із нейропатичною формою захворювання та з патологією, що перебуває в досимптомному періоді. На основі глибшого

Таблиця 10. Модифікована шкала для визначення ступеня тяжкості захворювання (mSST)

Параліч погляду	Норма (хоча є малоімовірною при цьому діагнозі)	0
	Горизонтальні саккади відсутні, вертикальні саккади наявні	0,5
	Горизонтальні та вертикальні саккади відсутні	1
Офтальмологічне обстеження	Норма	0
	Параліч черепно-мозкового нерва (з попередньою корекцією або без неї)	1
	Параліч черепно-мозкового нерва (повторне виникнення, незважаючи на хірургічну корекцію)	2
Епілепсія	Відсутність епілептичних нападів	0
	Епілептичні напади, які не потребують призначення протисудомних препаратів	3
	Епілептичні напади, які контролюються прийомом протисудомних препаратів	4
	Епілептичні напади, які потребують призначення комбінованої терапії або є резистентними до протисудомних препаратів	5
Вік на момент першого епілептичного нападу	<5 років	3
	5-10 років	2
	10-15 років	1
	≥16 років або відсутність епілептичних нападів	0
Розвиток / когнітивна здатність	Норма	0
	Порушення легкого ступеня (IQ <85 або еквівалентно)	1
	Порушення середнього ступеня (IQ 50-57 або еквівалентно)	2
	Порушення важкого ступеня (зниження більш ніж на 50% від норми, характерної для наявного хронологічного віку)	3
Атаксія при ходьбі	Норма, атаксія проявляється тільки при танDEMній ходьбі	0
	Атаксія при ходьбі по прямій лінії, здатність ходити без допомоги	1
	Здатність ходити тільки з допомогою	2
	Нездатність ходити	3
Мозочковий тремор	Відсутність інтенційного тремору	0
	Інтенційний тремор без порушення функції	0,5
	Інтенційний тремор із вираженим порушенням функції	2
Пірамідні порушення	Нормальний тонус м'язів із підвищенням рефлексів	0
	Легке або помірне підвищення тону м'язів і рефлексів	2
	Підвищення тону м'язів і рефлексів із клонусом незалежно від його стійкості/несійкості	3
	Тяжка спастичність м'язів із нездатністю ходити	5
Екстрапірамідні порушення	Норма	0
	Варіабельність тону та пози без порушення функції на тлі терапії або без терапії	1
	Варіабельність тону та пози з порушенням функції, незважаючи на терапію	2
Утруднене ковтання /оральна бульбарна функція	Нормальна функція	0
	Дисфагія легкого ступеня (надмірна слинотеча)	1
	Дисфагія помірного ступеня (ризик аспірації, потреба в модифікації харчування)	2
Мова	Дисфагія важкого ступеня (потреба в харчуванні, що не здійснюється через рот)	3
	Норма (а також діти, які ще є занадто малими, щоб розмовляти)	0
	Дизартрія легкого і середнього ступеня, що порушує сприйняття мови стороннім слухачем	1
Форма хребта	Дизартрія важкого ступеня, що призводить до несприйняття більшої частини мови близькою людиною і стороннім слухачем	2
	Анартія (нездатність розмовляти)	3
	Норма	0
Усього	Легкий кіфоз, проте збережена гнучкість і немає потреби у фіксації	1
	Помірний кіфоз, який частково корегується за допомогою фіксації	2
	Тяжкий кіфоз, який не корегується за допомогою фіксації або потребує проведення хірургічного втручання	3
Усього		36

розуміння природного перебігу ХГ в дитячому віці та даних довготривалого спостереження за результатами і наслідками ФЗТ розроблені рекомендації щодо проведення додаткової оцінки стану кісток (вимірювання МЩКТ через значну поширеність низької щільності кісток) і росту дітей. Також були наведені принципи корегування дози терапії.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 р.

Матеріал подано у скороченому вигляді.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів

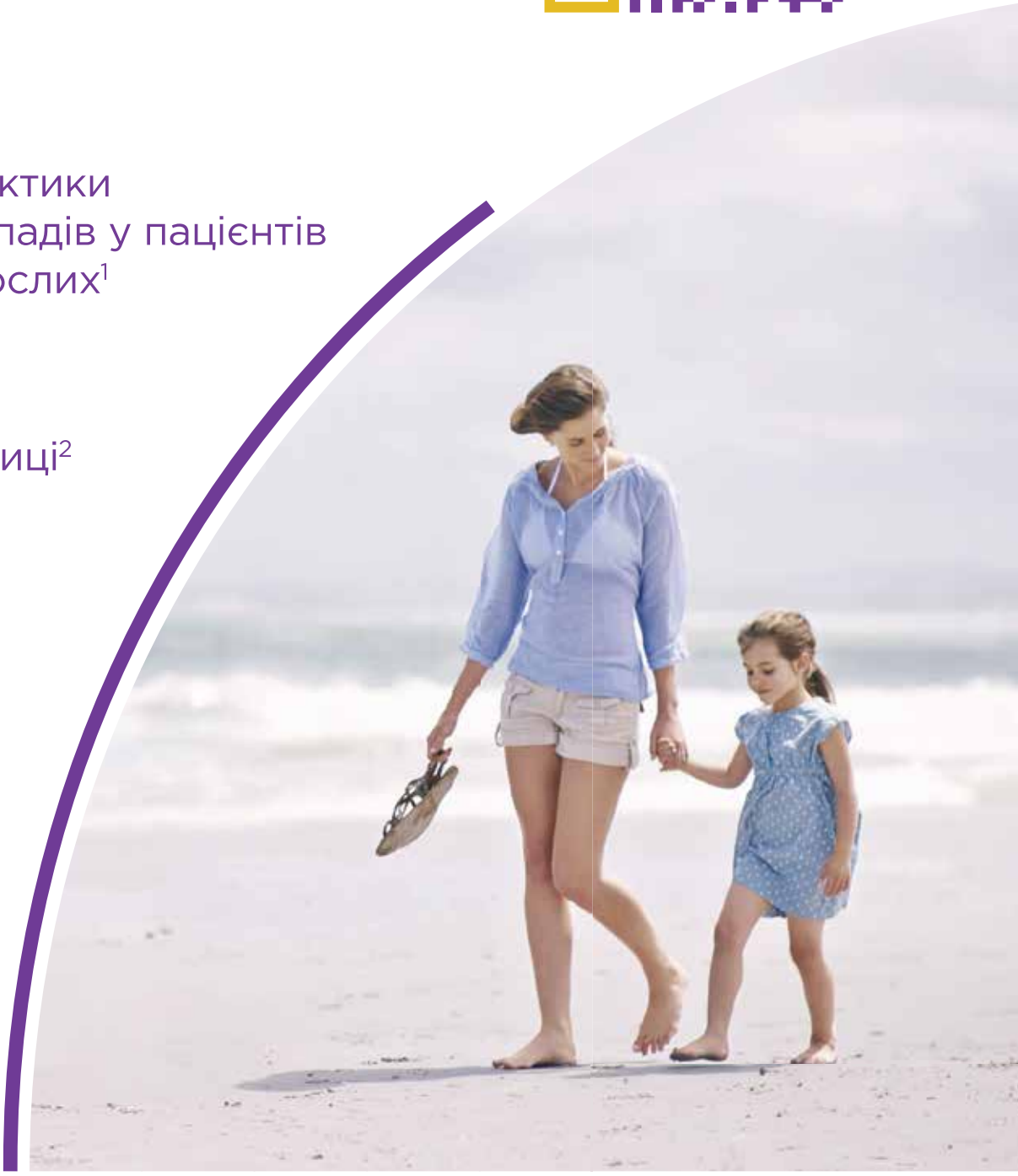
Тематичного випуску «Медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст настанови за посиланням https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/2022_12_06_kn_hvoroba-goshe.pdf

C1-ІНГІБІТОР ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СПАДКОВИМ АНГІОНЕВРОТИЧНИМ НАБРЯКОМ (САН)



- C1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹
- C1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці²
- 1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп²
- можливість покращити якість життя³
- лікування, яке добре переноситься²



Посилання: 1. Maurer M, et al. Allergy. 2022 <https://doi.org/10.1111/all.15214>. 2. Cinryze (C1 inhibitor [human]) Summary of Product Characteristics, March 2018. 3. Lumry WR, et al. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу СІНРАЙЗ
Склад: діюча речовина: C1 inhibitor (human); **Лікарська форма.** Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при спадковому ангіоневротичному набряку. Інгібітор C1, отриманий з плазми. Код АТХ B06A C01. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедур у дорослих і дітей (віком від 2 років) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих та дітей (віком від 6 років) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігалися після інфузії препарату Сінрайз в клінічних дослідженнях, були головний біль і нудота. **Побічні реакції,** що спостерігалися при застосуванні препарату Сінрайз, класифікуються за системно-органими класами MedDRA та абсолютною частотою. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) і невідомо (не можна оцінити за наявними даними). Побічні реакції, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах: реакція підвищеної чутливості, головний біль, запаморочення, нудота, блювання, висип, еритема, свербіж, висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. Загалом безпека та

переносимість препарату Сінрайз однакові у дітей, підлітків і дорослих. **Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.** Механізм дії. Інгібітор C1 входить до складу надродина білків інгібітора серинової протеази, або серпіну. Основна функція серпінів полягає в регуляції активності серинових протеаз. Інгібітор C1 являє собою односторонній глікопротеїн, виявлений в плазмі, який в зрілому стані складається з 478 амінокислот із середньою молекулярною масою 105 кД. Інгібітор C1 інгібує систему комплементу шляхом зв'язування з C1r і C1s, двома активними ферментними субодиницями першого компонента системи комплементу (C1) в класичному шляху, а також з маноозв'язуючими лектинасоційованими сериновими протеазами в лектиновому шляху. Основним субстратом активованого ферменту C1 є C4; відсутність інгібування C1 призводить до зниження рівня C4. C1 є найбільш важливим інгібітором активації контакту і регулює контактну систему і внутрішній шлях коагуляції шляхом зв'язування та інактивації калікреїну і фактора XIIa. Оскільки ці шляхи є частиною посиленних ферментних каскадів, без інгібітора C1 спонтанна або тригерна активація цих шляхів може призвести до безперешкодної активації та набряку. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці! За рецептом. **Виробник.** Такеда Мануфакчурінг Австрія АГ, Австрія. Р. П. МОЗ України № UA/18748/01/01 від 11.05.2021 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість лікарського засобу Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. Email: AE.Ukraine@takeda.com

Містить рекламу. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації у виданнях, що призначені для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

© ТОВ «Такеда Україна» 2024. Всі права захищені. «ТАКЕДА» та є зареєстрованими торговельними марками компанії «Takeda Pharmaceutical Company Limited».

ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-office@takeda.com

БАКТЕК-МВ130 інноваційний бактеріальний препарат з доведеною ефективністю



Показаний для профілактики інфекцій дихальних шляхів у дітей та дорослих

ГРАМПОЗИТИВНІ
БАКТЕРІЇ

90%

Streptococcus pneumoniae 60%

Staphylococcus aureus 15%

Staphylococcus epidermidis 15%



ГРАМНЕГАТИВНІ
БАКТЕРІЇ

10%

Klebsiella pneumoniae 4%

Haemophilus influenzae 3%

Moraxella catarrhalis 3%

Бактек-МВ130 - бактеріальний препарат, що використовується для профілактики рекурентних інфекцій дихальних шляхів.

Склад: діючі речовини: 1 мл суспензії містить 300 FTU (приблизно 109 бактерій/мл): інактивовані бактеріальні штами Streptococcus pneumoniae 60 %, Staphylococcus epidermidis 15 %, Staphylococcus aureus 15 %, Klebsiella pneumoniae 4 %, Moraxella catarrhalis 3 %, Haemophilus influenzae 3 %.

Допоміжні речовини: гліцерин (E 422), натрію хлорид, штучний ароматизатор ананасовий, пропіленгліколь, вода для ін'єкцій.

Концентрація визначається як FTU/мл (одиниці каламутності формазину/мл).

Лікарська форма. Спрей сублінгвальний, суспензія.

Показання. Імунотерапевтичний лікарський засіб показаний дорослим та дітям (дітям та немовлятам віком від 6 місяців) для профілактики рецидивуючих бактеріальних інфекцій дихальних шляхів.

Спосіб застосування. БАКТЕК-МВ130 застосовують сублінгвально. Зніміть пластикову кришку з одного флакона. Обережно струсіть флакон. Поверніть насадку вбік. Натисніть 3 або 4 рази, щоб заповнити механізм насоса (тільки під час активації флакона). Підніміть язик, спрямуйте насадку під язик і розпиліть двічі, щоб застосувати відповідну дозу. Утримуйте препарат під язиком протягом приблизно 1-2 хвилини перед тим, як проковтнути. Поверніть насадку назад у вихідне вертикальне положення, заблокувавши тим самим механізм розпилення. Поверніть флакон назад у коробку та зберігайте, як зазначено в розділі «Умови зберігання». Курс лікування становить приблизно 45 або 90 днів (3 місяці).

Упаковка. 2 флакони по 9 мл, закриті пластиковим аплікатором із вбудованим розпилювачем, у пластиковій коробці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці у темному місці. Зберігати у холодильнику (2-8 °C). Зберігати у недоступному для дітей місці.

Дата підготовки: 2023 року.

Виробник. INMUNOTEK, S.L

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Калле Пунто Мобі, 5, Алкала де Хенарес, 28805 Мадрид, Іспанія

Повідомлення про підозрювані небажані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: aisf.dec.gov.ua.

Регістраційне посвідчення UA/20241/01/01 від 14.11.2023.

Ексклюзивний дистриб'ютор в Україні: ТОВ «ДАНСОН ФАРМА»

+38 (044) 225 05 77



 **inmunotek**
alergia e inmunología

BAKTEK[®]
perlingual **SPRAY**