

Здоров'я нації - добробут держави

Дитячий Лікар

2 (39) 2015

видання для лікаря-практика

Школа педіатра

Синдром увеличения
лимфатических узлов у детей

Погляд фахівця

Проблемні питання діагностики
та лікування хвороби Крона у дітей

Клінічний випадок

Мозаичний варіант частинної трисомії
по довгому плечу хромосоми 22
у ребенка с вродженим пороком серця

Рекомендації

Бронхіоліт: діагностика, ведення пацієнта
й профілактика



Передплатний індекс 37812
d-l.com.ua

МЕДИЧНІ ЖУРНАЛИ ДЛЯ ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

СВОЄЧАСНА ІНФОРМАЦІЯ -
ПІДТРИМКА В РОБОТІ ЛІКАРЯ

**Практична
ангіологія** 94976

**ОСТРЫЕ И НЕОТЛОЖНЫЕ
СОСТОЯНИЯ** 95403

**НЕЙРО
NEWS** 96489

**Клінічна імунологія
Алергологія
Інфектологія** 94977

**раціональний
Фармакотерапія** 96488

**Медицинские аспекты
здоровья женщины** 95404

**Дитячий
Лікар** 37812

**Медицинские аспекты
здоровья мужчины** 89519



вул. Світлицького, 35а, м. Київ, 04123,
2-й поверх
Тел./факс: (044) 391-31-40

Зміст

Школа педіатра

Синдром увеличения лимфатических узлов у детей
А.А. Калинин, А.В. Катилев, Д.В. Дмитриев и др. 5

Погляд фахівця

Непритомність і колапс у дітей
Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф 13Проблемні питання діагностики
та лікування хвороби Крона у дітей
О.А. Бельська 16

Огляд

Клінічна картина гіпоталамічного синдрому
пубертатного періоду у дітей та підлітків
І.В. Шлімкевич 23Інформація Міністерства охорони здоров'я України
щодо внесення змін до інструкцій для медичного застосування
лікарських засобів, що містять екстракт листя плюща,
чебрець, корені алтеї 27Клінічне застосування цетиризину
в лікуванні алергічного риніту 28

Клінічний випадок

Мозаичний варіант частинної трисомії по довгому плечу
хромосоми 22 у ребенка с вродженим пороком серця
А.Г. Шаповалов, О.Б. Полодиенко, І.В. Иванова. 38

Клінічні дослідження

Імунологічні особливості перебігу фенотипу
бронхіальної астми раннього початку у дітей залежно
від типу ацетилювання
О.В. Белашова. 42

На замітку лікарю

Лихоманка або біль у дітей:
як оптимізувати ведення пацієнтів? 46

Події

VI Міжнародний Медичний Форум. Підсумки 51

Рекомендації

Бронхіоліт: діагностика, ведення пацієнта й профілактика
Рекомендації ААР (2014 р.) 56Гострий зовнішній отит
Рекомендації Американської академії отоларингології –
хірургії голови та шиї (2014 р.) 59

Флюдитек®

улучшает выведение мокроты
облегчает состояние пациента

- Облегчает выведение мокроты^{1,2,6}
- Снижает частоту и интенсивность кашля^{2,3,6,7}
- Сокращает сроки выздоровления^{6,7}
- Восстанавливает местный иммунитет (slg A)⁸
- Препятствует развитию осложнений⁷



ФЛЮДИТЕК

Оклад лікарського засобу: діюча речовина: карбоцистеїн (carbocysteine); Флюдітек 2 %: 1 мл сиропу містить 20 мг карбоцистеїну; Флюдітек 5 %: 1 мл сиропу містить 50 мг карбоцистеїну. Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТС R05C B03. Показання для застосування. Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхогенних захворюваннях, наприклад, при гострому бронхіті; при загостреннях хронічних захворювань дихальної системи. Протипоказання. Алергічна реакція до будь-якого з компонентів препарату в анамнезі (особливо до метилпарагідроксибензоату або інших солей парагідроксибензоату); пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у період загострення; і тримістер вагітності, у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо тератогенної та ембріотоксичної дії. Спосіб застосування та дози. Флюдітек 2 %: Діти віком від 2 до 5 років – по 1 доз. ст., наповненому до відмітки 5 мл, 2 рази на день; Діти віком від 5 років до 15 років – по 1 доз. ст., наповненому до відмітки 5 мл, 3 рази на день. Флюдітек 5 % – по 1 доз. стаканчику, наповненому до відмітки 15 мл, 3 рази на день. Побічні ефекти. Дуже рідко можливі розлади травлення, нудота, блювання, біль у шлунку. Через наявність у складі Флюдітеку парагідроксибензоату в поодиноких випадках можуть виникнути алергічні реакції, в тому числі ангіоневротичний набряк, свербіж та шкірне висипання (можливо, віддалені у часі). У разі виникнення побічних ефектів рекомендується зменшити дозу або відмінити прийом препарату. Категорія відпуску. Без рецепта. РП № UA/8082/01/01, № UA/8082/01/02, Наказ МОЗ №1009 від 25.11.2013

1 – Summary of product characteristics (SPC) Fluditec®. 2 – Braga PC, Allegra L, Rampoldi C et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short term administration of high doses of carbocysteine lysine to patients with chronic bronchitis. Respiration. 1990;57:353-8. 3 – Edwards GF, Steel AE, Scott JK, et al. S-carboxymethyl-L-cysteine in the humidification of sputum and treatment of chronic airways disease. Chest. 1976;70:505-13. 4 – Brandolini L, Allegretti M, Berdini L, et al. Carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys) is a selective scavenger of reactive oxygen intermediates (ROIs) Eur Cytokine Netw. 2003;14:20-6. 5 – Carignano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP, et al. Exhaled Interleukin-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys) Eur J Pharmacol. 2004;505:169–75. 6 – Марушко Ю.В. «Применение карбоцистеина в терапии респираторной патологии у детей». Современная педиатрия 4(44)/2012. 7 – Свищушин В.М. д.м.н. Никитина Г.Н. «Возможности мукоактивной терапии в лечении больных ОРЗ». Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология, август, 2010. 8 – Ермакова И.Н. Мизерницкий Ю.Л. «Карбоцистеин (Флюдитек) в комплексной терапии рецидивирующих респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей». Земский Врач. №5(16). 2012.

Матеріал є спеціалізованим і адресований фахівцям охорони здоров'я. Призначений для використання в професійній діяльності медичних або фармацевтичних працівників. Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або при поширенні матеріалу на спеціалізованих заходах, в першу чергу визначається Законом України «Про науково-технічну інформацію» №3222-XII від 25.06.1993р.

LABORATOIRE
innotech
INTERNATIONAL

Представительство «Лаборатория Иннотек Интернасьональ»
Киев 01001, ул. М. Житомирская, 6, тел.: (044) 278-06-38

Редакційна колегія

Антипкін Юрій Геннадійович

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

Бекетова Галина Володимирівна

д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячих і підліткових
захворювань Національної медичної академії післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст
МОЗ за спеціальністю «Педіатрія»

Бережний В'ячеслав Володимирович

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

Беш Леся Василівна

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

Волосовець Олександр Петрович

член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор,
завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця, головний позаштатний
спеціаліст МОЗ за спеціальністю «Дитяча кардіоревматологія»

Єршова Ірина Борисівна

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

Іванов Дмитро Дмитрович

д.мед.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирково-
замісної терапії Національної медичної академії післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст
МОЗ за спеціальністю «Дитяча нефрологія»

Коренев Микола Михайлович

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

Костроміна Вікторія Павлівна

д.мед.н., професор, відділення дитячої пульмонології
та алергології Інституту фтизіатрії і пульмонології
імені Ф.Г. Яновського

Крамарьов Сергій Олександрович

д.мед.н., професор, завідувач кафедри дитячих
інфекційних хвороб Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст
МОЗ за спеціальністю «Дитячі інфекційні хвороби»

Кривопустов Сергій Петрович

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

Леженко Геннадій Олександрович

д.мед.н., професор, завідувач кафедри госпітальної педіатрії
Запорізького державного медичного університету

Марушко Юрій Володимирович

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

Омельченко Людмила Іванівна

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

Охотнікова Олена Миколаївна

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

Подольський Василь Васильович

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

Сенаторова Ганна Сергіївна

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

Третякова Ольга Степанівна

д.мед.н., професор, завідувач кафедри суспільного здоров'я
та охорони здоров'я Кримського державного медичного
університету імені С.І. Георгієвського

Шадрін Олег Геннадійович

д.мед.н., професор, керівник відділення проблем харчування
та соматичних захворювань дітей раннього віку Інституту
педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України,
головний позаштатний спеціаліст МОЗ за спеціальністю
«Дитяча гастроентерологія»

Засновник Ігор Іванченко

Видавець

ТОВ «Інфомедіа ЛТД»

Генеральний директор

Тетяна Артюніна

Шеф-редактор

Наталія Ткаченко

natalia_tkachenko@yahoo.com

Tkachenko@id-zu.com

Медичний редактор

Наталія Купко

Літературний редактор, коректор

Аліна Яцько, Галина Занько

Дизайн/верстка

Олександр Ждан

Начальник відділу реклами

Анастасія Чаплиженко

Менеджер з реклами

Марина Артеменко

Artemenko@id-zu.com

(044) 391-31-40

**Відділ передплати
та розповсюдження**

(044) 391-31-40

Parubec@id-zu.com

Свідцтво про державну реєстрацію
№ 15894-4366ПР від 27.10.2009 р.

Передплатний індекс 37812

Журнал видається 8 разів на рік.

Підписано до друку 26.05.2015 р.

Надруковано ТОВ

«Видавничий дім «Аванпост-Прим»,

вул. Сурикова, 3,

м. Київ, 03035

Наклад 10 000 примірників

Адреса редакції:

вул. Механізаторів, 2,

м. Київ, 03035

Тел.: (044) 364-40-13

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

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

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

Публікації з позначкою «І» містять інформацію про лікарські
засоби і призначені для медичних і фармацевтичних
працівників.

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

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

Синдром увеличения лимфатических узлов у детей

А.А. Калинчук¹,

А.В. Катилов², к.мед.н., доцент,

Д.В. Дмитриев³, к.мед.н., доцент,

А.А. Лободюк⁴,

¹ Детская областная клиническая больница г. Винница,

² кафедра пропедевтики детских болезней,

³ кафедра хирургии № 1 с курсом анестезиологии

Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова,

⁴ Городская детская больница «Центр Матери и Ребенка», г. Винница



А.А. Калинчук



К.мед.н., доцент
А.В. Катилов



К.мед.н., доцент
Д.В. Дмитриев

Довольно часто педиатры сталкиваются с проблемой увеличения периферических лимфатических узлов. Данное состояние в клинической практике часто называют лимфаденопатией. Синдром лимфаденопатии (ЛАП) встречается при большой группе различных заболеваний и представляет собой увеличение лимфатических узлов (ЛУ) одной или нескольких групп, в основном за счет гиперплазии фолликулов лимфоидной ткани. Увеличение лимфоузлов может быть начальным симптомом реактивных состояний, а может и свидетельствовать о первичной локализации в них злокачественных процессов. На современном этапе недостаточно поставить диагноз ЛАП, необходима также тщательная его расшифровка с целью не только определить генез заболевания и принять единственно правильное решение по ведению больного, но и обнаружить первичный патологический процесс, то есть идентифицировать ЛАП. Возникает вопрос: **свидетельствует ли лимфаденопатия о каком-нибудь патологическом состоянии в организме ребенка или же это вариант нормы?** Ведутся дискуссии по поводу пальпируемых зон ЛУ, а также их нормальных размеров.

В целом, увеличение ЛУ в 70% случаев носит не злокачественный, а доброкачественный характер (реактивный процесс, системные инфекции). Увеличение лимфатических узлов, наблюдающееся менее двух недель или более года, без прогрес-

сирующего изменения их размеров очень редко свидетельствует о злокачественном процессе. Как правило, лимфатические узлы уменьшаются на протяжении нескольких недель или месяцев. При определенных обстоятельствах лимфоузел может оставаться слегка увеличенным в течение многих лет. В этом случае его увеличение не служит поводом для беспокойства. Тревогу должно вызывать прогрессирующее беспричинное увеличение лимфоузла в течение нескольких недель.

Для понимания патогенеза лимфаденопатии следует напомнить, что лимфоидная система — это часть иммунной системы, которая выполняет множество функций. Лимфатический узел — это своего рода биологический фильтр, который задерживает патогенные микроорганизмы и клетки злокачественных опухолей. Рассматривая с этой позиции увеличение ЛУ, нужно ответить на вопрос — **увеличение лимфатического узла произошло вследствие локальной проблемы или это системный ответ с вовлечением других лимфоидных органов?** Таким образом, увеличение ЛУ — это показатель наличия иммунного ответа.

Что же следует считать нормой для лимфатического узла? Нормальные ЛУ мягко-эластической консистенции, бобовидной или округлой формы, с гладкой поверхностью, безболезненные, умеренно подвижные, не спаянные с окружающими тканями, кожа над ними не изменена. Относительно их

размеров общего мнения не существует, но практика показывает, что многое зависит от локализации ЛУ — поверхностные шейные, подчелюстные, подмышечные — до 1,5-2,0 см, паховые — до 3 см. Но существуют «опасные зоны», где любой пальпируемый ЛУ подозрителен (например, надключичные зоны — для злокачественных поражений, локтевой ЛУ — для феллиноза [болезнь кошек царапины], левая подмышечная область у детей до 1 года — БЦЖ-лимфаденит [осложнение после прививки против туберкулеза вакциной из штамма *Mycobacterium bovis* BCG]).

Для унифицированной оценки состояния ЛУ разными специалистами (педиатром, гематологом, инфекционистом и др.) необходимо пользоваться **общепринятой характеристикой**, которая позволяет оценить следующие моменты:

- **Локализацию увеличенных ЛУ** — название группы и характер поражения (одно- или двустороннее).
- **Размеры и формы ЛУ** — величина описывается только в метрических единицах — сантиметры или миллиметры (нельзя сравнивать ЛУ с фруктами, ягодами, орехами, зерном и т. п.). ЛУ имеет два размера — поперечный и продольный, отсюда определяется и форма ЛУ — округлая, когда продольный размер равен поперечному (может быть указан один размер — диаметр), или овальная, когда продольный размер больше поперечного (указываются оба размера).
- **Количество** — если в каждой группе пальпируется не больше 2 ЛУ, то принято говорить о единичных ЛУ, если пальпируется 3 ЛУ и более, то говорят о множественных ЛУ.
- **Консистенция** — ЛУ может быть эластичный, плотный, мягкий, указывается наличие флюктуации.
- **Болит ли** — определяется в покое и при пальпации.
- **Связь с окружающими тканями** — нормальные ЛУ не спаяны друг с другом и с окружающими тканями, подвижны.
- **Состояние кожных покровов над ЛУ** — возможны гиперемия, отечность (симптомы воспаления),

наличие венозной сети (свидетельствует о дополнительном шунтовом кровотоке, что характерно для специфического процесса), выраженность капиллярной сети (сопутствует хроническим очагам инфекции), свищи.

• **Наличие компрессионного синдрома** — сдавление крупных венозных стволов, в первую очередь верхней полой вены, — синдром верхней полой вены; сдавление трахеи и крупных бронхов — кашель и одышка; сдавление пищевода — дисфагия (нарушение прохождения пищи).

Обязательно исследование других лимфоидных органов (лимфоглоточное кольцо Вальдеера, печень и селезенка, тимус). Исследование этих органов дает представление о наличии системного процесса.

ЛУ можно распределить на *поверхностные (периферические)* и *глубокие*. Для исследования у здорового и больного ребенка наиболее доступны многочисленные группы периферических ЛУ, располагающихся в подкожно-жировой клетчатке, по ходу мышц и крупных сосудов. Различают следующие *зоны (области, регионы) периферических ЛУ*:

- шейная — формируется подчелюстной, шейными, надключичной, заушной, затылочной группами ЛУ;
- подмышечная — группа подмышечных ЛУ;
- локтевая (кубитальная) — группа кубитальных ЛУ;
- торакальная — группы ЛУ по краю большой грудной мышцы;
- паховая — группа паховых ЛУ;
- подколенная — группа подколенных ЛУ.

До 7-летнего возраста в норме пальпируются пять групп ЛУ: передне- и заднешейные, подчелюстные, подмышечные, паховые. У здорового ребенка старше 7 лет могут быть доступны пальпации 3 группы ЛУ: передне-, заднешейные и подчелюстные при сохранении характеристик нормального ЛУ, и только у 1,5-2% остаются доступными для пальпации паховые и подмышечные ЛУ.

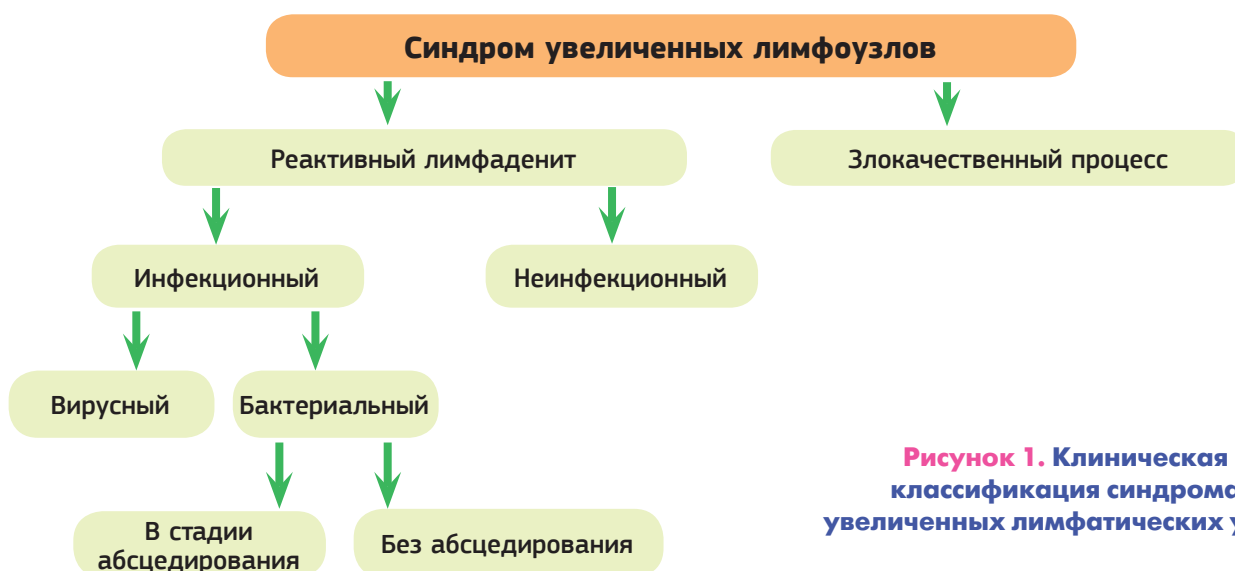


Рисунок 1. Клиническая классификация синдрома увеличенных лимфатических узлов

Таблиця 1. Причины увеличения лимфатических узлов у детей [С. Твист, М. Линк, 2002]

Инфекции	Бактериальные: <i>Staphylococcus aureus</i> , β -гемолитический стрептококк группы А, возбудители бруцеллеза, туляремии, болезни кошачьей царапины (<i>Bartonella henselae</i>) Вирусные: инфекционный мононуклеоз (вирус Эпштейна – Барр), цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, вирусы краснухи, кори Микобактерии: <i>M. tuberculosis</i> , атипичные микобактерии Протозойные: токсоплазма, малярийный плазмодий Грибковые: возбудители гистоплазмоза, кокцидиомикоза, аспергиллеза
Аутоиммунные заболевания	Ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сывороточная болезнь
Болезни накопления	Болезнь Нимана – Пика, болезнь Гоше
Медикаментозные	Противосудорожные препараты (фенитоин), аллопуринол, изониазид
Поствакцинальные	Вакцинация БЦЖ и др.
Злокачественные опухоли	Лимфомы, лейкозы, метастазы солидных опухолей (нейробластома, рабдомиосаркома, опухоли щитовидной железы, назофарингеальный рак)
Гистиоцитозы	Гистиоцитоз из клеток Лангерганса, гемофагоцитарные синдромы, синусовый гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (болезнь Розаи – Дорфмана)
Иммунодефицитные состояния	Хроническая гранулематозная болезнь, дефицит адгезии лейкоцитов
Другие	Саркоидоз, болезнь Кавасаки, болезнь Кастлемана, болезнь Кикучи

Следует остановиться на проблеме использования терминов «лимфаденит» и «лимфаденопатия». С нашей точки зрения, некорректно использовать термин «лимфаденопатия», так как это не дает понимания причины синдрома увеличенных лимфоузлов, а следовательно, и правильной тактики лечения. Более удобно использовать *разделение синдрома увеличенных лимфоузлов на реактивный лимфаденит и на увеличение лимфоузлов злокачественного происхождения (рис. 1)*.

Отсюда и возникает вопрос — **всегда ли при увеличенных лимфоузлах целесообразно лечение антибиотиками и когда есть показания к оперативному лечению?**

Как правило, основная жалоба родителей — это наличие опухолевидного образования в определенных зонах. Чаще это заднебоковые и переднебоковые поверхности шеи, затылочные, подмышечные, паховые зоны, реже — надключичные, локтевые. Поэтому необходимо помнить о путях лимфооттока от различных органов, что помогает сузить спектр заболеваний при постановке окончательного диагноза. Наиболее частые и типичные причины увеличения ЛУ разных локализаций рассмотрены в **таблице 1**.

При выявлении опухолевидного образования в типичных зонах лимфооттока необходимо ответить на несколько вопросов:

- лимфоузел ли это вообще;
- если это ЛУ, то каковы его характеристики (форма, размер, консистенция, болезненность, подвижность, одиночный или конгломерат, поражение региона или диффузный характер);
- процесс локальный или системный;
- есть ли вовлечение других лимфоидных и паренхиматозных органов, легких, кожи.

Чаще всего увеличиваются шейные ЛУ вследствие анатомических особенностей этого региона (проблемы ЛОР-органов; стоматологические

проблемы; основной лимфодренаж в кровеносное русло происходит именно на шее).

Пальпируемое образование в области шеи — довольно частая находка при осмотре детей. Для более четкой диагностики обязательно ультразвуковое исследование (УЗИ). **Заболевания, способные проявиться наличием объемного образования в области шеи** [А. Леун, В. Робсон, 2004]:

- эпидемический паротит — отек локализуется в области угла нижней челюсти, тогда как шейные ЛУ расположены под ней;
- киста подъязычной области — локализуется между подъязычной костью и яремной вырезкой грудины, при глотании или высовывании языка движется вверх;
- киста жаберной щели — гладкое флюктуирующее образование, расположенное по нижнему переднему краю грудинно-ключично-сосцевидной мышцы;
- фиброз грудинно-ключично-сосцевидной мышцы — плотное веретеноподобное образование, возникшее вследствие перинатального кровоизлияния в мышцу с последующим фиброзом; подвижно в горизонтальном и не подвижно в вертикальном направлении. Как правило, сопровождается кривошеей;
- шейные ребра — ортопедическая аномалия, как правило, двусторонняя; образование плотное и неподвижное. Диагноз подтверждается при рентгенологическом исследовании;
- кистозная гигрома — многополостная выстланная эндотелием киста мягкой консистенции, сжимающаяся при надавливании, содержит лимфатическую жидкость, просвечивается при диаскопии;
- гемангиома — врожденная сосудистая аномалия, выявляющаяся в родах или сразу после них; обычно красного или синюшного цвета;

- ларингоцеле — мягкое кистозное образование, выдающееся из гортани через тироидную мембрану и увеличивающееся при выполнении пробы Вальсальвы (натуживание на выдохе при закрытом носовом и ротовом отверстии). Может вызывать затруднение дыхания и хрипоту;

- дермоидная киста — расположенная по средней линии киста, содержащая плотные и кистозные фрагменты;

- новообразования щитовидной железы.

При клиническом обследовании ведущую роль играет пальпация лимфатических узлов. **Рекомендуем такой порядок обследования ЛУ (сверху вниз):**

- затылочная область, далее заушная область и заднешейный регион;
- приушные, подбородочные, подчелюстные, затем переднешейный регион, надключичные области;
- подмышечные области, опускаясь вниз на 15–20 см вдоль боковых поверхностей грудной клетки;
- локтевые сгибы;
- паховые области (начиная от лобка, параллельно паховым складкам в бедренных треугольниках);
- подколенные сгибы.

Минимальный рекомендуемый план обследования включает проведение общего анализа крови.

Таким образом, 1-й шаг — это оценка клинических признаков и результатов общего анализа крови.

После этого следует решить вопрос, к какому шагу следует перейти далее:

- использовать тактику наблюдения («watch and wait»);

- назначить терапию антибиотиками;

- провести более глубокое клиническое обследование:

- развернутый анализ крови с оценкой количества тромбоцитов и анализ мочи;
- УЗИ лимфоузлов региона поражения, лимфоузлов других регионов;
- УЗИ брюшной полости;
- УЗИ тимуса;
- рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях (прямой и правой боковой);
- далее по показаниям, в зависимости от направления дифференциального диагноза, проведение компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), костно-мозговая пункция, определение маркеров инфекций, иммунологические исследования и т. д.

Выявление *дополнительных признаков* при первичном осмотре больных:

- обязательное исследование периферической крови при первичном обращении больного;

- диагностический поиск с учетом выявленных дополнительных признаков;

- наблюдение за больными в течение 2–4 недель при «остром» увеличении ЛУ;

- назначение антибиотиков только в случаях доказанной бактериальной инфекции;

- нецелесообразность назначения глюкокортикоидов при неясных лимфаденопатиях;

- строгие показания к биопсии лимфатического узла (плотные, безболезненные ЛУ размером более 2 см²).

Однако существует еще целый *ряд тревожных признаков*, которые по отдельности или в сочетании могут ускорить *принятие решения врачом о проведении первичной открытой биопсии ЛУ*:

- размеры ЛУ более 2 см²;

- увеличение размеров ЛУ в течение 2 недель без явных причин;

- отсутствие уменьшения размеров ЛУ в течение 4–6 недель;

- отсутствие «нормализации» размеров ЛУ в течение 8–12 недель;

- отсутствие уменьшения размеров ЛУ после 1–2 курсов антибактериальной терапии;

- отсутствие признаков инфекции ЛОР-органов и стоматологических проблем;

- изменения на рентгенограммах органов грудной клетки;

- наличие общих симптомов (лихорадка, потеря веса, артралгии, гепатоспленомегалия), высыпаний на коже.

До установления точного диагноза пациентам с синдромом увеличенных лимфоузлов не назначают гормональные препараты, цитостатики, физиотерапевтические процедуры.

При наличии данных о локальном воспалительном характере увеличения ЛУ (острый лимфаденит) можно начинать антибактериальную терапию.

Если же лечение неэффективно или изначально есть подозрение на системный инфекционный процесс, следует провести соответствующие исследования (например, на наличие антител к возбудителю псевдотуберкулеза, иерсиниоза, токсоплазмоза; цитомегаловирусной инфекции или вируса Эпштейна — Барр). Коррекция лечения производится при получении соответствующих результатов; при необходимости проводится консультация инфекциониста.

В план обследования необходимо включать и проведение реакции Манту (хотя интерпретация результатов возможна только на основе анализа клинических данных, эпидемиологического анамнеза, данных о предыдущих результатах постановки этой пробы, результатов рентгенографии органов грудной клетки и, иногда, гистологической картины после биопсии). При необходимости проводится консультация фтизиатра.

При подозрении на злокачественный процесс необходимо провести костно-мозговую пункцию; при отрицательном результате анализа материала — открытую биопсию ЛУ, КТ региона поражения, органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Бактериальный лимфаденит — болезненное увеличение лимфоузла вследствие прямого действия инфекционного агента на ткань лимфоузла (чаще реактивного характера), то есть чаще всего имеет-

Таблица 2. Дифференциальная диагностика лимфаденита в стадии инфильтрации и абсцедирования

	Лимфаденит в стадии инфильтрации	Лимфаденит в стадии абсцедирования
Боль	Постоянная, ноющая	Усиливается больше к вечеру и ночью, может быть пульсирующей
Местная гипертермия	Нет	Да
Системная гипертермия	Субфебрилитет или фебрилитет	Фебрилитет или гектическая лихорадка
Локальный отек мягких тканей	Нет	Есть
Рамягчение, флюктуация тканей лимфоузла	Нет	Есть
Изменения общего анализа крови	Умеренный лейкоцитоз (с/без сдвига формулы влево)	Выраженный лейкоцитоз (со сдвигом формулы влево)
Картина УЗИ	Отек и инфильтрация тканей лимфоузла	Появление жидкостных очагов в ткани лимфоузла и окружающих тканях
Лечение	Антибиотикотерапия	Хирургическое

ся причина (например, периодонтит, подчелюстной лимфаденит). В зависимости от вирулентности флоры и реактивности организма возникают симптомы той или иной степени выраженности — боль, отек, местная и системная гипертермия.

Стадии развития лимфаденита (табл. 2):

- стадия инфильтрации — на этом этапе эффективна антибактериальная терапия;
- стадия абсцедирования — на этом этапе необходимо хирургическое лечение.

При обследовании и лечении детей до 1 года с лимфаденитами необходимо помнить, что у них легко возникает *аденофлегмона*. Это обусловлено анатомическими особенностями строения лимфоузла — в этом возрасте капсула лимфоузла неплотная, имеет «поры», поэтому воспалительный экссудат легко проникает в окружающие ткани (подкожно-жировую клетчатку), что способствует быстрому местному распространению процесса и нагноению. Поэтому важно вовремя отдать ребенка в руки хирургов. Ответ на терапию возможно контролировать с помощью УЗИ (повторное исследование через 5–7 дней; необходимо обращать внимание на УЗИ-признаки абсцедирования, так как под действием антибиотиков может образоваться «холодный абсцесс»). При хорошем ответе на антибактериальную терапию достаточно 7–10-дневного курса, при недостаточном необходимо сменить препарат через 3–5 дней на антибиотик другой группы. Если же и после 2 курсов антибактериальной терапии лимфоузлы не уменьшаются, то следует рассмотреть возможность проведения открытой биопсии. **Показания к открытой биопсии ЛУ:**

- проведенное обследование дает основание для постановки диагноза злокачественного заболевания;
- размеры ЛУ больше 2,5 см и проведенное обследование не позволило определить диагноз;
- заболевание персистирует или прогрессирует, несмотря на предпринимаемую антибактериальную терапию (Е.В. Самочатова, 2004).

Проблема пункции лимфоузлов. Особенно следует обратить внимание на низкую диагностическую ценность тонкоигльной аспирационной биопсии лимфоузла. Несмотря на то, что в литературе этот метод широко описан, его практическое значение и целесообразность вызывают сомнения.

Показания к пункции лимфоузла ограничены такими ситуациями: наличие *подозрения на абсцедирование лимфоузла* (пункция дает ответ на вопрос: есть гной или нет?). Пункцию необходимо проводить достаточно толстой иглой, т. к. тонкая игла закупоривается густым гноем и фибрином и при проведении тонкоигльной аспирации в шприце может ничего не оказаться.

При получении гноя следует раскрыть и дренировать гнойник, при отсутствии — пункционный материал необходимо отправить на цитологическое исследование, провести бактериоскопию и посев на микрофлору (до получения результатов проводится антибактериальная терапия). Иногда в таких ситуациях получают ложноположительный ответ на наличие атипических клеток. Это обусловлено тем, что при выраженном воспалительном процессе лимфоидная ткань приобретает «извращенные» морфологические признаки (даже гистологического исследования в таких случаях иногда недостаточно для определения природы заболевания — приходится обращаться к иммуногистохимическим и цитохимическим методикам). Вторая причина ложноположительных ответов — «crush-синдром» клеток (при аспирации тканевого материала в шприц под большим разрежением через тонкую иглу происходит повреждение клеток, что симулирует атипизм этих клеток). Ложноположительные цитологические результаты приводят к необоснованным биопсиям (часто при инфекции вирусом Эпштейна — Барр, аутоиммунных заболеваниях, иммунодефицитах). Установление окончательного диагноза злокачественной опухоли возможно только после гистологического заключения!



Рисунок 2. Лимфогранулематоз (пакет лимфоузлов на шее слева). Ребенок подготовлен к биопсии лимфоузлов шеи

Заподозрить злокачественное поражение можно чаще по клинической картине, потому и чаще проводят открытую биопсию лимфоузла, минуя тонкоигольную аспирационную биопсию. Если же проведена пункция и обнаружены атипичные клетки в пунктате — это все равно показание к открытой биопсии лимфоузла. Кроме того, достаточно большая доля ложноотрицательных результатов при тонкоигольных биопсиях (когда злокачественное поражение есть, но в аспирате цитолог не увидел атипичных клеток) обусловлена тем, что часто на начальных стадиях онкопроцесса распределение опухолевых клеток в ткани лимфоузла происходит не диффузно, а очагово, и если игла не попала в очаг поражения — атипичных клеток в пунктате не будет. Ложноотрицательные результаты очень опасны тем, что затягивается время постановки правильного диагноза, что при онкопатологии может привести к фатальным результатам.

Поэтому считаем, что тонкоигольная биопсия для установления окончательного диагноза показана очень ограниченному количеству пациентов при наличии опытного цитолога и возможности применить дополнительные цитологические методы исследования (цитохимический или цитогенетический).

Биопсия лимфоузла позволяет ответить на многие вопросы, а свести к минимуму риск ошибки при проведении этой процедуры позволяют следующие правила (рис. 2):

- следует проводить биопсию самого большого лимфоузла;
- предпочтительней проводить биопсию того лимфоузла, который увеличился раньше;
- биопсию следует проводить эксцизионным методом (удаляется весь лимфоузел без нарушения его целостности);

— по возможности, если это не приведет к отрицательным последствиям, проводят биопсию нескольких лимфоузлов;

— если есть несколько регионов поражения, следует проводить биопсию в каждом регионе (для точного стадирования и определения объема лучевой и химиотерапии). Реже верификацию состояния лимфоузлов разных регионов поражения можно проводить по схеме: открытая биопсия первичного региона поражения + аспирационная биопсия (при тяжелом состоянии больного и других противопоказаниях);

— рекомендовано проведение интраоперационной костно-мозговой пункции (если не была произведена ранее) и/или трепан-биопсии костного мозга;

— при подозрении на злокачественный процесс желательно проведение иммуногистохимического исследования биопсийного материала.

Эти правила касаются биопсии лимфоузлов как наружной, так и внутренней локализации (внутрибрюшных, внутригрудных).

Несмотря на широкий арсенал медикаментозных средств, которые активно рекламируются и используются большинством врачей для лечения лимфаденитов, хочется отметить, что **единственным доказанным эффективным средством лечения банального острого лимфаденита есть системное применение антибиотиков**. От применения десенсибилизирующих средств, витаминов и «лимфотропных» препаратов следует воздерживаться в виду их неэффективности. От тепловых процедур необходимо отказаться! Тепловые процедуры значительно увеличивают частоту нагноений. Да и, в принципе, не наблюдается позитивного эффекта от применения «балластных» препаратов и местных тепловых процедур и при системных процессах, а уж тем более при злокаче-

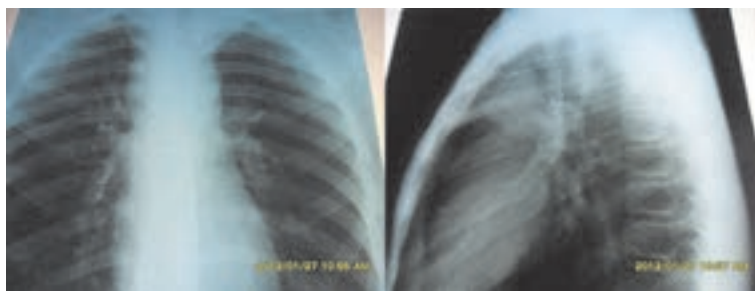
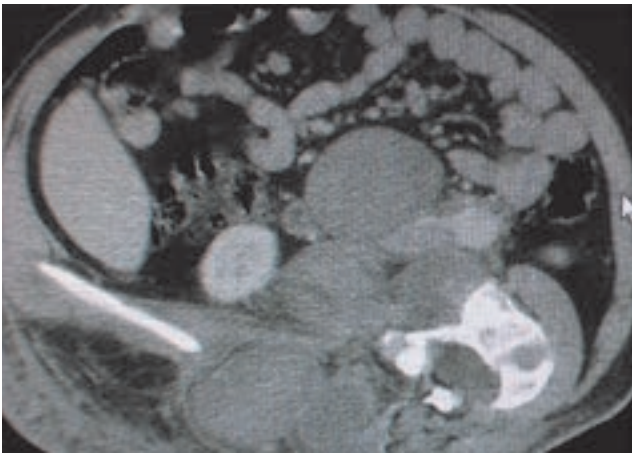


Рисунок 3. Данные рентгенографии: расширение тени средостения за счет конгломерата увеличенных лимфоузлов, поражение переднего средостения



**Рисунок 4. Компьютерная томограмма
увеличенных внутрибрюшных и
забрюшинных лимфоузлов при лимфоме**

ственных, аутоиммунных и других заболеваний, которые приводят к увеличению лимфатических узлов.

Следует помнить, что увеличение лимфоузлов может иметь «наружную» локализацию и скрытую (ЛУ средостения, брюшной полости). Напомним, что любое увеличение интраабдоминальных или внутригрудных лимфоузлов должно настораживать.

Увеличение *внутригрудных лимфоузлов* более характерно для злокачественных лимфопрлиферативных заболеваний (лимфома, лейкоз, метастазы других опухолей) — при этих патологиях в подавляющем большинстве случаев увеличиваются лимфоузлы передне-верхнего средостения, а лимфоузлы корня легкого — реже. При туберкулезном адените чаще увеличиваются лимфоузлы корня легкого (инфицирование туберкулезом происходит воздушно-капельным путем, микобактерии туберкулеза оседают в бронхах или альвеолах, поэтому реагируют регионарные ЛУ, а именно ЛУ корня легкого). Но в любом случае увеличение внутригрудных ЛУ — это тревожный признак. Обычно такая ситуация выявляется рентгенологически (обязательно получение снимков в 2 проекциях — прямой и правой боковой) (рис. 3). Далее диагноз подтверждается данными УЗИ средостения (переднего ретростерального пространства и заднего — со стороны спины паравертебрально), КТ-исследования (нативного и с контрастированием) (рис. 4).

При подозрении на онкологический процесс и в отсутствие периферической лимфаденопатии необходима оценка состояния паренхиматозных органов, проведение костно-мозговой пункции, иногда — торакотомии с биопсией ЛУ (возможно, торакоскопически). В некоторых случаях удается трансъюгулярная медиастиномия с биопсией всего пакета ЛУ. При диагностике туберкулеза обязательна оценка состояния легочной паренхимы, необходимо проведение посева мокроты с бактериоскопией (иногда бронхоскопией со смывами) и оценка реакции Манту. При наличии плеврита также исследуется плевральная жидкость.

Внутрибрюшная лимфаденопатия чаще всего (в 70% случаев) обусловлена инфекционным процессом — группа бактериальных кишечных инфекций (тифо-паратифозная группа, иерсиниоз и т. д.) и вирусных инфекций (например, мононуклеоз). Остальные случаи — это злокачественные поражения лимфоузлов (лимфомы, метастазы внутрибрюшных опухолей).

Для внутрибрюшной лимфаденопатии более оправдана следующая тактика: УЗИ-контроль; антибиотикотерапия; серологическое и бактериологическое исследование на наличие специфического возбудителя (при его выявлении — соответствующее лечение); УЗИ-контроль через 5-7 дней. Если серологическая и бактериологическая диагностика не дали результата и внутрибрюшная лимфаденопатия сохраняется на протяжении 21 дня, то показана костно-мозговая пункция, КТ-исследование и открытая биопсия (возможно, лапароскопически) с гистологическим исследованием.

Литература

1. Дмитриев В.В., Лазутин Ю.Н., Нестерова Ю.А., Старжецкая М.В., Козель Ю.Ю., Сугак Е.Ю. К вопросу о дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных лимфаденопатий у детей // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, ч. II. — 2004, Мн. — с. 389.
2. Ефименко М.В. Обзор литературы по основам иммунологии // <http://www.primer.ru/immuno-nologia>
3. Киреев А. Исцеление крови. — М.: Ч.А.О. и К, 2001. — 94 с.
4. Козарезова Т.И., Кувшинников В.А., Волкова Л.И., Василевский И.В. Лимфаденопатии у детей (клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, тактика ведения больных). Уч. — метод. рекомендации. — Мн.: МЗ РБ, 1996. — 45 с.
5. Козарезова Т.И., Волкова Л.И., Климович Н.Н. Диагностический алгоритм лимфаденопатий у детей // Материалы I съезда детских онкологов и гематологов России. — Москва. — 1997. — с. 4.
6. Козарезова Т.И., Волкова Л.И., Климович Н.Н. Некоторые аспекты лечения реактивных (вторичных) лимфаденопатий у детей // Детская онкология. — 1997, № 3-4. — с. 7.
7. Левин Ю.М. Хочешь жить? Сумей выжить. Серия «Эндоэкологическая медицина». — М., 2001. — 120 с.
8. Мацеха Е.П., Бишарова Г.И. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний лимфатических узлов у детей // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, ч. II. — 2004, Мн. — с. 400.
9. Назаренко О.Р. Сравнительная ценность эхографии в оценке состояния органов брюшной полости у детей с острым лимфобластным лейкозом // Автореф. дис. ... канд. мед. наук: М., 1997. — 24 с.
10. Румянцев А.Г., Чернов В.М., Делягин В.М. Синдром увеличенных лимфатических узлов как педиатрическая проблема // Лечащий врач. — 1998, № 3. — с. 18-23.
11. Сапин М.Р. Анатомия человека, М., «Медицина», 2001. — 428 с.
12. Тарасова И.С. Клинико-гематологическая характеристика детей при различных дозовых радиационных нагрузках // Автореф. дис. ... канд. мед. наук: М., 1997. — 25 с.
13. Чернов В.М., Финогонова Н.А., Шахталин В.В., Сидорович Г.И. Структура гематологической заболеваемости детей в г. Клины Брянской области // В кн.: Медицинские аспекты влияния малых доз радиации на организм детей и подростков, Обнинск — Москва. — 1992. — с. 92-95.
14. Avaliani Z., Burkadze G. The Morphological Changes in Lymph Nodes during Clinical and Experimental Lymphadenopathy of Different Genesis // Annals of biomedical research and education. — 2003, Vol. 3. — P. 12-14.
15. Bazemore A.W., Smucker D.R. Lymphadenopathy and Malignancy // American Family Physician. — 2002, Vol. 66. — P. 2103-2113.
16. Bertho N., Adamski H., Toujas L., Debove M., Davoust J., Quillien V. Efficient migration of dendritic cells toward lymph node chemokines and induction of TH1 responses require maturation stimulus and apoptotic cell interaction // Blood. — 2005, Vol. 106. — P. 1734-1741.
17. Bezabih M., Mariam D.W., Selassie S.G. Fine needle aspiration cytology of suspected tuberculous lymphadenitis // Cytopathology. — 2002, Vol. 13. — P. 284-290.

18. Binet H., Van Vooren J.P., Thys J.P., Heenen M., Parent D. Tuberculous inguinal and crural lymph nodes // *Dermatology*. – 1998, Vol. 196. – P. 459-460.
19. Black C., Zavod M.B., Gosselin B.J. Haemophilus influenzae lymphadenopathy in a patient with agammaglobulinemia: clinical-histologic-microbiologic correlation and review of the literature // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2005, Vol. 129. – P. 100-103.
20. Bolliger C.T., Mathur P.N., Beamis J.F. ERS/ATS statement on interventional pulmonology: European Respiratory Society / American Thoracic Society // *European Respirator Journal*. – 2002, Vol. 19. – P. 356-373.
21. Cetinkaya E., Yildiz P., Altin S., Yilmaz V. Diagnostic Value of Transbronchial Needle Aspiration by Wang 22-Gauge Cytology Needle in Intrathoracic Lymphadenopathy // *Chest*. – 2004, Vol. 125. – P. 527-531.
22. Chen Yu., Savargaonkar P., Fuchs A., Wasserman P. Role of flow cytometry in the diagnosis of lymphadenopathy in children // *Diagnostic Cytopathology*. – 2002, Vol. 26. – P. 5-9.
23. Crystal R.G. Sarcoidosis. In: Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. *Harrison's principles of internal medicine*: 14th ed. New York, NY: McGraw Hill. – 1998. – P. 1922-1928.
24. Dangman B.C., Albanese B.A., Kocia M. Cat scratch disease with fever of unknown origin: imaging features and association with new causative agent *Rochalimea henselae* // *Pediatrics*. – 1995, Vol. 5. – P. 767-771.
25. Ellison E., LaPuerta P., Martin S.E. Supraclavicular masses: results of a series of 309 cases biopsied by fine needle aspiration // *Head Neck*. – 1999, Vol. 21. – P. 239-246.
26. Espinal M.A., Laszlo A., Simonsen L. Global trends in resistance to antituberculosis drugs // *New England Journal of Medicine*. – 2001, Vol. 344. – P. 294-1303.
27. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation // *American Family Physician*. – 1998, Vol. 58. – P. 1313-1323.
28. Flexman J. Bortanella henselae is a causative agent of cat scratch disease in Australia // *Journal of Infection*. – 1995, Vol. 31. – P. 241-245.
29. Fritscher-Ravens A., Soehendra N., Schirrow L. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer // *Chest*. – 2000, Vol. 117. – P. 339-345.
30. Garpestad E., Goldberg S., Herth F. CT fluoroscopy guidance for transbronchial needle aspiration: an experience in 35 patients // *Chest*. – 2001, Vol. 119. – P. 329-332.
31. Giordano D., Magaletti D.M., Clark E.A. Nitric oxide and cGMP protein kinase (cGK) regulate dendritic-cell migration toward the lymph-node-directing chemokine CCL19 // *Blood*. – 2006, Vol. 107. – P. 1537-1545.
32. Habermann T.M., Steensma D.P. Lymphadenopathy // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2000, Vol. 75. – P. 723-732.
33. Herth F.J., Becker H.D., Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an experience in 242 patients // *Chest*. – 2003, Vol. 123. – P. 604-607.
34. Ioachim H.L., Ratech H. Ioachim's Lymph Node Pathology: Williams & Wilkins, 3rd edition, 2002. – 624 p.
35. Johnson L.B., Pasumathary A., Saravolatz L.D. Parvovirus B19 infection presenting with necrotizing lymphadenitis // *American Journal of Medicine*. – 2003, Vol. 114 (4). – P. 340-341.
36. Karadeniz C., Oguz A., Ezer U., Ozturk G., Dursun A. The etiology of peripheral lymphadenopathy in children // *Pediatric Hematology/Oncology*. – 1999, Vol. 16. – P. 525-531.
37. Karie S., Izzedine H., Beaufils H., Charlotte F., Launay-Vacher V., Dery G. Lymphadenopathy and proteinuria // *Nephrology Dialysis/Transplantation*. – 2004, Vol. 19. – P. 739-741.
38. Kelly C.S., Kelly R.E. Lymphadenopathy in Children // *Pediatric Clinics of North America*. – 1998, Vol. 45. – P. 875-888.
39. Kelly C.S., Kelly R.E.Jr. Lymphadenopathy in children // *Pediatric Clinics of North America*. – 1998, Vol. 45. – P. 875-888.
40. Kojima M., Nakamura S., Sugihara S., Sakata N., Masawa N. Lymph node infarction associated with infectious mononucleosis: report of a case resembling lymph node infarction associated with malignant lymphoma // *International Journal of Surgery Pathology*. – 2002, Vol. 10 (3). – P. 223-226.
41. Korholz D., Gobel U. Lymphknotenvergreungen im Kindesalter // *Kinderheilkunde*. – 2003, Vol. 143. – P. 1023-1033.
42. Larsen S.S., Krasnik M., Vilmann P. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management // *Thorax*. – 2002, Vol. 57. – P. 98-103.
43. LeBlanc K., Devereaux B.M., Imperiale T.F., Kesler K., DeWitt J.M., Cummings O., Ciaccia D., Sherman S., Mathur P., Conces D., Brooks J., Chriswell M., Einhorn L., Collins E. Endoscopic Ultrasound in Non-Small Cell Lung Cancer and Negative Mediastinum on Computed Tomography // *American Journal of Respirator Critical Care Medicine*. – 2005, Vol. 171. – p. 177-182.
44. Leung A.K.C., Robson W.L.M. Childhood cervical lymphadenopathy // *Journal of Pediatric Health Care*. – 2004, Vol. 18 (1). – P. 3-7.
45. Nasuti J.F., Gupta P.K., Baloch Z.W. Clinical implications and value of immunohistochemical staining in the evaluation of lymph node infarction after fine-needle aspiration // *Diagnostic Cytopathology*. – 2001, Vol. 25 (2). – P. 104-107.
46. Pehme L., Hollo V., Rahu M., Altraja A. Tuberculosis During Fundamental Societal Changes in Estonia With Special Reference to Extrapulmonary Manifestations // *Chest*. – 2005, Vol. 127. – P. 1289-1295.
47. Rabkin C.S. AIDS and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) // *European Journal of Cancer*. – 2001, Vol. 37. – P. 1316-1319.
48. Ramesh V., Misra R.S., Beena K.R., Mukherjee A. A study of cutaneous tuberculosis in children // *Pediatric Dermatology*. – 1999, Vol. 16. – P. 264-269.
49. Roberts K.B., Tunnessen W.W. Lymphadenopathy. In: *Signs and Symptoms in Pediatrics*. 3rd ed. Lippincott, Williams, and Wilkins, 1999. – P. 63-72.
50. Rosai J. Lymph nodes (Chapter 21) // *Ackerman's Surgical Pathology*: Mosby – yearbook, 8th edition. – 1998, Vol.2. – 1739-1741.
51. Roy S. Cervical Lymphadenopathy // *Lecture at annual CME Masters of Pediatrics Conference: University of Miami School of Medicine*, 2005, Miami Beach.
52. Saif M.W. Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma // *Resid Staff Physician*. – 2001, Vol. 47. – P. 19-24.
53. Singh M.K., Solanki R.N., Shah N.J., Tanna D., Patel D.R., Desai I.M. Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with Dysproteinemia: Thoracic Involvement // *The Indian Journal of Chest*. – 2004, Vol. 46. – P. 125-128.
54. Small E.J., Torti F.M. Testes. In: *Abeloff MD, ed. Clinical oncology*. 2d ed. New York: Churchill Livingstone, 2000. – P. 1912.
55. Steel B.L., Schwartz M.R., Ramzy I. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy in 1,103 patients. Role, limitations and analysis of diagnostic pitfalls // *Acta Cytologica*. – 1995, Vol. 39. – P. 76-81.
56. Stein D.L., Haramati L.B., Spindola-Franco H., Friedman J., Klapper P.J. Intrathoracic Lymphadenopathy in Hospitalized Patients With Pneumococcal Pneumonia // *Chest*. – 2005, Vol. 127. – P. 1271-1275.
57. Strauchen J.A., Miller L.K. Lymph node infarction. An immunohistochemical study of 11 cases // *Archive Pathology of Labor Medicine*. – 2003, Vol. 127 (1). – P. 60-63.
58. Terra R., Louis I., Le Blanc R., Ouellet S., Zuiga-Pflucker J.C., Perreault C. T-cell generation by lymph node resident progenitor cells // *Blood*. – 2005, Vol. 106. – P. 193-200.
59. Tsang W.Y., Chan J.K. Spectrum of morphologic changes in lymph nodes attributable to fine needle aspiration // *Human Pathology*. – 1992, Vol. 23 (5). – P. 562-565.
60. Vaccher E., Spina M., Tirelli U. Clinical aspects and management of Hodgkin's disease and other tumours in HIV-infected individuals // *European Journal of Cancer*. – 2001, Vol. 37. – P. 1306-1315.
61. Vassilakopoulos T.P., Pangalis G.A. Application of a prediction rule to select which patients presenting with lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy // *Medicine (Baltimore)*. – 2000, Vol. 79. – P. 338-347.
62. Vayner N., Coret A., Polliack G. Mesenteric lymphadenopathy in children examined by US for chronic and/or recurrent abdominal pain // *Pediatric Radiology*. – 2003, Vol. 16. – P. 278-284.
63. von Bergwelt-Baildon M., Shimabukuro-Vornhagen A., Popov A., Klein-Gonzalez N., Fiore F., Debey S., Draube A., Maecker B., Menezes I., Lee M.N., Schultze J.L. CD40-activated B cells express full lymph node homing triad and induce T-cell chemotaxis: potential as cellular adjuvants // *Blood*. – 2006, Vol. 107. – P. 2786-2789.
64. Wakely P.E. Jr. Fine-needle aspiration cytopathology in diagnosis and classification of malignant lymphoma: accurate and reliable? // *Diagnostic Cytopathology*. – 2000, Vol. 22. – P. 120-125.
65. Wildi S.M., Judson M.A., Fraig M., Fickling W.E., Schmulewitz N., Varadarajulu S., Roberts S.S., Prasad P., Hawes R.H., Wallace M.B., Hoffman B.J. Is endosonography guided fine needle aspiration (EUS-FNA) for sarcoidosis as good as we think? // *Thorax*. – 2004, Vol. 59. – P. 794-799.
66. Yasufuku K., Chhajed P.N., Sekine Y. Endobronchial ultrasound using a new convex probe: a preliminary study on surgically resected specimens // *Oncology Report*. – 2004, Vol. 11. – P. 293-296.
67. Yasufuku K., Chiyo M., Sekine Y., Chhajed P.N., Shibuya K., Iizasa T., Fujisawa T. Real-time Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Mediastinal and Hilar Lymph Nodes // *Chest*. – 2004, Vol. 126. – P. 122-128.
68. Zwischenberger J.B., Savage C., Alpard S.K. Mediastinal transthoracic needle and core lymph node biopsy: should it replace mediastinoscopy? // *Chest*. – 2002, Vol. 121. – P. 1165-1170.

Непритомність і колапс у дітей

Ю.В. Марушко, д.мед.н., професор, завідувач кафедри,
Г.Г. Шеф, к.мед.н., доцент,
кафедра педіатрії № 3 Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, м. Київ



Д.мед.н., професор
Ю.В. Марушко

Непритомність

Непритомність (синонім — *syncope*, синкопе, зомління) визначається як раптова короточасна втрата свідомості, зумовлена транзиторними гострими порушеннями мозкового кровообігу на фоні вегетативного пароксизму — гострого нападу захворювання.

Синкопальні стани часто розглядаються як легкі прояви судинної недостатності, але необхідно пам'ятати і про те, що ці стани можуть бути проявами тяжких захворювань внутрішніх органів і пов'язані не тільки з патологією судинної системи, але і з порушеннями серцевої діяльності, захворюваннями головного мозку, інтоксикаціями та ін.

Найчастіше у дітей синкопе виникають при:

- порушенні нервової регуляції судинного тону (вагальні, вазовагальні, ортостатичні, синокаротидні, рефлекторні, ситуаційні, при гіпервентиляційному синдромі);
- порушенні серцевої діяльності за наявності:
 - брадиаритмії (атріо-вентрикулярна блокада II-III ступеня з нападами Моргані — Адамса — Стокса, синдром слабкості синусового вузла);
 - тахіаритмії (пароксизмальна тахікардія, миготлива аритмія);
 - аортальних вад;
 - задишково-ціанотичного нападу за тетради Фалло з різким зменшенням насичення гемоглобіну киснем;
- порушенні гомеостазу (різноманітні інтоксикації, гіпоглікемія, гіпокальціємія, голодування);
- цереброваскулярних порушеннях;
- кровотечах;
- зменшенні вмісту кисню в повітрі.

У більшості випадків синкопе виникають за наявності вазомоторних і вагальних механізмів із розладом вегетативної регуляції судин, посилення активності парасимпатичного відділу, що призводить до перерозподілу крові з недостатністю мозкового кровозабезпечення. Вазовагальні синкопе проявляються при провокуючих стресових ситуаціях (больові відчуття; страх перед маніпуляціями; прове-

дення маніпуляцій на рефлексогенних зонах — горлі, гортані, бронхах тощо; вид крові, неприємні новини, тривале перебування в задушливому приміщенні).

Можливі синкопе при гіпервентиляції, затримці дихання, частому різкому кашлі, нутужуванні, дефекації або утрудненому сечовипусканні.

Ортостатичні синкопальні стани виникають при переході з горизонтального положення у вертикальне за недостатності компенсаторних механізмів регуляції судинного тону.

Синокаротидні синкопе виникають при різких поворотах і нахилах голови у дітей із гіперреактивністю рецепторів каротидного синусу та рефлекторним подразненням блукаючого нерва (*nervus vagus*) і зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) та/або артеріального тиску (АТ).

Синкопе при серцевих захворюваннях, кровотечах, церебрально-судинних розладах, зменшенні парціального тиску в повітрі зумовлені гіпоксією мозку.

Діагностичні критерії

Непритомність має такі послідовні стадії розвитку:

- провісники;
- порушення свідомості;
- відновлення.

Пресинкопальний період (період провісників) може характеризуватися погіршенням загального стану, відчуттям дискомфорту, нудотою, позіханням, слабкістю в ногах, «потемнінням» в очах, мерехтінням «мушок» перед очима, шумом або дзвоном у вухах, запамороченням, підвищеною пітливістю, неприємними відчуттями в ділянці серця чи епігастрія. Деколи, якщо дитина встигає сісти або лягти, то напад може на цьому закінчитись. В інших випадках непритомність настає миттєво.

Синкопальний стан характеризується короткою втратою свідомості. Обличчя бліде, покриті потом, кінцівки холодні. Різко знижений м'язовий тонус. Пульс слабкого наповнення, АТ знижений, тони серця послаблені, частота і ритм серцевих скорочень можуть бути різноманітними, дихання поверхневе. Зіниці розширені, реакція на світло

млява, шкірні рефлекси знижені. Сухожилкові рефлекси в нормі. При дуже глибокому синкопальному стані (рідко) можуть бути короточасні тонічні судоми. Втрата свідомості зазвичай триває від декількох секунд до однієї хвилини, рідше до 2-5 хв, за глибокого синкопе — від декількох хвилин до 30-40 хв.

У *постсинкопальному періоді* можлива слабкість, блідість шкіри і слизових оболонок, артеріальна гіпотензія, позіхання, глибокі вдихи. Повне відновлення функцій та нормалізація самопочуття тривають від декількох хвилин до декількох годин залежно від тяжкості перенесеного синкопе.

Глибокі синкопе, які супроводжуються судомами, *необхідно диференціювати із нападами епілепсії*, коли пацієнт швидко падає, з криком, під час конвульсій може заподіяти собі травми, прикусити язик. Характерна гіперсалівація, мимовільні сечовиділення і/або дефекація. Зміни ЧСС та АТ не характерні. Постнападний період відновлення свідомості тривалий; діти сонливі, оглушені, не пам'ятають обставин розвитку пароксизму.

Невідкладна допомога

- Покласти дитину в горизонтальне положення з дещо піднятими ногами і опущеною головою.
- Розстібнути, послабити елементи одягу, які можуть стискати тіло.
- Забезпечити доступ свіжого повітря чи кисневу підтримку, за необхідності.
- Побризкати на обличчя холодною водою, поплескати по щоках вологим рушником, серветкою.
- Використати подразнювальні вазомоторні засоби — дати вдихнути пари нашатирного спирту, оцту.
- Розтерти тіло, обкласти грілками.
- За відсутності ефекту, при глибокому синкопе рекомендовано:
 - ввести підшкірно 10% розчин кофеїну-бензоату в дозі 0,1 мл/рік життя або
 - ввести підшкірно розчин кордіаміну в дозі 0,1 мл/рік життя.
- За наявності низького тиску слід ввести внутрішньовенно (в/в) струминно 1% розчин мезатону в дозі 0,1 мл/рік життя чи в/в краплинно на 5% глюкозі.
- При гіпоглікемії ввести в/в струминно 20-40% глюкозу в дозі 2 мл/кг.
- При вираженій брадикардії, нападі Морганьї — Адамса — Стокса проводяться первинні реанімаційні заходи: закритий масаж серця; штучна вентиляція легень за необхідності; введення в/в струминно 0,1% розчину атропіну в дозі 0,01 мл/кг.
- Після появи свідомості хворого не можна відразу ж піднімати, а слід напоїти гарячим чаєм, заспокоїти.

Прогноз синкопальних станів, як правило, сприятливий. Госпіталізація при функціональних синкопе не показана, але якщо є підозра на органічний генез або вони повторюються, то необхідно госпіталізувати пацієнта в профільне відділення для подальшого обстеження і вибору тактики терапії.

Колапс

Колапс (лат. *collapsus* — звалений) — загрозна для життя гостра судинна недостатність, яка характеризується різким зниженням тону судин, зменшенням об'єму циркулюючої крові, ознаками гіпоксії мозку та пригніченням життєво важливих функцій організму. Розвитку колапсу, шоку може передувати синкопе.

Основні причини колапсу у дітей:

- гострі інфекції з тяжким перебігом (кишкові інфекції з проявами токсико-ексикозу, респіраторні інфекції з нейротоксикозом, ускладнені пневмонії, пієлонефрити та ін.);
- гострі гіповолемічні стани (кровотеча, зневоднення);
- гостра наднирникова недостатність;
- зниження серцевого викиду (аритмії, тампонада серця);
- передозування гіпотензивними препаратами, отруєння наркотичними, седативними засобами;
- тяжкі травми;
- дія фізичних факторів, наприклад високої температури (тепловий удар, перегрів);
- у пубертатному періоді, особливо у дівчаток, можливий ортостатичний, емоційний колапс;
- недостатність кисню у вдихуваному повітрі в умовах високогір'я (гіпоксичний колапс).

Умовно виокремлюють три варіанти колапсу: симпатикотонічний, ваготонічний, паралітичний. Їх розрізняють за основними ланками патогенезу: при симпатикотонічному колапсі переважає спазм артеріол, централізація кровообігу і, як компенсаторна реакція, — викид катехоламінів у кров'яне русло; при ваготонічному — подальше значне розширення артеріол та артеріовенозних анастомозів з депонуванням крові в капілярному руслі; при паралітичному — пасивне розширення капілярів, виражений застій крові в них як наслідок виснаження компенсаторних регуляторних механізмів. Фактично, колапс в розгорнутому вигляді є гострим порушенням кровообігу з гіпотензією.

Діагностичні критерії

Порушення стану швидко розвивається і прогресує. Найчастіше симптоми колапсу виникають «на висоті» основного захворювання і значно погіршують його перебіг.

Прояви *симпатикотонічного колапсу* короточасні і характеризуються збудженням дитини, підвищенням м'язового тону, блідістю шкіри, похолодінням кінцівок, тахікардією, нормальним або дещо підвищеним АТ, зменшенням діурезу.

Ваготонічний колапс характеризується загальмованістю дитини, гіпо- або адинамією, зниженням м'язового тону, вираженою блідістю і «мармуровістю» шкіри, акроціанозом, різким падінням АТ, пульсом слабого наповнення та напруження, тахі- або брадикардією, поверхневим, шумним диханням, олігоурією.

Для *паралітичного колапсу* характерні втрата свідомості, синюшно-багрові плями на шкірі, падіння АТ до критичних цифр, зниження центрального

венозного тиску, ниткоподібний пульс, брадикардія, зменшення серцевого викиду, брадипное, дихання Чейна — Стокса, олігоурія, анурія.

Зниження тиску та порушення кровообігу викликають гіпоксію мозку, що у дітей, особливо раннього віку, може спровокувати судом. За відсутності надання невідкладної допомоги є реальна загроза життю пацієнта.

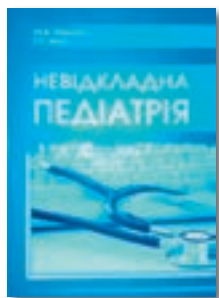
Невідкладна допомога

- Надати дитині горизонтальне положення з дещо закинутою опущеною головою.
- Забезпечити притік свіжого повітря, зняти стискаючий одяг, провести ревізію ротоглотки.
- За симпатикотонічного колапсу:
 - зняти периферійний спазм внутрішньом'язовим або в/в введенням (обережно, з контролем АТ): 2% розчину папаверину в дозі 0,1 мл/рік життя або 0,25% розчину дроперидолу в дозі 0,05-0,1 мл/кг;
 - за наявності нейротоксикозу, гострої надниркової недостатності необхідне раннє введення глюкокортикоїдів (внутрішньом'язово, в/в): краще гідрокортизону в дозі 4 мг/кг або преднізолону в дозі 1-2 мг/кг.
- За ваготонічного чи паралітичного колапсу:
 - забезпечити венозний доступ з метою корекції об'єму циркулюючої крові реополіглюкіном, 0,9% розчином натрію хлориду або розчином Рінгера з розрахунку 10-20 мл/кг; а за значного зниження АТ — і плазморози-

рювальними засобами (декстран-40, гідрокрохмаль, рефортан) у дозі 10-20 мл/кг на рік життя;

- гормональні препарати в/в або внутрішньом'язово: гідрокортизон у дозі 10-20 мг/кг/добу або преднізолон у дозі 5-10 мг/кг/добу, або дексаметазон у дозі 0,3-0,6 мг/кг/добу за декілька прийомів;
- якщо зберігається артеріальна гіпотензія, то: повторно ввести в/в краплинно 0,9% розчин натрію хлориду чи розчин Рінгера в об'ємі 10 мл/кг, реополіглюкіну в об'ємі 10 мл/кг; в/в — 1% розчин мезатону в дозі 0,1 мл/рік життя або в/в краплинно — 0,2% розчин нор-адреналіну на глюкозі в дозі 0,1 мл/рік життя (50-100 мл 5% розчину). Інфузія проводиться з контролем ЧСС, АТ, діурезу.
- За неефективності вжитих заходів — ввести в/в титровано допамін, починаючи з 3-5 мкг/кг/хв з постійним контролем ЧСС та АТ.
- Серцево-легенева, церебральна реанімація за необхідності.

Після надання невідкладної допомоги необхідна госпіталізація у відділення реанімації, блок інтенсивної терапії для подальшого лікування з урахуванням причин виникнення колапсу. Тривалий колапс при значному порушенні периферійного кровообігу набуває ознак шоку і потребує активніших лікувальних дій.



Стаття є розділом навчального посібника: Марушко Ю.В., Шеф Г.Г. «Невідкладна педіатрія» (видання третє, доповнене). Київ, 2014.

Проблемні питання діагностики та лікування хвороби Крона у дітей

О.А. Бельська, к.мед.н.,
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

У всьому світі спостерігається стійке зростання частоти хронічних захворювань кишечника, найбільш тяжкими й поширеними з яких є запальні захворювання, а саме виразковий коліт та хвороба Крона (ХК). ХК залишається одним із найменш вивчених захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), особливо в дитячому віці. На сьогодні ХК, на відміну від виразкового коліту, не можна вилікувати ні терапевтичними, ні хірургічними методами [1, 12, 30].

Хвороба Крона названа на честь В.В. Crohn, який зі своїми колегами L. Ginzburg та G.D. Oppenheimer у 1932 році опублікували дані про 14 випадків цього захворювання з локалізацією в термінальному відділі клубової кишки. Проте ще в 1761 році G.B. Morgagni описав запалення кишечника, дуже схоже на ХК. E. Schiff у 1945 р. описав 48 випадків ХК у дітей, дані яких відібрав зі світової літератури, і вперше повідомив про клінічні особливості ХК у дітей, які включали «біль у животі, втрату ваги і проноси» [8].

Хвороба Крона (шифр за МКХ-10 – K50) – хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризується трансмуральним гранулематозним запаленням із сегментарним ураженням різних відділів травного тракту і можливими системними й позакишковими ускладненнями. Це хронічне трансмуральне ураження, яке може виникнути у будь-якому відділі травного тракту – від ротової порожнини до анального каналу, поєднуючись із багатьма позакишковими проявами [4, 10]. Захворювання нерідко ускладнюється кровотечею, перфорацією, утворенням зовнішніх і внутрішніх свищів, стенозів і періанальних абсцесів.

ХК трапляється повсюдно, найчастіше – в північних регіонах Європи і США, де частота випадків, що виявляють вперше, становить 0,7-14,6 на 100 тис. населення щорік [3]; у південних регіонах Європи – 3,6 на 100 тис. населення. Поширеність цього захворювання збільшується з кожним роком. Це стосується всіх хвороб із залученням у патологічний процес аутоімунних механізмів. Частота ХК в Європейській частині Росії приблизно дорівнює частоті в Центральній Європі і становить 3,5 на 100 000 населення [6, 9]. Так, у 1985 році захворю-

ваність на ХК, за даними ВООЗ, становила 10 випадків на 100 тис. населення, а вже в 1998 році було зареєстровано первинну захворюваність на рівні 30 осіб на 100 тис. населення. Захворюваність в окремих країнах Європи – до 5 на 100 тис. дитячого населення. Є також дані про збільшення захворюваності на ХК втричі серед дітей Великобританії за останні два десятиліття. G. Hellers відзначив, що захворюваність на ХК серед дітей віком до 19 років у Стокгольмі зросла з 2,5 на 100 тис. у 1955-1959 рр. до 10 на 100 тис. у 1970-1974 рр. У Шотландії захворюваність на ХК у дітей до 16 років з 1983 р. по 1995 р. збільшилася на 30% і становила 13,7 випадку на 100 тис. дитячого населення [14, 17]. У Росії реєструється щорічно 20 випадків на 100 тис. населення; приблизно 10% пацієнтів – діти [11, 12]. У вітчизняній літературі немає відомостей про поширеність ХК серед дитячого населення, оскільки це захворювання довгий час вважалося «прерогативою» дорослих. Тільки останніми роками в звітних документах з'явилася графа «хвороба Крона». Раніше дітей із цією патологією вважали пацієнтами із хронічним колітом. Такі *суперечливі епідеміологічні дані про ХК у дітей* пояснюються низкою причин [3]:

- по-перше, хворобу важко діагностувати, особливо при латентному перебігу, коли на передній план виступають так звані позакишкові симптоми, що маскують істинну природу патологічного процесу;
- по-друге, наявні первинні клінічні симптоми не включають у коло диференціально-діагностичного пошуку при встановленні істинного діагнозу;
- і останнє, бракує інформації щодо патофізіології, особливостей клінічної картини й діагностики ХК у дітей.

Варто звернути увагу також на терміни встановлення діагнозу ХК у дітей. За даними різних авторів, середня тривалість діагностичного пошуку з моменту появи перших клінічних симптомів становить від 3 років до 9 місяців. Взірцем у цьому відношенні є Швеція, де середня тривалість латентного періоду до встановлення діагнозу ХК становить 6 місяців [6, 7].

За даними І.Л. Халіфа і співавторів, ХК частіше трапляється в осіб жіночої статі у віці від 15 до 30 років.

Спроби пов'язати розвиток ХК з якимось одним етіологічним чинником виявилися безуспішними. Пропонувалося пояснити виникнення і розвиток захворювання:

- стрес-синдромом;
- бактерійним або вірусним ураженням;
- алергічними реакціями в слизовій оболонці кишечника;
- генетичною схильністю;
- порушенням імунного гомеостазу та біоценозу товстої кишки.

Серед чинників зовнішнього середовища обговорюється негативна роль [2, 6, 15]:

- прийому лікарських засобів (зокрема нестероїдних протизапальних препаратів, антибіотиків і пероральних контрацептивів), які підвищують ризик розвитку ХК;
- нераціонального харчування з високим вмістом легкозасвоюваних вуглеводів та дефіцитом поліненасичених жирних кислот;
- куріння, оскільки у курців ХК розвивається частіше. Цей феномен може пояснюватися тим, що куріння призводить до стану гіперкоагуляції, що сприяє інгібуванню судинного простагліну, ураженню інтрамуральних судин із явищами мікротромбозів, загибеллю ендотеліальних клітин і стимуляцією місцевої імунної відповіді з виділенням інтерлейкіну-1. Модифікація місцевої імунної відповіді у поєднанні з тромбозами дрібних судин може слугувати пусковим механізмом розвитку ХК.

При ХК спостерігається виражена генетична схильність, підвищена конкордантність у близнюків [5, 22]. Встановлено, що ХК є полігенним захворюванням. Але при проведенні багаторазового сканування геному у хворих не виявлено жодного постійного локусу, що зумовлював би виникнення цієї патології [1, 4]. Досить часто у пацієнтів із ХК виявляють домен CARD15, який розташований на 16-й хромосомі і кодує білок NOD2. Наявність CARD15 призводить до модифікації імунної відповіді й зміни проникності слизового бар'єру кишечника, що зумовлює тяжкий перебіг хвороби [12, 16]. Проте цінність генетичного типування невелика, оскільки мутація може бути наявною і у здорових людей без фенотипових проявів ХК. Доведено, що ген NOD2 в нормі забезпечує можливість відповіді на бактеріальні продукти, розпізнавання мурамід-дипептиду в структурі бактерії. Мутація NOD2, що асоціюється зі схильністю до ХК, унеможливує розпізнавання мурамід-дипептиду грамнегативних бактерій, що робить їх відповідальними за запалення.

Заслужує на увагу *інфекційна теорія*, згідно з якою виникнення ХК пов'язують із порушенням мікробіоценозу товстого кишечника і розвитком дисбактеріозу за рахунок мікобактерій, псевдомонад, ієрсиній, патогенних штамів ешерихій. Особливу увагу дослідників привертають L-форми бактерій. Запальні патологічні процеси, викликані L-формами, характеризуються повільним розвитком і хронічним перебігом, що, можливо, пов'язано з антигенним поліморфізмом таких бактерій за ра-

хунок часткової втрати і модифікації клітинної оболонки. Проте експериментальні дані не підтвердили інфекційну теорію розвитку ХК. Крім того, дисбактеріоз товстого кишечника не пояснює виникнення хвороби в інших відділах шлунково-кишкового тракту [2, 7, 26].

Передбачають, що мікроорганізми тонкої кишки беруть участь в етіопатогенезі ХК, але виділити в чистому вигляді бактерії і віруси досі не вдається. Водночас були виділені бактеріальні протеїни-антигени (флагеліни), здатні активувати вроджений імунітет через Toll-подібні рецептори. Вони стимулюють патогенетичні імунні реакції у генетично різних хазяїв [20, 26].

При ХК у підслизовому шарі кишкової стінки формуються гранульоми, що містять велику кількість різних імунокомпетентних клітин. Крім того, виробляється значна кількість антитіл, що створюють циркулюючі або тканинні імунні комплекси, зокрема протитовстокишкові, які є неспецифічними, хоча й відображають автоімунну агресію. Більш специфічними для ХК вважаються антитіла до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), які виявляються в 69-83% пацієнтів [6, 18]. Відомо, що виражений дисбаланс цитокинової регуляції із збільшенням вмісту прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни (ІЛ) 1, 6, 8 і фактор некрозу пухлини (ФНП) α , модифікує проникність слизового бар'єру кишечника, збільшує антигенне навантаження на організм і замикає хибне коло. Дефіцит імуномодуляторної і протизапальної активності в кишечнику сприяє розвитку і хронізації захворювання [18, 22].

Доведено вплив на розвиток запалення метаболітів арахідонової кислоти. У підтримці запальної реакції беруть участь ендотеліальні клітини судин кишкової стінки, тромбоцити, спостерігається порушення нервової регуляції. До медіаторів запалення при ХК належать вільні радикали і NO [8, 9].

ХК може уражати різні відділи ШКТ. Водночас типова локалізація ураження — кінцевий відділ клубової кишки (ХК називають також термінальним ілеїтом). Останніми роками ізолюване ураження тонкого кишечника трапляється рідше, ніж раніше, і виявляється в 25-41% дорослих пацієнтів [1, 11]. Протяжність ураження може варіювати від 3-4 см до 1 м і більше [15]. На думку В.Г. Рум'янцева (2007), осередкове пошкодження крипт нейтрофілами з формуванням крипт-абсцесів є найбільш ранньою ознакою ураження слизової оболонки при ХК. Макроскопічною ознакою ХК вважаються афтозні виразки. Гранульоми є патогномонічними для цієї хвороби, їх виявляють у 50% випадків у біопсійному матеріалі [5]. Ураження носить трансмуральний характер. Переважання запального процесу в шарах кишкової стінки призводить до вираженої ішемії і розвитку глибоких виразок-тріщин із рівними краями, орієнтованими вздовж і впоперек осі кишки, що надає слизовій оболонці характерного вигляду «бруківки». Виразки глибоко проникають в м'язовий шар, досягаючи субсерозного шару і можуть сягати навколишньої клітковини, що призво-

дять до утворення спайок, інфільтратів і свищів у найбільш уражених відділах. У міру прогресування процесу кишка звужується, її стінка товщає, стає ригідною. Для ХК характерна сегментарність ураження, при цьому уражені ділянки чітко відмежовані від здорової тканини.

Незалежно від локалізації процесу **загальними симптомами ХК є:**

- біль у животі;
- діарея;
- лихоманка;
- втрата маси тіла.

При ураженні клубової кишки розвиваються симптоми апендициту або кишкової непрохідності. При залученні прямої кишки хвороба може починатися з симптомів гострого парапроктиту або анальних тріщин (періанальні прояви спостерігаються у 30% дорослих пацієнтів). При тривалому перебігу захворювання навіть у одного хворого вдається дослідити практично всі місцеві прояви цього важкого трансмурального запалення: інфільтрати і абсцеси в черевній порожнині, що закінчуються утворенням зовнішніх і внутрішніх кишкових свищів, стриктур тонкої або товстої кишки з розвитком кишкової непрохідності [2, 5, 18].

Залежно від переважання ураження того чи іншого відділу ШКТ виокремлюють **4 варіанти локалізації процесу** [8, 15]:

- найчастіше (у 50% випадків) у дітей, на відміну від дорослих, при ХК уражається клубово-ободовий відділ;
- на другому місці за частотою ураження – товста кишка;
- потім – ураження тільки тонкої кишки;
- дещо рідше уражаються верхні відділи ШКТ.

Ураження тонкої кишки може супроводжуватися синдромом мальабсорбції, дефіцитом вітаміну D, порушенням кальцієвого обміну і розвитком важкого остеопорозу із спонтанними переломами.

Нерідко ХК проявляється **позакишковими симптомами** – ураженням шкіри, васкулітом, суглобовим синдромом, афтозним стоматитом або параанальним ураженням (анальний свербіж, мацерації, тріщини, парапроктити, свищі). При локалізації запалення в шлунку і дванадцятипалій кишці клінічна картина нагадує таку при хронічному гастриті (в окремих випадках – ерозивному) або дуоденіті. Пізніше приєднується слабкість, фебрилітет, анемія, зниження ваги, іноді блювання з домішкою крові. Позакишкові прояви можуть передувати симптомам ХК, супроводжувати їх або виникати незалежно від перебігу ХК (В.Г. Рум'янцев, 2007). Пропонується розділяти їх на три категорії [8, 15]:

- пов'язані з колітом;
- наслідки патофізіологічних розладів у тонкій кишці;
- змішані.

Таблиця 1. Клінічна класифікація хвороби Крона у дітей
(В.Н. Копейкін і співавт., 2001 р.)

Форма	Локалізація	Ілеїт Ілеоколіт Аноректальна Шлунок Дванадцятипала кишка Інші локалізації
	Період	Інфільтрація Тріщини Рубцювання Стенозування
Фаза	Загострення	Ступінь тяжкості: • легкий • середній • тяжкий
	Ремісія	
Перебіг	• Гострий • Підгострий • Хронічний	
Позакишкові прояви	Спондилоартрити, периферичні артрити, афтозний стоматит, вузлова еритема, увеїт, склерокон'юнктивіт, гепатит	
Ускладнення	Свищі (міжкишкові, промежнинні та ін.), періанальні ураження, стенози кишечника, обтураційна непрохідність, перфорація кишки та перитоніт, кишкова кровотеча, токсичний мегаколон, амлоїдоз, септико-токсичні стани, судинні тромбози, тромбоемболії	
Супутні захворювання		

В уніфікованих клінічних протоколах з діагностики та лікування гастроентерологічних захворювань у дітей в Україні використовують клінічну класифікацію, запропоновану В.Н. Копейкіним і співавт. у 2001 р. [10] (**табл. 1**).

Ступінь тяжкості хвороби Крона визначається локалізацією патологічного процесу та наявністю ускладнень.

У терапевтичній гастроентерологічній практиці використовують Віденську класифікацію (1998 р.) **клінічних форм хвороби Крона:**

- нестриктуруюча (непенетруюча);
- стриктуруюча;
- пенетруюча.

Для пенетруючої форми характерні свищі (зовнішні і внутрішні), запальні інфільтрати і абсцеси черевної порожнини, свищі прямої кишки. Свищі й абсцеси наявні в 15-50% випадків, періанальні ураження – у 30% дорослих пацієнтів. Для стриктуруючої форми характерні стриктури кишки і кишкова непрохідність, зумовлені трансмуральним ураженням і формуванням фіброзу внаслідок запалення. Але в педіатричній практиці ця класифікація не отримала широкого визнання [7].

Педіатричний індекс активності ХК (Pediatric Crohn Disease Activity Index, PCDAI), розроблений Європейською робочою групою з питань діагностики і лікування ХК у дітей (**табл. 2**), використову-

Таблиця 2. Педіатричний індекс активності хвороби Крона (PCDAI) (H. Harms, 1994)

Критерії	Наявність, вираженість	Бали
Абдомінальний біль	Немає	0
	Слабкої інтенсивності	5
	Сильної інтенсивності	10
Випорожнення, частота, консистенція	Раз на день	0
	Рідкі, без домішок крові, 2-5 разів на день	5
	З невеликою кількістю крові, більше 6 разів на день	10
Самопочуття, активність	Немає обмеження активності	0
	Помірне обмеження активності	5
	Значне обмеження активності	10
Маса тіла	Немає зниження маси тіла	0
	Зниження маси тіла на 1-9%	5
	Зниження маси тіла >10%	10
Зріст	Нижче 1-го центиля	0
	Від 1 до 2-го центилів	5
	Вище 2-го центиля	10
Пальпаторна болючість	Немає болючості	0
	Болючість, ущільнення кишечника	5
	Виражена болючість	10
Параректальні ознаки	Немає	0
	Фістула, абсцес	10
Позакишкові прояви	Немає	0
	Один	5
	Більше двох	10
Гематокрит (діти до 10 років), %	> 33	0
	28-32	2,5
	< 28	5
Гематокрит (дівчатка 11-18 років), %	> 34	0
	29-34	2,5
	< 29	5
Гематокрит (хлопчики 11-14 років), %	> 35	0
	30-34	2,5
	< 30	5
Гематокрит (хлопчики 15-18 років), %	> 37	0
	32-36	2,5
	< 32	5
ШОЕ, мм/год	< 20	0
	20-50	2,5
	> 50	5
Альбуміни, г/дл	> 3,5	0
	3,1-3,4	5
	< 3,0	10

Інтерпретація результатів:

<10 балів – відсутність активності (ремісія);

11-30 балів – легка або середньотяжка форма хвороби;

30-100 балів – тяжка форма хвороби.

Примітка: ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

ється в Європі, Росії та в Україні [4, 5, 10]. Для дорослих розроблено індекси Беста, Харвея, Ван Гіса, які досить рідко використовуються в клінічній практиці і застосовуються переважно в наукових дослідженнях. Як наголошують самі гастроентерологи, що спеціалізуються на лікуванні дорослих, високе бальне значення чинника самопочуття є слабким місцем індексу Беста в оцінці активності захворювання [1, 2, 10].

Зараз ХК вважається *передраковим захворюванням*. За даними досліджень середня тривалість захворювання до моменту діагностики раку становить 15 років. Статистично значуще збільшення ризику колоректального раку зростає при початку захворювання у молодому віці (до 30 років) [1, 2, 6, 8].

Діагноз ХК у дітей встановлюється на підставі анамнестичних і клінічних даних, результатів спеціальних методів дослідження, що включають ендоскопічний, рентгенологічний, ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію (КТ), гістологічний метод, а також імунологічні й генетичні маркери.

Методи, що дають змогу встановити діагноз ХК у дітей, ідентичні таким у дорослих, проте в педіатрії важливим є максимальне зменшення інвазивності процедур. Вирішальну роль у діагностиці ХК відіграють інструментальні методи (ультразвукові; ендоскопічні – езофагогастродуоденоскопія, ректороманоскопія і колоноскопія; гістологічні і рентгенологічні). Усі методи широко застосовуються в педіатрії і не мають вікових обмежень. Методи дослідження, що з'явилися нещодавно, – відеокапсульна ендоскопія, магнітно-резонансна томографія (МРТ), КТ – значно розширюють діагностичні можливості. **Специфічність і чутливість відеокапсульної ендоскопії в діагностиці ХК тонкої кишки вищі, ніж специфічність і чутливість рентгеноконтрастного методу, МРТ і КТ [9, 11].** Оскільки при ХК ураження асиметричне, трансмуральне, глибокі шари кишкової стінки уражені сильніше, при ендоскопії в просвіті кишки відкривається лише «верхівка айсберга». Набряк слизової оболонки при ХК часто призводить до обструкції кишки, що утруднює ендоскопічне дослідження і пасаж вмісту за ходом кишки [1]. При огляді можна побачити свищеві ходи, стриктури. Періанальні ураження трапляються у 50% хворих на ХК із залученням до процесу прямої кишки [5]. **Будь-яке ендоскопічне дослідження при ХК має супроводжуватися отриманням біопсії з усіх відділів кишки (ступінчаста біопсія) з подальшим гістологічним дослідженням біоптатів [2].** При ХК кількість узятих біоптатів прямо корелює з частотою виявлення неказеозних *гранульом*, що підтверджують діагноз. Труднощі виявлення гранульом у біоптаті пояснюються їхнім підслизовим розташуванням; частота виявлення гранульом у дітей вища – 50% у порівнянні з 15-30% у дорослих; виявлення гранульоми можливе на ранніх стадіях захворювання [4, 26]. Проведення диференціальної діагностики між ХК і виразковим колітом на

підставі морфологічних змін не завжди можливе, у 10-20% хворих не вдається уточнити діагноз [7]. До морфологічних змін, обов'язкових при ХК, належать зміни епітелію [5, 11]:

- дистрофія, атрофія крипт, утворення крипт-абсцесів;
- зменшення кількості келихоподібних клітин, міжепітеліальних лімфоцитів;
- запальна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки нейтрофілами, лімфоцитами, еозинофілами, плазмочитами.

Цікавим є використання методу морфометрії для визначення гістологічної активності, особливо за необхідності динамічних спостережень (наприклад, при оцінці ефективності методів лікування). Метод є трудомістким, але інформативним і дає змогу визначити істинні зміни в органі-мішені хвороби — стінці кишки [2]. Також заслуговує на увагу визначення активності захворювання за допомогою доплер-дослідження низхідної аорти і її гілок — верхньої і нижньої брижових артерій — завдяки простоті й швидкості дослідження. При збільшенні ступеня активності і протяжності ураження швидкість кровотоку зростає [9].

Терапія хворих на ХК передбачає вплив на усі ланки патогенезу:

- зменшення антигенного навантаження;
- протизапальну дію;
- поліпшення мікроциркуляції;
- детоксикацію;
- нормалізацію біоценозу кишечника;
- корекцію дефіцитних станів, порушень коагуляції, імунорекорекцію.

Для вирішення цих завдань використовують такі види лікування: дієтотерапію, фармакотерапію, оперативне лікування [21, 25, 28].

У гострий період захворювання призначається дієта № 4, в період ремісії дієта може наблизитися до вікової. Нині на фармацевтичному ринку є суха повноцінна збалансована суміш на основі казеїну Modulen IBD, призначена для лікувального харчування хворих із запальними захворюваннями кишечника. Суміш містить трансформуючий фактор росту β_2 (TGF- β_2), що чинить протизапальну дію. Вона може використовуватися як основний продукт харчування в активну фазу хвороби або як додаткове живлення у будь-яку фазу захворювання. Парентеральне харчування проводиться за наявності хронічної часткової кишкової непрохідності внаслідок стриктур кишечника, свищів тонкої і товстої кишки, гострої токсичної дилатації товстої кишки, за необхідності передопераційної підготовки чи в післяопераційний період [10, 13].

Роль препаратів 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) при ХК є обмеженою. Як показують плацебо-контрольовані дослідження та мета-аналіз, аміносаліцилати у високих дозах можуть сприяти ремісії захворювання, якщо його активність мінімальна або помірна [4, 28]. Лікування саліцилатами дає

змогу контролювати перебіг захворювання у 50-60% хворих. Дозу месалазину збільшують до 3,0-4,0 г/добу, а за необхідності і до 6,0-7,0 г/добу. Підтримувальна доза препарату може бути знижена до 1 г/добу, вона призначається на тривалий час, у низці випадків — на кілька років. Звичайно, при виборі препарату керуються даними про фармакокінетику й локалізацію процесу. У дітей препарат найчастіше застосовують у вигляді гранул (пентаса). Гранули пентаси можна легко перемішати з їжею, що робить застосування цієї форми зручною для пацієнта. Крім того, виявилось, що у дітей значно частіше, ніж у дорослих, виявляють запальні зміни, що клінічно не проявляються, в порожній і клубовій кишці. Виходячи з результатів доказової медицини, терапію месалазином не включили в стандарти лікування середньотяжкої і тяжкої форм ХК. У всьому світі в цих випадках застосовують кортикостероїди. І, як свідчить накопичений на сьогодні досвід, марно. Гормони забезпечують швидкий і надійний результат. Це найефективніший метод лікування, що гарантує полегшення стану хворого впродовж 6-8 тижнів, але після кортикостероїдів як підтримувального лікування вже не можна буде використовувати аміносаліцилати, оскільки вони будуть не ефективні. Не залишається іншого виходу, як застосовувати імуносупресанти [28].

Нерідко в клінічній практиці у дорослих як першу лінію терапії ХК легкої і середньої тяжкості застосовують метронідазол або ципрофлоксацин. Ці препарати здатні усунути синдром «надмірного бактерійного росту» і таким чином уникнути невинноватого тривалого прийому аміносаліцилатів [20, 26]. Проте при безуспішності лікування 5-АСК сьогодні частіше застосовують препарати гормону місцевої дії — будесоніду [5, 24]. Як і месалазин, будесонід має рН-залежну оболонку, завдяки якій вивільняється в термінальному відділі клубової кишки і товстій кишки. Дія препарату практично не спричиняє побічних реакцій, характерних для глюкокортикоїдів, оскільки діюча речовина перетворюється на неактивні метаболіти вже при першому проходженні через печінку. Позитивний ефект при призначенні будесоніду можна спрогнозувати в 50-60% випадків [2, 6, 14]. І хоча цей препарат рекомендують застосовувати в дозі 9 мг/добу при ілеоцекальній локалізації ХК, його можна успішно використати також при дистальному ураженні, збільшивши дозу до 15-18 мг/добу без побоювань розвитку стійких порушень функції надниркових залоз. Не відзначено розвитку синдрому Кушинга або зниження мінеральної щільності кісткової тканини [24]. Застосування топічних стероїдів викликало мінімальний дискомфорт і могло бути перерване у будь-який час без симптомів надниркової недостатності. Будесонід був не занадто ефективний для підтримки ремісії ХК і запобігання рецидивів у оперованих хворих. Тому після успішного курсового лікування впродовж 8-12 тижнів препарат відміняють, залишаючи хворого без підтримувальної терапії, або переводять на тривалий прийом азатіоприну [9, 11, 21].

Середньотяжкі форми ХК, при яких немає реакції на лікування аміносаліцилатами і будесонідом, підлягають терапії *системними стероїдами*. Звичайна доза преднізолону становить 60 мг/добу. Її зберігають незмінною впродовж 2-4 тижнів, потім швидко знижують до 40 мг/добу і повільно, на 5 мг в тиждень, скорочують до повної відміни. Є ще дві можливості: застосування щадного інтермітуючого прийому гормонів або перехід на топічні стероїди. Інтермітуючий прийом гормонів був запозичений з педіатричної практики. Прийом преднізолону 40 мг через день дає змогу стримувати активність процесу і не викликає стійкого зниження функції надниркових залоз. Якщо у хворого упродовж місяця лікування оральними препаратами глюкокортикоїдів не виявлено позитивного ефекту, то слід говорити про гормональну резистентність і необхідність переходу на внутрішньовенну стероїдну терапію та імунодепресанти. Препаратами вибору є азатіоприн або метотрексат. Аналіз досвіду застосування *азатіоприну* при ХК показує, що застосування цього імуномодулятора у більшості випадків ХК середньотяжкої форми дає змогу здолати гормональну резистентність або залежність, а також підтримувати ремісію захворювання [14, 17, 18]. Треба враховувати, що дія препарату з'являється не раніше ніж через 3 міс. Тому важливо використовувати адекватну дозу протягом принаймні 6 міс. Препарат порівняно безпечний.

Проте якщо спостерігається гормональна залежність і непереносимість азатіоприну або його ефект недостатній, призначають *метотрексат*. Це аналог дегідрофолієвої кислоти, який в низьких дозах проявляє імуномодулювальні властивості. Було показано, що метотрексат в дозі 25 мг 1 раз на тиждень внутрішньом'язово досить ефективний для індукції і підтримки ремісії ХК. Діє він швидше — впродовж 3-4 тижнів, але за протирецидивним ефектом поступається азатіоприну [3, 5, 10, 21]. Обмежують застосування метотрексату гепатотоксичність, ризик розвитку при тривалому застосуванні фіброзу печінки, тератогенний ефект.

Основною метою лікування при ХК є досягнення ремісії, запобігання рецидивам, ускладненням, подолання гормонорезистентності та гормонозалежності. В цих умовах важливість альтернативних шляхів зростає багаторазово.

Антицитокінові та інші *препарати біологічної дії* можуть бути ефективними при індукції ремісії та її підтримці у пацієнтів із ХК. Цей напрям базується на використанні химерних біологічно активних молекул, які блокують різні етапи запальних реакцій в тканинах. «Теоретичною базою» для розробки лікарських препаратів біологічної дії може бути окрема ланка запального каскаду. Головна перевага цих методів — блокування однієї з патологічних ланок [16, 19, 21].

Зараз в медикаментозній терапії рефрактерних форм ХК активно застосовуються біологічно активні засоби. Серед антицитокінових препаратів,

якими користуються при ХК, першими, найкраще вивченими у клінічній практиці протягом 10 років, є блокатори фактора некрозу пухлини (ФНП) α (інфліксимаб). Це химерні моноклональні антитіла. Основний механізм їхньої дії пов'язаний із нейтралізацією прозапального цитокіну ФНП- α на клітинних мембранах і індукцією апоптозу активованих Т-клітин. Ефективність індукції ремісії сягає 70% [11, 19, 21, 30]. Висока вартість лікування перешкоджає широкому застосуванню інфліксимабу в клінічній практиці.

При гранулематозному запаленні у хворих на ХК виправданим вважається застосування антитіл до субпопуляції Т-лімфоцитів CD4+ та інгібіторів інтерферону- γ , оскільки вони сприяють утворенню гранульом. Препарат на основі моноклональних антитіл до CD3+-лімфоцитів — візілізумаб — у дослідженнях I-II фази показав високу ефективність та хорошу переносимість у хворих із тяжким перебігом ХК, які не відповіли на внутрішньовенне введення кортикостероїдів [11].

Ефективність фонтолізумабу — препарату антитіл до інтерферону- γ — вивчалася у 133 дорослих із стероїдорезистентною ХК. Клінічну відповідь отримано у 77% хворих, а ремісію — у 44% при хорошій переносимості. У провідних європейських клініках також вивчається можливість застосування моноклональних антитіл до ІЛ-12 у дорослих пацієнтів із ХК.

Специфічні рекомбінантні гуманізовані моноклональні антитіла до інтегрину- $\alpha 4$ (наталізумаб) блокують патологічні ефекти молекул адгезії, зменшують хомінг лейкоцитів та сприяють загоюванню виразкових дефектів. Водночас застосування іншого засобу, олігонуклеотиду, що пригнічує процеси адгезії та блокує молекули ICAM-1, дало сумнівні клінічні результати.

Використання рекомбінантних препаратів на основі протизапальних цитокінів ІЛ-10 і ІЛ-11 також зараз активно вивчається. ІЛ-10 є цитокіном із протизапальною активністю, що пригнічує утворення ІЛ-2 та інтерферону- γ , а також блокує транскрипцію ФНП- α . ІЛ-11 інгібує синтез ІЛ-2 та інтерферону- γ , крім того, він має тромбоептичну дію, цитопротективний потенціал щодо слизової оболонки кишечника. Результати багатоцентрового дослідження використання ІЛ-11 у дорослих з активною ХК протягом 3 тижнів свідчать, що стійке клінічне поліпшення відзначено у 75% хворих, які отримували препарат у двох різних режимах. Останнє дослідження, в якому взяв участь 51 пацієнт із ХК легкої та середньої тяжкості, продемонструвало таку ж частоту досягнення ремісії через 12 тижнів лікування, як і при застосуванні преднізолону, та відсутність побічних ефектів [11, 23, 30].

Лікувальна стратегія при ХК визначається також і характером ускладнень. При рефрактерному перебігу захворювання виникає необхідність у *хірургічному* відключенні уражених відділів кишечника та їх частковій резекції. До операції може спонукати розвиток токсичної дилатації або масивна крово-

теча, зовнішні тонкокишкові свищі, ентеро-везикальні, коло-гастральні або коло-дуоденальні свищі. При абсцедуванні здійснюють дренування гнійника й проксимальне відключення ураженої кишки з подальшим (на другому етапі) її видаленням і ліквідацією стоми. Стриктур з рецидивуючими симптомами кишкової непрохідності піддають резекції або стриктуропластиці. Серйозною проблемою при ХК є періанальні прояви – виразки-тріщини анального каналу і свищі прямої кишки. Усі оперативні втручання при ХК слід здійснювати максимально швидко, оскільки у 60-70% хворих можливий рецидив захворювання у проксимальній ділянці анастомозу [29].

Таким чином, через тяжкість перебігу, труднощі діагностики та лікування, несприятливість прогнозу, а інколи загрозу для життя ХК залишається серйозною проблемою не тільки в дитячій гастроентерології. Більш активне впровадження в клінічну гастроентерологічну практику антицитокинових та інших біологічних препаратів, особливо людських моноклональних антитіл, дасть змогу здолати гормонозалежність і гормонорезистентність, поліпшити прогноз захворювання загалом і якість життя пацієнтів.

Література

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. // Пер. с нем. А.А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 500 с.
2. Бойко Т.И. Болезнь Крона с позиции доказательной медицины: определения и подходы к лечению. // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 375. – Гастроэнтерология – С. 36-39.
3. Грона В.Н., Литовка В.К., Гунькин А.Ю., Абдуллин Р.Ф., Грона К.В. Об особенностях клиники и диагностики болезни Крона у детей. // Здоровье ребенка. – 2009. – № 2 (17). – С. 49-53.
4. Денисова М.Ф., Дыба М.Б. Болезнь Крона у детей. Особенности клиники и диагностики. // Современная педиатрия – 2009. – № 6 (28). – С. 83-88.
5. Денисова М.Ф., Чернега Н.В., Музыка Н.Н., Дыба М.Б., Задорожная Т.Д., Арчакова Т.Н. Клинические особенности и эффективность патогенетической терапии болезни Крона у детей // Современная педиатрия. – 2013. – № 1 (49). – С. 90-95.
6. Дорофеев А.Э. Болезнь Крона: классификация, диагностика и лечение // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 5 (356). – С. 13-15.
7. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008.
8. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. – М.: Медицина, 2007. – 184 с.
9. Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л., Водилова О.В. Болезнь Крона у детей: принципы диагностики и лечения. М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 96 с.
10. Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. «Про затвердження уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення». – Київ, 2013. – С. 127-142.
11. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош, 2004. – 88 с.
12. Шумилов П.В., Щиголева Н.Е., Ипатова М.Г., Матина И.А., Пономорев А.П., Бологов А.А., Карпина Л.М. Антицитокиновая терапия при болезни Крона у детей // Вопросы практической педиатрии, 2010. – т. 5, № 1. – С. 23-30.
13. Baert F., Moortgat L., Van Assche G., Caenepeel P., Vergauwe P., De Vos M., Stokkers P., Hommes D., Rutgeerts P., Vermeire S., D'Haens G. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-468; quiz 463-468.
14. Caprilli R., Gassull M.A., Escher J.C., et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. 2006; 55 Suppl 1: i36-58.
15. Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W., et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease nave to immunomodulators and biologic therapy. *Gut*. 2008; 57 Suppl II: A1.
16. Didnass A., Van Assche G., Lindsay J. et al. for the European Crohn's Colitis Organisation – ECCO. The second European evidence based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: current management. – *JCC*. 2010; 4: 28-62.
17. van Assche G., Dignass A., Panes J. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4: 7-27.
18. Hanauer S.B., Sandborn W. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96: 635-643.
19. Hyams J.S., Lerer T., Griffiths A., Pfefferkorn M., Kugathasan S., Evans J., Otley A., Carvalho R., Mack D., Bousvaros A., Rosh J., Mamula P., Kay M., Crandall W., Oliva-Hemker M., Keljo D., LeLeiko N., Markowitz J. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 816-822.
20. Khan K.J., Ullman T.A., Ford A.C. et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 661-73.
21. Lemann M., Mary J.Y., Duclos B. et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1054-61.
22. Loly C., Belaiche J., Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43: 948-54.
23. Papamichael K., et al., Adalimumab for the prevention and/or treatment of post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis*. 2012; 6 (9): 924-31.
24. Papi C., Luchetti R., Gill L. et al. Budesonide in the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14 (11): 1419-1428.
25. Peyrin-Biroulet L. et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104 (8): p. 2089-96.
26. Pranter A., Zannoni F., Scribano M.L. et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 328-32.
27. Sipponen T., Savilahti E., Kolho K.L., Nuutinen H., Turunen U., Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 40-46.
28. Tromm A., Bulganic I., Tomsova E. et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalazine 4,5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011; 140: 425-434.
29. Vardanyan A.V., Khalif I.L., Kashnicov V.N., Mikhailova T.L., Bolikhov K.V. Ileostomy effectiveness in the treatment of the patients with the severe form of perianal Crohn's disease. *Falk Symposium* 179, September 30 – October 1, 2011. Brussel, Belgium, p. 56.
30. Wu E.Q., Mulani P.M., Yu A.P., Tang J., Pollack P.F. Loss of treatment response to infliximab maintenance therapy in Crohn's disease: a payor perspective. *Value Health*. 2008; 11: 820-829.

Клінічна картина гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у дітей та підлітків

І.В. Шлімкевич, к.мед.н., доцент кафедри педіатрії
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»



К.мед.н., доцент
І.В. Шлімкевич

Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду (ГСПП) — це нейроендокринний синдром, який виникає в пубертатному або постпубертатному періоді внаслідок функціональних ендокринних порушень. У більшості випадків складно з'ясувати його головну причину, оскільки маніфестація часто настає через роки після дії причинного фактора. Останнім часом в Україні поширеність ГСПП зросла удвічі. Щороку реєструється 18-20 тисяч нових випадків ожиріння серед дітей до 14 років. В умовах промислових міст частота ГСПП ще вища — 99,3 на 1000 підлітків [9, 12, 36, 53].

Враховуючи високу поширеність ГСПП у дитячій популяції, схильність до прогресування, виникнення ускладнень, розвитку мозкових судинних змін, слід надавати великого значення ранній діагностиці початкових порушень та встановленню основних клінічних критеріїв у дітей та підлітків.

Клінічна симптоматика при ГСПП зумовлена порушенням регіонарної і системної мікроциркуляції з переважанням симптомів церебральної ангіодистонії і зміною реагування вегетативних структур коронарних судин, що призводить до функціональних кардіальних порушень внаслідок ішемії міокарда [7, 13, 35].

При цьому доволі поширеною та ранньою ознакою ГСПП є судинна мозкова недостатність, спричинена ураженням серцево-судинної системи, яка клінічно проявляється невротичними станами, що супроводжуються загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю при розумовому та фізичному навантаженні [15, 51]. При функціональній недостатності гіпоталамуса, яка є проявом дисбалансу нейротрансмітерів, діти стають чутливими до метеорологічних факторів (електромагнітні бурі, зміни температури повітря, вологості, атмосферного тиску, різкі зміни погоди) [2, 16, 41].

Можна стверджувати, що судинний потік є головним органом-мішенню при розвитку ГСПП. Слід розглядати проблему ГСПП у дітей та підлітків із позиції судинного ризику. Поліпшення ранньої діагностики судинного ураження та ризику розвитку його ускладнень — пришвидшеного атероскле-

ротичного процесу, тромбоутворення — повинно розвиватися із двох взаємно доповнюючих позицій удосконалення методів догоспітальної діагностики високого атерогенного, тромбогенного ризику та ендотеліальної дисфункції [20, 31, 46].

Прояви ГСПП залежать від зони ураження гіпоталамуса (переднього чи заднього відділу) і викликаних нейрогуморальних розладів у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці.

Серед хворих із ГСПП переважають дівчатка віком 12-16 років. У значної частини хворих ГСПП перебігає з періодичними нападами (пароксизмами), у вигляді кризів.

Гіпоталамічний криз у типових випадках характеризується змішаними симптомами: дифузним головним болем, рідко несистемним запамороченням, болем у ділянці серця, серцебиттям, тяжким диханням, ознобоподібним тремором, відчуттям неспокою, страху, іноді спрагою, відчуттям голоду, болем в епігастральній ділянці. Потім настають позиви до сечовипускання з виділенням значної кількості світлої сечі. Напад закінчується, як правило, різкою загальною слабкістю. Розвиваються переважно симпатoadреналові і вагоінсулярні кризи [3, 10, 29].

Симпатoadреналові кризи при ГСПП можуть провокуватися емоційним перенапруженням, зміною метеорологічних умов, менструаціями, больовими факторами. Пароксизми зазвичай виникають раптово ввечері або вночі, іноді їм передують такі прояви, як головний біль, зміни настрою, в'ялість або важкість у ділянці серця. Під час нападу виникає тремор, «гусяча шкіра», серцебиття, похолодіння й оніміння кінцівок, підвищення артеріального тиску (АТ), тахікардія. Іноді симпатoadреналові кризи супроводжуються підвищенням температури тіла до 38-39 °С, збудженням, страхом смерті (панічна атака). Тривалість кризів може бути від 15 хвилин до трьох і більше годин, після цього протягом декількох годин зберігається слабкість і страх перед повторним подібним нападом [18, 30, 44].

Вагоінсулярні кризи при ГСПП супроводжуються відчуттям жару, приливами до обличчя і голови, запамороченням, задишкою, неприємним відчуттям у

епігастральній ділянці, нудотою, завмиранням серця, пітливістю, загальною слабкістю. Може спостерігатись посилені перистальтика кишечника, часте й у великих об'ємах сечовиділення, повторні позиви до випорожнення. Можливий розвиток алергічних проявів у формі кропив'янки і навіть набряку Квінке. Часто виникає брадикардія (до 45–50 уд. за 1 хв), АТ знижується до 90/60–80/50 мм рт. ст. Вміст 17-оксикортикостероїдів у сечі зменшений.

Часто при ГСПП характер кризів є змішаним, об'єднуючи симптоми вагоінсулярного і симпато-адреналового кризів [25, 28, 35, 47].

Залежно від переважання тих чи інших симптомів виокремлюють гіпоталамічний синдром із:

- гіпоталамічною епілепсією – 3%;
- вегето-вісцерально-судинними розладами – 32%;
- порушенням терморегуляції – 4%;
- нервово-м'язовими розладами – 10%;
- нейротрофічними порушеннями – 9%;
- нейроендокринними порушеннями – 27%;
- нервово-психічними розладами – 15%;

Загалом при ГСПП спостерігаються загальна слабкість, підвищена втомлюваність, фізичне і психічне виснаження, погана переносимість зміни метеорологічних умов, поколювання в ділянці серця, схильність до алергічних реакцій, нестійкі випорожнення, відчуття нестачі повітря, емоційні розлади (тривога, напади панічного страху), порушення сну, підвищена пітливість. Об'єктивно виявляють тахікардію, асиметрію АТ із схильністю до його підвищення, тремор пальців і рук [1, 5, 34].

Гіпоталамічний синдром із гіпоталамічною (діенцефальною) епілепсією. Початковими симптомами нападу є біль у ділянці серця, серцебиття, ознобоподібний тремор, іноді розлади дихання, біль у ділянці шлунка, нерідко підйом температури й АТ, страх. Надалі настає розлад свідомості, частіше короткочасний, і тонічні судоми. Характерна серійність нападів – по декілька на день, рідше спостерігають один напад на тиждень. У пацієнтів із гіпоталамічною епілепсією при проведенні електроенцефалографії реєструються епілептичні розлади у вигляді спалахів гострих поодиноких хвиль [27, 50, 55].

Гіпоталамічний синдром із вегето-вісцерально-судинними розладами. Ця форма трапляється найчастіше (до 32% випадків). Вегето-вісцерально-судинні порушення виникають завжди пароксизмально, у вигляді кризів. На основі переважання тих чи інших клінічних симптомів можна виокремити синдром із переважним порушенням функції серцево-судинної системи, дихання або шлунково-кишкового тракту. При порушенні функції *серцево-судинної системи* криз починається із серцебиття, до якого приєднується біль у ділянці серця. Нерідко виникає пароксизмальна тахікардія і порушення ритму серця у вигляді екстрасистолії. Характерні різного плану неприємні, незвичайні симптоми з боку серця (тремтіння, завмирання, стискування). У третини хворих відзначено коливання АТ з переважним його підвищенням [1, 11, 37].

При порушенні функції *дихання* хворі скаржаться на задишку, з якої починається криз. Клінічні прояви схожі на напад бронхіальної астми: спостерігається порушення дихального ритму у вигляді гальмування або прискорення дихання, у деяких випадках розлади дихання супроводжуються загродинним боєм, хворі скаржаться на неможливість вдихнути на повні груди. Нерідко провідними є розлади з боку *шлунково-кишкового тракту* у вигляді болю в епігастрії, неприємних симптомів із боку живота, нудоти, відрижки повітрям чи жовцю, порушення перистальтики кишечника, прискорення акту дефекації, іноді проносів. Подібні порушення внутрішніх органів виявляються і у хворих із невротами, але при ГСПП усі вегето-вісцеральні розлади перебігають пароксизмально, а при невротозах ці порушення постійні [9, 43].

Гіпоталамічний синдром із порушенням терморегуляції. Основна роль гіпоталамуса – регуляція температури тіла. У пацієнтів із ГСПП спостерігають порушення температури шкіри, підвищення температури тіла від субфебрильних до фебрильних цифр, аж до розвитку гіпертермічного кризу, що характеризується швидким підвищенням температури тіла до 39–40 °С на фоні тривалого субфебрилітету. Для терморегуляторних порушень типовим є ранкове підвищення температури і її зниження до вечора, відсутність ефекту від прийому жарознижувальних препаратів. Розлади терморегуляції частіше спостерігаються в дитячому і юнацькому віці та залежать від фізичного й емоційного напруження. Проявом терморегуляційних порушень при ГСПП можуть бути постійна мерзлякуватість, непереносимість протягів і низьких температур. Такі пацієнти постійно кутаються, носять одяг не по погоді. У більшості хворих озноб супроводжується тяжким профузним потовиділенням і частим сечовиділенням. Особливу увагу необхідно приділяти хворим із тривалим субфебрилітетом, у яких відсутня патологія внутрішніх органів. У таких пацієнтів, як правило, виявляють поряд із субфебрилітетом низку інших гіпоталамічних симптомів (спрагу, ожиріння, напади відчуття голоду). У частини хворих порушення терморегуляції постійні, що і є основним симптомом ГСПП [1, 21, 54].

Гіпоталамічний синдром із нервово-м'язовими розладами. Незважаючи на те, що гіпоталамус не є руховим центром, при його ураженні відзначено своєрідні нервово-м'язові порушення, що проявляються у вигляді загальної слабкості. Найбільш характерна загальна слабкість, особливо фізична астения, що спостерігається у хворих із гіпоталамічними кризами. Наприкінці кризу виникає адинамія, що перебігає на тлі інших гіпоталамічних розладів і супроводжується сечовиділенням у великій кількості. Хворі характеризують цей стан як «дерев'яність» кінцівок. Значне місце серед нервово-м'язових розладів посідають міастенічні явища, що розвиваються на тлі субфебрилітету, відчуття голоду і спраги, безсоння і неприємних відчуттів у ділянці серця. Нервово-м'язові розлади не завжди перебігають пароксизмально [17, 26].

Гіпоталамічний синдром із нейротрофічними розладами. Гіпоталамус є одним із ланцюгів складної нервової системи, що бере участь у здійсненні трофічних функцій, особливо трофіки шкіри, кінцівок. Серед порушень найчастішими є ожиріння, набряки, що виникають на фоні загальної слабкості, спраги, головного болю, ознобу та гіпотермії; нерідко спостерігається набряк обличчя гіпофізарно-гіпоталамічного генезу [4, 22].

Гіпоталамічний синдром із нейроендокринними порушеннями. Ураження гіпоталамуса у більшості випадків супроводжується порушеннями функції залоз внутрішньої секреції. Виділяють порушення, пов'язані з гіпер- або гіпофункцією гіпофіза або інших ендокринних залоз. Таким чином, зміни функції залоз внутрішньої секреції при ГСПП необхідно вважати вторинними. Нейроендокринні розлади при ГСПП проявляються порушенням білкового, вуглеводного, жирового, водно-сольового обміну, булімією, анорексією, спрагою. Нейроендокринні порушення можуть супроводжуватися синдромами Іценка – Кушинга, нецукрового діабету, акромегалії. Часто відзначається пригнічення гонадотропної функції передньої частки гіпофіза, що призводить до аменореї або дисменореї у дівчаток і зниження потенції у хлопців [40, 48, 56].

Гіпоталамічний синдром із нервово-психічними розладами. Розлади мотивації і потягів при ГС характеризуються емоційно-мнестичними порушеннями, різними фобіями, зміною лібідо, патологічною сонливістю і безсонням, частою зміною настрою, дратівливістю, гнівом тощо [24, 38].

Зріст хворих, як правило, високий (кістковий вік випереджає паспортний на 2-3 роки). Ожиріння виникає, як правило, ще в ранньому дитинстві. Спостерігається рівномірне гіноїдне ожиріння (за жіночим типом), інколи – євнухоїдні пропорції тіла (з широким тазом). Характерною є псевдоєвнухоподібна будова тіла, херувимоподібність або матронізм, відкладення жиру за жіночим типом. На шкірі живота, внутрішньої поверхні плечей і стегон, верхнього квадранта стегон, рідше в ділянці попереку – поперечні, незападаючі смуги (стриї рожевого кольору), які можуть виникати швидко, протягом декількох тижнів. Характерною особливістю стрій є зворотній розвиток – зменшення маси тіла супроводжується їхнім регресом і/або зникненням кольору [39, 42, 52].

Шкірними проявами є ліпи, бородавки, вітіліго, гіперпігментація складок. Дермографізм, як правило, червоний, швидко зникає. Шкіра може бути ніжною, не смагне на сонці, в зв'язку з чим у юнаків вона частіше біла, з мармуровим відтінком (херувимоподібність). Шкіра задньої поверхні плечей і стегон, як правило, шорстка. Волосся сальне, із схильністю до випадіння. Ріст волосся на обличчі у хлопців пізній. Нігті тонкі та ламкі. Виявляється жирова себорея, нерідко юнацькі вугрі. Часто спостерігається акроціаноз, гіпергідроз, «льодяні» кисті, довгі пальці, гіпермобільність суглобів. Верхні та нижні кінцівки у хворих також

повні (що відрізняє їх від пацієнтів із синдромом Іценка – Кушинга). Виявляють також збільшення молочних залоз; гінекомастія, як правило, несправжня, без залозистої тканини. Тембр голосу високий [19, 32].

До симптомів швидко приєднується нейроциркуляторна дистонія і/або артеріальна гіпертензія. Хворих турбує булімія (особливо в другій половині доби), спрага і поліурія. Може спостерігатися порушення толерантності до глюкози/приєднання цукрового діабету 2 типу [49].

Часто турбує головний біль, зниження працездатності, пам'яті, швидка втомлюваність. Можуть спостерігатися замкнутість, агресивність і/або плаксивість, депресивні стани. Водночас таким пацієнтам властива гіперсексуальність. Виявляється варіабельність порушень функціонального стану щитоподібної залози (еу-, гіпо-, гіпертиреоз) [1, 23].

При додатковому обстеженні виявляються зміни на очному дні у вигляді ангіопатії сітківки, особливо при стійкій артеріальній гіпертензії. Часто діагностується дисліпопротеїнемія IV типу (за класифікацією D.S. Fredrickson), для якого характерне підвищення концентрації тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності; рівень загального холестерину в нормі [6, 33].

Майже у третини хворих відзначається «пласка» (гіперінсулінемічна) глікемічна крива, часто діагностуються порушення толерантності до вуглеводів (при типовому клінічному варіанті ГСПП показники індексу інсулінорезистентності HOMA-IR сягають максимальних значень) [43, 45].

У хворих на ГСПП виникають також і характерні порушення обміну білків сполучної тканини: підвищується активність еластази, навіть за відсутності смуг розтягнення. Високий рівень активності еластази спостерігається за умов активності процесу, а при ремісії – нормалізується [1, 14].

Оцінка гормонального статусу виявляє помірне підвищення секреції адренокортикотропного гормону, лютеїнізуючого гормону, значне зростання рівнів кортизолу, фолікулостимулюючого гормону, С-пептиду, імунореактивного інсуліну, лептину в крові; підвищується екскреція 17-оксикортикостероїдів та 17-кетостероїдів із добовою сечею. Концентрація соматотропного гормону, трийодтироніну і тироксину в крові може бути помірно підвищеною або в межах норми. У деяких хворих виявляється підвищення секреції вільного трийодтироніну й помірне підвищення вмісту вільного тироксину [1, 8].

Література

1. Антошкіна А.М. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду / А.М. Антошкіна, М.І. Відерська, І.Ф. Пилипенко // Медицина транспорту України. – 2010. – № 2. – С. 85-89.
2. Артеріальна гіпертензія і ожиріння у подростков і лиц молодого возраста / А.М. Стародубова, О.А. Кисляк, Е.М. Петрова [та ін.] // Врач. – 2010. – № 1. – С. 13-17.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
4. Богацька Н.В. Імуногенетичні та дерматографічні маркери схильності до гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у хлопчиків / Н.В. Богацька, Л.І. Глотка // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2011. – № 4 (37). – С. 59-64.

5. Болотова Н.В. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков / Н.В. Болотова, С.В. Лазебникова, А.П. Аверьянов // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 35-39.
6. Большова О.В. Патогенетичні аспекти й основні напрями лікування гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду / О.В. Большова // Здоров'я України (тематичний номер). – 2011. – С. 24-25.
7. Буряк В.Н. Структура вегетативних дисфункцій в пубертатному візас-те / В.Н. Буряк // Здоров'я ребенка. – 2007. – № 2. – С. 125-128.
8. Вербовой А.Ф. Гормонально-метаболические показатели и лептин у юншей с ожирением, манифестировавшим в пубертатный период / А.Ф. Вербовой, И.А. Фомина // Фарматека. – 2010. – № 16. – С. 68-70.
9. Герасимова Т.В. Ведення пацієнтів-підлітків з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією / Т.В. Герасимова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 9 – 10. – С. 5-9.
10. Герега В.О. Клінічні прояви гіпоталамічного синдрому в пацієнток пубертатного періоду / В.О. Герега // Український науково-медицинський журнал. – 2011. – № 1. – С. 501-502.
11. Глотка Л.І. Генетична характеристика гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у хлопців: автореф. дис. на здобуття ступеня канд. біол. наук: спец. 03.00.15. «Генетика» / Л.І. Глотка – Х., 2010. – 20 с.
12. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / Под ред. проф. Н.П. Шабалова. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 544 с.
13. Электрокардиографические особенности у подростков с избыточной массой тела и ожирением / А.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко, Н.Р. Бужинская [и др.] // Перинатология и педиатрия. – 2011. – № 1. – С. 137-140.
14. Зелінська Н.Б. Стан надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією в Україні у 2010 році / Н.Б. Зелінська, С.І. Осташко, Н.Г. Руденко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2011. – № 3 (35). – С. 19-25.
15. Каладзе Н.Н. Артериальная гипертензия при эндокринных заболеваниях у детей / Н.Н. Каладзе, А.В. Юрьева // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – № 2. – С. 131-135.
16. Квашнина Л.В. Оценка физического развития ребенка / Л.В. Квашнина // Мистецтво лікування. – 2006. – № 12. – С. 74-76.
17. Коновалова Н. В. Систоліческая и диастоліческая функции миокарда у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода / Н. В. Коновалова // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 43-46.
18. Кожухар О.В. Маркеры метаболического синдрома у дітей та підлітків (огляд літератури та власних досліджень) / О.В. Кожухар, М.В. Хайтович, Р.В. Терлецький // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 2. – С. 37-41.
19. Кресюн В.Й., Величко В.І. Епідеміологія, фактори ризику та діагностика надмірної маси тіла та ожиріння у дітей Одеського регіону: Метод. рекомендації. – Київ, 2012. – 24 с.
20. Леонтьева И.В. Метаболический синдром как педагогическая проблема / И.В. Леонтьева // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 3. – С. 41-45.
21. Леонтьева И.В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы / И.В. Леонтьева // Педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 146-150.
22. Малиновська Т.М. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду // Рациональна діагностика та лікування ендокринних захворювань у дітей та підлітків. – К., 2008. – С. 250-257.
23. Малиновська Т.М. Метаболічний синдром у дітей та підлітків: особливості клінічного перебігу, показників вуглеводного та ліпідного обміну / Т.М. Малиновська, О.В. Большова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 4. – С. 172-177.
24. Малиновська С.И. Педиатрический метаболический синдром: состояние высокого риска / С.И. Малиновська // Педиатрия. – 2010. – № 4. – С. 119-121.
25. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: диагностика, критерии рабочей классификации, особенности лечения / Л.В. Козлова, В.В. Бекезин, С.Б. Козлов [и др.] // Педиатрия. 2009. – № 6. – С. 142-151.
26. Метаболический синдром у детей и подростков: вопросы патогенеза и диагностики / И.Г. Морено, Е.В. Неудухин, Е.Н. Гурьева [и др.] // Педиатрия. – 2010. – № 4. – С. 116-119.
27. Метаболический синдром у детей и подростков / Л.А. Балыкова, О.М. Солдатов, Е.С. Самошкина [и др.] // Педиатрия. – 2010. – № 3. – С. 127-134.
28. Миняйлова Н.Н. Диагностические аспекты гипоталамического и метаболического синдромов у детей / Н.Н. Миняйлова, Л.М. Козакова // Педиатрия. – 2002. – № 4. – С. 98-101.
29. Миняйлова Н.Н. Клинико-метаболические аспекты диагностики ожирения и его различных форм у детей и подростков: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.01.08. «Педиатрия» / Н.Н. Миняйлова. – Томск, 2012. – 38 с.
30. Нефедова Ж.В. Особенности метаболического синдрома у детей и подростков с артериальной гипертензией на фоне гипоталамического синдрома / Ж.В. Нефедова, М.К. Соболева // Журн. клин. и эксперим. медицины. – 2004. – № 3. – С. 62-65.
31. О метаболическом синдроме у детей и подростков с ожирением / С.Е. Лебедькова, Т.Н. Игнатова, О.Ю. Трусова [и др.] // Педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 151-155.
32. Олексик О.Ф. Гіперпролактинемія і гіпоталамічний синдром / О.Ф. Олексик // Проблеми ендокринної патології. – 2004. – № 4. – С. 72-75.
33. Олексик О.Ф. Порівняльний аналіз концентрації деяких гормонів та показників ліпідного обміну в юнаків з гіпоталамічним синдромом та ожирінням / О.Ф. Олексик // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – № 2. – С. 73-80.
34. Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями (додатки «Вікові індекси маси тіла у дітей») Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.02.2009 р. № 55.
35. Протокол надання медичної допомоги дітям, хворим на ожиріння. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 254 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»» від 27.04.2006 р. – Київ, 2005.
36. Плехова Е.И. Роль гормона эпифиза мелатонина в патогенезе метаболических нарушений при гипоталамическом синдроме у мальчиков-подростков / Е.И. Плехова, О.О. Хижняк, С.И. Турчина // Проблемы эндокринной патологии. – 2003. – № 3. – С. 61-66.
37. Плехова О.І., Хижняк О.О., Багацька Н.В. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду у хлопців (клініка, діагностика, прогнозування перебігу, лікування): Метод. рекомендації. – Харків, 2005. – 24 с.
38. Полякова В.К. Нормативы индекса массы тела и обхвата талии: их роль в диагностике ожирения у детей и подростков / В.К. Полякова, А.П. Аверьянов, Н.Б. Болотова // Педиатрия. – 2009. – № 6. – С. 17-21.
39. Порушення вуглеводного обміну у дітей та підлітків з ожирінням / О.А. Будрейко, Л.Д. Нікітіна, С.О. Чумак // Перинатология и педиатрия. – 2011. – № 3. – С. 118-119.
40. Ресненко А.Б. Гипоталамическое ожирение: миф или реальная проблема / А.Б. Ресненко // Вопр. диагностики в педиатрии. – 2010. – № 5. – С. 47-50.
41. Роль наследственных и средовых факторов в формировании гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков / Хижняк О.О., Плехова Е.И., Сулима Т.Н. [и др.] // Эндокринология. – 2003. – № 2. – С. 221-227.
42. Сенаторова А.С. Антропометрические предикторы ремоделирования миокарда у подростков с избыточной массой тела и ожирением / А.С. Сенаторова, Т.В. Чайченко, А.Д. Бойченко // Здоров'я ребенка. – 2011. – № 8. – С. 25-29.
43. Сергієнко О.О. Юнацький гіпоталамічний синдром пубертатного періоду: патогенез, діагностика, лікування, профілактика: методичні рекомендації / М-во охорони здоров'я України, [авт. О.О. Сергієнко, О.Ф. Олексик, В.О. Сергієнко]. – К., 2006. – 22 с.
44. Сергієнко О.О. Основи захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи. – Львів: Атлас, 2010. – 116 с.
45. Сутуріна Л.В. Гипоталамический синдром: основные звенья патогенеза, диагностика, патогенетическая терапия и прогноз : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.01.08. «Педиатрия» / Л.В. Сутуріна. – Иркутск, 2002. – 38 с.
46. Уварова Е.В. Гипоталамическая дисфункция: этиопатогенез и клиника (обзор литературы) / Е.В. Уварова, Е.П. Хащенко // Репродуктив. здоровье детей и подростков. – 2010. – № 1. – С. 65-76.
47. Хижняк О.О. Роль наследственных и средовых факторов в формировании гипоталамического синдрома пубертатного периода у мальчиков / О.О. Хижняк, Е.И. Плехова, Т.Н. Сулима // Эндокринология. – 2003. – Т.8, № 2. – С. 221-227.
48. Хижняк О.О. Особенности липидного обмена у мальчиков-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода / О.О. Хижняк, Т.Н. Сулима // Эндокринология. – 2003. – Т.8, № 1. – С. 73-78.
49. Хижняк О.О. Клініко-патогенетична характеристика сімей хлопців із гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду / О.О. Хижняк, Н.В. Багацька // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2005. – № 3 (8). – С. 25-38.
50. Хижняк О.О. Клініко-патогенетичні особливості перебігу гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у підлітків чоловічої статі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.14. «Ендокринологія» / АМН України. Ін-т пробл. ендокр. Патології ім. В. Я. Данилевського. – Х., 2005. – 38 с.
51. American Association of Clinical Endocrinologists 2002. Finding and recommendations from the AACE conference on insulin resistance syndrome [Електронний ресурс]. – 2010. – <http://www.aace.cjm/pub/>.
52. Boney C.M. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity / C. M. Boney, A. Verma, R. Tuccer // Gestational Diabetes Mellitus. – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 290-296.
53. Calcaterra V. Prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents with varying degrees of obesity / V. Calcaterra, C. Klersy, T. Muratori // Clin. Endocrinol. – 2008. – Vol. 68, № 6. – P. 868-872.
54. Cali A.M. Obesity in children and adolescents / A.M. Cali // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 4. – P. 31-36.
55. Sun S.S. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life / S.S. Sun, G.D. Grave, R.M. Siervogel // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119, № 2. – P. 237-246.
56. Wang X. Metabolic syndrome in obese children born large for gestational age / X. Wang, L. Liang, F.U. Junfen // Indian. J. Pediatr. – 2007. – Vol. 74, № 6. – P. 561-565.

Інформація Міністерства охорони здоров'я України щодо внесення змін до інструкцій для медичного застосування лікарських засобів, що містять екстракт листя плюща, чебрець, корені алтеї

Міністерство охорони здоров'я України опублікувало інформацію стосовно внесення змін до інструкцій для медичного застосування лікарських засобів, що містять екстракт листя плюща, чебрець, корені алтеї. Заявникам/власникам реєстраційних посвідчень безпеки в інструкціях для медичного застосування таких препаратів. Міністерство охорони здоров'я України (далі – МОЗ України) з метою уніфікації та доповнення інформації щодо безпеки лікарських засобів, вказаних у відповідних переліках (Додатки 1 до вказаних нижче Листів МОЗ від 02.03.2015 р.), з урахуванням протокового рішення Науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ від 29 січня 2015 року № 1 «Щодо безпеки застосування у дітей лікарських засобів, що містять екстракт листя плюща (Лист МОЗ від 02.03.2015 р. № 18.01-05/1558/6237), чебрець (Лист МОЗ від 02.03.2015 р. № 18.01-05/1557/6236), корені алтеї (Лист МОЗ від 02.03.2015 р. № 18.01-05/1556/6235) та необхідності доповнення інформації з безпеки в інструкціях для медичного застосування» повідомляє про необхідність внесення змін до інструкцій для медичного застосування (Додатки 3 до відповідних листів) лікарських засобів, що містять вказані компоненти, і, відповідно, про необхідність подання заяви та матеріалів до Центру адміністративних послуг МОЗ України «Єдине вікно» протягом 60 днів від моменту оприлюднення повідомлення на офіційних сайтах МОЗ України та Державного експертного центру МОЗ. У разі невнесення відповідних змін та доповнень до інструкцій для медичного застосування МОЗ України може прийняти рішення про тимчасову заборону застосування вищезазначених лікарських засобів шляхом припинення дії реєстраційних посвідчень.

Зміни, які необхідно внести до інструкцій для медичного застосування відповідних лікарських засобів

Зміни до інструкції для медичного застосування лікарських засобів, діючою речовиною яких є екстракт листя плюща та які містять етанол (Додаток 3 до листа Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2015 р. № 18.01-05/1558/6237)

1. Розділ **«Протипоказання»** викласти з урахуванням інформації такого змісту:

«Підвищена чутливість до компонентів препарату або інших рослин родини Аралієвих; дитячий вік до 2 років через ризик погіршення дихальних симптомів».

2. Розділ **«Особливості застосування»** викласти з урахуванням інформації такого змісту:

«Застосування у дітей 2-4 років потребує рекомендації лікаря. Якщо турбує задишка, підвищення температури тіла, гнійне мокротиння, необхідно проконсультуватися з лікарем. Не рекомендується без консультації лікаря одночасне застосування з протикашльовими препаратами, наприклад кодеїном або декстрометорфаном. З обережністю застосовувати пацієнтам з гастритом або виразкою шлунка».

3. Якщо лікарський засіб містить етанол, розділ **«Передозування»** викласти з урахуванням інформації такого змісту:

«Передозування може спровокувати нудоту, блювання, діарею та збудження».

4. Якщо лікарський засіб містить етанол, розділ **«Побічні реакції»** викласти з урахуванням інформації такого змісту:

«Можливі алергічні реакції (переважно висипання та ін.), купероз, диспное, а також шлунково-кишкові розлади (включаючи нудоту, блювання, діарею)».

5. Якщо лікарський засіб містить етанол, розділ **«Діти»** викласти з урахуванням інформації такого змісту:

«Протипоказаний дітям до 2 років через ризик погіршення дихальних симптомів».

6. Якщо лікарський засіб містить етанол, розділ **«Застосування у період вагітності або годування грудьми»** викласти з урахуванням інформації такого змісту:

«Через відсутність достатніх даних не рекомендується застосовувати препарат у ці періоди».

Зміни до інструкції для медичного застосування лікарських засобів, діючою речовиною яких є чебрець (Додаток 3 до листа Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2015 р. № 18.01-05/1557/6236)

1. Розділ **«Протипоказання»** викласти з урахуванням інформації такого змісту:

«Підвищена чутливість до компонентів препарату або інших рослин родини Губоцвітних (Lamiaceae), а також чутливість до селери та пилку берези (можлива перехресна реакція); дитячий вік – відповідно до форми випуску:

- збори та виготовлені на їх основі настої і сиропи, пастилки, таблетки – з 4 років;
- спиртові екстракти, настойки, краплі – з 4 до 12 років з урахуванням вмісту та концентрації спирту при застосуванні в педіатрії лікарських засобів рослинного походження».

2. Розділ **«Особливості застосування»** викласти з урахуванням інформації такого змісту:

«Якщо під час лікування препаратом погіршується симптоматика та/або з'являються задишка, підвищення температури тіла, гнійне мокротиння, необхідно проконсультуватися з лікарем. Якщо протягом одного тижня симптоматика зберігається, необхідно проконсультуватися з лікарем».

3. Розділ **«Застосування у період вагітності або годування грудьми»** викласти з урахуванням інформації такого змісту:

«Через відсутність достатніх даних не рекомендується застосовувати препарат у ці періоди».

4. Розділ **«Побічні реакції»** викласти з урахуванням інформації такого змісту:

«Можливі шлунково-кишкові розлади (включаючи нудоту, блювання, діарею)».

Зміни до інструкції для медичного застосування лікарських засобів, діючою речовиною яких є екстракт кореня алтеї у лікарській формі сироп (Додаток 3 до листа Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2015 р. № 18.01-5/1556/6235)

1. Розділи **«Діти»** і **«Спосіб застосування та дози»** викласти з урахуванням інформації такого змісту:

«Препарат застосовують дітям віком від 2 років».

Клінічне застосування цетиризину в лікуванні алергічного риніту

Алергічний риніт (АР) є поширеним хронічним розладом назального дихання з такими характерними симптомами, як ринорея, закладеність носа і свербіж. Часто наявні також очні симптоми — свербіж/почервоніння і/або сльозотеча у 60-70% хворих. Симптоми АР, хоч і не є небезпекою для життя, зазвичай є дошкульними, що негативно позначається на роботі і якості життя хворих, а також можуть призводити до фізичних, розумових і емоційних ускладнень у дітей та підлітків. Поширеність АР невинно зростає протягом кількох останніх десятиліть і значно варіює в різних регіонах і країнах, особливо серед країн, що розвиваються. Наприклад, проведене в Китаї поперечне (cross-sectional) телефонне опитування популяційного рівня (38 203 осіб у 11 великих містах) показало, що поширеність АР, за власною оцінкою опитуваних, коливається від 8,7% у Пекіні (Північний Китай) до 24,1% в Урумчі (північний захід Китаю), а в Шанхаї (схід), у Гуанчжоу (центральна частина) і в Ухані (південь) має проміжні значення — 13,6, 14,1 і 19,3% відповідно.

Крім того, доведено, що збільшення статків, яке супроводжується поліпшенням у сфері освіти та зростанням рівня життя, особливо в деяких африканських країнах, Китаї, Гонконгу, Тайвані й декількох країнах Близького Сходу, збіглося зі значним збільшенням поширеності АР в цих країнах. Все більше експертів схиляються до того, що прояви алергії стають все стійкішими й складнішими, ймовірно, внаслідок постійного впливу побутових алергенів і зростання впливу багатьох перехреснореагуючих традиційних та нетрадиційних сенсibiliзуючих агентів, зумовленого змінами внутрішньожитлового середовища / способу життя / статків.

Нині у дорослих та дітей із АР і кон'юнктивітом рекомендовано застосовувати терапію пероральними **H₁-антигістамінними препаратами другого покоління** (АГПДП) та інтраназальними стероїдами. АГПДП є препаратами першого ряду для пацієнтів із захворюванням легкої та середньої тяжкості. Окрім того, в оновленому на основі даних доказової медицини керівництві ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma — алергічний риніт та його вплив на астму) зазначено, що з усіх препаратів, які використовуються для лікування «персистуючого» АР (ПАР), рівень доказовості найбільш переконливий для пероральних АГПДП. Це підтверджує пріоритетність їх вибору для лікування пацієнтів із АР.

Історія розвитку H₁-антигістамінних препаратів (АГП) після відкриття гістаміну, а також їхня роль у

лікуванні алергії і анафілаксії добре задокументовані. Хоча АГП першого покоління були розроблені і широко використовувалися в клінічній практиці з середини 1940-х до кінця 1970-х років, відносно низька ефективність та побічні ефекти, особливо седативні й антихолінергічні, обмежили їх застосування і згодом привели до розробки більш ефективних і безпечних АГПДП. Доведено, що АГП першого покоління можуть призводити до збудження в центральній нервовій системі, занепокоєння, безсоння або судомних нападів у деяких пацієнтів. Тож нині рекомендовано, щоб АГП першого покоління не були доступними як безрецептурні препарати для самолікування при алергічних або інших захворюваннях і не використовувалися для лікування АР. Крім того, клінічний досвід застосування астемізолу й терфенадину, одних із перших АГПДП, розроблених для забезпечення селективного інгібування H₁-рецепторів без пригнічення центральної нервової системи, показав, що дія цих речовин пов'язана з потенційним ризиком кардіотоксичності, і тому їх було вилучено з деяких ринків. На відміну від них, цетиризин, який також був одним із перших АГПДП, доступних для пацієнтів, продовжує широко використовуватися у всьому світі для лікування АР та кропив'янки.

Є безліч даних щодо фармакологічно активного карбоксильованого метаболіту гідроксизину — **цетиризину**. Результатом пошуку від 26 лютого 2013 р. за ключовим словом «цетиризин» в інформаційно-пошуковій системі медичної літератури PubMed стало близько 1200 публікацій, більше ніж 400 з яких базуються на даних клінічних випробувань, а ще більше ніж 200 — на результатах порівняльних досліджень. Метою огляду, підготованого фахівцями трьох китайських університетів, було підсумувати величезну кількість даних, зібраних протягом 25 років клінічного застосування цетиризину і порівняти з доступними даними щодо інших АГПДП.

Фармакологічні властивості цетиризину

Цетиризину гідрохлорид (хімічна назва: (+/-)-(2-[4-([4-хлорфеніл] фенілметіл)-1-піперазиніл]етокси)оцтової кислоти дигідрохлорид) — рацемічна суміш, що містить рівні кількості двох енантіомерів, R-левоцетиризину і S-декстроцетиризину, які не піддаються взаємоперетворенню і, отже, зберігають стабільність конфігурації в організмі. Показано, що цетиризин має вельми сприятливі фармакологічні властивості. Зо-

крема, він є цвіттер-іоном, активно зв'язується здебільшого з сироватковим альбуміном, має незначний уявний об'єм розподілу, а також незначною мірою накопичується в мозку, має низьку афінність до м'язової тканини, включаючи міокард (і, таким чином, низьку кардіотоксичність), та незначну седативну дію або ж її відсутність. Цетиризину притаманний найнижчий уявний об'єм розподілу серед більшості АГПДП, який забезпечує взаємодію з цільовими рецепторами в ефективних концентраціях із терапевтичною метою; при цьому препарат оминає органи, де він є неефективним або токсичним (рис. 1).

Також було показано, що цетиризин інтенсивно й швидко поглинається в кишечнику, що зумовлює високу біодоступність і швидкий початок дії препарату. Цетиризин, на відміну від багатьох інших АГПДП, не зазнає значущого метаболізму в печінці, а виводиться переважно в незміненому вигляді з сечею, однаковою мірою як у здорових добровольців, так і у осіб із хронічними захворюваннями печінки. Відсутність метаболізму в печінці свідчить про низький потенціал для лікарських взаємодій. Це дає змогу уникнути будь-яких надмірних фармакологічних або токсикологічних ефектів препаратів, що підлягають метаболізму фермента-



Рисунок 1. Зв'язок між потенційним місцем дії і об'ємом розподілу часто вживаних H_1 -антагоністів

(адаптовано за J.P. Tillement, 2000. Значення розподілу взято з S. Gillman et al., 2009, та N.N. Chu et al., 2009)

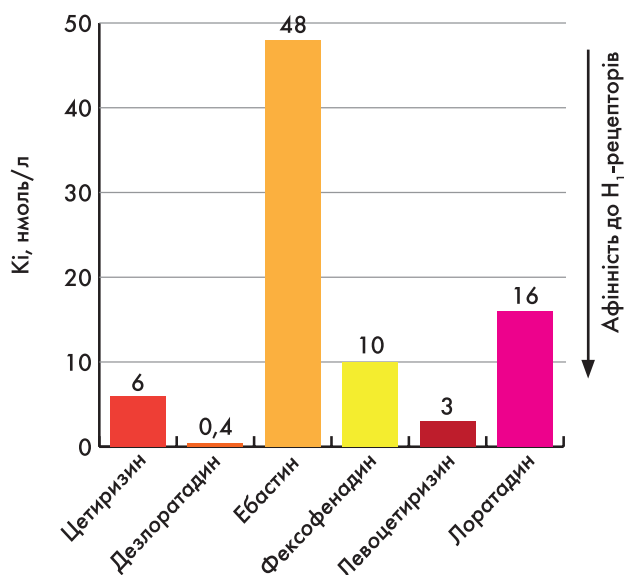
ми системи цитохрому P450 і трансмембранному транспорту. Час напіввиведення цетиризину — близько 10,5 год у здорових добровольців — дає змогу використовувати його для лікування симптомів АР у разовій добовій дозі. Окрім того, дослідження, у яких вивчали зв'язування з H_1 -рецептором, показали, що в порівнянні з багатьма іншими широко вживаними АГПДП цетиризин має вищу й переважаючу афінність і селективність до цих рецепторів (табл. 1, рис. 2). Це зумовлює потужніший і швидший початок дії та її більшу тривалість. Дослідження протизапальних/протиалергічних ефектів цетиризину показали також, що він може чинити протизапальну дію незалежно від впливу на H_1 -рецептори.

Дослідження фармакологічної дії цетиризину у хворих на АР

Фармакологічні ефекти цетиризину у пацієнтів із АР вивчали в кількох дослідженнях. У ранній роботі W.T. Watson et al. (1989) за допомогою рандомізованого подвійного сліпого дослідження в паралельних групах оцінили фармакокінетичні й фармакодинамічні властивості цетиризину у дітей із сезон-

ним АР (САР). Препарат приймали щодня в дозі 5 або 10 мг протягом 5 тижнів. Автори показали, що незалежно від дози цетиризин швидко всмоктувався і сприяв достовірно ефективному пригніченню гістамін-індукованої шкірної реакції з яскраво вираженими проявами пухирів та запалення (за типом кропив'янки й ангіоневротичного набряку) протягом 1-24 год після прийому першої дози; ефект зберігався протягом всього періоду дослідження. Окрім того, протягом усього дослідження були пригнічені прояви АР, причому пацієнти не скаржилися на седативний ефект, сухість у роті чи будь-яку іншу побічну реакцію на цетиризин при застосуванні в обох вказаних дозах.

У кількох дослідженнях оцінювали протизапальні властивості цетиризину у дітей і дорослих із САР або цілорічним АР (ЦАР). У одному з них G. Ciprandi et al. (1997) показали, що у дітей, які одержували цетиризин 4 тижні у дозі 5 мг на день, в порівнянні з групою плацебо достовірно зменшилися клінічні прояви АР протягом сезону пилкування ($p < 0,01$). Окрім того, в порівнянні з групою плацебо зменшилася інфільтрація запальних клітин ($p < 0,03$), експресія молекул міжклітинної



Кі – константа інгібування
(чим менша кількість препарату необхідна для інгібування
H₁-рецептору, тим вища його спорідненість).

Рисунок 2. Спорідненість (афінність) зв'язування антагоністів гістаміну з людськими H₁-рецепторами (адаптовано за M. Gillard et al., 2003)

адгезії І (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) на епітеліальних клітинах ($p < 0,05$); вміст розчинних ICAM-1 ($p < 0,05$) і еозинофільних катіонних білків ($p < 0,05$) у носових змивах. Було також виявлено вірогідну кореляцію між поліпшенням симптомів, клітинною інфільтрацією та експресією ICAM-1, причому зв'язок між поліпшенням симптомів і експресією ICAM-1 був особливо вираженим.

Дослідження ефекту терапії цетиризином у дозі 5 мг на день протягом 2 тижнів на запалення слизової оболонки носа у дітей, які страждають на ЦАР, показали, що цетиризин значно ефективніше, ніж плацебо, знижує вміст інтерлейкіну 4 ($p < 0,01$), інтерлейкіну 8 ($p = 0,01$), кількість нейтрофілів і еозинофілів ($p < 0,01$), зменшує експресію ICAM-1 на епітеліальних клітинах ($p < 0,02$). Доведено також, що безперервне лікування цетиризином дає змогу досягти достовірно ефективнішого, ніж лікування за необхідності, протизапального і клінічного контролю в пацієнтів із АР.

Нещодавнє дослідження з оцінки впливу 2-річного курсу специфічної підшкірної імунотерапії і безперервного лікування пероральним цетиризином у дозі 10 мг на день на назальне запалення у хворих із тяжким хронічним АР, викликаним кліщами домашнього пилю, показало, що обидві схеми лікування сприяють значному зниженню еозинофільної інфільтрації і експресії ICAM-1 на епітеліальних клітинах від початкового рівня протягом усього курсу лікування. Але цетиризин ефективніше зменшував запалення, а імунотерапія виявилася більш ефективною в боротьбі з епітеліальними розладами.

Інше дослідження показало, що лікування цетиризином протягом одного тижня приводило до зниження вмісту антиген-індукованої субстанції Р, але не рівня гістаміну у хворих із ЦАР. Це дає змогу припустити, що цетиризин може зменшувати назальне нейрогенне запалення через модуляцію вивільнення субстанції Р при АР.

Порівняльні дослідження фармакологічних ефектів цетиризину та інших АГПДП

Фармакологічні ефекти більшості АГПДП і цетиризину всебічно досліджено в декількох порівняльних подвійних сліпих перехресних дослідженнях з участю як здорових добровольців, так і хворих на АР, із використанням як одно-, так і кількаретового дозування на день. Особливий акцент у дослідженнях робився на інгібуванні викликаного гістаміном шкірної реакції з проявами пухирів та запалення.

В одному з ранніх досліджень було оцінено ефект 2-тижневого лікування цетиризином (у дозі 10 мг), ебастином (у дозі 10 мг), епінастином (у дозі 20 мг), фексофенадином (у дозі 60 мг), лоратадином (у дозі 10 мг), терфенадином (у дозі 60 мг) або плацебо на викликану гістаміном шкірну реакцію з проявами пухирів та запалення у здорових чоловіків-добровольців (протягом 24 год після її виникнення). Хоча епінастин починав діяти найшвидше (папули й запалення зникали через 30 хв), загалом пригнічення реакції (як пухирів, так і гіперемії) в групі цетиризину було достовірно значнішим, ніж у групах інших препаратів (рис. 3). За показником площі під кривою (0-24 год) препарати утворили ряд: цетиризин > епінастин > терфенадин > ебастин > фексофенадин > лоратадин > плацебо.

Таблиця 1. Селективність H₁-рецепторів до основних АГПДП (чим більше співвідношення, тим вища селективність; дані M. Gillard et al., 2003)

Антигістамінний препарат	Співвідношення селективності зв'язування з гістаміновими (H ₁ -) і мускариновими (M ₁ -M ₅ -) рецепторами				
	H ₁ /M ₁	H ₁ /M ₂	H ₁ /M ₃	H ₁ /M ₄	H ₁ /M ₅
Цетиризин	> 25 000	~ 100 000	~ 50 000	~ 20 000	> 75 000
Дезлоратадин	~ 50	> 50	~ 100	~ 50	~ 125
Фексофенадин	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000	> 10 000
Левоцетиризин	> 25 000	> 75 000	~ 50 000	> 25 000	~ 100 000
Лоратадин	~ 100	> 350	~ 100	~ 100	> 500

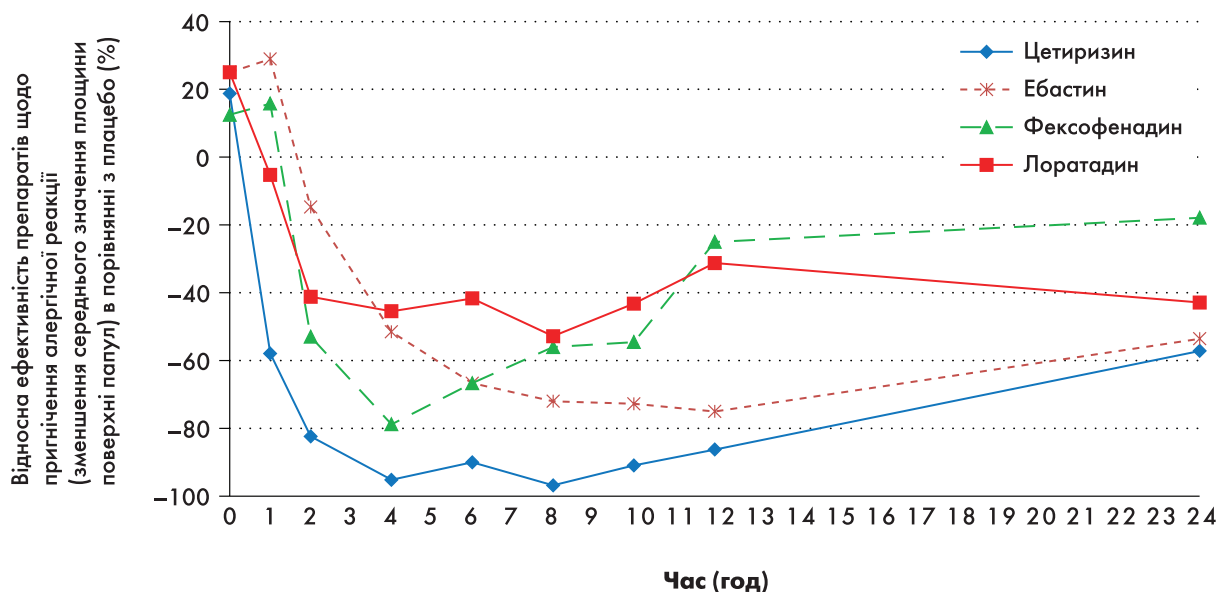


Рисунок 3. Пригнічення утворення шкірних папул (як відповіді на внутрішньошкірну ін'єкцію гістаміну) у здорових добровольців, які перед тим отримували терапію різними пероральними антигістамінними препаратами (адаптовано за J.A. Grant et al., 1999)

Перевагу цетиризину в дозі 10 мг (при одно- або кількаразовому прийомі) над акривастином, асте-мізоломом, хлорфенаміном (хлорфеніраміном), ебастин, епінастином, фексофенадином, лора-тадином, мізоластином, оксатомідом і терфенади-ном в пригніченні гістамін-індукованої шкірної реакції з проявами пухирів та запалення у осіб з/без atopії було підтверджено в декількох дослідженнях. Окрім того, пізніші дослідження пригнічення гіста-мін-індукованої шкірної реакції нещодавно розро-бленими препаратами цього класу показали, що ефективність цетиризину в дозі 10 мг є вищою або дорівнює ефективності бепостатину, біластину, дез-лоратадину, левоцетиризину й олопатадину.

Клінічні дослідження ефективності цетиризину при АР

Ефективність цетиризину в порівнянні з плацебо та/або іншими H_1 -антигістамінними препаратами у дорослих і дітей із САР і ЦАР/ПАР вивчено в низці контрольованих належним чином досліджень. Більшість із них були подвійними сліпими рандомі-зованими плацебо-контрольованими, проведені-ми у великих паралельних групах пацієнтів із одно-го або декількох центрів. Основоположним крите-рієм включення для всіх досліджень була наявність у пацієнтів із САР або ЦАР/ПАР задокументованих історій алергії до сезонних (пилки трав/дерев) або цілорічних (кліщі домашнього пилу, таргани, лупа тварин або цвіль) алергенів, підтверджених пози-тивними результатами шкірних та/або радіоалерго-сорбентних тестів на конкретні сенсibilізуючі алергени. Додатковим критерієм була наявність принаймні мінімального загального балу тяжкості симптомів (вираженого як сукупність окремих кон-кретних симптомів), який оцінюється суб'єктивно

за допомогою визначення тяжкості симптомів з боку носа й очей за шкалою з підвищення тяжкості від 0 (симптоми відсутні) до 10 балів (тяжкі / дуже тяжкі симптоми).

Хоча більшість досліджень у хворих на САР, як правило, проводилася протягом певних сезонів пилкування, у рамках деяких досліджень вивчали вплив терапії із застосуванням спеціально обладна-них камер, що дало змогу дослідити контрольовані симптоми, викликані алергенами пилку, за відсут-ності впливу таких супутніх природних факторів, як різний вміст пилку в повітрі, наявність у повітрі кількох пилових / непилових алергенів, забруд-нювачі повітря, різні географічні / кліматичні умови.

Дослідження ефективності цетиризину у пацієнтів із САР і ЦАР/ПАР у порівнянні з плацебо

У низці досліджень, присвячених порівнянню ефективності цетиризину і плацебо у дорослих па-цієнтів із САР або ЦАР/ПАР, переважно оцінювали ефективність лікування цетиризином у дозі 10 мг один раз на день. Основним критерієм ефективнос-ті було зменшення загальної бальної оцінки симп-томів до кінця лікування. Ці дослідження показали, що терапія цетиризином сприяє достовірному зни-женню тяжкості загальних та індивідуальних симп-томів у порівнянні з плацебо.

У масштабному багатоцентровому дослідженні з участю 415 пацієнтів із симптомами САР, у яких за-гальну тяжкість симптомів (чхання, ринорея, свер-біж в очах, носі й піднебінні, сльозотеча й почерво-ніння очей) було попередньо оцінено як ≥ 6 , дослід-жували ефективність цетиризину залежно від дози (5, 10 або 20 мг один раз на день) протягом 1 тижня,

в кінці літа і на початку осені. Було показано, що цетиризин у всіх дозах значно ефективніше, ніж плацебо, знижував загальний бал оцінки симптомів протягом 7-денного курсу лікування (до 5,6 у дозі 5 мг, до 5,4 у дозі 10 мг і до 4,6 у дозі 20 мг проти 7,7 у групі плацебо; $p < 0,05$ для всіх груп у порівнянні з плацебо). Тяжкість симптомів при дозі цетиризину 20 мг знизилася значно більше у порівнянні з дозою 5 мг ($p < 0,05$). Загальна оцінка стану пацієнтів у кінці періоду лікування показала також, що кількість ефективно пролікованих пацієнтів була значно більшою (в порівнянні з плацебо) при застосуванні цетиризину у всіх дозах (72,7% пацієнтів при дозі 5 мг, 79,3% — при дозі 10 мг і 76,5% — при дозі 20 мг цетиризину проти 52,9% у групі плацебо; $p < 0,05$ для всіх доз у порівнянні з плацебо).

У двох дослідженнях, присвячених вивченню впливу цетиризину в дозі 10 мг на пов'язану зі здоров'ям якість життя хворих на САР, використовували опитувальник про якість життя пацієнтів із ринокон'юнктивітом (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ). J.J. Murray et al. (2002) досліджували когорту з 862 пацієнтів із симптомами алергії під час осіннього сезону і продемонстрували, що внаслідок 2-тижневої терапії цетиризином у дозі 10 мг значно поліпшилися як середній загальний бал за RQLQ, так і бали за окремими доменами опитувальника в порівнянні з групою плацебо (загальний бал зменшився на 1,3 у пацієнтів, що приймали цетиризин в дозі 10 мг, а в групі плацебо — на 0,9; $p < 0,001$). Крім того, поліпшення бальних оцінок загальної активності, сну, вирішення практичних задач і проблем з очима було клінічно значущим (при застосуванні зниження на $\geq 0,5$ пункту від вихідного рівня як критерію мінімально значущої відмінності), а поліпшення, в порівнянні з вихідним, загального балу за RQLQ і комплексного показника TSSC (total symptom severity complex), що відображає загальну тяжкість 6 окремих ринокон'юнктивальних симптомів (чхання, ринореї, свербіж в носі, свербіж в очах, сльозотечі та постназального затікання) наприкінці лікування достовірно корелювали ($r = 0,73$; $p < 0,001$ для загального балу RQLQ і показника TSSC).

Оцінка впливу лікування на показники порушення працездатності / продуктивності навчання та повсякденної активності (work/school productivity and activity impairment, WPAI) із використанням спеціального опитувальника WPAI для пацієнтів із алергією (WPAI-AS) показала, що лікування цетиризином у дозі 10 мг в порівнянні з плацебо сприяло достовірному поліпшенню бальних показників за всіма доменами (окрім присвячених пропущеним робочим і аудиторним годинам). Особливо це стосувалося доменів загального погіршення працездатності та успішності, показники за якими поліпшилися (знизилися) в порівнянні з вихідними значеннями на 13,5 і 19,4% відповідно у пацієнтів, що отримували цетиризин в дозі 10 мг, і на 5,9 і 4,9% відповідно в осіб, які отримували плацебо ($p < 0,001$ для обох доменів).

У проведеному пізніше дослідженні з участю 400 пацієнтів із симптомами САР M.J. Noonan et al. (2003) підтвердили ці висновки, продемонструвавши, що лікування цетиризином у дозі 10 мг протягом 2 тижнів сприяло достовірно ефективнішому поліпшенню середніх значень загальних балів за TSSC (-3,85) і RQLQ (-1,42), ніж у групі плацебо (-2,56, $p < 0,01$ і -0,88, $p < 0,001$ відповідно). Бальні оцінки за всіма доменами RQLQ також поліпшилися достовірно більшою мірою в групі цетиризину (10 мг), а ступені вірогідних кореляцій між полегшенням симптомів і поліпшенням загального балу за RQLQ в групі цетиризину в кінці лікування були від помірного до сильного ($r = 0,49$ -0,68; $p < 0,01$).

У дослідженнях з участю підлітків/дітей із САР основним показником ефективності лікування цетиризином у дозі 5-10 мг один раз на день протягом 2-4 тижнів була зміна тяжкості симптомів у порівнянні з вихідним рівнем. Як і дослідження з участю дорослих пацієнтів, вони показали, що лікування цетиризином у порівнянні з плацебо веде до вірогідно значнішого зниження ступенів тяжкості симптомів загалом та кожного з них окремо, за оцінками пацієнтів або осіб, що ними опікуються. Так само було показано, що лікування цетиризином у порівнянні з плацебо сприяє достовірно значнішому загальному поліпшенню або змінам симптомів, за оцінками лікарів. У одному з досліджень, за оцінкою лікаря, полегшення симптомів свербіж в ротовій/носовій порожнині або в очах було достовірно значнішим при терапії цетиризином в дозі 10 мг, ніж при застосуванні дози 5 мг або в групі плацебо.

Вплив лікування цетиризином на пов'язану зі здоров'ям якість життя дітей було оцінено у відкритому непорівняльному дослідженні з участю 572 дітей за допомогою педіатричного опитувальника RQLQ (PRQLQ). Результати показали, що лікування цетиризином у дозі 10 мг один раз на день протягом 4 тижнів сприяло достовірному поступовому поліпшенню загального балу за PRQLQ і балів за всіма 5 доменами, а також балів за TSSC (для чхання, ринореї, свербіж в носі, свербіж в очах, сльозотечі і постназального затікання). Крім того, було виявлено сильну й достовірну кореляцію між поліпшенням загального балу за PRQLQ і балів за TSSC після двох ($r = 0,39$; $p < 0,001$) і чотирьох тижнів лікування ($r = 0,48$; $p < 0,001$).

Хоча було проведено відносно менше досліджень, присвячених прямому порівнянню ефектів цетиризину і плацебо у пацієнтів, які страждають на ЦАР/ПАР, у них, як правило, досліджували вплив лікування на тяжкість симптомів та якість життя. В одному з досліджень із участю дорослих пацієнтів вивчали вплив цетиризину в дозах 10 і 20 мг один раз на день протягом 4 тижнів, і було показано, що, за оцінкою лікаря, тяжкість симптомів достовірно зменшилася майже вдвічі в обох групах лікування (на 43 і 42% відповідно) в порівнянні з групою плацебо (зниження на 23%; $p < 0,001$ проти груп активного лікування).

Оцінка кількості пацієнтів, у яких тяжкість симптомів зменшилася більше ніж на 50%, показала, що цього рівня поліпшення досягла достовірно більша кількість пацієнтів, які отримували цетиризин в дозі 10 мг (62%), ніж пацієнтів групи плацебо (34% хворих). Хоча серед пацієнтів, які отримували цетиризин в дозі 20 мг, у 49% тяжкість симптомів теж зменшилася більше ніж на 50%, різниця з групою плацебо не була достовірною.

Дозозалежний ефект цетиризину вивчали в масштабному дослідженні з участю 328 дітей віком 6-12 років. Препарат приймали в дозі 2,5, 5,0 або 10,0 мг один раз на день протягом 2 тижнів. Хоча оцінка частки днів без будь-яких симптомів або тільки з легкими проявами симптомів показала, що в цьому відношенні цетиризин був достовірно ефективнішим, ніж плацебо, лише в дозі 10 мг (14,4% для групи цетиризину в дозі 10 мг проти 7,1% для групи плацебо; $p = 0,008$), оцінка частки днів без тяжких проявів симптомів показала достовірно вищу, ніж у плацебо, ефективність цетиризину у всіх дозах (80,7, 79,3 і 84,5% для цетиризину у дозах 2,5, 5,0 і 10,0 мг відповідно в порівнянні з 70,0% для групи плацебо; достовірно для всіх порівнянь).

В іншому дослідженні також було показано, що у дорослих пацієнтів із ЦАР лікування цетиризином у дозі 10 мг один раз на день протягом 6 тижнів у порівнянні з прийомом плацебо достовірно збільшило кількість днів без будь-яких або тільки з легкими проявами симптомів (42% у групі цетиризину проти 2,6% у групі плацебо; $p = 0,0001$) і сприяло достовірно більш значному поліпшенню якості життя, починаючи з 1-го тижня лікування й надалі. Масштаби поліпшення, виражені в частці днів без проявів симптомів або тільки з легкими проявами симптомів, свідчить про те, що цетиризин може бути навіть більш ефективним протягом більш тривалих періодів лікування.

Порівняльні дослідження ефективності цетиризину й інших АГПДП у пацієнтів із САР і ЦАР/ПАР

У кількох дослідженнях порівнювали ефективність цетиризину й інших зазвичай вживаних і нових АГПДП у терапевтичних дозах при лікуванні підлітків/дорослих пацієнтів із САР, а також підлітків/дорослих та педіатричних пацієнтів із ЦАР/ПАР. У більшості з цих досліджень порівнювали безпосередньо ефекти різних антигістамінних препаратів і цетиризину та/або плацебо на зниження показників тяжкості симптомів, використовуючи різні комбінації оцінок окремих симптомів як основну міру ефективності.

Дослідження з участю пацієнтів із САР

Низку ранніх досліджень було присвячено порівнянню ефективності астемізолу, терфенадину або ебастину з ефективністю цетиризину при амбулаторному лікуванні підлітків/дорослих із симптомами САР під час сезону пилкування. Зіставлення ефективності 2-тижневого лікування з одноразо-

вим на день прийомом астемізолу (10 мг) або цетиризину (5/10 мг) продемонструвало, що, хоча в пацієнтів усіх груп достовірно зменшилася загальна тяжкість симптомів у порівнянні з вихідною, достовірної відмінності за ефективністю між різними схемами лікування не було. Незважаючи на відсутність різниці за тяжкістю симптомів у кінці лікування, задоволення його результатом висловили значно більше пацієнтів групи цетиризину (65%), ніж групи астемізолу (51%, $p < 0,05$).

Дослідження, присвячене порівнянню ефективності терфенадину (у дозі 60 мг два рази на день) або ебастину (в дозі 10 мг один раз на день) з ефективністю цетиризину (в дозі 10 мг один раз на день) при курсі лікування 2 тижні, показало, що цетиризин настільки ж ефективно, як терфенадин і ебастин, поліпшував симптоми риніту за оцінками як пацієнтів, так і дослідників. В одному рандомізованому подвійному сліпому з подвійним маскуванням дослідженні порівняли ефект лікування лоратадином (10 мг один раз на день), цетиризином (10 мг один раз на день) або плацебо у 279 хворих на САР підлітків і дорослих протягом 2 днів поспіль на тлі природного впливу пилку в парку під час сезону пилкування.

Насамперед автори оцінювали вплив лікування на зміни в порівнянні з вихідним рівнем бальних оцінок *комплексу основних симптомів* (major symptom complex, MSC – сукупності окремих показників для основних симптомів ринореї, закладеності, свербіж в носі, сякання, чхання і сльозотечі) і *загального симптомокомплексу* (total symptom complex, TSC – поєднання MSC і балів за симптомами свербіж в очах або вухах, свербіж в горлі, кашлю й постназального затікання). Було показано, що терапія цетиризином сприяє достовірно більшому зниженню середніх загальних значень цих показників, ніж лікування лоратадином або плацебо: MSC зменшився на 4,1 балу в групі цетиризину проти 2,3 балу в групі лоратадину після перших 24 годин лікування ($p < 0,01$) і на 7,5 балу проти 6,2 балу – в кінці дослідження ($p < 0,05$); TSC зменшився на 6,3 балу в групі цетиризину проти 3,8 балу в групі лоратадину після перших 24 годин лікування ($p < 0,01$), і на 11,9 балу проти 10,1 балу – в кінці дослідження ($p < 0,05$). Крім того, цетиризин продемонстрував достовірно швидший початок дії (< 2 год) і більш значне зниження симптомів протягом 24 год, а також, за оцінками пацієнтів, достовірно краще поліпшував загальний стан, ніж лоратадин (у 73,6% пацієнтів в групі цетиризину проти 56,5% пацієнтів у групі лоратадину; $p < 0,05$). Терапія лоратадином суттєво не змінила значення показників MSC і TSC в порівнянні з плацебо.

У двох дослідженнях, присвячених вивченню ефекту лоратадину на алерген-індуковані симптоми АР в осіб, «оброблених» пилком в умовах відтворення впливу навколишнього середовища, було підтверджено загальний висновок щодо відсутності істотної різниці між ефективністю лоратадину (одноразового прийому в дозі 10 мг) і плацебо для полег-

шення як клінічно значущих, так і остаточних симптомів, а також для значущого зменшення середніх значень показників TSC і MSC у кінці дослідження в порівнянні з початковими значеннями.

У подальшому дослідженні, проведеному в умовах відтворення впливу навколишнього середовища, вдалося продемонструвати значущі відмінності у зменшенні середніх значень TSC і MSC в порівнянні з вихідними між групами лоратадину (10 мг) і плацебо. Проте порівняння з цетиризином у всіх цих дослідженнях показало, що при одноразовому прийомі 10 мг він достовірно ефективніше, ніж лоратадин (10 мг) і плацебо, забезпечував як полегшення симптомів, так і зниження загального балу тяжкості симптомів, і що ці ефекти спостерігалися протягом усього 28,5-годинного періоду дослідження після введення першої дози препарату.

Порівняння ефективності фексофенадину (180 мг) і цетиризину (10 мг) у пацієнтів із САР, «оброблених» пілком в умовах відтворення впливу навколишнього середовища, також показало, що цетиризин достовірно перевершує фексофенадин і плацебо в зменшенні симптомів АР протягом усього періоду дослідження після введення першої дози.

Однак в інших дослідженнях не було продемонстровано жодних істотних відмінностей між фексофенадином (120/180 мг) і цетиризином (10 мг) при лікуванні симптомів АР у пацієнтів, що зазнали впливу пілку в експериментальних або природних сезонних умовах, хоча всі активні методи лікування були значно ефективнішими, ніж плацебо.

У декількох дослідженнях з використанням менш широко застосовуваних або нових АГП для лікування симптомів у сенсibilізованих і симптоматичних пацієнтів із САР під час сезону пилювання трав/дерев також не було показано істотних відмінностей між дією цетиризину і мізоластину, емедастину, рупатадину, біластину або азеластину у терапевтичних дозах, хоча всі активні методи лікування були значно ефективнішими у зниженні показників загальної тяжкості характерних симптомів у порівнянні з вихідним рівнем або в порівнянні з плацебо.

Для азеластину, який застосовували у вигляді назального спрею, було отримано суперечливі дані у двох масштабних багатоцентрових порівняльних випробуваннях у США. В одному з них, в якому брали участь 354 пацієнти, не вдалося продемонструвати будь-яких істотних відмінностей між ефективністю цетиризину (по 10 мг 4 рази на день) і азеластину (по 2 впорскування в ніздрі 2 рази на день) у зменшенні загального показника назальних симптомів (поєднання окремих показників для основних симптомів: ринореї, чхання, свербіжу в носі, закладеності носа) в кінці 2-тижневого періоду лікування в порівнянні з вихідним (19,6 проти 23,9% для цетиризину і азеластину відповідно; $p < 0,0001$ для обох активних речовин проти вихідних значень). Проте інше дослідження аналогічного дизайну з участю 307 пацієнтів показало, що азеластин був значно ефективнішим у цьому від-

ношенні, ніж цетиризин (показники змінилися в порівнянні з вихідними на 23 проти 29,3% в групах цетиризину і азеластину відповідно; $p < 0,001$ для обох активних речовин проти вихідних значень і $p = 0,015$ для азеластину проти цетиризину). Хоча обидва дослідження показали, що цетиризин і азеластин достовірно поліпшують якість життя пацієнтів в порівнянні з початковим рівнем, таке поліпшення було більш значущим для групи лікування азеластином (загальний бал RQLQ / вихідне значення становили 1,11/1,13 для цетиризину і 1,35/1,41 для азеластину; $p < 0,001$ для обох активних речовин проти вихідного рівня та $p < 0,01/0,05$ для азеластину/цетиризину).

Дослідження з участю пацієнтів із ЦАР/ПАР

Порівняно меншу кількість досліджень було присвячено вивченню ефективності АГПДП у пацієнтів, які страждають на ЦАР/ПАР. На відміну від досліджень з участю хворих на САР, у них часто оцінювали вплив препаратів протягом 4 тижнів або довше — через більш хронічний характер симптомів. У двох дослідженнях вивчали вплив лоратадину, кетотифену і оксатоміду у педіатричних хворих, і було показано, що всі препарати сприяють значущому зменшенню симптомів АР у порівнянні з вихідними і в порівнянні з плацебо.

Порівняння ефектів цетиризину, кетотифену й оксатоміду додатково показали, що цетиризин забезпечує достовірно більше зниження середніх бальних оцінок загальних симптомів до кінця лікування у порівнянні з вихідним рівнем у (зниження на 63,7% у групі цетиризину, на 48,6% у групі кетотифену і на 48,1% у групі оксатоміду; $p < 0,05$ для цетиризину проти кетотифену/оксатоміду). Хоча всі активні препарати також поліпшували якість життя дітей, пов'язану зі здоров'ям (про що свідчило зменшення середніх загальних оцінок за PRQLQ після 12 тижнів лікування), тільки ефекти цетиризину і оксатоміду були достовірними в порівнянні з плацебо (середній бал за PRQLQ = 46,9 для групи плацебо проти 26,9 для групи цетиризину і 26,2 для групи оксатоміду; $p < 0,05$ для порівняння групи плацебо з групами цетиризину/оксатоміду).

Оцінка впливу на еозинофілію показала, що цетиризин достовірно зменшував вміст еозинофілів у назальному секреті в порівнянні з вихідним рівнем. Дослідження впливу на цей показник терфенадину, ебастину, лоратадину, рупатадину і біластину також показали, що лікування цими препаратами приводить до достовірно більш значного зменшення симптомів і їхньої тяжкості в порівнянні з початковим рівнем або в порівнянні з групою плацебо у підлітків / дорослих пацієнтів із ЦАР/ПАР.

Окрім того, що цетиризин сприяв достовірному зменшенню симптомів і їх тяжкості в порівнянні з вихідним рівнем або з групою плацебо, було також виявлено значущі відмінності на користь лікування цетиризином між групами пацієнтів, які отримували цетиризин і ебастин: за середніми значеннями показників загальної тяжкості симптомів після 1-го тижня лікування і за часткою пацієнтів, повністю

вільних від симптомів, після 4-го тижня лікування. Крім поліпшення симптомів АР, лікування цетиризином у дозі 10 мг настільки ж ефективно, як і терапія лоратадином у дозі 10 мг, знижувало більш ніж на 20% вміст еозинофілів у назальному секреті у достовірно більшій кількості пацієнтів, як порівняти з плацебо, і так само ефективно, як лікування рупатадином у дозі 10 мг, достовірно поліпшувало загальний бал за RQLQ у порівнянні з плацебо через 4 і 12 тижнів лікування.

Порівняння ефективності цетиризину і негістамінних препаратів

Варто зазначити, що цетиризин був також використаний як активний препарат порівняння для кількох схем лікування, які не передбачали застосування антигістамінних засобів і ефективність яких для пацієнтів із АР вивчалася в дослідженнях. В одному з них порівнювали ефект рандомізованого подвійного сліпого лікування протягом 1 року інтраназальним будесонідом у дозі 400 мкг і пероральним цетиризином у дозі 10 мг на частоту рецидивів у пацієнтів із ЦАР після припинення лікування. Результати показали, що рецидив протягом першого місяця значно рідше траплявся у пацієнтів, які отримували будесонід (у 38%), ніж у тих, хто отримував цетиризин (у 56%, $p < 0,05$); різниця за медіаною часу до першого рецидиву була статистично недостовірною (62 проти 20 днів відповідно).

У двох дослідженнях порівнювали також ефект монтелукаста, антагоніста лейкотрієнових рецепторів, і цетиризину. Результати одного плацебо-контрольованого дослідження з участю дітей із ЦАР показали, що лікування монтелукастом у дозі 4 мг один раз на день або цетиризином у дозі 5 мг один раз на день протягом 12 тижнів привело до достовірно значнішого зменшення в кінці періоду лікування (в порівнянні з вихідним рівнем) середніх значень сумарних оцінок симптомів, загальних балів за PRQLQ, опору носових дихальних шляхів і частки еозинофілів у носових мазках, ніж у групі плацебо.

Крім того, цетиризин значно перевершував монтелукаст за ефективністю зменшення бальних оцінок загальних симптомів в кінці лікування. В іншому дослідженні у дорослих пацієнтів із ЦАР, які отримували монтелукаст (10 мг) або цетиризин (10 мг) протягом 6 тижнів, достовірно (в порівнянні з вихідним рівнем) знизилися середні показники вираженості назальних симптомів у денний час після 4 тижнів, але не після 6 тижнів лікування (в порівнянні обох активних методів лікування з плацебо).

Було також досліджено ефект 2-річного курсу специфічної імунотерапії у порівнянні з лікуванням цетиризином у дозі 10 мг один раз на день, яке проводилося хворим із тяжким ПАР безперервно або за необхідності. Результати показали, що імунотерапія і безперервне лікування цетиризином були достовірно ефективнішими, ніж лікування цетиризином за необхідності, і сприяли достовірному зниженню вмісту ICAM-1 і еозинофільного катіонного протеї-

ну до порівнянних значень у кінці лікування (в порівнянні з вихідним рівнем). Крім того, наприкінці терапії 75% пацієнтів у групі імунотерапії і 78% пацієнтів у групі безперервного лікування цетиризином звільнилися від проявів ринореї, закладеності носа, чхання, гіпосмії, відчуття чужорідного тіла в очі та сльозотечі, в порівнянні з 24% пацієнтів у групі лікування цетиризином за необхідності.

Нещодавно було висловлено припущення, що антагонізм до H_3 -гістамінових рецепторів може доповнювати добре підтверджені переваги антагонізму до H_1 -рецепторів при АР. Проведено попереднє дослідження, присвячене порівнянню ефективності двох нових подвійних антагоністів H_1/H_3 -рецепторів (інтраназальної суспензії GSK1004723 та перорального препарату GSK835726) і цетиризину в дозі 10 мг у пацієнтів із ЦАР, «оброблених» алергеном в умовах відтворення впливу навколишнього середовища. Дослідження показало, що пероральний препарат GSK835726 у дозах 10, 50 і 100 мг одноразово на день і в дозі 10 мг 3 рази на день сприяє клінічно достовірному послабленню симптомів, порівнянному з дією цетиризину в дозі 10 мг. Хоча застосування інтраназальної суспензії GSK1004723 в дозі 1 мг 3 рази на день (але не в дозах 0,22 або 1 мг 1 раз на день) значно послаблювало симптоми (в порівнянні з рівнем до лікування), ефект не був настільки помітним, як при застосуванні перорального препарату GSK835726 або цетиризину в дозі 10 мг.

Дані щодо безпеки

Хоча дизайн кожного клінічного дослідження, як правило, передбачає можливість повідомляти про побічні реакції на препарати, зростає кількість досліджень, спрямованих на вивчення конкретних параметрів безпеки. Добре відомо, що при використанні цетиризину немає кардіотоксичного потенціалу, який був предметом заклопотаності під час застосування деяких перших АГПДП. Не було також зареєстровано згубного впливу цетиризину на вагітних або жінок-годувальниць. Управління з контролю за харчовими продуктами й лікарськими препаратами (FDA, США) зараховує цетиризин до категорії В безпеки застосування у вагітних, тобто до таких, які не шкодять тваринним і людським плодам. Слід зазначити, що деякі інші широко використовувані АГПДП, наприклад дезлоратадин і фексофенадин, належать до категорії С (є відомості про шкоду для тваринних плодів, про вплив на людський плід невідомо).

Хоча дослідження з суб'єктивним оцінюванням впливу цетиризину на центральну нервову систему дають суперечливі дані, дослідження з використанням об'єктивних оцінок, наприклад тестів на водіння автомобіля і психомоторну працездатність, однозначно показали, що цетиризин у терапевтичних дозах, як правило, викликає психомоторні розлади не частіше, ніж плацебо. Було також показано, що профілі небажаних ефектів цетиризину й астемізолу, ебастину, фексофенадину, лоратадину, мізолас-

тину або терфенадину є порівнянними; побічні реакції на цетиризин зазвичай незначно або помірно виражені. Важливо зазначити, що в найтривалішому з клінічних випробувань антигістамінних препаратів, розпочатому ще в ХХ столітті, дослідженні ЕТАС, з участю дітей віком 18-24 місяців за принципом рандомізації, показано, що безперервне лікування цетиризином протягом 18 місяців не супроводжувалося ні побічними реакціями у вигляді неврологічних і поведінкових подій, ні впливом на такі показники розвитку, як зріст, маса тіла, дрібна й велика моторика, мова й мовні навички, результати гематологічних та біохімічних тестів. Частка несприятливих подій під час лікування цетиризином в рамках дослідження ЕТАС, за свідченнями дослідників, подібна до такої в групі плацебо.

Обговорення й висновок

Велика кількість доказів демонструє, що цетиризин є досить ефективним, швидкодіючим препаратом, який добре переноситься і поліпшує якість життя. Його можна використовувати при лікуванні дітей, підлітків і дорослих пацієнтів, які страждають на АР від помірного до тяжкого ступеня. У нещодавньому огляді, присвяченому АГПДП, було показано, що цетиризин є найбільш вивченим і одним із найпотужніших серед доступних антигістамінних препаратів. Його можна застосовувати у пацієнтів, у яких лікування іншими антигістамінними препаратами було неефективним, і в осіб із тяжкими симптомами, які можуть отримати вигоду від лікування антигістамінним препаратом високої потенції, дозу якого можна підвищувати до досягнення максимальної ефективності.

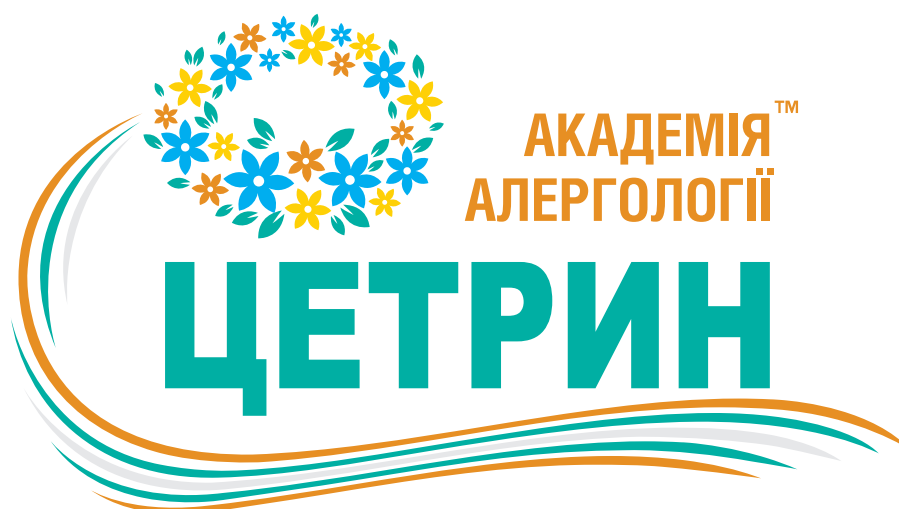
Докази, представлені в цьому огляді, ще раз демонструють таке: незважаючи на те, що цетиризин був одним із перших АГПДП, розроблених більше

двох десятиліть тому, він є одним із найбільш широко використовуваних у всьому світі антигістамінних препаратів. Його використання нині рекомендовано практично всіма міжнародними керівництвами для лікування АР, що базуються на даних доказової медицини. Порівняння цетиризину з іншими АГПДП, старими й новими, як правило, демонструє його більш сприятливий фармакологічний профіль і принаймні таку саму або вищу ефективність у зменшенні симптомів АР і поліпшенні якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, у пацієнтів із САР і ЦАР/ПАР. Крім даних щодо фармакологічних і клінічних профілів ефективності різних АГПДП, цікавим спостереженням є те, що в більшості ранніх досліджень і в багатьох нещодавно проведених дослідженнях з участю пацієнтів із САР і ЦАР/ПАР цетиризин використовується як основний активний препарат порівняння для інших АГПДП, незалежно від використання плацебо.

На підставі результатів досліджень, у яких вивчали клінічну ефективність засобів традиційної і нетрадиційної фармакотерапії при АР, і даних про те, що цетиризин широко використовується як активний препарат порівняння з іншими АГПДП, заманливо припустити, що цетиризин може слугувати належним еталоном / золотим стандартом для оцінки безпеки й ефективності нових засобів медикаментозної терапії алергічного риніту.

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко за матеріалами Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. Pharmacology. 2013; 92: 14-25 (doi: 10.1159/000351843)

Ⓟ



ЦЕТРИН®

Швидка допомога при алергії.*
Будь-де, будь-коли.



- Цетрин діє вже через 20 хвилин*
- Потрібна лише одна таблетка на добу

 DR. REDDY'S



Цетрин® (цетиризину гідрохлорид). Таб. 10 мг №20 та №30. Тел. РС № 84457940201 від 01.02.13 №77. Виробник «Др. Редді» Лаборауторі Лімітед, Індія. За додатковою інформацією зверніться за адресою 200131, м. Київ, Столична вулиця, 183, офіс, 11-й поверх. Представництво «Др. Редді» Лаборауторі Лімітед. Тел. +380443079197. Ресурси лікарської допомоги призначені для роз'яснення у спеціалізованих видавництвах, призначені для медичного закладу та лікарів, а також для розповсюдження на сайтах, конференціях та симпозіумах з медичної тематики. Перед призначенням ознайомитися з інструкцією до медичного застосування. Таблетки Цетрин призначають для застосування у дітей від 6 років. Відпускється без рецепта.

* Через 20 м після розового прийому 10 мг, це спостерігається у 50% пацієнтів, згідно інструкції до медичного застосування.

№Д-27/00/2013-070

Мозаичный вариант частичной трисомии по длинному плечу хромосомы 22 у ребенка с врожденным пороком сердца

А.Г. Шаповалов¹, врач-кардиоревматолог,
О.Б. Полодиенко¹, к.биол.н., врач-лаборант-генетик,
И.В. Иванова², врач-генетик,

¹ Городская детская больница имени академика Б.Я. Резника, г. Одесса

² Областная детская клиническая больница, г. Одесса

Известно, что примерно 0,5% всех новорожденных имеют хромосомные аномалии. Хромосомные перестройки являются одной из многочисленных причин нарушений нормального пре- и постнатального развития. Если полные трисомии и моносомии большинства хромосом приводят к гибели плода уже в пренатальный период, то частичные трисомии и моносомии постнатально встречаются достаточно часто. Отклонения от нормального развития в этих случаях определяются, главным образом, хромосомными районами, которые представлены аномальным числом.

В литературе описаны случаи частичной тетрасомии/трисомии длинного плеча хромосомы 22, являющейся редкой хромосомопатией, обуславливающей развитие синдрома «кошачьего глаза» (англ. Cat eye syndrome, CES) (код в OMIM¹ 115470) [26, 32, 44, 49]. Частота встречаемости данного заболевания среди живорожденных варьирует от 1:50 000 до 1:150 000 [14, 55], а в случае спонтанных абортот составляет 10%. Дисбаланс хромосомного материала при частичной тетрасомии/трисомии хромосомы 22 приводит к нарушению онтогенеза, опосредуя в большинстве случаев гибель плода во внутриутробном периоде; летальность на первом году жизни связана преимущественно с кардиоваскулярными мальформациями либо с интеркуррентными инфекциями. Тем не менее, минорные фенотипические варианты могут существенно не влиять на продолжительность жизни.

Согласно данным литературы, при CES отмечают фенотипическую и цитогенетическую вариабельность [3, 6, 10, 37, 46]. Клиническое разнообразие проявлений синдрома «кошачьего глаза» затрудняет диагностику этого заболевания при медико-генетическом консультировании и требует обязательного цитогенетического, а в случае необходимости и молекулярно-цитогенетического исследования. Описание клинической картины новых случаев CES необходимо для изучения фено-кариотипической корреляции и определения диагностической значимости сопутствующих аномалий при данной хромосомопатии.

Цель работы – уточнение диагноза у ребенка с кардиоваскулярной мальформацией и признаками дисэмбриогенеза.

Материалы и методы исследования

Цитогенетическую диагностику осуществляли на препаратах метафазных хромосом, которые готовили из 72-часовой культуры лимфоцитов периферической крови, стимулированных фитогемагглютинином, по общепринятому методу [4]. Хромосомы идентифицировали после дифференциального окрашивания (GTG- и C-методами) при увеличении $\times 1000$. Идентификацию хромосом выполняли в соответствии с описанием стандартного кариотипа человека.

Результаты исследования и их обсуждение

Пробанд К. – годовалая девочка, родилась от 4-й беременности; 1-я закончилась рождением здорового мальчика на 40-й неделе; 2-я – самопроизвольным выкидышем на 9-10-й неделе; 3-я – рождением здорового мальчика на 36-37-й неделе. Родители соматически здоровы, брак неродственный, родословная неотягощена. 4-я беременность протекала с явлениями гипертрофии плаценты и гипотрофии плода, маловодия (по данным ультразвукового исследования [УЗИ] во втором и третьем триместрах соответственно). Роды самостоятельные, однократное обвитие пуповиной вокруг шеи, асфиксия. Девочка родилась на 42-ой неделе с массой тела 3060 г, длиной 55 см. После рождения диагностирован врожденный порок сердца (ВПС): тотальный аномаль-

OMIM™ (англ. Online Mendelian Inheritance in Man – Менделевская наследственность у человека онлайн) – проектная база данных Университета Джона Хопкинса (англ. Johns Hopkins University) в США, представляющая собой каталог заболеваний, ассоциированных с генетическим компонентом.

ный дренаж легочных вен (инфаккардиальная форма); вторичный дефект межпредсердной перегородки; добавочная верхняя полая вена. Ребенок был прооперирован в Научно-практическом центре детской кардиологии и кардиохирургии Министерства здравоохранения Украины г. Киева. Кардиологический статус соответствует состоянию после оперативной коррекции ВПС.

При клиническом осмотре пробанда на момент обследования: брахицефальная форма головы с выступающим лбом, глубоко посаженными глазами; широкая, вдавленная переносица; деформированные ушные раковины; преаурикулярные фистулы; клинодактилия мизинцев; кривошея; низкопосаженные первые пальцы кистей. Ходит с опорой, активно ползает, произносит слоги. УЗИ органов брюшной полости патологии не выявило. Особенности фенотипа ребенка позволили предположить, что причиной нарушений онтогенеза является хромосомная аномалия. Поэтому для верификации диагноза провели кариотипирование. При цитогенетическом исследовании у ребенка обнаружен мозаичный кариотип с наличием клона клеток с частичной трисомией по длинному плечу хромосомы 22 – $mos\ 47,XX,+del(22)(q11.2)[32]/46,XX[22]$ (рис. 1).

Кариотипы родителей и двух сибсов в норме: $46,XX$ у матери; $46,XY$ у отца и сибсов; таким образом, хромосомная патология у пробанда возникла *de novo*. Синдром частичной тетрасомии/трисомии длинного плеча хромосомы 22 был подробно описан в 70-х годах прошлого века и из-за вертикальной локализации колобомы радужной оболочки назван синдромом «кошачьего глаза».

Современные представления о синдроме кошачьего глаза постулируют уникальность хромосомной аберрации при CES, заключающуюся в высокой вариабельности клинической экспрессии патологии [49, 35]. В сочетании с редкостью синдрома это предполагает незавершенность систематизации фенотипических презентаций, отличающихся крайним полиморфизмом даже в пределах одной семьи [8, 45].

Классическая триада предусматривает наличие:

- мальформаций ушных раковин в виде преаурикулярных сосочков и/либо фистул;
- анальной атрезии;
- колобомы радужной оболочки, преимущественно вертикальной.

Однако приблизительно для 60% пациентов последние структурные компоненты нехарактерны и замещены иными различными вариациями [5, 42]. Прослеживается полиорганность и полисистемность поражений с формированием индивидуальных анатомо-морфологических кластеров, от минорных до обширных и тяжелых. Высокое прогностическое значение имеют ассоциированные с CES врожденные пороки развития кардиоваскулярной системы при доминировании в структуре тотального аномального дренажа легочных вен (англ. Total Anomalous Pulmonary Venous Return, TAPVR) [8, 25] и аномалий развития дуги аорты (перерывы типа В) [54]. Несколько реже упоминаются септальные дефекты (вторичные дефекты межпредсердной перегородки и перимембранозные дефекты межжелудочковой перегородки, гипоплазия правого желудочка, атрезия легочной артерии, открытый артериальный проток) [51]. В дальнейшем изучении нуждаются единичные литературные сведения об обнаружении у пациентов репродуктивного возраста систолической дисфункции левого желудочка и умеренной клапанной регургитации [8]. Практически тотально распространен краниофациальный дисморфизм (вышеупомянутые особенности анатомии ушных раковин, неправильная форма черепа, низкая линия роста волос на голове, широкая переносица, глазной гипертелоризм, тонкая верхняя губа, ретрогнатия, мандибулярная гипоплазия, расщелины неба, опущение век, эпикант, страбизм в рамках офтальмологического синдрома Дуэйна, асимметрия лица и т. д.) [8, 42]. Аурикулярные дефекты могут сочетаться с атрезией наружного слухового прохода, гипоплазией барабанной полости, приводящими к сурдологическим расстройствам кондуктивного типа [27]. Особого внимания заслуживает неврологический паттерн индивидов с CES. Тяжелая задержка психомоторного развития не характерна (мировая литература содержит описание единичных случаев), в то время как легкие либо умеренные формы когнитивной и моторной ретардации в той или иной мере присущи приблизительно каждому третьему пациенту [27]. Нередко присутствуют пупочные грыжи, урогенитальные аномалии (гипоплазия почек, крипторхизм, др.) [13, 29, 31]. Незначительно представлены аспления либо добавоч-

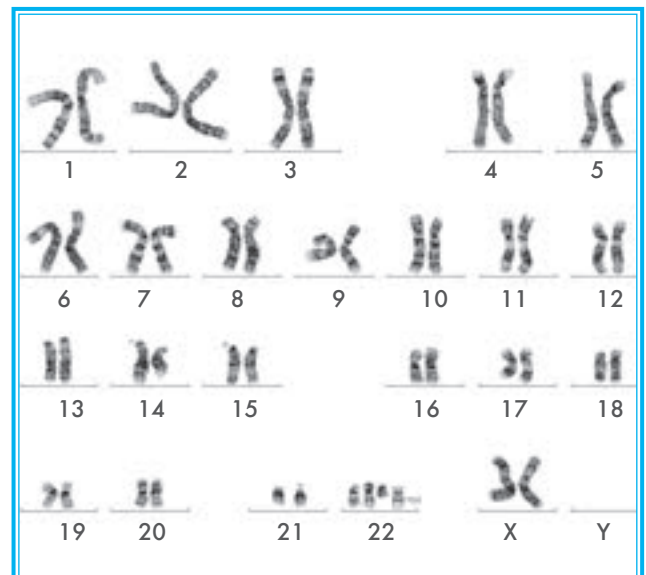


Рисунок 1. Метафазная пластинка с набором хромосом $47,XX,+del(22)(q11.2)$ (GTG-метод окрашивания, ок. $10 \times об. 100$)

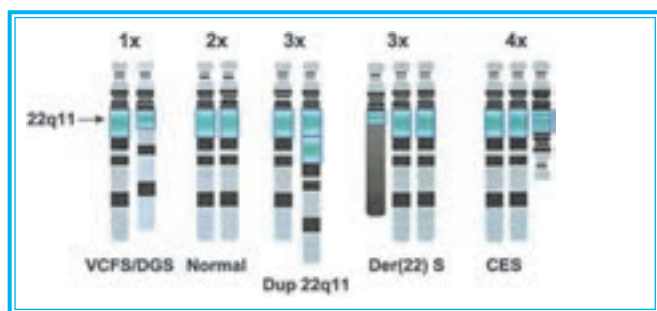


Рисунок 2. Схематическое изображение перестроек, затрагивающих район 22q11. Над парами гомологичных хромосом 22 указано число копий q11, под – синдромы, обусловленные конкретной реорганизацией 22q11.2 (E. Heather et al., 2002)

мы радужной оболочки и атрезии ануса и присутствием в их кариотипе дополнительной маркерной хромосомы. Впоследствии было установлено, что дополнительная хромосома является производной хромосомы 22. Согласно данным литературы, синдром CES характеризуется не только вариабельностью фенотипических проявлений, но и разнообразием цитогенетических характеристик. Так, клинические проявления синдрома CES наблюдают при:

- частичной тетрасомии, обусловленной наличием в кариотипе дополнительной бисателлитной (+idic22 (pter → q11.2::q11.2 → pter) [6, 14, 15, 31] или кольцевой (idicr(22)(p11.2;q11.21) [20, 22] маркерной хромосомы;
- частичной трисомии, являющейся результатом наличия дополнительной делетированной хромосомы 22 (del(22)(q11.2)) [3, 9, 28] или дупликации (прямой или инвертированной) [30, 34, 37, 43].

Описаны мозаичные [22, 25, 33] и транслокационные [2, 11, 23] варианты кариотипа при CES.

Следует заметить, что в районе 22q11 локализовано несколько «горячих точек», характеризующихся район-специфическими низкокопийными повторами (англ. Low Copy Repeats, LCRs), рекомбинации между которыми обуславливают реорганизацию хромосомы [7, 17, 18, 26, 38, 39, 41, 47]. Известно, что наряду с хромосомными перестройками, ведущими к частичной тетрасомии/трисомии 22q11.2, ассоциированной с CES, в районе 22q11.2 возможны микроделеции, обуславливающие синдромы CATCH 22 (аббревиатура латинских названий основных симптомов заболевания: Cardiac defects [пороки сердца], Abnormal facies [лицевые аномалии], Thymus hypoplasia [гипоплазия вилочковой железы], Cleft palate [небно-глоточная недостаточность], Hypocalcemia [снижение уровня кальция в сыворотке], del 22 [делеция района q11.2 хромосомы 22]), в том числе синдром Ди-Джорджи [1, 16, 52]. Необходимо отметить, что район 22q11.2 – это также место перестройки и при транслокации t(11;22). В семьях, где один из супругов является носителем такой транслокации, возможны потомки с аномальным кариотипом 47,+der(22)t(11;22)(q24.3;q11.2), т. е. с трисомией по участкам 22pter→22q11.2 и 11q24.3 → qter (der(22) синдром / синдром Эммануэль, код в OMIM 609029) и клинической презентацией, во многом сходной с таковой при синдроме «кошачьего глаза» [19, 21, 40, 50, 56] (рис. 2).

Представленный нами случай согласуется с данными литературы [10] о вариабельности клинических признаков синдрома «кошачьего глаза». Не исключено, что наличие в кариотипе клона клеток с нормальным набором хромосом внесло свой вклад в отсутствие у пробанда таких характерных для CES фенотипических признаков, как колобома радужной оболочки и аноректальные аномалии. В то же время вариант ВПС и ряд мальформаций, отмеченные у пробанда, являются характерными для данного заболевания.

Всестороннее изучение этого случая и планируемое длительное наблюдение за развитием пробанда позволит определить влияние дополнительного хромосомного материала на соматические, психические и социальные особенности ребенка.

Итак, в результате обследования у пробанда установлена редкая хромосомопатия – мозаичная форма частичной трисомии по участку 22q11.2. Проведенные исследования позволили своевременно поставить точный диагноз, уточнить клинический прогноз с предикативными аспектами возможных нарушений развития индивидуума и разработать тактику коррекции этих нарушений.

В заключение нужно отметить, что дальнейшее накопление и систематизация данных о гено-фенотипических корреляциях при CES будет способствовать улучшению дифференциальной диагностики заболевания и, следовательно, повышению качества медико-генетического обследования.

Литература

1. Антоненко В.Г. Синдромы CATCH22. Del22: варіабельність клінічних проявлень / В.Г. Антоненко, Л.Я. Левина, Л.М. Константинова // Російський вестник перинатології та педіатрії. – 2000 – №3 – С.47-52.
2. Барышев Ю.И. Транслокационный вариант трисомии 22 у ребенка с умственной отсталостью / Ю.И. Барышев, П.В. Новиков, С.Г. Ворсанова и др. // Вопросы охраны материнства и детства – 1989. – Т. 34, № 2. – С. 71-74.
3. Горovenko Н.Г. Випадок часткової трисомії хромосоми 22 у дитини без колобоми райдужки / Н.Г. Горovenko, Н.О. Тищенко, Т.Е. Зерова-Любимова, О.Г. Евсеєнкова // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шулика. – Вип. 13, книга 5. – Київ, 2004. – С. 74-78.
4. Зерова-Любимова Т.Е. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини (методичні рекомендації) / Т.Е. Зерова-Любимова, Н.Г. Горovenko – К., – 2003. – 23 с.
5. Allotey J. Congenital bile duct anomalies (biliary atresia) and chromosome 22 aneuploidy / J. Allotey, F. Lacaille, M.M. Lees et al // J.Pediatr. Surg. – 2008 – V. 43 (9) – P. 1736-1740.
6. Avior G. Associated brachial cleft anomalies in the cat eye syndrome / G. Avior, A. Derowe, D.M. Fliss et al. // Harefuah. – 2007 – V. 146 (2). – P. 99-101; P. 166-167.
7. Babcock M. Shuffling of genes within low-copy repeats on 22q11 (LCR22) by Alu-mediated recombination events during evolution / M. Babcock, A. Pavlicek, El. Spiteri, C.D. Kashork et al // Article and publication are at <http://www.genome.org/cgi/doi/10.1101/gr.1549503>.
8. Belangelo S.I. Wide clinical variability in cat eye syndrome patients: four non-related patients and three patients from the same family / S.I. Belangelo, A.N. Pacanaro, F.T. Bellucco et al // Cytogenet. Genome. Res. – 2012. – V. 138 (1). – P. 5-10/
9. Belien V. Partial trisomy of chromosome 22 resulting from a supernumerary marker chromosome 22 in a child with features of cat eye syndrome / V. Belien, M. Gerard-Blanluet, S. Serero et al // Am. J. Med. Genet. – 2008 – V. 146A (14) – P. 1871-1874.
10. Berends M.J. Phenotypic variability of cat-eye syndrome / M.J. Berends, G. Tan-Sindhunata, B. Leegte, A.J. van Essen // Genet. Couns. – 2001 – V. 12 (1) – P. 23-34.
11. Buhler E.M. Cat-eye syndrome, a partial trisomy 22 // E.M. Buhler, K. Mehes, H. Muller, G.R. Stalder / Humangenetik. – 1972 – V. 15 – P. 150-162.
12. Chellapandian D. Anatomical asplenia in cat eye syndrome: an expansion of the disease spectrum / D. Chellapandian, A. Schneider // Pediatrics. – 2013 – Article ID 218124, 4 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/218124>
13. Chen C.P. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of mosaicism for a small supernumerary marker chromosome derived from chromosome 22 associated with cat eye syndrome / C.P. Chen, T.M. Ko, Y.Y. Chen et al // Gene. – 2013 – V. 527 (1) – P. 384-388.
14. Cullen P. Association of familial Duane anomaly and urogenital abnormalities with a bisatellited marker derived from chromosome 22 / P. Cullen, C.S. Rodgers, D.F. Callen et al // Am. J. Med. Genet. – 1993. – V. 47 – P. 925-930.
15. Córdova-Fletes C. A de novo sSMC(22) characterized by high-resolution arrays in a girl with cat-eye syndrome without coloboma / C. Córdova-Fletes, M.G. Domínguez, A. Vázquez-Cárdenas, L.E. Figueroa, V.A. Neira, A. Rojas-Martínez, R. Ortiz-López // Mol. Syndromol. – 2012. – V. 3 – P. 131-135.
16. DiGeorge A. A new concept of the cellular basis of immunity / A. DiGeorge // J. Pediatr. – 1965 – V. 67 – P. 907.
17. Edelman L. Low-copy repeats mediate the common 3-Mb deletion in patients with Velo-cardio-facial syndrome / L. Edelman, R.K. Pandit, B.E. Morrow // Am. J. Hum. Genet. – 1999 – V. 64 – P. 1076-1086.
18. Edelman L. A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11 / L. Edelman, R.K. Pandita, E. Spiteri et al // Hum. Mol. Genet. – 1999 – V. 8 – P. 1157-1167.
19. Emanuel B.S. The 22q11.2 deletion syndrome / B.S. Emanuel, D. McDonald-McGinn, S. C. Saitta, E. H. Zackai // Adv. Pediatr. – 2001. – V. 48 – P. 39-73.
20. El-Shanti H. A three generation minute supernumerary ring 22: association with cat-eye syndrome / H. El-Shanti, H. Hulseberg, J.C. Murray, S.R. Patil // Am. J. Hum. Genet. Suppl. – 1993. – 53: A126.
21. Fraccaro M. The 11q;22q translocation: a European collaborative analysis of 43 cases / M. Fraccaro, J. Lindsten, C.E. Ford, L. Iselius // Hum. Genet. – 1980 – V. 56. – P. 21-51.
22. Frizzley J.K. Ring 22 duplication/deletion mosaicism: clinical, cytogenetic, and molecular characterization / J.K. Frizzley, M.J. Stephan, A. Lamb et al // J. Med. Genet. – 1999 – V. 36 (3) – P. 237-241.
23. Gabarrón J. Pseudoisodicentric bisatellited extra marker chromosome (tetrasomy 22pter----q11, trisomy Yqh), derived from a maternal Y/22 translocation. Association between this tetrasomy and "cat eye" phenotypic features / J. Gabarrón, G. Glover, A. Jimene, E. Lamata // Clin. Genet. – 1985. – V. 28 (6). – P. 509-515.
24. Gadjji M. Prenatal diagnosis and molecular characterization of two constitutional rings derived from one chromosome 22 / M. Gadjji, R. Krabchi, A. Aboura et al // Am. J. Med. Genet. – 2011. – V. 155A – P. 430-433.
25. Haltrich I. A de novo atypical ring sSMC(22) characterized by array CGH in a boy with cat-eye syndrome / I. Haltrich, H.Pico, E. Kiss et al // Molecular cytogenetic. – 2014. – V. 7. – P. 37. <http://www.molecularcytogenetics.org/content/7/1/37>
26. Jalali G.R. Detailed Analysis of 22q11.2 With a High Density MLPA Probe Set / G.R. Jalali, J.A.S. Vorstman, A. Errami et al // Hum. Mutat. – 2008. – V. 29 (3). – P. 433-440.
27. Jedraszak G. Severe psychomotor delay in a severe presentation of cat-eye syndrome / Jedraszak G, Receveur A, Andrieux J, Mathieu-Dramard M, Copin H, Morin G // Case Rep. Genet. – 2015. – V. 2015. – P. 943905. doi: 10.1155/2015/943905.
28. Jezela-Stanek A. Trisomy 22pter-q12.3 presenting with hepatic dysfunction variability of cat-eye syndrome / A. Jezela-Stanek, A. Dobrzanska, M.D. Gasiorek et al // Clin. Dysmorphol. – 2009 – V. 8 (1). – P. 13-17.
29. Knijnenburg J. A 600kb triplication in the cat eye syndrome critical region causes anorectal, renal and preauricular anomalies in a three-generation family / J. Knijnenburg, Y. van Bever, L.O. Hulsman et al // Eur. J. Hum. Genet. – 2012. – V. 20 (9) – P. 986-969.
30. Knoll J.H.M. Interstitial duplication of proximal 22q: phenotypic overlap with cat eye syndrome / J.H.M. Knoll, A. Asamoah, B.A. Pletcher, J. Wagstaff // Am. J. Med. Genet. – 1995 – V. 55. – P. 221-224.
31. Ko J.M. Partial tetrasomy of chromosome 22q11.1 resulting from a supernumerary isodicentric marker chromosome in a boy with cat-eye syndrome / M.J. Ko, J.M. Kim, K.S. Pai et al // J. Korean Med. Sci. – 2010 – V. 25 (12) – P. 1798-801.
32. Kollárová A. The Schmid – Fraccaro syndrome / A. Kollárová, N. Misovicová, V. Máls // Cesk. Slov. Oftalmol. – 1999. – V. 55 (6). – P. 362-366.
33. Kvarnnum M. Inherited mosaicism for the supernumerary marker chromosome in cat eye syndrome: inter- and intra-individual variation and correlation to the phenotype / M. Kvarnnum, A. Lindstrand, H. Malmgren et al // Am. J. Med. Genet. – 2012. – V. 158A (5). – P. 1111-1117.
34. Lindsay E.A. De novo tandem duplication of chromosome segment 22q11-q12: clinical, cytogenetic, and molecular characterization / E.A. Lindsay, L.G. Shaffer, R. Carrozzio et al // Am. J. Med. Genet. – 1995. – V. 56. – P. 296-299.
35. Matsumoto R. Cat-eye syndrome with isolated idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / R. Matsumoto, C. Shimizu, S. Nagai et al // Intern. Med. – 2005. – V. 44 (10). – P. 1069-1073.
36. Mears A.J. Minute Supernumerary ring chromosome 22 associated with cat eye syndrome: Further delineation of the critical region / A.J. Mears, H. El-Shanti, J.C. Murray et al // Am. J. Hum. Genet. – 1995. – V. 57. – P. 667-673.
37. Meins A.J. Partial trisomy of chromosome 22 resulting from an interstitial duplication of 22q11.2 in a child with typical cat eye syndrome / M. Meins, P. Burfeind, S. Motsch, et al // J. Med. – 2003. – V. 40. – P. e62.
38. McDermid H.E. Long-range mapping and construction of a YAC contig within the Cat eye syndrome critical region / H.E. McDermid, K.E. Mc Taggart, M. Ali Riaz et al // Genome Res. – 1996. – V. 6. – P. 1149-1159.
39. McTaggart K.E. Cat Eye Syndrome chromosome breakpoint clustering: identification of the intervals also associated with 22q11 deletion syndrome / K.E. McTaggart, M.L. Budarf, D.A. Drisoll et al // Cytogenet. Cell. Genet. – 1998. – V. 81. – P. 222-228.
40. Prieto J.C. Phenotypic expansion of the supernumerary derivative (22) chromosome syndrome: VACTERL and Hirschsprung's disease / J.C. Prieto, N.M. Garcia, F.F. Elder et al // J. Pediatr. Surg. – 2007. – V. 42 (11). – P. 1928-1932.
41. Puech A. Comparative mapping of the human 22q11 chromosomal region and the orthologous region in mice reveals complex changes in gene organization / A. Puech, B. Saint-Jore, B. Funke et al // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – V. 94 – P. 14608-14613.
42. Quintero-Rivera F. Hemifacial microsomia in cat-eye syndrome: 22q11.1-q11.21 as candidate loci for facial symmetry / F. Quintero-Rivera, J.A. Martinez-Agosto // Am. J. Med. Genet. A. – 2013. – V. 161A (8). – P. 1985-1991.
43. Reiss J.A. Tandem duplication of proximal 22q: a cause of cat-eye syndrome / J.A. Reiss, R.G. Weleber, M.G. Brown RE. et al // Am. J. Med. Genet. – 1985. – V. 20. – P. 165-171.
44. Romagna E.S. Schmid-Fraccaro syndrome: severe neurologic features / E.S. Romagna, M.S. Appel da Silva, P.A. Ballardini // Pediatr. Neurol. – 2010. – V. 42 (2). – P.151-153.
45. Rosa R.F. Clinical characteristics of a sample of patients with cat eye syndrome / R.F. Rosa, R. Mombach, P. R. Zen et al // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2010. – V. 56 (4). – P. 462-546.
46. Rosias P.R. Phenotypic variability of the cat eye syndrome. Case report and review of the literature / P.R. Rosias, J.M. Sijstermans, P.M. Theunissen et al // Genet. Couns. – 2001. – V. 12. – P. 273-282.
47. Shaikh T.N. Chromosome 22-specific low copy Repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: Genomic organisation and deletion endpoint analysis / T.N. Shaikh, H. Kurahashi, S.C. Saitta et al // Hum. Mol. Genet. – 2000. – V. 9 – P. 489-501.
48. Schachenmann G. Chromosomes in coloboma and anal atresia / G. Schachenmann, W. Schmid, M. Fraccaro et al // The Lancet. – 1965 – V. 286, № 7406. – P. 290-299.
49. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man / A. Schinzel // Berlin, New York, de Gruyter – 2001. – 966 p.
50. Schinzel A. Incomplete trisomy 22. I. Familial 11/22 translocation with 3:1 meiotic disjunction: delineation of a common clinical picture and report of nine new cases from six families / A. Schinzel, W. Schmid, P. Maur et al // Hum. Genet. – 1981 – V. 56. – P. 249-262.
51. Sharma D. Cat eye syndrome / D. Sharma, S. Murki, T. Pratar, M. Vasikarla // B. M. J. Case Rep. – 2014. – May 19. pii: bcr2014203923. doi: 10.1136/bcr-2014-203923.
52. Shprintzen R.J. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome / R.J. Shprintzen, R.B. Goldberg, M.L. Lewin // Cleft. Palate J. – 1978. – V. 15. – P. 56-62.
53. Tzetzis M. An unusual case of Cat-Eye syndrome phenotype and extragonadal mature teratoma: review of the literature / M. Tzetzis, K. Stefanaki, A. Surmou et al // Clin. Mol. Teratol. – 2012. – V. 94 (7). – P. 561-566.
54. Tsai M.C. / Type B Interrupted Aortic Arch and Hydrocephalus Associated with Mosaicism of a 1.37 Mb Amplified Cat Eye Syndrome Critical Region // Tsai M.C., Chou Y.Y., Wang J.N., Wu J.M., Huang C.C., Kuo P.L., Tsai Y.S. Pediatr. Neonatol. – 2015. – Jan. 3. pii: S1875-9572(14)00204-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.10.009
55. Win T.N. Duane syndrome associated with the Cat Eye syndrome: a case report / T.N. Win, S. Roberts, D. Laws // Eye – 2007. – V. 21, № 2. – P. 289-291.
56. Zackai E.H. Site-specific reciprocal translocation, t(11;22)(q23;q11), in several unrelated families with 3:1 meiotic disjunction / E.H. Zackai, B.S. Emanuel // Am. J. Med. Genet. – 1980. – V. 7. – P. 507-521.

Імунологічні особливості перебігу фенотипу бронхіальної астми раннього початку у дітей залежно від типу ацетилювання

О.В. Белашова,

к.мед.н., асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

З а висновком експертів ВООЗ, бронхіальна астма (БА) належить до найбільш поширених захворювань дихальних шляхів людини. Серед дітей її питома вага становить більше 10%. За останні десятиріччя поширеність БА зросла більше ніж на 32% [1, 2]. Це захворювання є мультифакторною патологією, для його розвитку велике значення має спадкова (генетична) схильність [4, 7]. У сучасних вітчизняних та закордонних наукових джерелах висловлюється думка про те, що генетичні дефекти ацетилювання можуть бути залучені до патогенезу алергічних захворювань та atopії, яка лежить в основі розвитку БА [4, 8]. Крім того, деякі автори вказують на те, що наявність фенотипу повільного ацетилювання може бути безпосередньо пов'язана з реалізацією схильності організму людини до atopії [8, 9]. Підґрунтям для цього припущення є те, що генетична детермінованість змін у метаболізмі різноманітних ферментів, зокрема N-ацетилтрансферази-2 (NAT2), яка відповідає за процеси ацетилювання та відіграє важливу роль у детоксикаційних процесах організму, може вплинути на формування білкових аддуктів, які своєю чергою здатні призвести до розвитку індукованих алергічних захворювань [9, 10]. У роботах В. Gawronska-Szklarz et al. показано, що наявність генотипу повільних ацетиляторів у пацієнтів, хворих на БА, асоціювалася із фенотипом atopічної астми, а генотип так званих швидких ацетиляторів превалював у когорті хворих на неатопічну (екзогенну) БА [11, 12]. Автори припускають, що бактеріальні чи вірусні інфекції, які є тригерними факторами розвитку фенотипу неатопічної БА, можуть змінювати функціональність печінкових ферментів або модулювати підвищену чутливість бронхів до зовнішніх подразників.

Натомість інші науковці [11] виявили збільшення частки «швидких ацетиляторів» серед пацієнтів із atopією та припустили, що пришвидшене ацетилювання може сприяти сенсibilізації організму або особливості статусу NAT2 можуть бути генетичними маркерами контактної сенсibilізації [2, 10]. Отже, багато питань, пов'язаних із особливостями поліморфізму ацетилювання та розвитком алергічних захворювань, зокрема БА, наразі залишаються не вирішеними. Вивченню діагностичного значен-

ня особливостей ацетиляторного статусу при розвитку фенотипу раннього початку БА у дітей присвячено зовсім незначну частку наукових повідомлень [7, 9].

Виходячи з цього та враховуючи важливість генно-опосередкованих взаємодій, а також обмеженість відомостей щодо напрямків діагностики та лікування БА в дітей із різними типами ацетилювання, доцільно проаналізувати залежність особливостей перебігу фенотипу раннього початку БА у дітей від ацетиляторного статусу з урахуванням клінічно-параклінічних показників перебігу захворювання.

Мета роботи – визначити імунологічні особливості перебігу фенотипу бронхіальної астми раннього початку у дітей для оптимізації адресного лікування з урахуванням типу ацетилювання хворих.

Матеріали і методи

Для досягнення поставленої мети проведено комплексне клініко-імунологічне обстеження I-II рівня 34 дітей із фенотипом БА раннього початку. Вивчалися імунологічні показники периферичної крові: параметри киснезалежного метаболізму еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів за допомогою тесту із барвником нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) і внутрішньоклітинний вміст у цих клітинах пероксидази та катіонних білків (в у.о.) – за методом Грехема – Кнолля [3]. Як показники функціонального стану еозинофільних та нейтрофільних лейкоцитів крові визначали їхню фагоцитарну активність (ФА, %) та фагоцитарне число (ФЧ, у.о.) за методом Є.Н. Мосягіної [5]. Тип ацетилювання визначали за методом Пребстинг – Гаврилова в модифікації Тимофєєвої з використанням сульфадимезину як тест-препарату. Сформовано дві клінічні групи. Першу (I, основну) групу становили 16 дітей із повільним типом ацетилювання (середній вік $12,3 \pm 0,6$ року, частка хлопчиків $61,3 \pm 3,5\%$); до II клінічної групи увійшло 18 пацієнтів зі швидким ацетиляторним фенотипом (середній вік $11,4 \pm 0,4$ року ($p > 0,05$), частка хлопчиків $62,4 \pm 3,5\%$ ($p > 0,05$)). За основними клінічними ознаками групи спостереження були зіставними. Робота виконана згідно з вимогами до рандомізованого порівняльного дослідження у паралель-

них групах за методом «дослід — контроль». Отримані результати дослідження аналізували за допомогою методів біостатистики і клінічної епідеміології [6]. При нормальному розподілі використовували параметричні методи аналізу, з оцінкою відмінностей за Ст'юдентом (критерій t) та Фішером (для якісних показників, ϕ). Обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм «STATISTICA 7,0». З позиції клінічної епідеміології оцінювали відносний ризик (ВР), співвідношення шансів (СШ) з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ) [6].

Результати дослідження

При проведенні аналізу отриманих результатів встановлено, що серед когорти обстежених хворих із фенотипом бронхіальної астми раннього початку частка дітей із повільним та швидким типами ацетилювання становила $47,1 \pm 12,4\%$ та $53,1 \pm 11,7\%$ ($p_{\phi} > 0,05$) відповідно. Таким чином, серед хворих дітей із фенотипом раннього початку бронхіальної астми співвідношення повільних та швидких «ацетиляторів» є таким же, як і в загальній популяції, що збігається з даними літературних джерел [10, 11].

При розподілі дітей з ознаками повільних «ацетиляторів» за тяжкістю захворювання персистувальний легкий варіант перебігу було визначено у $12,5 \pm 8,2\%$, середньотяжкий у $37,5 \pm 12,1\%$ і тяжкий у $50,0 \pm 12,5\%$ спостережень. У пацієнтів із ознаками швидких «ацетиляторів» розподіл за тяжкістю перебігу БА виявився таким: $11,1 \pm 7,4\%$ ($p_{\phi} > 0,05$), $30,4 \pm 11,4\%$ ($p_{\phi} > 0,05$) та $51,0 \pm 11,7\%$ ($p_{\phi} > 0,05$) відповідно. Виявлена тенденція до переважання середньотяжкого та тяжкого перебігу БА у хворих обох груп порівняння може бути пов'язана з індивідуальними особливостями темпів ацетилю-

вання протизапальних препаратів, які не забезпечують адекватного контролю захворювання [8, 9].

При аналізі показників *киснезалежної метаболічної активності нейтрофільних гранулоцитів* крові за даними НСТ-тесту не виявлено вірогідних відмінностей між групами порівняння (**табл. 1**).

При визначенні результатів *киснезалежного метаболізму еозинофільних лейкоцитів крові* між групами спостереження вдалося виявити вірогідні відмінності за показниками спонтанного тесту з нітросинім тетразолієм (**табл. 2**).

Отже, як видно з представлених даних, у дітей, хворих на БА раннього початку, за повільного типу ацетилювання простежувалася чітка тенденція до зниження активності киснезалежного метаболізму еозинофілів крові у порівнянні з пацієнтами зі швидким ацетиляторним статусом. Отримані дані можуть свідчити про метаболічну виснаженість еозинофільних гранулоцитів крові за наявності фенотипу «повільних ацетиляторів» у дітей, хворих на БА раннього початку. За результатами НСТ-тесту рівень еозинофільних лейкоцитів крові менше 16% виявлено у $68,7 \pm 11,6\%$ хворих основної групи та лише у $16,6 \pm 8,7\%$ дітей групи порівняння ($p_{\phi} < 0,05$). Отже, за повільного ацетиляторного фенотипу у 3,1 разу підвищувався ВР виснаження киснезалежного метаболізму еозинофілів периферичної крові (95% ДІ 1,8–4,6) при СШ 11,1 (95% ДІ 5,6–21,6). Представлені результати можна пояснити більш активним залученням еозинофільних гранулоцитів у реалізацію запалення при БА за наявності повільного ацетиляторного фенотипу.

При аналізі результатів *фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів крові* не встановлено достовірної різниці між групами порівняння. Так, у дітей І клінічної групи ФА нейтрофілів становила в

Таблиця 1. Показники тесту із нітросинім тетразолієм для нейтрофільних гранулоцитів крові у дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Клінічні групи	Кількість дітей	Показники спонтанного тесту		Показники стимульованого тесту	
		Частка формазан-позитивних клітин, %	Цитохімічний коефіцієнт, у.о.	Частка % формазан-позитивних клітин, %	Цитохімічний коефіцієнт, у.о.
I	16	$27,7 \pm 2,8$	$0,33 \pm 0,18$	$43,2 \pm 4,5$	$0,53 \pm 0,12$
II	18	$32,1 \pm 3,5$	$0,36 \pm 0,16$	$38,8 \pm 6,3$	$0,47 \pm 0,18$
P: I : II		$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Примітка. М – середнє значення, m – стандартна помилка середнього.

Таблиця 2. Показники тесту із нітросинім тетразолієм для еозинофільних гранулоцитів крові у дітей груп порівняння ($M \pm m$)

Клінічні групи	Кількість дітей	Показники спонтанного тесту		Показники стимульованого тесту	
		Частка формазан-позитивних клітин, %	Цитохімічний коефіцієнт, у.о.	Частка % формазан-позитивних клітин, %	Цитохімічний коефіцієнт, у.о.
I	16	$16,8 \pm 3,1$	$0,24 \pm 0,17$	$18,5 \pm 2,3$	$0,21 \pm 0,11$
II	18	$24,1 \pm 1,8$	$0,27 \pm 0,13$	$21,1 \pm 4,3$	$0,22 \pm 0,12$
P: I : II		$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Примітка. М – середнє значення, m – стандартна помилка середнього.

середньому $82,8 \pm 6,1\%$, а у представників II групи – $79,3 \pm 4,5\%$ ($p > 0,05$). Фагоцитарне число цих гранулоцитів у групах порівняння становило $9,3 \pm 0,9$ у.о. та $8,3 \pm 0,8$ у.о. відповідно ($p > 0,05$).

При проведенні оцінки *фагоцитарної активності еозинофілних гранулоцитів крові* між групами спостереження виявлено вірогідні відмінності. Так, у хворих основної групи середньогруповий показник ФА еозинофілів крові становив $68,1 \pm 2,8\%$, а у пацієнтів групи порівняння – $57,2 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$). Рівень ФЧ цих клітин сягав $2,6 \pm 0,6$ у.о. та $1,6 \pm 0,9$ у.о. відповідно ($p > 0,05$). Рівень ФА еозинофілних лейкоцитів крові, який перевищував 60%, відзначався у $83,3 \pm 9,3\%$ дітей із повільним типом ацетилювання та у $44,4 \pm 11,7\%$ хворих із швидким ацетиляторним статусом ($p < 0,05$). Показники ризику підвищеної ФА провідних ефекторних клітин алергічного запалення, еозинофілів крові, – більше 60% – за наявності повільного типу ацетилювання по відношенню до швидких «ацетиляторів» становили: ВР 2,8 (95% ДІ 2,2–3,5) при СШ 6,2 (95% ДІ 3,2–12,1). Ми припустили, що отримані дані можна пояснити превалюванням еозинофільного типу запалення при БА раннього початку за наявності повільного типу ацетилювання. Це дає змогу використовувати їх при розробці методів індивідуалізованого протизапального лікування дітей, хворих на БА, при відомому ацетиляторному статусі.

На користь наведеної гіпотези свідчать вірогідні відмінності між групами порівняння за *внутрішньоклітинним вмістом еозинофільної пероксидази*, яка належить до потужних цитотоксичних речовин, за допомогою яких реалізується алергічне запалення, притаманне БА. Так, серед пацієнтів із повільним ацетиляторним фенотипом внутрішньоклітинний вміст еозинофільної пероксидази становив $1,03 \pm 0,08$ у.о., тоді як серед пацієнтів зі швидким типом ацетилювання він становив $1,52 \pm 0,1$ у.о. ($p < 0,05$). Вміст пероксидази в еозинофілах крові $< 1,0$ у.о. спостерігався в $75,0 \pm 10,8\%$ випадків в основній групі та в $38,8 \pm 11,4\%$ випадків у групі порівняння ($p < 0,05$). Показники ризику зниження внутрішньоклітинного вмісту еозинофільної пероксидази $< 1,0$ у.о. за наявності повільного ацетиляторного статусу по відношенню до швидкого ацетиляторного статусу виявилися такими: ВР 2,3 (95% ДІ 1,7–3,1) при СШ 4,7 (95% ДІ 2,6–8,6). Вірогідних відмінностей за внутрішньоклітинним вмістом нейтрофілних та еозинофілних катіонних білків між пацієнтами груп порівняння виявити не вдалося.

Таким чином, для фенотипу раннього початку бронхіальної астми в дитячому віці залежно від ацетиляторного статусу характерні певні зміни показників активності ефекторної ланки імунітету, які проявляються такими характеристиками еозинофілних гранулоцитів крові:

- зниженням активності киснезалежного метаболізму;
- зменшенням вмісту основних цитотоксичних речовин;
- збільшенням фагоцитарної активності.

Ці параклінічні зміни можна використовувати при проведенні індивідуалізованого адресного протизапального лікування бронхіальної астми раннього початку у дітей.

Висновки

1. Наявність повільного ацетиляторного фенотипу у дітей, хворих на бронхіальну астму раннього початку, асоціювалася із ризиком виснаження киснезалежного метаболізму еозинофілних гранулоцитів крові, за даними тесту з нітросинім тетразолієм (ВР 3,1 [95% ДІ 1,8–4,6], СШ 11,1 [95% ДІ 5,6–21,6]), та з підвищенням фагоцитарної активності цих ефекторних клітин (ВР 2,8 [95% ДІ 2,2–3,5], СШ 6,2 [95% ДІ 3,2–12,1]).

2. Серед пацієнтів із фенотипом раннього початку бронхіальної астми виявлено превалювання середньотяжкого та тяжкого перебігу захворювання як при швидкому ($30,4 \pm 11,4\%$ та $51,0 \pm 11,7\%$ відповідно) так і при повільному ($37,5 \pm 12,1\%$ та $50,0 \pm 12,5\%$ відповідно) типі ацетилювання.

Література

1. Безруков Л.О. Особливості перебігу неатопічного фенотипу бронхіальної астми в дітей залежно від характеру ацетиляторного статусу / Л.О. Безруков, С.І. Тарнавська // Здоров'я ребенка. – 2014. – Т. 53. – № 2. – С. 25–28.
2. Вавилин В.А. Ассоциация полиморфных ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой / В.А. Вавилин [и др.] // Генетика. – 2002. – Т. 38. – № 4. – С. 539–545.
3. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лорамладшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. Пер. с англ. – М. Практика. 2000.
4. Ляхович В.В. Роль ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к бронхиальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа / В.В. Ляхович [и др.] // Вестник РАМН. – 2000. – № 12. – С. 36–41.
5. Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. Казань: Магариф. – 1993.
6. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 2004. – 347 с.
7. Чакова Н.Н. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма лекарственных средств (CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, GST, NAT2 и MDR1) у жителей Беларуси / Н.Н. Чакова [и др.] // Молекулярная и прикладная генетика: сб. научн. тр. – 2009. – Т. 10. – С. 161–169.
8. Чакова Н.Н. Полиморфизм GST-генов и цитогенетические изменения в ткани легкого больных раком легкого / Н.Н. Чакова [и др.] // Цитология и генетика. – 2009. – Т. 43, № 1. – С. 48–53.
9. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucaryotic DNA / C.C. Mathew // in Walker JM (ed): methods in molecular biology. – Clifton: Human Press, 1984. – Vol. 2. – P.31–34.
10. Nebert D.W. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? / D.W. Nebert // Am. J. Hum. Genet. – 1997. – № 60. – P. 265–271.
11. Pawlik A. N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with atopic asthma / A. Pawlik, Z. Juzyszyn, B. Gawronska-Szklarz // Arch. Med. Res. – 2009. – Vol. 40, № 4. – P. 264–267.
12. Rogers L. Pharmacologic approaches to life-threatening asthma / L. Rogers, J. Reibman // Ther. Adv. Respir. Dis. – 2011. – Vol. 5, № 6. – P. 397–408.

XVII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії» (Сідельниковські читання)

23-25 вересня 2015 року, м. Дніпропетровськ

До участі у Всеукраїнській науково-практичній конференції запрошуються педіатри, лікарі зі спеціальностей «загальна практика – сімейна медицина», «дитяча кардіоревматологія», лікарі інших педіатричних спеціальностей, організатори охорони здоров'я, завідувачі та співробітники кафедр педіатрії та кафедр сімейної медицини вищих медичних навчальних закладів та закладів післядипломної освіти МОЗ України, Інститутів НАМН України.



На конференції будуть розглянуті сучасні проблеми догляду за здоровою дитиною та її вигодовування, проблеми діагностики, лікування та профілактики поширених захворювань дитячого віку.

У межах роботи XVII Сідельниковських читань також відбудеться науково-методична нарада з актуальних питань викладання педіатрії у вищих медичних навчальних закладах та закладах післядипломної освіти МОЗ України та окреме засідання із обговоренням звітів головних позаштатних спеціалістів зі спеціальності «дитяча кардіоревматологія».

Конференція відбудеться на базі ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Сайт конференції: <http://conference-sidelnikov.org.ua/>

XI конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»

7-9 жовтня 2015 рік, м. Київ

Наукова програма конгресу передбачає лекції провідних вчених з основної тематики наукової програми, доповіді на пленарних та секційних засіданнях, дискусії на симпозіумах та семінарах.

Планується видання матеріалів конгресу і оргкомітет запрошує охочих надіслати тези доповідей.

Наукова програма конгресу передбачає обговорення наступних питань:

- Актуальні питання організації медичної допомоги дітям.
- Проблеми розвитку і виховання здорової дитини в сучасних умовах.
- Сучасні аспекти раціонального вигодовування дітей раннього віку.
- Удосконалення надання медичної допомоги новонародженим.
- Шкільна педіатрія: Актуальні проблеми адаптації школярів.
- Новітні технології діагностики, лікування та профілактики соціально значущих захворювань дитячого віку.
- Раціональна фармакотерапія в клінічній педіатрії.
- Дитяча інвалідність: медичні, педагогічні та соціальні аспекти.
- Екологічні проблеми та дитяча екопатологія в сучасних умовах.
- Проблеми інфекційної патології дитячого віку та вакцинації.
- Дотримання прав дитини та проблеми соціальної педіатрії на сучасному етапі.
- Актуальні питання підготовки лікарів в області педіатрії на сучасному етапі розвитку суспільства.
- Історичні аспекти розвитку педіатрії.

Лихоманка або біль у дітей: як оптимізувати ведення пацієнтів?

Лихоманка є одним із найпоширеніших клінічних симптомів, з яким мають справу педіатри та інші дитячі спеціалісти; вона виявляється в третини випадків усіх звернень до лікаря. Нерідко в педіатричній практиці виникає й питання адекватного усунення болю внаслідок захворювань, травм або медичних процедур. При лихоманці або болю від легкого до помірного ступеня вираженості (наприклад, зубний, головний, при запаленні горла, отиті) у дітей зазвичай використовують безрецептурні лікарські засоби: ібупрофен або парацетамол.

Ібупрофен та парацетамол добре переносяться та є ефективними у лікуванні лихоманки і болю у дітей і підлітків (за умови дотримання інструкції для медичного застосування препарату)

• Парацетамол

Механізм дії парацетамолу полягає в пригніченні циклооксигеназ (ЦОГ) в центральній нервовій системі, що й забезпечує жарознижувальну дію препарату. В периферійних тканинах препарат не інгібує ЦОГ, у зв'язку з чим йому бракує протизапального ефекту (тому парацетамол не належить до групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ)). Крім того, парацетамол не впливає на периферійну дію ЦОГ-1, зокрема функціонування нирок, судинний гомеостаз та гастроінтестинальну цитопротекцію.

ВООЗ рекомендує вживати парацетамол у дозі 10-15 мг/кг маси тіла перорально кожні 4-6 год. При такому дозуванні препарат загалом добре переноситься і є ефективним. Зазвичай жарознижувальна дія розпочинається протягом 30-60 хв після прийому. Приблизно у 80% дітей температура знижується протягом цього часового діапазону. Переконливих доказів, що початкова навантажувальна доза 30 мг/кг перорально або 40 мг/кг ректально підвищує жарознижувальний ефект, немає. Застосування препарату у високих початкових дозах супроводжується ризиком плутанини з дозуванням, що може призвести до гепатотоксичності, тому такі дози не рекомендуються.

• Ібупрофен

Ібупрофен – конкурентний інгібітор ЦОГ, зв'язування з ЦОГ є оборотним. На відміну від парацетамолу, ібупрофен діє й на периферії. Крім того, ібупрофен не має специфічності до ізомерів ЦОГ. Препарат здатен як знижувати підвищену температуру, так і зменшувати запалення (таким чином, він є НПЗЗ). Він здатен пригнічувати ЦОГ-1, зумовлюючи деякі побічні ефекти, наприклад з боку кишково-шлункового тракту.

Використання ібупрофену при температурі в клінічній практиці збільшується, оскільки препарат має довший клінічний ефект щодо зниження температури. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, ібупрофен слід вживати у дозі 5-10 мг/кг маси тіла перорально кожні 6-8 год, максимальна доза становить 500 мг/добу. У повідомленнях про клінічні випадки описана ниркова недостатність у дітей

На замітку лікарю

із захворюваннями, що супроводжувалися лихоманкою, на фоні використання ібупрофену або інших НПЗЗ. Тому у дітей із дегідратацією ібупрофен слід застосовувати з особливою обережністю. Слід також зазначити, що для обґрунтування конкретних рекомендацій, які стосуються ведення немовлят до 6 міс. із лихоманкою або болем, потрібно більше даних.



• Парацетамол vs ібупрофен

Дослідження, у яких порівнювали ефективність ібупрофену та парацетамолу, не показали узгоджених результатів. Незважаючи на це, **консенсус щодо використання парацетамолу та ібупрофену є таким: обидва препарати є ефективнішими за плацебо у зниженні підвищеної температури, а ібупрофен (у дозі 10 мг/кг маси тіла) є щонайменше так само ефективним, як парацетамол (у дозі 15 мг/кг маси тіла), або, можливо, ефективнішим за нього у зниженні підвищеної температури при вживанні препаратів одноразово або кілька разів поспіль.**

В одному дослідженні було зроблено висновок, що для максимального подовження часу, на який зникає лихоманка у дітей, слід насамперед вживати ібупрофен, а потім розглянути користь і ризики від комбінованого вживання ібупрофену та парацетамолу протягом доби. Загалом немає доказів про те, що ібупрофен та парацетамол у стандартних дозах значуще відрізняються за безпекою у загальному здорових дітей від 6 міс. до 12 років із захворюваннями, які супроводжуються лихоманкою.

Перевагою ібупрофену є довший період його дії, у зв'язку з чим цей ібупрофен потребує не такого частого вживання (кожні 6-8 год), як парацетамол (4 год). У порівняльних дослідженнях показано, що ібупрофен як анальгетик є щонайменше так само ефективним, як парацетамол, а як антипіретик перевищує парацетамол за ефективністю.

Профіль безпеки ібупрофену є порівняним із таким парацетамолу. Однак при передозуванні ібупрофен є менш токсичним за парацетамол.

Ібупрофен краще переноситься, ніж інші НПЗЗ, хоча для цього препарату були також описані побічні реакції у вигляді ниркової недостатності, алергічних та гастроінтестинальних проявів. Припущення про те, що ібупрофен може призводити до загострення симптомів у дітей із лихоманкою, у яких у медичному анамнезі відзначена астма, не підтвердилися у клінічних дослідженнях.

Гепатотоксичність – найсерйозніша побічна реакція при вживанні **парацетамолу** у дітей, це явище дуже добре описано у літературі. Дані з клінічних повідомлень дають змогу припустити, що печінкова недостатність може розвинутиися на фоні постійного вживання доз, які трохи перевищують рекомендовану максимальну дозу. Вживання парацетамолу також пов'язане із розвитком кропив'янки і макулопапульозного висипу.

Ібупрофен не підвищує частоту та тяжкість бронхіальної астми, не пов'язаної з вживанням аспірину, тоді як прийом парацетамолу може бути пов'язаний із розвитком астми у дітей і підлітків.

Останнім часом опубліковані епідеміологічні дані про чіткий зв'язок між прийомом парацетамолу та розвитком астми. Про це свідчать дані двох публікацій, підготованих на основі результатів фази III Міжнародного дослідження алергії та астми у дитинстві. Дослідження включало дані 200 000 дітей віком 6-7 років та 320 000 дітей віком 13-14 років з понад 40 країн. У обох вікових групах при прийомі парацетамолу відзначено дозозалежне підвищення частоти та тяжкості бронхіальної астми. Діти, які вживали парацетамол щонайменше раз на місяць, мали втричі вищий ризик розвитку астми у віці 6-7 років та понад вдвічі вищий ризик її розвитку у віці 12-14 років.

Дитина, лихоманка та антипіретики – робота з батьками

Важливо пояснити батькам, що лихоманка – це не захворювання, а фізіологічний механізм, який сприяє боротьбі організму з інфекцією. Лихоманка сповільнює ріст і розмноження вірусів та бактерій, посилює утворення нейтрофілів та проліферацію лімфоцитів Т, сприяє перебігу реакцій гострої фази. Ступінь лихоманки не завжди корелює із тяжкістю захворювання. Переважно перебіг лихоманки є коротким, вона є доброякісною і має захисний характер. Лихоманка позитивно впливає на імунну систему, може сприяти більш швидкому одужанню при вірусних інфекціях, хоча наявність підвищеної температури супроводжуються дискомфортом у дитини. Немає даних про те, що діти з лихоманкою мають підвищений ризик побічних реакцій.

Анальгетики і антипіретики – це препарати, які часто використовують батьки для лікування своїх дітей. Проте, на жаль, дослідження показують, що 50% батьків дають ібупрофен або парацетамол в неадекватних дозах, а приблизно 15% батьків дають ці препарати в дозах, які перевищують терапевтичні. Тому вкрай важливо також проводити роз'яснювальні бесіди з батьками про необхідність суворого дотримання дозування жарознижувальних і знеболювальних препаратів.

За матеріалами: van den Anker J.N. Optimising the management of fever and pain in children. Int J Clin Pract Suppl. 2013; 67 (178): 26-32.

ліки Вегмедика БО

піклування, що лікує

Ibuprofen

БОФЕН

СУСПЕНЗІЯ



**ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ, ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНИЙ
ТА ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ ЗАСІБ** для дітей від 3-х місяців

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Протипоказання: підвищена чутливість, виразкове ураження ШКТ, захворювання крові (лейкопенія, гемофілія, гіпокоагуляція), кровотеча, ниркова та/або печінкова недостатність.

Побічні ефекти: з боку ШКТ: нудота, блювання, відчуття дискомфорту; алергічні реакції: шкірні висипи; з боку ЦНС: головний біль, запаморочення.

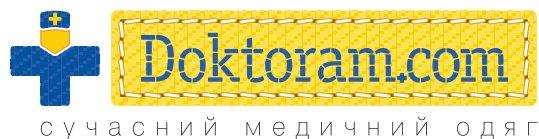
Умови відпуску: Без рецепта.

Повна інформація про препарат в інструкції лікарського засобу.

БХФЗ  **bcpp**
www.bcpp.com.ua

Виробник ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
03680, Україна, м. Київ-134, вул. Миру, 17
(044) 205-41-23 (консультації)
(044) 406-03-08 (аптека)

Місце, де можна придбати найкращий
медичний одяг американського
та українського брендів



Що більше підходить Вам?



Made in USA



Світовий лідер з виробництва одягу для лікарів.
40 років успіху у всьому світі. Віднедавна — в Україні.

cherokee®

КУПУЙТЕ
ТУТ!



Made in Ukraine



Пошито з інноваційних матеріалів за модними
та зручними фасонами на сучасному устаткуванні.



Одеса, вул. Середньофонтанська, 19г,
ТЦ «Кристал», тел.: (068) 337-87-32

Київ, вул. Басейна, 4-10, ТЦ «Бессарабський
квартал», тел.: (044) 209-49-86

Інтернет-магазин — **www.doktoram.com**
тел.: (098) 106-03-03





VI Міжнародний Медичний Форум. Підсумки

З 15 по 17 квітня 2015 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» проходив VI Міжнародний Медичний Форум «Інновації в медицині – здоров'я нації» – головна подія галузі охорони здоров'я України, суспільно важлива платформа для спеціалістів, яка об'єднала потужну науково-практичну програму і насичену експозиційну частину та створила міжнародний базис для обміну досвідом та підвищення кваліфікації для понад 9000 фахівців охорони здоров'я.



У цьому році, незважаючи на складні часи, Форум відбувся з великим успіхом і не втратив своїх лідерських позицій за кількістю та географією учасників та відвідувачів-спеціалістів, насиченістю науково-практичної та ділової програм, кількістю професійних організаторів та співорганізаторів. Відзначився захід новими напрямками діяльності та результативністю.

Організатори: **Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Компанія LMT.**

Форум пройшов за підтримки Президента України та під патро-

натом Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я. **Офіційну підтримку** заходу надали Кабінет Міністрів України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна служба України з лікарських засобів, Київська міська державна адміністрація.

Сприяли проведенню заходу 140 медичних асоціацій, громадських об'єднань, соціальних фондів, 15 вищих медичних навчальних закладів, 2 медичні академії післядипломної освіти, 130 спеціалізованих видань України, СНД та зарубіжжя, 350 спеціалізованих Інтернет-ресурсів.

Цього року захід традиційно консолідував **IV Міжнародний Медичний Конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»**, Міжнародну виставку охорони здоров'я **MEDICAEXPO**, Міжнародну фармацевтичну виставку **PHARMAEXPO**. Паралельно відбулася **IV Міжнародна виставка медичного туризму, SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo**.

Вітаючи учасників Форуму на церемонії відкриття, Голова Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я **Ольга Богомолець** зауважила, що «Форум свідчить не тільки про те, що українська медицина розвивається, а й те, що ми сьогодні є тим ядром, навколо якого мають відбуватися реформи в охороні здоров'я. Форум має стати місцем, куди в наступні роки зможуть приїздити головні лікарі районних і обласних лікарень, фахівці галузі, щоб ознайомитися зі світовими новинками».

Свою чергою віце-президент Національної академії медичних наук України **Віталій Цимбалюк** привітав присутніх від імені академії та підкреслив: «Академія від самого початку заснування Форуму працювала над його створенням та є одним із організаторів, тому що здоров'я нації – надзвичайно важливе питання. Ми завжди проводимо науково-практичні конференції, де знайомимо всіх з науковими здобутками, новинками, які були розроблені в академії».

На переконання ректора Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика **Юрія Вороненка** «Присутність на нашому Форумі такої значної кількості людей, причетних до охорони здоров'я, переконливо свідчить, що сьогодення і майбутнє охорони здоров'я неможливе без медичної науки і освіти. Сьогоднішній захід – конструктивний крок до змін в системі охорони здоров'я».



Імпульс для впровадження новітніх науково-практичних розробок у галузь

Фахівці галузі охорони здоров'я з понад **100 медичних спеціалізацій** підвищили рівень кваліфікації, обмінялися досвідом, представили власні дослідження, перейняли останні методи та методики у діагностиці та лікуванні захворювань, долучившись до роботи **IV Міжнародного Медичного Конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України»** («Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2015 році», розділ «Конгреси» №3, с. 8, затверджений МОЗ та НАМН України).

Серед співорганізаторів: **80** провідних вітчизняних і закордонних медичних та фармацевтичних науково-дослідних осередків: **32** установи НАМН України, **13** кафедр НМАПО ім. П.Л. Шупика, **3** профільні установи МОЗ України, а також українські та зарубіжні асоціації, провідні професійні установи Міноборони України, Мінсоцполітики, вищі навчальні заклади, заклади післядипломної освіти. Спікерами стали **763 видатних вітчизняних та міжнародних фахівців галузі охорони здоров'я**.

У програму Конгресу увійшли **62** науково-практичних заходів (симпозіуми, конференції, семінари, круглі столи), **45** майстер-класів, **668** науково-практичних доповідей та лекцій, **10** практичних шкіл. У рамках заходів були представлені актуальні дослідження у лабораторній медицині, медичній радіології, онкології, медицині невідкладних станів, терапії (офтальмології, гастроентерології, кардіології і кардіохірургії, урології, гематології і трансфузіології, неврології), фізіотерапії та реабілітації, хірургії та нейрохірургії, педіатрії, акушерстві та гінекології, епідеміології, клінічній фармакології, загальній фармації та десятках інших напрямків медицини.

Новоспечені **Школа головного лікаря та Спеціальна програма «Дні приватної медицини»** зібрали повні зали керівників та менеджерів медичних закладів, головних лікарів та їх заступників у рамках низки заходів, присвячених тенденціям приватного сектору медицини, актуальним питан-





су спеціалісти мали змогу відвідати **Терапевтичну школу, семінар «Актуальні питання офтальмології» та майстер-класи з урології.**

Події на сході України неминуче вплинули на вітчизняну медицину і визначили пріоритетний напрямок роботи Конгресу. Вперше в Україні, на базі Конгресу, під час **Спеціальної програми «Військова медицина»** видатні фахівці галузі охорони здоров'я провели науково-практичні заходи, майстер-класи, з метою навчання та підвищення кваліфікації спеціалістів, які займаються наданням першої медичної допомоги в умовах бойових дій, лікуванням уражень, отриманих під час бойових дій, а також медико-соціальною реабілітацією військових.



ням впровадження загально-обов'язкового страхування, останнім законодавчим ініціативам, проблематиці взаємодії зі страховими компаніями, системі управління якістю в закладах охорони здоров'я тощо.

Відбулися вже такі традиційні науково-практичні заходи, як **Українська лабораторна школа, Українська кардіологічна школа ім. М.Д. Стражеско, Школа ультразвукової та функціональної діагностики, Школа реабілітаційної медицини, Школа екстреної медичної допомоги, Українська школа медсестринства.**

В перший раз на платформі Конгресу

22 установи НАМН України представили результати наукових і прикладних досліджень, які будуть впроваджуватися у методичну практику фахівців та допоможуть врятувати життя учасників АТО та постраждалого населення.

Значний інтерес викликали майстер-класи з тактичної медицини ТССС. Лекції, тренінги, відпрацювання окремих елементів надання допомоги пораненим в умовах бойових дій на відкритому просторі відвідали військові лікарі, волонтери, спеціалісти МОЗ України, МВС України, СБУ, ДСНС України та інших установ.

В цілому, у ході численних науково-практичних заходів, засідань позаштатних спеціалістів МОЗ України, головних лікарів та їх заступників, про-

фільних асоціацій та семінарів-нарад опорних кафедр НМАПО ім. П.Л. Шупика були розглянуті проблемні питання медицини та шляхи їх вирішення, окреслені стратегічні завдання розвитку галузі охорони здоров'я. Результати роботи Конгресу знайдуть практичне втілення та сприятимуть впровадженню інноваційних наукових розробок у медичну практику.

Новітні технології для медицини

Науково-практичні заходи відповідали тематиці найбільших в Україні виставок – **Міжнародній виставці охорони здоров'я MEDICAEXPO та Міжнародній фармацевтичній виставці PHARMAEXPO.**

Експозиційна частина була представлена високоякісним медичним обладнанням, повним спектром медичного інструментарію, товарів медичного призначення для медичних центрів та діагностичних лабораторій. Відвідувачі побачили техніку

в дії, ознайомилися з останніми лікарськими препаратами, обрали кращі пропозиції.

На стендах компаній в режимі нон-стоп проходили консультації, майстер-класи. Захід дав змогу підвищити впізнаваність бренду, вивести свої товари і послуги на вітчизняний ринок, зміцнити імідж та отримати нові ділові контакти, привернути увагу цільової аудиторії, покупців та інвесторів.

У експозиції взяли участь **300 учасників. Географія учасників та торгових марок:** Австрія, Болгарія, Чехія, Китай, Франція, Німеччина, Великобританія, Угорщина, Індія, Ізраїль, Іспанія, Італія, Японія, Литва, Малайзія, Польща, Росія, Словаччина, Словенія, Південна Корея, Швеція, Туреччина, США, Україна, Румунія, Канада, Молдова, Нідерланди, Аргентина, Данія, Швейцарія.

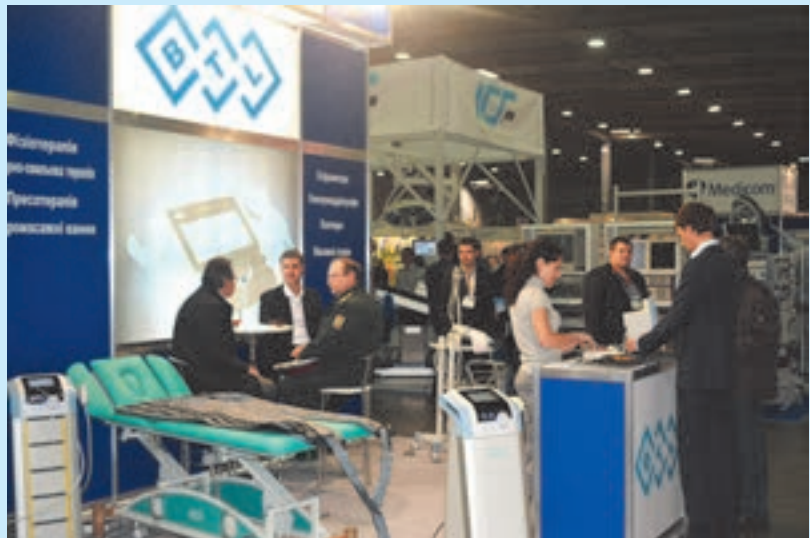
Генеральний партнер: **Toshiba Corporation**. Серед партнерів-учасників: **AMED, ELEKTA, Esaote, HEACO, ICF Україна, Mindray, RH, АВАНТИС, АЛТ Україна Лтд, БТЛ-Україна, Вектор-Бест-Україна, Віола Медтехніка, Експерт, ЕМСІ-МЕД, Мед Ексім, МЕДІО, Поліпромсинтез, Протек Солюшнз Україна, УКР ДІАГНОСТИКА, УМТ+, ХІМЛАБОРРЕАКТИВ.**

Серед постійних експонентів: BSM Україна, Bio-rad, DX-Комплекси, ABIS-МЕД, АФС Медичинтехнік, БІОМЕД, Біо Тест Мед, Волсмарт, Діагностичні системи, Здраво, ЗРО «Квант», ЕКСІМКАРГО-ТРЕЙД, ЕРБА ЛАХЕМА, Інвасервіс, ІНДАР, Інтермедіка, КВО «МЕДАПАРАТУРА», Лабікс, ЛЕДУМ, Медгарант, Медігран, МЕДІКОМ-Україна, Медилайн, МЕДІТОРГ ГРУП, МК «КАРДІО», Медковісс, МЕДРАМ, Медтек, Медтехснаб, Модем 1, НВЛ «Гранум», НВП «ВІЛАН», НВП «ХіМеК», НВФ «Альціона», НВФ «Сіместа ВААЛ», ОНІКО, ОСД Східна Європа, Профімед – Сервіс, Реагент, Рамінтек, Рош Україна, Сканер, СПІКАРД, Такеда Україна, Телеоптик, ТехМедКонтракт, Українська Академія Біологічної Медицини/Neel, УТБ РЕСУРС, ФАРМАСКО, Хеалскеа, Фогт Медікал Фертріб Гмбх, Хелсі Стайл та багато інших.

Новими учасниками Форуму стали: Вінмедікал, ЛЕКХІМ, Меркатор Медікаль, Медісторе, Оскар-Медікал, СК «ПРОВІДНА», Цептер Україна, ЮТАС та інші.

Благодійність на Форумі

Компанія LMT як один із організаторів Форуму та учасник ГО «Всеукраїнський волонтерський рух» допомагає людям, які постраждали внаслідок сьогоденної ситуації на сході України, зокрема, дітям-сиротам, людям літнього віку, переселенцям, учасникам АТО та інвалідам, сім'ям загиблих. У цьому році організатори виділили людям, які потребують реабілітації, путівки до провідних українських санаторно-курортних комплексів. Від імені Оргкомітету Форуму та Компанії ICF Україна дефібрилятор на потреби військових та постраждалих внаслідок АТО передано БФ «АСАП ЕМС ХОТТАБИЧ».



Медичний туризм стирає кордони для пацієнтів з усього світу

Відносно новий перспективний напрямок в Україні – медичний туризм продовжує розвиватися відповідно до сьогоднішніх реалій. До потоку українських пацієнтів додалися постраждалі внаслідок ведення АТО на сході України. Іноземців ваблять природні, лікувальні та оздоровчі можливості України, географічне положення та відсутність візового бар'єру. Така думка об'єднала учасників єдиної в Україні виставки, орієнтованої на практику надання високоякісних медичних та оздоровчих послуг на території України та за її межами – **IV Міжнародної виставки медичного туризму, SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo**.



Виставка проходила паралельно з Міжнародним Медичним Форумом та збила операторів ринку медичного туризму, професійні агентства та асоціації, туристичні компанії, представників профільних органів влади, менеджерів охорони здоров'я, лікарів-фахівців. Подія сприяла встановленню ділових контактів, обміну досвідом із зарубіжними колегами, налагодженню двосторонньої співпраці.

Серед **75 учасників** експозиції: провідні міжнародні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні заклади, SPA&Wellness курорти **України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, США, Румунії**.

Також під час виставки проходили **семінари та тренінги** для початківців і професіоналів медичного туризму, присвячені програмам стажування лікарів, ефективним моделям побудови бізнесу, секретам залучення пацієнтів, порадам для роботи з міжнародними клініками та компаніями, які розвивають напрямок медичного туризму.

Організатор Healthcare Travel Expo – Компанія LMT. Виставка відбулася **за підтримки** Комітету Верховної Ради України з питань сім'ї, молодіжної політики, спорту та туризму, МОЗ України, Державного Агентства України з туризму та курортів, НАМН України. **За сприяння** – Інформаційного бюро «Угорський туризм», Польської Туристичної Організації, Представництва Czech Tourism в Україні, Посольства Малайзії в Україні, Торгового відділу Посольства Австрії – ADVANTAGE AUSTRIA, Торгово-промислової палати Куби, Посольства Словацької Республіки в Україні, Американської торгівельної палати в Україні, Асоціації лікарів медичного туризму, Громадської Спільки «Українсько-Словенська спілка підприємців», Румунської асоціації медичного туризму. **Міжнародні партнери:** Turkel Fair Organization Inc., Atlas

5169 м² експозиційної частини

300 учасників IMF та **75** учасників HTEXPO

Географія експонентів та ТМ: Австрія, Болгарія, Чехія, Китай, Франція, Німеччина, Великобританія, Угорщина, Індія, Ізраїль, Іспанія, Італія, Японія, Литва, Малайзія, Польща, Росія, Словаччина, Словенія, Південна Корея, Швеція, Туреччина, США, Україна, Румунія, Канада, Молдова, Нідерланди, Аргентина, Данія, Швейцарія

9248 спеціалістів-відвідувачів із понад 30 країн: Австрія, Азербайджан, Англія, Білорусь, Грузія, Данія, Естонія, Ізраїль, Індія, Іспанія, Казахстан, Китай, Литва, Лівія, Македонія, Марокко, Німеччина, Польща, США, Таджикистан, Туреччина, Узбекистан, Чехія та інші.

80 організаторів та співорганізаторів

62 науково-практичних заходів

45 майстер-класів

668 науково-практичних доповідей та лекцій

10 практичних шкіл

Business Service Ltd, Intersana. **Спеціалізований партнер:** MEDWIO.

Цифри та факти:

До зустрічі на VII Міжнародному Медичному Форумі «Інновації в медицині – здоров'я нації»

19-21 квітня 2016 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза» (Україна, м. Київ, вул. Салютна, 2-Б)!

www.medforum.in.ua

www.htexpo.com.ua

Рекомендації ААР¹ (2014 р.)

Характеристики рекомендацій			
Рекомендація	Сила рекомендації (сукупний рівень доказовості) ²	Користь	Ризик, шкода, витрати
Діагностика			
Слід діагностувати бронхіоліт та оцінювати тяжкість захворювання на підставі історії хвороби та фізикального обстеження	Сильна рекомендація (B)	Не потребує витрат; неінвазивність; точність	Не виявлення інших діагнозів
Приймаючи рішення щодо оцінки стану й ведення дітей із бронхіолітом, необхідно брати до уваги такі чинники ризику тяжкого захворювання, як вік < 12 тижнів, недоношеність в анамнезі, супутні серцево-легеневі захворювання або імунodefіцит	Рекомендація помірної сили (B)	Поліпшене прогнозування перебігу хвороби; адекватна оцінка схильності до захворювання	Можливе занепокоєння батьків з приводу непотрібної госпіталізації
При діагностуванні бронхіоліту на основі історії хвороби та фізикального обстеження не потрібне планове проведення рентгенологічних або лабораторних досліджень	Рекомендація помірної сили (B)	Зменшення радіаційного опромінення; неінвазивність (менший дискомфорт, пов'язаний із процедурами); зменшення використання антибіотиків; зниження витрат; економія часу	Помилковий діагноз; помилкові діагнози супутніх захворювань
Лікування			
Немовлятам і дітям із діагностованим бронхіолітом не слід призначати салібутамол	Сильна рекомендація (B)	Уникнення побічних реакцій; припинення використання неефективного препарату; зниження витрат	Немає тимчасової користі препарату
Немовлятам і дітям із діагностованим бронхіолітом не слід призначати адреналін	Сильна рекомендація (B)	Уникнення побічних реакцій; зниження витрат; припинення використання неефективного препарату	Немає тимчасової користі препарату
Немовлятам із діагностованим бронхіолітом не слід призначати інгаляції гіпертонічного розчину NaCl у відділеннях невідкладної допомоги	Рекомендація помірної сили (B)	Уникнення таких побічних реакцій, як візінг, надмірна секреція слизу; зниження вартості	—
Інгаляції гіпертонічним розчином NaCl можна призначати немовлятам і дітям із бронхіолітом, госпіталізованим у стаціонар	Слабка рекомендація, створена на основі результатів рандомізованих контрольованих досліджень з суперечливими висновками (B)	Можливе скорочення строку перебування в лікарні, якщо ТГ > 72 год	Побічні реакції – візінг, надмірна секреція слизу; висока вартість Співвідношення користь/шкода: користь переважає шкоду від тривалого перебування в лікарні Оцінка: передбачити ТГ окремої дитини важко. Більшість лікарень США повідомляють про середню ТГ < 72 год для пацієнтів із бронхіолітом. Ця слабка рекомендація стосується тільки випадків, коли ТГ > 72 год Навмисна невизначеність: ця слабка рекомендація базується на середній ТГ і не стосується конкретного пацієнта

¹ American Academy of Pediatrics – Американська академія педіатрів, США.

² Відповідно до принципів доказової медицини.

Характеристики рекомендацій				
Рекомендація	Сила рекомендації (сукупний рівень доказовості) ²	Користь	Ризик, шкода, витрати	Доповнення
Немовлятам із діагностованим бронхіолітом за жодних умов не можна призначати системні кортикостероїди	Сильна рекомендація (A)	Клінічної користі немає; уникнення побічних реакцій	–	–
Немовлятам і дітям із діагностованим бронхіолітом можна не призначати додатково кисень, якщо насичення оксигемоглобіном перевищує 90%	Слабка рекомендація, створена на основі доказів низького рівня і логічних висновків із основних принципів (D)	Зменшення частоти госпіталізації; скорочення ТГ	Гіпоксемія; фізіологічний стрес; значна ТГ; збільшення частоти госпіталізації; висока вартість	Оцінка: насичення оксигемоглобіном > 89% є адекватним для оксигенації тканин; ризик гіпоксії при цьому мінімальний Роль уподобань пацієнта: обмежена Виключення: діти з ацидозом або лихоманкою
У немовлят і дітей із діагностованим бронхіолітом не обов'язково застосовувати безперервну пульсоксиметрію	Слабка рекомендація, створена на основі доказів низького рівня (C)	Менша ТГ; менша втома через тривожність; зниження вартості	Затримка виявлення гіпоксемії, затримка об'єднаної відміни оксигенотерапії	Роль уподобань пацієнта: обмежена
Не слід застосовувати фізіотерапію грудної клітки у немовлят і дітей із бронхіолітом	Рекомендація помірної сили (B)	Зменшення стресу від терапії; зниження вартості	–	–
У немовлят і дітей із бронхіолітом не слід застосовувати антибактеріальні препарати, за винятком випадків супутньої бактеріальної інфекції або серйозної підозри на неї	Сильна рекомендація (B)	Менше побічних реакцій; зниження антибіотикорезистентності; зниження вартості	–	Навмисна невизначеність: визначення поняття «серйозна підозра» немає, необхідна думка лікаря. Оцінку джерел можливої серйозної бактеріальної інфекції слід закінчити до застосування антибіотиків
Якщо у немовлят із бронхіолітом неможливо підтримувати гідратацію перорально, треба вводити рідину через назогастральний зонд або внутрішньовенно	Сильна рекомендація (X)	Підтримання гідратації	Ризик зараження, аспірації з назогастрального зонда, дискомфорту, гіпонатріємії, внутрішньовенної інфільтрації, гіпергідратації	Роль уподобань пацієнта: рішення щодо способу гідратації приймається спільно з батьками дитини
Профілактика				
Не слід призначати палівізумаб здоровим за іншими параметрами немовлятам з гестаційним віком 29 тижнів 0 днів і більше	Сильна рекомендація (B)	Зменшення болю від ін'єкцій; зменшення використання препаратів із мінімальною користю; менша частота побічних реакцій; зменшення кількості відвідувань медичних закладів і ризику контакту з хворими	Мінімальне збільшення ризику госпіталізації з приводу РСВ-інфекції	Роль уподобань пацієнта: батьки можуть відмовитися від застосування палівізумабу Вияткі: недоношені немовлята з хронічними захворюваннями легень і немовлята з гемодинамічно значущим ССЗ (див. наступну рекомендацію)
Палівізумаб слід призначати протягом першого року життя немовлятам із гемодинамічно значущим ССЗ або недоношеним (гестаційний вік < 32 тижнів) із хронічним захворюванням легень, які потребують терапії киснем (FIO ₂ > 21%) протягом принаймні перших 28 днів життя	Рекомендація помірної сили (B)	Зниження ризику госпіталізації з приводу РСВ-інфекції	Біль від ін'єкцій; підвищений ризик захворювання через частіше відвідування лікарів; побічні реакції на палівізумаб	Роль уподобань пацієнта: батьки можуть відмовитися від застосування палівізумабу

Характеристики рекомендацій				
Рекомендація	Сила рекомендації (сукупний рівень доказовості) ²	Користь	Ризик, шкода, витрати	Доповнення
Немовлята, які потребують терапії палівізумабом, в перший рік життя повинні отримувати максимум 5 доз (15 мг/кг/дозу, по одній щомісячно) препарату під час сезону РСВ-інфекції	Рекомендація помірної сили (B)	Зниження ризику госпіталізації і потрапляння у відділення інтенсивної терапії	Біль від ін'єкцій; підвищений ризик захворіти через частіше відвідування лікарів; вартість; побічні реакції на палівізумаб	Виятки: слід використати меншу кількість доз, якщо сезон РСВ-інфекції закінчується до отримання 5 доз; щомісячні профілактичні щеплення слід припинити, якщо дитину госпіталізовано з приводу РСВ-інфекції на фоні вакцинації
Необхідно дезінфікувати руки до і після безпосереднього контакту з пацієнтами, після контакту з предметами в оточенні пацієнта і після зняття рукавичок	Сильна рекомендація (B)	Зменшення поширення хвороби	Можливе подразнення шкіри рук	–
Усі, хто доглядає за дітьми з бронхіолітом, повинні використовувати засоби для обробки рук на спиртовій основі; якщо такі засоби не доступні – мити руки з милом	Сильна рекомендація (B)	Зменшення подразнення шкіри рук	Миття рук необхідне за наявності на них видимого бруду; засоби для обробки рук на спиртовій основі неефективні проти <i>Clostridium difficile</i> , можуть призвести до пожежі, дещо збільшують витрати	–
При діагностуванні бронхіоліту в немовлят і дітей слід дізнаватися, чи зазнають вони впливу тютюнового диму	Рекомендація помірної сили (C)	Виявлення немовлят і дітей, які наражаються на ризик; консультування членів сім'ї з метою запобігання ризику розвитку тяжкої хвороби	Потрібен час для отримання інформації	Роль уподобань пацієнта: батьки можуть заперечувати вживання тютюну, хоча насправді є курцями
При діагностуванні у дитини бронхіоліту необхідно проінформувати тих, хто опікується нею, про вплив тютюнового диму й необхідність припинення куріння (консультування щодо запобігання тютюнокуріння слід починати в пренатальний період і продовжувати в практиці сімейної медицини)	Сильна рекомендація (B)	Посилення профілактики негативних наслідків куріння; сприяння зменшенню куріння	Потрібен час для консультування	Роль уподобань пацієнта: батьки можуть ігнорувати поради
Слід заохочувати до виключно грудного вигодовування дитини протягом принаймні 6 місяців для зменшення захворюваності на респіраторні інфекції (інформування з питань грудного вигодовування слід розпочати в пренатальний період)	Рекомендація помірної сили (B)	Можливе зниження ризику бронхіоліту та інших захворювань; численні вигоди від грудного вигодовування, не пов'язані з бронхіолітом	–	Співвідношення користь/шкода: користь переважає ризики Роль уподобань пацієнта: батьки можуть обрати вигодовування молочними сумішами
Лікарям і медсестрам слід інформувати персонал і членів родини про встановлений діагноз, дати рекомендації щодо лікування та профілактики бронхіоліту	Рекомендація помірної сили (C, на основі результатів обсерваційних досліджень)	Зменшення поширення хвороби; переваги грудного вигодовування; пропаганда раціонального використання антибіотиків; зменшення ризику ураження легень немовлят, спричинених тютюновим димом	Потрібен час для належного інформування	Навмисна невизначеність: поняття «персонал» спеціально не визначено, але повинно включати всіх, хто заходить до кімнати хворого

Примітки. Рекомендації розроблено для дітей віком від 1 до 23 місяців. Для всіх рекомендацій користь переважає шкоду, якщо не вказано інше.
CC3 – серцево-судинне захворювання; FiO₂ – (від англ. Fraction of inspired oxygen) фракція кисню у суміші, що вдихається; PCB – респіраторно-синциціальний вірус; IT – тривалість госпіталізації.
Реферативний огляд підготувала Наталія Купко за матеріалами S.L. Ralston, A.S. Lieberthal, H.C. Meissner, B.K. Alvarson et al. *Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis*. *Pediatrics*. 2014; 134 (5): e1474-e1502

Гострий зовнішній отит

Рекомендації Американської академії отоларингології –
хірургії голови та шиї¹ (2014 р.)

Рекомендації призначені для фахівців первинної медичної допомоги та профільних спеціалістів, зокрема лікарів-отоларингологів, хірургів ділянки голови й шиї, педіатрів, сімейних лікарів, реаніматологів, терапевтів, медичних сестер вищої кваліфікації і фельдшерів. У цьому документі висвітлено ведення пацієнтів віком від 2 років із встановленим діагнозом дифузного гострого зовнішнього отиту (ГЗО), причиною якого є майже винятково бактеріальна інфекція. Повний текст рекомендацій містить важливу розгорнуту інформацію, підтвердження й деталі реалізації для кожного ключового положення.

Рекомендації є оновленою і розширеною версією керівництва, розробленого в 2006 р., і включають низку доповнень, зокрема нові дані 12 рандомізованих контрольованих випробувань і 2 систематичних оглядів, та обґрунтування необхідності навчати та консультувати пацієнтів із питань ГЗО. У таблицях наведено питання, які найчастіше хвилюють пацієнтів, зрозумілі прості відповіді на них, а також інструкції щодо правильного введення вушних крапель.

ГЗО визначається як дифузне запалення зовнішнього слухового проходу, яке може поширюватися на вушну раковину або барабанну перетинку. Для дифузного ГЗО характерний швидкий розвиток (зазвичай до 48 годин) протягом останніх 3 тижнів, коли наявні симптоми й ознаки запалення слухового проходу (табл. 1). Відмінною рисою захворювання є болючість козелка та/або вушної раковини, часто інтенсивніша, ніж можна очікувати на основі візуального огляду.

ГЗО – гостре запалення підшкірної клітковини (целюліт) шкіри вушного каналу, що інколи супроводжується набряком. Майже всі випадки ГЗО в Північній

Таблиця 1. Клінічні прояви, які треба брати до уваги при діагностиці дифузного гострого зовнішнього отиту

- Швидкий розвиток (зазвичай до 48 годин) протягом останніх 3 тижнів
- Симптоми запалення вушного каналу, зокрема: оталгія (часто тяжка), свербіж або закладеність, З АБО БЕЗ втрати слуху або болю у щелепі*
- Ознаки запалення вушного каналу, зокрема: болючість козелка і/або вушної раковини АБО дифузний набряк вушного каналу і/або еритема З АБО БЕЗ отореї, регіонарного лімфаденіту, еритеми барабанної перетинки або целюліту вушної раковини та прилеглої шкіри

* Біль у вушному каналі і скронево-нижньощелепному суглобі посилюється при русі щелепи.

Америці (98%) спричинені бактеріальною інфекцією. Найчастішими збудниками є синьогнійна паличка (20-60%) і золотистий стафілокок (10-70%), часто виникають полімікробні інфекції. Інші збудники – переважно грамнегативні мікроорганізми (крім *P. aeruginosa*), кожен з яких зумовлює не більш ніж 2-3% випадків ГЗО. Грибкові інфекції рідко є причиною початкового ГЗО, їх частіше виявляють при хронічному зовнішньому отиті або після лікування ГЗО місцевими (рідше – системними) антибіотиками.

Первинним результатом у керівництві вважається клінічний регрес симптомів ГЗО, таких як біль, лихоманка, оторея.

Додаткові результати включають:

- зведення до мінімуму використання неефективних методів лікування;
- ерадикацію патогенних мікроорганізмів;
- зменшення частоти рецидивів, ускладнень і побічних реакцій;
- зниження вартості лікування;
- максимальне підвищення пов'язаної зі здоров'ям якості життя і задоволеності пацієнта;
- забезпечення можливості подальшого використання слухових апаратів за необхідності.

¹American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation.

Таблиця 2. Інформація для пацієнтів щодо лікування гострого зовнішнього отиту місцевими засобами

Найбільш поширені питання

Чи достатньо мені самих лише вушних крапель для лікування, або ж я повинен також приймати антибіотик усередину?

Які краплі краще застосовувати для лікування при моїй вушній інфекції?

Якщо всі вушні краплі однаково ефективні, чому лікарі призначають різні?

Чи є щось таке, про що я обов'язково повинен повідомити лікаря, і що може допомогти визначити, які саме краплі кращі?

Якщо я починаю використовувати вушні краплі, наскільки швидко я повинен відчути полегшення?

Якщо при застосуванні вушних крапель поліпшення зазвичай настає не раніше ніж за 48 годин, що слід зробити для швидшого полегшення стану?

Як довго мені потрібно буде використовувати вушні краплі?

Чи є певні обмеження діяльності або спеціальні запобіжні заходи, які допоможуть швидшому відновленню нормального стану вуха?

Про які побічні реакції на вушні краплі я повинен знати?

Примітки: ГЗО – гострий зовнішній отит; ЦД – цукровий діабет.

Відносно висока частота ГЗО і різноманітність форм лікарського втручання зумовлюють важливість використання сучасних науково обґрунтованих практичних рекомендацій.

Рекомендації

Диференціальний діагноз

Слід розрізняти дифузний ГЗО та інші причини оталгії, отореї і запалення зовнішнього слухового проходу.

Рекомендація базується на результатах спостережних досліджень, що доводять переважання користі над ризиком.

Модифікуючі фактори

Необхідно оцінити наявність у пацієнта з дифузним ГЗО факторів, що впливають на його ведення (пошкодження барабанної перетинки, тимпаностомічна трубка, цукровий діабет, ослаблений імунітет, попередня променева терапія).

Рекомендація базується на результатах спостережних досліджень, що доводять переважання користі над ризиком.

Знеболювання

Слід оцінювати ступінь тяжкості болю в пацієнтів із ГЗО і рекомендувати адекватне знеболювання.

Відповіді
Застосування самих лише вушних крапель (які можуть містити антибіотики, антисептики, стероїди або їх комбінацію) є найбільш ефективним засобом при ГЗО. Оральні антибіотики не вбивають більшість мікробів, які зумовлюють ГЗО; їх слід використовувати тільки тоді, коли: • інфекція поширюється поза межі вушного каналу; • вушні краплі не можуть потрапити у вухо; • імунна система занадто слабка
Усі вушні краплі, схвалені для лікування ГЗО, є високоефективними, без достовірних переваг одного конкретного препарату над іншими
Ваш лікар обговорить з вами, чому він обрав конкретні краплі. Факторами, які беруть до уваги, є вартість, частота прийому, стан барабанної перетинки, досвід лікаря. Ваша думка щодо того, якому препарату слід віддати перевагу, також повинна бути врахована
Повідомте лікаря, якщо у вас колись було хірургічне втручання на вусі, якщо порушена цілість барабанної перетинки (є отвір або перфорація) або наявна трубка для вентиляції середнього вуха. За наявності хоча б однієї з цих умов ваш лікар змушений призначати краплі, дозволені для застосування в середньому вусі, на випадок, якщо певна їх кількість проникне через барабанну перетинку. Також слід повідомити лікаря, якщо ви недавно використовували інші вушні препарати або якщо в минулому у вас була побічна реакція на вушний препарат або антибіотик. І, нарешті, необхідно повідомити лікаря, якщо у вас діагностовано ЦД (або ви підозрюєте, що страждаєте на ЦД), оскільки це може вплинути на лікування
Більшість людей починають почуватися краще протягом 48-72 годин, а за 7 днів симптоми проявляються мінімально або зникають. Повідомте лікаря, якщо біль або інші симптоми не зменшуються протягом цього періоду
Знеболювальний засіб особливо важливо використовувати для полегшення стану протягом перших кількох днів, доки не почали діяти вушні краплі. Обговоріть з лікарем, який препарат буде оптимальним для вас. Не рекомендовано застосовувати вушні краплі зі знеболювальною (анестезувальною) дією, тому що вони не призначені для використання під час гострої інфекції слухового проходу і можуть маскувати симптоми сповільненої відповіді на терапію
Вушні краплі слід використовувати принаймні протягом 7 днів (навіть якщо ви відчуєте поліпшення раніше), щоб запобігти рецидиву інфекції. Якщо симптоми наявні через 7 днів, ви повинні повідомити свого лікаря і продовжувати застосування крапель, поки симптоми не зникнуть (протягом максимум 7 додаткових днів)
Уникайте подряпин і торкань вуха, нічого не вводьте у вушний канал, зокрема ватні палички. Закривайте отвір вушного каналу шматочком вати, змащеної вазеліном, перед тим як приймати душ або мити волосся, щоб мінімізувати потрапляння води. Обговоріть із вашим лікарем можливість займатися плаванням або іншими видами активності, пов'язаними з водою, під час лікування інфекції або незабаром після одужання
Загалом вушні краплі є безпечними й добре переносяться. Окремі особи повідомляють про місцевий висип, свербіж, подразнення, дискомфорт, але ці побічні реакції рідко спричиняють припинення терапії. Якщо при застосуванні вушних крапель ви відчуваєте їхній смак, це, найімовірніше, означає, наявність отвору або перфорації барабанної перетинки, тому повідомте про це лікаря (якщо ще досі цього не зробили). Також зверніться до лікаря, якщо застосування крапель супроводжується болем або якщо з'являються несподівані симптоми

Сильна рекомендація, базується на результатах рандомізованих досліджень із належним дизайном, що доводять переважання користі над ризиком.

Системні антибіотики

Не слід призначати системні антибактеріальні препарати як початкову терапію у випадку дифузного неускладненого ГЗО, якщо ураження не поширюється за межі вушного каналу та немає факторів, які свідчать про потребу пацієнта в системній терапії.

Сильна рекомендація, базується на результатах рандомізованих контрольованих досліджень із незначними обмеженнями, що доводять переважання користі над ризиком.

Лікування місцевими засобами

Для початкової терапії дифузного неускладненого ГЗО слід призначати місцеві препарати.

Рекомендація базується на певною мірою гетерогенних результатах рандомізованих досліджень, що доводять переважання користі над ризиком.

Метою рекомендації є наголосити на важливості місцевої терапії (без застосування системних антибіотиків) для початкового лікування при неускладненому ГЗО. Якщо вушні краплі призначають як початкову терапію при ГЗО, необхідною умовою максимально точного дотримання призначеного лікування є навчання пацієнтів. У таблиці 2 наведено

Таблиця 3. Інструкції для пацієнтів

- Якщо це можливо, попросіть когось допомогти вам закапувати краплі у вушний канал
- Ляжте ураженим вухом догори. Введіть у вушний канал кількість крапель, достатню для його заповнення
- Після введення крапель залишайтеся в цьому положенні протягом 3-5 хвилин (використовуйте таймер для відмірювання часу). Важливо забезпечити достатній час для проникнення крапель у слуховий канал
- Обережне потягування й відпускання вуха іноді допомагає проникнути краплям у належне місце. Альтернативний спосіб полягає в чергуванні натискання на невеличкий хрящ в передній частині вуха (козелок) і відпусканні його
- Після цього можна встати і продовжити свою нормальну діяльність. Надлишки крапель слід промокнути
- При використанні вушних крапель вуха повинні бути сухими
- Старайтеся не чистити вуха самі, тому що це може призвести до пошкодження слухового проходу або навіть барабанної перетинки
- Якщо краплі не протікають легко всередину, можливо, слід звернутися до лікаря, щоб він прочистив вушний канал або помістив у нього турунду
- Введена в слуховий канал турунда може випасти сама собою. Це хороша ознака, вона свідчить про те, що запалення вщухає і настає одужання
- Не видаляйте турунду самостійно, якщо лікар не вказав це зробити

відповіді на найпоширеніші запитання пацієнтів; **таблиця 3** містить інструкції для пацієнтів.

Спосіб застосування препарату

Слід підвищувати ефективність застосування місцевих крапель, інформуючи пацієнта щодо правильного їх введення і виконання туалету вуха, застосування турунд у разі обструкції вушних каналів.

Рекомендація базується на результатах спостережних досліджень, що доводять переважання користі над ризиком.

Пошкодження барабанної перетинки

Коли в пацієнта є (або підозрюється) перфорація барабанної перетинки або наявна тимпаностомічна трубка, лікар не повинен призначати ототоксичні місцеві засоби.

Рекомендація базується на теоретичних положеннях з урахуванням виняткових обставин, коли неможливо виконати дослідження й перевірити, чи переважає користь над ризиком.

Оцінка результатів лікування

Лікар повинен повторно оглянути пацієнта у разі відсутності клінічної відповіді на початкову терапію протягом 48-72 годин, щоб підтвердити діагноз дифузного ГЗО і виключити інші причини захворювання.

Рекомендація базується на результатах спостережних досліджень, що доводять переважання користі над ризиком.

Реферативний огляд підготувала Наталія Купко за матеріалами Rosenfeld R.M., Schwartz S.R., Cannon C.R., Roland P.S. *Clinical Practice Guideline: Acute Otitis Externa Executive Summary. Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2014; Vol. 150 (2): 161-168 (<http://otojournal.org>)

ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК



Діагностика, лікування та профілактика захворювань у дітей і підлітків, Доказова медицина, Рекомендації
Огляди, Коментарі фахівців, Зарубіжний досвід

Шановні читачі!

Оформити передплату на наше видання Ви можете у будь-якому відділенні зв'язку за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я України. Медицина».

Передплатний індекс – 37812

Журнал видається 8 разів на рік.

Вартість редакційної передплати на 6 міс. – 160 грн, на рік – 320 грн.

Реквізити:

ТОВ «Інфомедіа ЛТД», вул. Фрунзе, 14-18, м. Київ, 04080; МФО 320649;
п/р 26007052613593;

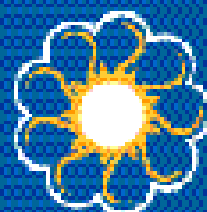
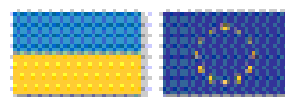
банк: філія «Розрахунковий центр» ПАТ КБ «Приватбанк», м. Київ;
код за ЄДРПОУ 38391807.

Відділ передплати:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. Тел./факс: (044) 364-40-13,
e-mail: Parubec@id-zu.com

Увага! При оформленні передплати через редакцію обов'язково надішліть копію квитанції і зазначте адресу, на яку Ви бажаєте отримувати журнал.

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



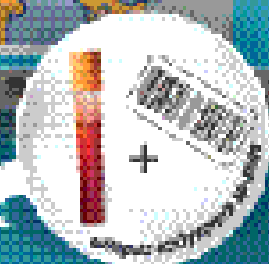
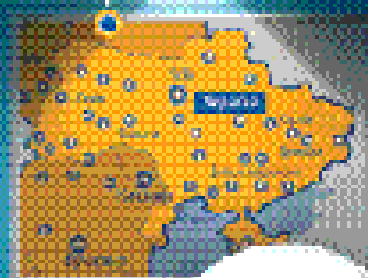
СІНЕВО

МЕДИЧНІ ЛАБОРАТОРІЇ

Понад 140 лабораторних
центрів у 34 містах України

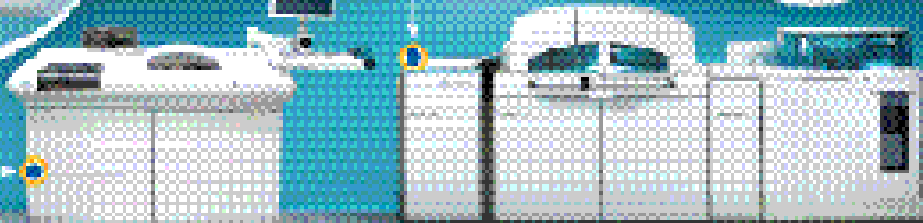
**> 15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»**

Міжнародний
контроль якості



Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



**> 210'000
КЛІЄНТІВ
НА МІСЯЦЬ**

ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ

1000. Трансферин	1001. Бета-2-мікр	1002. Антимікроб	1003. С-реактив
1004. Альфа-фет	1005. Ренін актив	1006. Глюкоза	1007. Креатинін
1008. ЛДГ	1009. АЛТ	1010. АСТ	1011. ГГТ
1012. Білірубі	1013. Фосфата	1014. Кальцій	1015. Магній
1016. Натрій	1017. Калій	1018. Хлориди	1019. Фосфат
1020. Цукор	1021. Жирни	1022. Ферит	1023. Вітамін
1024. Вітамін	1025. Вітамін	1026. Вітамін	1027. Вітамін
1028. Вітамін	1029. Вітамін	1030. Вітамін	1031. Вітамін
1032. Вітамін	1033. Вітамін	1034. Вітамін	1035. Вітамін
1036. Вітамін	1037. Вітамін	1038. Вітамін	1039. Вітамін
1040. Вітамін	1041. Вітамін	1042. Вітамін	1043. Вітамін
1044. Вітамін	1045. Вітамін	1046. Вітамін	1047. Вітамін
1048. Вітамін	1049. Вітамін	1050. Вітамін	1051. Вітамін
1052. Вітамін	1053. Вітамін	1054. Вітамін	1055. Вітамін
1056. Вітамін	1057. Вітамін	1058. Вітамін	1059. Вітамін
1060. Вітамін	1061. Вітамін	1062. Вітамін	1063. Вітамін
1064. Вітамін	1065. Вітамін	1066. Вітамін	1067. Вітамін
1068. Вітамін	1069. Вітамін	1070. Вітамін	1071. Вітамін
1072. Вітамін	1073. Вітамін	1074. Вітамін	1075. Вітамін
1076. Вітамін	1077. Вітамін	1078. Вітамін	1079. Вітамін
1080. Вітамін	1081. Вітамін	1082. Вітамін	1083. Вітамін
1084. Вітамін	1085. Вітамін	1086. Вітамін	1087. Вітамін
1088. Вітамін	1089. Вітамін	1090. Вітамін	1091. Вітамін
1092. Вітамін	1093. Вітамін	1094. Вітамін	1095. Вітамін
1096. Вітамін	1097. Вітамін	1098. Вітамін	1099. Вітамін
1100. Ренін актив	1101. Бета-2-мікр	1102. Антимікроб	1103. С-реактив
1104. Альфа-фет	1105. Ренін актив	1106. Глюкоза	1107. Креатинін
1108. ЛДГ	1109. АЛТ	1110. АСТ	1111. ГГТ
1112. Білірубі	1113. Фосфата	1114. Кальцій	1115. Магній
1116. Натрій	1117. Калій	1118. Хлориди	1119. Фосфат
1120. Цукор	1121. Жирни	1122. Ферит	1123. Вітамін
1124. Вітамін	1125. Вітамін	1126. Вітамін	1127. Вітамін
1128. Вітамін	1129. Вітамін	1130. Вітамін	1131. Вітамін
1132. Вітамін	1133. Вітамін	1134. Вітамін	1135. Вітамін
1136. Вітамін	1137. Вітамін	1138. Вітамін	1139. Вітамін
1140. Вітамін	1141. Вітамін	1142. Вітамін	1143. Вітамін
1144. Вітамін	1145. Вітамін	1146. Вітамін	1147. Вітамін
1148. Вітамін	1149. Вітамін	1150. Вітамін	1151. Вітамін
1152. Вітамін	1153. Вітамін	1154. Вітамін	1155. Вітамін
1156. Вітамін	1157. Вітамін	1158. Вітамін	1159. Вітамін
1160. Вітамін	1161. Вітамін	1162. Вітамін	1163. Вітамін
1164. Вітамін	1165. Вітамін	1166. Вітамін	1167. Вітамін
1168. Вітамін	1169. Вітамін	1170. Вітамін	1171. Вітамін
1172. Вітамін	1173. Вітамін	1174. Вітамін	1175. Вітамін
1176. Вітамін	1177. Вітамін	1178. Вітамін	1179. Вітамін
1180. Вітамін	1181. Вітамін	1182. Вітамін	1183. Вітамін
1184. Вітамін	1185. Вітамін	1186. Вітамін	1187. Вітамін
1188. Вітамін	1189. Вітамін	1190. Вітамін	1191. Вітамін
1192. Вітамін	1193. Вітамін	1194. Вітамін	1195. Вітамін
1196. Вітамін	1197. Вітамін	1198. Вітамін	1199. Вітамін

Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1000. Трансферин
1001. Бета-2-мікр
1002. Антимікроб
1003. С-реактив
1004. Альфа-фет
1005. Ренін актив
1006. Глюкоза
1007. Креатинін
1008. ЛДГ
1009. АЛТ
1010. АСТ
1011. ГГТ
1012. Білірубі
1013. Фосфата
1014. Кальцій
1015. Магній
1016. Натрій
1017. Калій
1018. Хлориди
1019. Фосфат
1020. Цукор
1021. Жирни
1022. Ферит
1023. Вітамін
1024. Вітамін
1025. Вітамін
1026. Вітамін
1027. Вітамін
1028. Вітамін
1029. Вітамін
1030. Вітамін
1031. Вітамін
1032. Вітамін
1033. Вітамін
1034. Вітамін
1035. Вітамін
1036. Вітамін
1037. Вітамін
1038. Вітамін
1039. Вітамін
1040. Вітамін
1041. Вітамін
1042. Вітамін
1043. Вітамін
1044. Вітамін
1045. Вітамін
1046. Вітамін
1047. Вітамін
1048. Вітамін
1049. Вітамін
1050. Вітамін
1051. Вітамін
1052. Вітамін
1053. Вітамін
1054. Вітамін
1055. Вітамін
1056. Вітамін
1057. Вітамін
1058. Вітамін
1059. Вітамін
1060. Вітамін
1061. Вітамін
1062. Вітамін
1063. Вітамін
1064. Вітамін
1065. Вітамін
1066. Вітамін
1067. Вітамін
1068. Вітамін
1069. Вітамін
1070. Вітамін
1071. Вітамін
1072. Вітамін
1073. Вітамін
1074. Вітамін
1075. Вітамін
1076. Вітамін
1077. Вітамін
1078. Вітамін
1079. Вітамін
1080. Вітамін
1081. Вітамін
1082. Вітамін
1083. Вітамін
1084. Вітамін
1085. Вітамін
1086. Вітамін
1087. Вітамін
1088. Вітамін
1089. Вітамін
1090. Вітамін
1091. Вітамін
1092. Вітамін
1093. Вітамін
1094. Вітамін
1095. Вітамін
1096. Вітамін
1097. Вітамін
1098. Вітамін
1099. Вітамін
1100. Ренін актив
1101. Бета-2-мікр
1102. Антимікроб
1103. С-реактив
1104. Альфа-фет
1105. Ренін актив
1106. Глюкоза
1107. Креатинін
1108. ЛДГ
1109. АЛТ
1110. АСТ
1111. ГГТ
1112. Білірубі
1113. Фосфата
1114. Кальцій
1115. Магній
1116. Натрій
1117. Калій
1118. Хлориди
1119. Фосфат
1120. Цукор
1121. Жирни
1122. Ферит
1123. Вітамін
1124. Вітамін
1125. Вітамін
1126. Вітамін
1127. Вітамін
1128. Вітамін
1129. Вітамін
1130. Вітамін
1131. Вітамін
1132. Вітамін
1133. Вітамін
1134. Вітамін
1135. Вітамін
1136. Вітамін
1137. Вітамін
1138. Вітамін
1139. Вітамін
1140. Вітамін
1141. Вітамін
1142. Вітамін
1143. Вітамін
1144. Вітамін
1145. Вітамін
1146. Вітамін
1147. Вітамін
1148. Вітамін
1149. Вітамін
1150. Вітамін
1151. Вітамін
1152. Вітамін
1153. Вітамін
1154. Вітамін
1155. Вітамін
1156. Вітамін
1157. Вітамін
1158. Вітамін
1159. Вітамін
1160. Вітамін
1161. Вітамін
1162. Вітамін
1163. Вітамін
1164. Вітамін
1165. Вітамін
1166. Вітамін
1167. Вітамін
1168. Вітамін
1169. Вітамін
1170. Вітамін
1171. Вітамін
1172. Вітамін
1173. Вітамін
1174. Вітамін
1175. Вітамін
1176. Вітамін
1177. Вітамін
1178. Вітамін
1179. Вітамін
1180. Вітамін
1181. Вітамін
1182. Вітамін
1183. Вітамін
1184. Вітамін
1185. Вітамін
1186. Вітамін
1187. Вітамін
1188. Вітамін
1189. Вітамін
1190. Вітамін
1191. Вітамін
1192. Вітамін
1193. Вітамін
1194. Вітамін
1195. Вітамін
1196. Вітамін
1197. Вітамін
1198. Вітамін
1199. Вітамін

Місцеві центри та відправка
результатів аналізів по e-mail

0 800 50 70 30

Безкоштовний телефонний номер

www.sinevo.ua

facebook.com/SinevoLab