

9 771992 591005 >

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

3(91)/2018
Подписной индекс 09850



Безперервна
медична освіта
(CME)

Група компаній
ME
МедЕксперт

Забезпечення
2-х credit units

Навчальні семінари
для лікарів різних
спеціальностей

**ЗНОВУ
В аптеках!**



сироп
РІАБАЛ
Знімає спазм

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАБАЛ

Склад: діюча речовина: прифінію бромід; 5 мл сиропу містять прифінію броміду 7,5 мг; допоміжні речовини: пропіленгліколь; гліцерин; натрію бензоат (E 211); сорбіту розчин, що не кристалізується (E 420); сахароза; сахарин натрію; натрію цитрат; амонію гліциризат; рідкий карамелевий ароматизатор; FD&C Red № 40 (E 129); жовтий захід FCF (E 110); вода очищена. Показання. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастроектомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних проток: при холециститі, жовчнокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечового тракту: наявність конкрементів у сечовому тракті, при тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначати перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначати при блюванні. Протипоказання. Ріабал протипоказаний пацієнтам з такими захворюваннями: - глаукома: симптоми можуть посилюватися у зв'язку з підвищенням внутрішньоочного тиску. - розлади сечовивідання, що спричинені гіпертрофією простати: симптоми можуть посилюватися, оскільки вони зумовлені розслабленням детрузора та скороченням м'язів сфінктера сечового міхура; - серйозні захворювання серця: симптоми можуть посилюватися, оскільки прискорюється серцевий ритм; - паралітична кишкова непрохідність: симптоми можуть посилюватися, оскільки перистальтика шлунково-кишкового тракту сповільнюється; - підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Діти: до 3 місяців по 1 мл кожні 6 - 8 годин, 3 - 6 місяців - по 1 - 2 мл кожні 6 - 8 годин, 6 - 12 місяців - по 2 мл кожні 6 - 8 годин, 1 - 2 роки - по 5 мл кожні 6 - 8 годин, 2 - 6 років - по 5 - 10 мл кожні 6 - 8 годин. Дітям віком від 6 років та дорослим препарат застосовують в іншій лікарській формі (таблетки, розчин для ін'єкції). Тривалість курсу лікування лікар визначає індивідуально. Діти. Препарат у цій лікарській формі застосовують дітям віком до 6 років. Передозування. При передозуванні шлунок повинен бути звільнений шляхом аспірації та промивання. Необхідно застосовувати проносний сольовий розчин для покращення перистальтики. Фізостигміну саліцилат (1-2 мг) необхідно ввести внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. Побічні реакції. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, свербіж, гіперемія, кропив'янка, ангіоневротичний набряк. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, запор, сухість у роті. З боку сечовидільної системи: затримка сечовивідання. З боку органів зору: порушення акомодатції, затуменіння зору. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, слабкість, тремор. З боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття. Перелічені побічні реакції зникають при зниженні дози або після відміни препарату.

№ P. n.: UA/2908/02/01

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

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

ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води



**П'ЯТИРАЗОВИЙ
ВИБІР РОКУ**



Реклама медичних виробів Хьюмер 050 Гіпертонічний, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 150 для дітей. Декларації відповідності №H050/01/UA* №H150/01/UA.
Виробник - Лабораторія УРГО, Франція. Є протипоказання.

«Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 150 для дорослих» та «Хьюмер 050 Гіпертонічний» - переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 роках.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

Editor-in-Chief

Berezhnoi V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department №2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Valiulis A. (Lithuania), Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS-SP)

Chief Scientific Adviser

Antipkin Yu.G., Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

Deputies Chief Editor

Mamenko M.E., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department №2 Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education;

Volosovets A.P., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatrics Department №2 of Bogomolets National Medical University
Scientific Editor

Marushko R.V., Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv

Project Director Bakhtiyarova D.O.

Executive Editor Sheyko I.A.

Layout and design Scherbatykh V.S.

EDITORIAL BOARD

Chairman of Editorial Board Moiseenko R.A.

Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Rector, of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

Abaturov A.E.	Dudnik V.M.	Kurtianu A.M. (Moldova)	Omelchenko L.I.	Hadjipanayis A. (Cyprus)
Aryayev M.L.	Yemets I.M.	Labbe A. (France)	Osidak L.V. (Russia)	Chernyshov V.P.
Banadyga N.V.	Zaychenko A.V.	Livi P. (Italy)	Okhotnikova E.N.	Chernyshova L.I.
Beketova G.V.	Ivanov D.D.	Linne T. (Sweden)	Pagava K.I. (Georgia)	Shadrin O.G.
Bogmat L.F.	Yspaeva Zh.B. (Kazakhstan)	Maidannik V.G.	Prodanchuk M.G.	Shamsiev F.S. (Uzbekistan)
Veres Gabor (Hungarian)	Kvashnina L.V.	Mazur A. (Poland)	Smiyan A.I.	Soder O. (Sweden)
Geppe N.A. (Russia)	Kozlov R.S. (Russia)	Martinyuk V.Yu.	Slabkoi G.A.	Shyshko G.O. (Belarus)
Goida N.G.	Kozhyavkin V.I.	Marushko Yu.V.	Tokarchuk N.I.	Shun'ko E.E.
Gorovenko N.G.	Kosakovskiy A.L.	Mizernitckiy Yu.L. (Russia)	Umanets T.R.	Yankovskiy D.S.
Hubertus von Voss (Germany)	Kramarev S.A.	Nyan'kovskiy S.L.	Usonis V. (Lithuania)	
		Ovcharenko L.S.		

PUBLISHERS GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration MM KB 15780-4252 IIP from 27.10.2009 y., the Published since December 2003 y.

Published with the scientific support of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine

Publishing frequency – **8 Times/Year**

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Decree of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine № 1222 from 07.10.2016

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 4 from 18.04.2018

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 5 from 26.04.2018

Passed for printing 27.04.2018

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,
«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA»
p/b 80, Kiev, Ukraine, 04211
Tel./fax: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13,95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. №27.04/01 from 27.04.2018
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00 № 777897 from 06.07.2009

All articles are reviewed. Total or partial reproduction by any means of the materials published in this edition is allowed only by written permission of the publisher. Advertiser takes responsibility for the content of advertisements.

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2018
© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2018
© Bakhtiyarova D.O., 2018

«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» Journal is reviewed by the Institute of Information Recording Problems of the National Academy of Science of Ukraine

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, PИHЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index, Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI.

**Attention! Subscribe to «SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» journal at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850**

Kiev 2018

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

Главный редактор

Бережной В.В., доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

Валиулис А. (Литва), Профессор, Генеральный директор клиники астмы, аллергии и хронических заболеваний легких, Генеральный директор EduCom (последипломное образование), Член Исполнительного комитета и казначей Европейской академии педиатрии (EAP / UEMS-SP)

Главный научный консультант

Антишкин Ю.Г., академик НАМН Украины, директор ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Заместители главного редактора

Маменко М.Е., доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

Волосовец А.П., чл.-корр. НАМН Украины, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии №2 НМУ имени А.А. Богомольца

Научный редактор

Марушко Р.В., доктор мед. наук, зав. научным отделением медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве и гинекологии, ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

Выпускающий редактор Шейко И.А.

Верстка и дизайн Щербатых В.С.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии Моисеенко Р.А.

доктор мед. наук, профессор, проректор по научно-педагогической и лечебной работе НМАПО имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Заслуженный врач Украины

Абатуров А.Е.	Емец И.Н.	Куртяну А.М. (Молдова)	Овчаренко Л.С.	Хаджипанаис А. (Кипр)
Аряев Н.Л.	Зайченко А.В.	Лаббе Андре (Франция)	Омельченко Л.И.	Чернышов В.П.
Банадыха Н.В.	Иванов Д.Д.	Ливи П. (Италия)	Осидак Л.В. (Россия)	Чернышова Л.И.
Бекетова Г.В.	Испаева Ж.Б. (Казахстан)	Линне Т. (Швеция)	Охотникова Е.Н.	Шадрин О.Г.
Богмат Л.Ф.	Испайкина Л.В.	Майданник В.Г.	Пагава К.И. (Грузия)	Шамсиев Ф.С. (Узбекистан)
Вереш Габор (Венгрия)	Квашнина Л.В.	Мазур А. (Польша)	Проданчук Н.Г.	Шедер О. (Швеция)
Геппе Н.А. (Россия)	Козлов Р.С. (Россия)	Мартынчук В.Ю.	Слабкий Г.А.	Шишко Г.А. (Беларусь)
Гойда Н.Г.	Козьякин В.И.	Марушко Ю.В.	Смлян А. И.	Шунык Е.Е.
Горovenko Н.Г.	Косаковский А.Л.	Мизерницкий Ю.Л. (Россия)	Токарчук Н.И.	Янковский Д.С.
Губертус фон Фосс (Германия)	Крамарев С.А.	Няньковский С.Л.	Уманец Т.Р.	
Дудник В.М.			Усонис В. (Литва)	

ИЗДАТЕЛЬ ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ МЕД ЭКСПЕРТ»

Свидетельство о государственной регистрации СМИ КВ № 15780-4252 ПР от 27.10.2009 г.

Издается при научной поддержке ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Издается с декабря 2003 г.

Периодичность выхода — 8 раз в год

Приказом МОН Украины № 1222 от 07.10.2016 журнал «Современная педиатрия» включен в перечень специализированных научных изданий Украины в области медицинских наук. В издании могут быть опубликованы основные результаты диссертационных работ

Утверждено ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Протокол № 4 от 18.04.2018 г.

Утверждено ученым советом Украинского института стратегических исследований МЗ Украины Протокол № 5 от 26.04.2018 г.

Подписано к печати 27.04.2018 г.

Адрес для переписки:

ООО «Группа компаний Мед Эксперт»,

«Современная педиатрия»

а/я 80, г. Киев-211, Украина, 04211,

Тел./факс: +38 044 498-08-80

E-mail: pediatr@med-expert.com.ua

<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60×90/8. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 17. Уч.-изд. л. 13, 95.,

Общий тираж 8 000 экз.

Зак. № 27.04/01 от 27.04.2018

Отпечатано с готовых фотоформ

в типографии «Аврора-принт»,

г. Киев, ул. Причальная, 5, тел. (044) 550-52-44

Свидетельство субъекта издательского дела:

A00 № 777897 от 06.07.2009 г.

Все статьи рецензированы. Полная или частичная перепечатка и тиражирование каким-либо образом материалов, опубликованных в этом издании, допускается только по письменному разрешению редакции. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель.

© Национальная медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 2018

© Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, 2018

© Бахтиярова Д.О., 2018

**Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия» Вы можете во всех отделениях связи Украины
Подписной индекс 09850**

Журнал «Современная педиатрия» реферируется Институтом проблем регистрации информации НАН Украины

Журнал «Современная педиатрия» включен в наукометрические, реферативные и поисковые базы данных:

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat,

РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index,

Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI. Статьям журнала «Современная педиатрия» присваивается DOI

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА
УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ

THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF UKRAINE
SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION
UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

3(91)/2018

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дудник В.М., Куцак О.В.

Вміст ядерного транскрипційного фактора NF-κB у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від важкості та рівня контролю захворювання

*Иванько О.Г., Товма А.В.,
Пацера М.В., Волох Н.Г.*

Досвід організації допомоги студентам з первинною артеріальною гіпертензією у Запорізькому державному медичному університеті

Килимник Т.М., Русак С.О., Чабан О.П.

Захворюваність дітей першого року життя у Житомирській області у післячорнобильський період

Лук'яненко Н.С., Іськів М.Ю., Кенс К.А.

Вісцеральні маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту

Русак Н.П.

Вплив вигодовування на важкість перебігу некротичного ентероколіту у недоношених новонароджених

Прохорова М.П.

Підходи до лікування atopічного дерматиту, викликаного герпетичною інфекцією

*Стоєва Т.В., Джагіашвілі О.В., Рижикова Т.І.,
Браткова Л.Б., Бондаренко Т.О.*

Роль кишкового мікробіома у розвитку синтропної патології травної системи у дітей

Талько М.О.

Взаємозв'язок ультразвукових та патоморфологічних змін при бактеріальних лімфаденітах у дітей

ORIGINAL ARTICLES

8 *Dudnyk V.M., Kutsak O.V.*
NF-κB level in blood serum of children with bronchial asthma depending on the severity and level of disease control

12 *Ivanko O.G., Tovma A.V.,
Patsera M.V., Volokh N.H.*
Management of health care in primary hypertensive students in Zaporizhzhia State Medical University

18 *Kylymnyk T.M., Rusak S.O., Chaban O.P.*
Incidence of children of the first year of life in the Zhytomyr Oblast in the post-Chernobyl period

27 *Lukyanenko N.S., Iskiv M.Yu., Kens K.A.*
Visceral markers of violation of fibrillogenesis in children with different variants of pyelonephritis

33 *Rusak N.P.*
Influence of feeding on the severity of necrotizing enterocolitis in preterm infants

38 *Prokhorova M.P.*
Approach to the treatment of atopic dermatitis due herpetic infection

43 *Stoieva T.V., Dzhagiashvili O.V., Ryzhikova T.I.,
Bratkova L.B., Bondarenko T.O.*
Role of the intestinal microbiome in development of synthropic pathology of the digestive system in children

48 *Talko M.O.*
Correlation of ultrasound and pathomorphological changes in bacterial lymphadenitis in children

Шановні колеги!

Запрошуємо вас узяти участь у I Міжнародному конгресі «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!», який відбудеться 15–16 листопада 2018 року у м. Києві під час Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків. Захід об'єднає фахівців різних спеціальностей, які будуть обговорювати проблеми зниження ефективності дії антибіотиків та пошуку нових підходів у боротьбі з антибіотикорезистентністю.

Основною метою конгресу є обмін досвідом, сприяння підвищенню компетентності медичних працівників з питань належного застосування антибіотиків у практичній діяльності та покращення надання медичної допомоги хворим.

Учасники конгресу будуть забезпечені максимальною кількістю міжнародних кредитів — **14 AMA PRA Category 1 Credits™**, **10 балами** (за участь) та **5 балами** (за підготовку тез) за національною шкалою.



I Міжнародний конгрес Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі

ANTIBIOTIC



RESISTANCE

15–16 листопада 2018 року
м. Київ, Chamber Plaza,
вул. Велика Житомирська, 33

Конгрес запланований і буде проведений відповідно до вимог та стандартів Акредитаційної Ради Безперервної Медичної Освіти (ACCME, США) завдяки співпраці Siyemi Learning (Великобританія) та групи компаній Мед Експерт (Україна) та сертифікований на отримання міжнародних кредитів *AMA PRA Category 1 credit™*. Siyemi Learning акредитована ACCME організувати та проводити освітні заходи на міжнародному рівні в рамках безперервної медичної освіти.

Учасники конгресу отримають ту кількість міжнародних кредитів, яка відповідає часу їхньої участі у заході (1 година = 1 кредит).

Конгрес включено до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій на 2018 рік, який був затверджений Міністерством охорони здоров'я України, Національною академією медичних наук України та Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України.

Контакти організаторів: телефон: +380(63)738-09-64; e-mail: info@antibiotic-congress.com

antibiotic-congress.com

ОБЗОР

Богданова Т.А., Березенко В.С.,
П'янова О.В., Гур'єва О.В., Голованенко Г.М.

**Особенности перебігу хронічного
гастроудоденіту на тлі харчової
гіперчутливості у підлітків**

Богмат Л.Ф., Головка Т.О., Ніконова В.В.,
Михальчук О.Я., Євдокимова Т.В.

**Особенности формирования вторинної
аритмогенної кардіоміопатії у підлітків
із порушеннями ритму**

Починок Т.В., Журавель О.В.,
Вороніна С.С., Гур'єва О.В.

**Позастравохідні прояви
гастроєзофагеальної рефлюксної
хвороби у дітей, що часто хворіють**

Усачова О.В., Печугіна В.В.

**Фекальний кальпротектин як діагностичний
маркер ступеня важкості запального
процесу у слизовій оболонці кишечника
(огляд літератури)**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дорош О.І., Трояновська О.О.,
Абрамчук А.М., Мелько І.П.,
Цимбалюк-Волошин І.П., Поліщук Р.С.

**Вторинні пухлини головного мозку
у дітей, які отримали променево
та хіміотерапію з приводу гострої
лімфобластної лейкемії**

Недельська С.М., Жиленко І.О., Лютикова Г.В.
**Синдром подовженого інтервалу QT
у практиці лікарів-педіатрів**

ШКОЛА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Чернишова Л.І.

**Рекурентні респіраторні захворювання
у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція)**

Марушко Т.В., Асонов А.О.

**Особенности місцевої терапії гострих
запальних захворювань ротоглотки у дітей**

Абатуров А.Е., Крючко Т.А.,
Кривуша Е.Л., Пода О.А.

**Эффективность гепатопротекторной
терапии бетаин-аргининовым комплексом
«Бетаргин» при применении у детей
с неалкогольной жировой болезнью печени**

REVIEWS

54 Bogdanova T.A., Berezenko V.S., Pyankova O.V.,
Gurjeva O.V., Golovanenko G.M.

**Course features of the chronic
gastroduodenitis with underlying
food hypersensitivity in adolescents**

59 Bohmat L.F., Holovko T.A., Nikonova V.V.,
Mychalchuk O.Ya., Ievdokymova T.V.

**Features of the formation of secondary
arrhythmogenic cardiomyopathy
in adolescents with rhythm disturbances**

65 Pochinok T.V., Zhuravel O.V.,
Voronina S.S., Gurieva O.V.

**Extra-oesophageal manifestations
of gastroesophageal reflux disease
in frequently ill children**

70 Usacheva O.V., Pechugina V.V.

**Faecal calprotectin as a diagnostic
inflammatory marker of severity
in the intestinal mucous membrane
(a literature review)**

CLINICAL CASE

74 Dorosh O.I., Troyanovska O.O.,
Abramyuk A.M., Melko I.P.,
Tsybalyuk-Voloshin I.P., Polishchuk R.S.

**Secondary CNS tumours in children
initially treated from ALL according
to the treatment protocols
of chemotherapy and radiotherapy**

86 Nedelska S.N., Zhylenko I.A., Lyutikova G.V.
**Long QT interval syndrome
in practice of paediatricians**

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

92 Chernyshova L. I.

**Recurrent respiratory diseases in children: the
physician's action algorithm (lecture)**

98 Marushko T.V., Asonov A.O.

**Features of local therapy of acute inflammatory
diseases of the oropharynx in children**

102 Abaturov A.E., Kryuchko T.A.,
Krivusha E.L., Poda O.A.

**Efficacy of hepatoprotective therapy
with the complex drug «Betargin»
in children with non-alcoholic
fatty liver disease**

Шадрін О.Г., Шутова О.В.

Оптимізація терапії патології гепатобіліарної системи у дітей

Трубка І.О., Савичук Н.О., Циганко І.Р.

Обґрунтування використання пробіотики, який містить штами *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та ATCC PTA 5289, у дітей із хронічним генералізованим катаральним гінгівітом

Гавриленко Ю.В.

Клінічна ефективність та безпечність застосування препарату «Ототон» у педіатричній практиці при лікуванні гострого середнього отиту

Бережной В.В.

Влияние витаминно-минерального обеспечения на рост и развитие детей. Современные способы коррекции витаминodefицитов

112 Shadrin O.H., Shutova O.V.

Therapy optimization of hepatobiliary system pathology in children

119 Trubka I.A., Savichuk N.O., Tsyhanko I.R.

Rationale for using probiotic, containing strains of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and ATCC PTA 5289, in children with chronic generalized catarrhal gingivitis

126 Gavrylenko Yu.V.

Clinical efficacy and safety of the medication «Ototon» in pediatric practice in treatment of acute otitis media

132 Berezhniy V.V.

Influence of vitamin and mineral support on growth and development of children. Modern ways to correct vitamin deficiencies

Журнал «Современная педиатрия» реферируется и индексируется



УДК 616.248-053.2:577.112

В.М.Дудник, О.В.Куцак

Вміст ядерного транскрипційного фактора NF-κB у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від важкості та рівня контролю захворювання

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):8-11; doi 10.15574/SP.2018.91.8

Мета: оцінити зміни вмісту ядерно-транскрипційного фактора (ЯТФ) NF-κB у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму (БА), залежно від важкості та рівня контролю захворювання.

Матеріали і методи. Вміст ЯТФ NF κB визначали у 70 дітей шкільного віку з БА. У 23 хворих був інтермітуючий перебіг, у 47 — персистуючий перебіг БА. Контрольована БА склала 19,14%, частково контрольована — 31,91%, неконтрольована — 48,95%. Контрольовану групу склали 25 практично здорових дітей відповідного віку. Вміст ЯТФ NF κB у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору Human NF κB ELISA Kit (Elabscience, China) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Результати. У сироватці крові дітей з БА виявлено високий вміст ЯТФ NF-κB — $7,15 \pm 0,25$ пг/мл, що у 1,95 разу більше, ніж у практично здорових дітей ($3,66$ пг/мл), $p < 0,001$. Вміст NF-κB при інтермітуючій БА був у 1,86, а при персистуючій — у 2,05 разу вищим порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$). При контрольованому перебігу БА показник NF-κB у сироватці крові становив $8,79 \pm 0,72$ пг/мл, при частково контрольованому — $7,63 \pm 0,68$ пг/мл, при неконтрольованому — $6,41 \pm 0,41$ пг/мл, що вище у 2,4 разу відносно показника практично здорових дітей — $3,66 \pm 0,21$ пг/мл ($p < 0,001$). Вміст ЯТФ NF-κB у дітей з контрольованим перебігом БА у 1,15 разу вищий, ніж при частково контрольованому, а при неконтрольованому — у 1,4 разу ($p < 0,001$). Високий вміст NF-κB у дітей з БА порівняно з практично здоровими дітьми спостерігався у віковому періоді 13–18 років ($7,70 \pm 0,53$ пг/мл; $p < 0,001$). У групі практично здорових дітей вміст ЯТФ NF-κB був у межах референтних величин та становив у віці 6–13 років $3,34 \pm 0,26$ пг/мл, а у віці 13–18 років — $4,35 \pm 0,29$ пг/мл.

Висновки. Встановлено зміни вмісту ЯТФ NF-κB у сироватці крові дітей з БА залежно від важкості та рівня контролю захворювання. Основна функція NF-κB полягає у швидкому включенні протизапальних генів незалежно від важкості перебігу БА та рівня контролю, лише з тією різницею, що за персистуючого перебігу БА експресія ЯТФ NF-κB вища, і він в більшій мірі активізує інші білки, які, в свою чергу, можуть активізувати експресію самого ЯТФ NF-κB. Рівні ЯТФ NF-κB в крові при БА не залежать від віку хворих.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, ядерно-транскрипційний фактор (NF-κB).

NF-κB level in blood serum of children with bronchial asthma depending on the severity and level of disease control

V.M.Dudnyk, O.V.Kutsak

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Objective: to evaluate the changes of the nuclear factor K-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) in blood serum in children with bronchial asthma (BA), depending on the severity and level of disease control.

Material and methods. NF-κB level was detected in 70 school-aged children with BA, who were treated at the Pulmonologic Department of VOCCH from 2016 to 2017. Twenty three patients had intermittent course of the disease and 47 had persistent BA. Controlled BA was observed in 19.14% of cases, partly controlled — in 31.91%, uncontrolled — in 48.95% of patients. The control group comprised 25 apparently healthy children whose physical development corresponded to their age. The biochemical study was conducted in the Scientific-Research Clinical and Diagnostic Laboratory of the National Pirogov Memorial Medical University. The serum level of NF-κB was detected using Human NF-κB ELISA Kit (Elabscience, China) according to the manufacturer's instructions.

Results. In the blood serum of children with BA, the high levels of NF-κB were revealed — 7.15 ± 0.25 pg/mL that was 1.95-fold increase compared with the apparently healthy children — 3.66 pg/mL, ($p < 0.001$). Analysing the results according to the course of the disease, it was revealed that the NF-κB levels were 1.86 and 2.05 times higher, than in the apparently healthy children for intermittent and persistent BA, respectively ($p < 0.001$). According to the BA control, the results were as follows: with controlled BA, the serum level of NF-κB was 8.79 ± 0.72 pg/mL, with the partly controlled BA — 7.63 ± 0.68 pg/mL, with an uncontrolled form of the disease — 6.41 ± 0.41 pg/mL and was 2.4-fold than the levels in the apparently healthy children — 3.66 ± 0.21 pg/mL ($p < 0.001$). The level of NF-κB in the controlled BA was 1.15 times higher, than in the partly controlled disease or 1.4-fold increase in case of uncontrolled BA ($p < 0.001$). A high level of NF-κB in comparison with apparently healthy children was observed in the age of 13–18 years (7.70 ± 0.53 pg/mL, $p < 0.001$). In the group of apparently healthy children, NF-κB level was within the reference values and made up 3.34 ± 0.26 pg/mL at the age of 6-13 years, and at the age of 13-18 years - 4.35 ± 0.29 pg/mL.

Conclusions. The study revealed the changes of the nuclear factor K-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) in the serum of children with BA, depending on the severity and level of disease control. The main function of NF-κB is the rapid incorporation of anti-inflammatory genes, regardless of the BA severity and control level, only with the difference that in the persistent BA, the expression of NF-κB is higher that allows greatly activating other proteins, which in turn, may activate the expression of NF-κB itself. We observed a lower rate of NF-κB in the children with intermittent BA compared to persistent BA in 1.15 times, and the level of NF-κB in controlled BA was 12.8% higher than that in partly controlled or uncontrolled BA - 29.8% ($p < 0.001$). The levels of NF-κB in serum of children with BA do not depend on the age of the patients.

Key words: bronchial asthma, children, nuclear transcription factor (NF-κB).

Содержание ядерно-транскрипционного фактора NF-κB в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от тяжести и уровня контроля заболевания

В.М. Дудник, О.В. Куцак

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Цель — оценить изменения содержания ядерно-транскрипционного фактора (ЯТФ) NF-κB в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой (БА), в зависимости от тяжести и уровня контроля заболевания.

Материалы и методы. Содержание ЯТФ NF-kB определяли у 70 больных БА детей школьного возраста, лечившихся в пульмонологическом отделении ВОДКБ с 2016 по 2017 гг. У 23 больных было интермиттирующее течение, у 47 — персистирующее течение БА. Контролируемая БА составила 19,14%, частично контролируемая — 31,91%, неконтролируемая — 48,95%. Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей соответствующего возраста. Содержание ЯТФ NF-kB в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора Human NF-kB ELISA Kit (Elabscience, China) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Результаты. В сыворотке крови детей с БА определялось высокое содержание ЯТФ NF-kB — $7,15 \pm 0,25$ пг/мл, что в 1,95 раза выше, чем у практически здоровых детей ($3,66$ пг/мл), $p < 0,001$. Содержание ЯТФ NF-kB при интермиттирующей БА было в 1,86, а при персистирующей — в 2,05 раза выше по сравнению с практически здоровыми детьми ($p < 0,001$). При контролируемом течении БА показатель ЯТФ NF-kB в сыворотке крови составил $8,79 \pm 0,72$ пг/мл, при частично контролируемом — $7,63 \pm 0,68$ пг/мл, при неконтролируемом — $6,41 \pm 0,41$ пг/мл, что выше в 2,4 раза относительно показателя практически здоровых детей — $3,66 \pm 0,21$ пг/мл ($p < 0,001$). Содержание ЯТФ NF-kB у детей с контролируемым течением БА в 1,15 раза выше, чем при частично контролируемом, а при неконтролируемом — в 1,4 раза ($p < 0,001$). Высокое содержание NF-kB у детей с БА по сравнению с практически здоровыми детьми наблюдалось в возрастном периоде 13–18 лет ($7,70 \pm 0,53$ пг/мл, $p < 0,001$). В группе практически здоровых детей содержание ЯТФ NF-kB было в пределах референтных величин и составляло в возрасте 6–13 лет $3,34 \pm 0,26$ пг/мл, а в возрасте 13–18 лет — $4,35 \pm 0,29$ пг/мл.

Выводы. Выявлены изменения содержания ЯТФ NF-kB в сыворотке крови детей с БА в зависимости от тяжести и уровня контроля заболевания. Основная функция NF-kB состоит в быстром включении противовоспалительных генов, независимо от тяжести течения БА и уровня контроля, только с той разницей, что при персистирующем течении БА экспрессия ЯТФ NF-kB выше, и он в большей мере активизирует другие белки, которые, в свою очередь, могут активизировать экспрессию самого ЯТФ NF-kB. Уровни ЯТФ NF-kB в крови при БА не зависят от возраста больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, ядерно-транскрипционный фактор (NF-kB).

Вступ

Бронхіальна астма — це захворювання, в основі якого лежить хронічне, алергічне запалення бронхів, за участі цілого ряду клітин та медіаторів запалення. Розвиток БА відбувається внаслідок дисрегуляції та дисбалансу вродженої та адаптивної імунної відповіді, яка порушується у хворих дітей [5]. Такі обставини характеризують БА як глобальну медико-соціальну проблему та зумовлюють необхідність її подальшого всебічного вивчення [1, 3, 6].

На сьогодні очевидна генетично зумовлена активність клітин імунної відповіді та медіаторів запалення у сироватці крові, а також встановлена ключова роль ядерного транскрипційного фактора (ЯТФ) NF-kB у патогенезі БА. Слід зазначити, що пригнічення ЯТФ NF-kB може як послаблювати запалення та імунні реакції, так і посилювати клітинну загибель, оскільки цей фактор призводить до експресії ряду молекул, що сприяють виживанню клітин. Подібні дослідження при БА у дітей, зокрема визначення цитокінів та інших прозапальних молекул, експресія яких регулюється ЯТФ NF-kB, у літературних джерелах висвітлені поодинокі [8]. Транскрипційні фактори регулюють експресію білків, характерних для розвитку та перебігу БА, у тому числі інтерлейкінів, IgE, а також проліферацію ключових клітин БА — еозинофілів, В-лімфоцитів, Т-хелперів. Дотепер роль багатьох факторів ідентифікована, однак внесок деяких елементів даних транскрипційних факторів у розвиток і перебіг БА у достатній мірі не вивчені, особливо у дітей [4].

Тому дослідження генотипових ознак дасть можливість уточнити патогенетичні механізми розвитку БА, формування клінічного перебігу

захворювання, розробити ряд заходів для попередження даної патології та адекватної її терапії, що дозволить зменшити медикаментозне навантаження на дитячий організм [9].

Мета: оцінити зміни вмісту ЯТФ NF-kB у сироватці крові дітей, хворих на БА, залежно від важкості та рівня контролю захворювання.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження було включено 70 дітей шкільного віку, хворих на atopічну БА. Контрольну групу склали 25 практично здорових дітей відповідного віку.

Клінічний діагноз встановлювався згідно із затвердженим МОЗ України (наказ № 868 від 08.10.2013 р.) протоколом та з дотриманням Глобальної ініціативи з бронхіальної астми (The Global Initiative for Asthma GINA 2016,2017) [5,7,10]. Біохімічне дослідження проводилися в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова. Вміст ЯТФ NF-kB у сироватці крові визначали іммуноферментним методом з використанням набору Human NF-kB ELISA Kit (Elabscience, China) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми Statistica 6,0, із застосуванням параметричних і непа-

Таблиця 1

Вміст ядерного транскрипційного фактора NF-kB у сироватці крові хворих на бронхіальну астму та здорових дітей (M±m)

Показник	Діти з БА			Практично здорові діти (n=25)
	Загальна група (n=70)	Інтермітуюча БА (n=23)	Персистуюча БА (n=47)	
NF kB, пг/мл	7,15±0,25*	6,44±0,37*	7,51±0,31*	3,66±0,21

Примітка: * різниця достовірна між групами хворих та практично здорових дітей p<0,001.

Таблиця 2

Вміст ядерного транскрипційного фактора NF-kB у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю захворювання (M±m)

Показник	Рівень контролю бронхіальної астми			Практично здорові діти (n=25)
	Контрольована (n=9)	Частково контрольована (n=15)	Неконтрольована (n=23)	
NF kB, пг/мл (n=47)	8,79±0,72*	7,63±0,68*	6,41±0,41*	3,66±0,21

Примітка: * різниця достовірна між групами хворих та практично здорових дітей p<0,001.

раметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення кожної ознаки, що вивчалася, стандартні помилки та відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стьюдента для незалежних величин, а в інших випадках за допомогою U-критерія Мана-Вітні. Усі результати вважалися достовірними, якщо p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами обстеження у дітей з БА рівень ЯТФ NF-kB у периферичній крові становив 7,15±0,25 пг/мл, що у 1,95 разу вище, ніж у практично здорових дітей (3,66 пг/мл, p<0,001) (табл. 1).

Оцінка вмісту ЯТФ NF-kB у сироватці крові хворих на БА залежно від важкості перебігу захворювання засвідчила у 1,15 рази нижчі показники ЯТФ NF-kB у дітей, хворих на інтермітуючу БА, порівняно з пацієнтами, що страждали на персистуючу БА (6,44±0,37 пг/мл та 7,15±0,25 пг/мл відповід-

но). Вміст ЯТФ NF-kB при інтермітуючій БА був у 1,86, а при персистуючій — у 2,05 рази вищим порівняно з практично здоровими дітьми (p<0,001).

У результаті дослідження вмісту ЯТФ NF-kB у сироватці крові у хворих на БА залежно від рівня контролю захворювання (табл. 2) були встановлені (у 2,4 разу) вищі його значення у пацієнтів, хворих на контрольовану БА, відносно показників практично здорових дітей (p < 0,001).

Слід зауважити, що в літературних джерелах визначення вікових рівнів ЯТФ NF-kB у сироватці крові пацієнтів, хворих на БА, та у практично здорових дітей висвітлені недостатньо [2]. Результати проведених досліджень показали, що в групі практично здорових дітей вміст ЯТФ NF-kB був у межах референтних величин та становив у віці 6–13 років 3,34±0,26 пг/мл, а у віці 13–18 років — 4,35±0,29 пг/мл. (табл. 3). Натомість у пацієнтів 6–12 років середній рівень NF-kB був у 2,07 разу вищим середніх величин практично здорових дітей даного віку (p<0,001). Високий вміст ЯТФ NF-kB порівняно з практично здоровими дітьми спостерігався й у

Таблиця 3

Вміст ядерно-транскрипційного фактора NF-kB у сироватці крові хворих на бронхіальну астму та здорових дітей залежно від віку

Група дітей	Ядерно-транскрипційний фактор NF-kB, пг/мл			
	6–13 років		14–18 років	
	n	M±m	n	M±m
Хворі на бронхіальну астму (n=70)	47	6,92±0,30*	23	7,70±0,53*
Практично здорові діти (n=25)	16	3,34±0,26	9	4,35±0,29

Примітка: * — різниця достовірна між віковими групами практично здорових дітей p<0,001.

віковому періоді 13–18 років ($7,70 \pm 0,53$ пг/мл; $p < 0,001$).

Висновки

1. У сироватці крові дітей, хворих на БА, виявлено високий вміст ЯТФ NF-κB, який у 1,95 разу перевищував показники практично здорових дітей.

2. Рівень ЯТФ NF-κB при інтермітуючій БА у 1,86, а при персистоуючій — у 2,05 разу вищий порівняно з практично здоровими дітьми ($p < 0,001$).

3. Вміст ЯТФ NF-κB у дітей з контрольованим перебігом БА у 1,15 разу вищий, ніж при частково-контрольованому, а при неконтрольованому — у 1,4 разу ($p < 0,001$).

4. Рівень ядерно-транскрипційного фактору NF-κB у хворих 6–12 років був у 2,07 разу ($p < 0,001$) вищим, ніж у практично здорових

дітей, а у віковій групі 13–18 років виявився вищим лише у 1,8 рази ($p < 0,001$).

Таким чином, на підставі отриманих результатів дослідження, можна припустити, що основна функція NF-κB полягає у швидкому включенні протизапальних генів незалежно від важкості перебігу БА та рівня контролю, лише з тією різницею, що при персистоуючому перебігу БА експресія ЯТФ NF-κB вища, і він в більшій мірі активізує інші білки, які, в свою чергу, можуть активізувати експресію самого ЯТФ NF-κB. Рівні ЯТФ NF-κB у крові при БА не залежать від віку хворих.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні взаємодії ядерно-транскрипційних факторів у регуляції патогенетичних особливостей контролю БА та перебігу захворювання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Геппе НА. (2013). Бронхиальная астма у детей: вопросы дефиниций и тактики ведения. Фарматека. 1. 61–66.
2. Горбась В.А, Сміян О.І. (2009). Роль прозапального (IL-8) та проти-запального (IL-4) інтерлейкіну в активності запального процесу при бронхолегеневій патології в дітей шкільного віку. Здоровье ребенка. Клінічна Педіатрія. 5(20): 74–77.
3. Крючко Т.О. (2013). Підхід до лікування бронхіальної астми у дітей з обтяженим генетичним анамнезом. Здоров'я України. Педіатрія. 4: 41–49.
4. Майданик В.Г, Сміян О.І, Січненко П.І. та ін. (2017). Бронхіальна астма у дітей. Навчальний посібник. За редакцією проф. В.Г. Майданика, проф. О.І. Сміян. Суми: Сумський державний університет: 11–14.
5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі: наказ МОЗ України від 08.10.2013 р. №868. <http://www.moz.gov.ua>.
6. Расин МС, Кайдашев ИП. (2014). Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии (обзор литературы). Український медичний часопис. 1(99): 17–21.
7. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger (2017). http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2017pdf.
8. Idzerda RL, March CJ, Mosley B, Lyman SD, Bos TV, Gimpel SD, Din WS, Grabstein KH, Widmer MB, Park LS, Cosman D, Beckmann MP. (2012). Human interleukin 4 receptor confers biological responsiveness and defines a novel receptor superfamily. J Exp Med. 171:861–873.
9. Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao X-Q, Gao P-S, Arinobu Y, Enomoto T, Kawai M, Sasaki S, Dake Y, Hamasaki N, Shirakawa T, Hopkin JM. (2010). Ile50Val variant of IL4R? upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. Nature Genetics. 196: 119–120.
10. Nishimuta T, Kondo N, Hamasaki Y. (2011). Japanese Guideline for Childhood Asthma Allergology International. 60 (2): 147–169.
11. Tiegs G. (2010). Cellular and cytokine-mediated mechanisms of inflammation and its modulation in immune-mediated liver injury. Z Gastroenterol. 45:63–70.

Сведения об авторах:

Дудник Вероника Михайловна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Куцак Олеся Владимировна — аспирант каф. педиатрии №2 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 21.11.2017 г.

УДК 616.12-008.331.1-057.875-08:[61:378.4](477.64)

О.Г. Іванько, А.В. Товма, М.В. Пацера, Н.Г. Волох

Досвід організації допомоги студентам з первинною артеріальною гіпертензією у Запорізькому державному медичному університеті

Запорізький державний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):12-17; doi 10.15574/SP.2018.91.12

Своєчасна діагностика та лікування первинної артеріальної гіпертензії (АГ) у молодих осіб має велике значення для запобігання ускладненням захворювання і передчасній смерті у дорослому віці.

Мета: обговорення ефективності програми діагностики, профілактики та лікування первинної АГ у студентів, створеної на основі щорічних профілактичних медичних оглядів, та подальшого спостереження за участю медичного персоналу кафедр педіатричного та терапевтичного профілю.

Матеріали і методи. Щорічно в медичному університеті у студентів-першокурсників під час профілактичного огляду вимірюється артеріальний тиск (АТ). Підставою для подальшого медичного обстеження стають значення АТ 120/80 мм рт. ст. і вище. Діагноз первинної АГ підтверджується добовим моніторингом АТ і поглибленим клініко-лабораторним та інструментальним обстеженням. З огляду на те, що суб'єктивні скарги у підлітків з первинною АГ малоінформативні для діагнозу і прогнозу, для визначення загального стану здоров'я використовували запитальник SF-36. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) серця є однією з найбільш несприятливих кардіоваскулярних подій у молодих людей з АГ, тому для уточнення предикторів розвитку ГЛШ проводили ехокардіоскопію (Ехо-КС), електрокардіографію (ЕКГ) і дослідження поліморфізму (SNP) генів сімейства NFATC.

Результати. Діагноз первинної АГ встановлюється щорічно у близько 19% першокурсників. Серед них з АГ виявлено 16,7% осіб з «високими нормальними цифрами АТ», лабільну АГ (ЛАГ) — у 48,8% підлітків, стабільну АГ (САГ) — у 23,8% осіб, «гіпертензію білого халату» — у 8,3% осіб і масковану гіпертензію (виявлялася тільки методом ДМАТ) — у 4,8% осіб. Встановлено, що 29,8% підлітків з уперше виявленою АГ мали на ЕКГ позитивний щодо ГЛШ індекс Соколова—Лайона, і подальше обстеження цих хворих протягом 6–12 місяців виявило її формування. Виявлено асоціацію генотипу CG SNP rs2229309 гена NFATC4 з розвитком ГЛШ. Перераховані ознаки, як прогностично несприятливі, можуть бути використані для своєчасного призначення медикаментозного лікування.

Висновки. Для організації медичної допомоги студентам з вперше виявленою первинною АГ необхідно впроваджувати медичний скринінг підвищених цифр АТ і клінічне обстеження з вивченням прогностичних предикторів несприятливого перебігу захворювання.

Ключові слова: підлітки, гіпертензія, діагноз, фактори ризику, гіпертрофія лівого шлуночка, поліморфізм генів NFATC.

Management of health care in primary hypertensive students in Zaporizhzhia State Medical University

O.G. Ivanko, A.V. Tovma, M.V. Patsera, N.H. Volokh

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Timely diagnosis and treatment of primary arterial hypertension (AH) in young people is of paramount importance for preventing complications of the disease and premature death in adulthood.

Objective: to discuss the efficacy of evaluation, prevention and treatment of primary AH in students, created on the basis of annual preventive medical examinations, and follow-up monitoring with the participation of medical staff of paediatric and therapeutic departments of the university.

Material and methods. During the annual preventive medical examination, provided in the medical university for the first-year students, the arterial blood pressure (BP) is measured. The value of BP equal or higher than 120/80 mm Hg is considered as a basis for further medical evaluation. The diagnosis of primary AH is established by daily BP monitoring with complex clinical, laboratory and instrumental examination. Taking into account that subjective complaints in adolescents with primary AH are poorly informative for diagnosis and prognosis, the SF-36 questionnaire was used to determine the general health perceptions. Considering that the left ventricular hypertrophy (LVH) is the most unfavourable cardiovascular event in young hypertensive people, the evaluation of LVH predictors by echocardiography (Echo-CS), electrocardiography (ECG) and genes polymorphism of the NFATC family was performed.

Results. The diagnosis of primary AH is established every year in 19% of first-year students. Among them there are 16.7% of individuals with «high normal BP levels», 48.8% of adolescents — with labile AH, 23.8% — with stable AH, 8.3% of students with «white coat» hypertension and 4.8% — with the masked hypertension (detected only by ambulatory BP monitoring). It was found that 29.8% of adolescents with newly diagnosed AH had an ECG Sokolov-Lyon index positive for LVH and the further examination within 6–12 months revealed its development. In the same time the detected association between the CG genotype SNP rs2229309 of the NFATC4 gene and development of LVH has given evidence that listed signs as prognostically unfavourable can be useful to provide timely pharmacological treatment.

Conclusions. To organize medical care for students with newly diagnosed primary hypertension, it is necessary to implement medical screening of elevated BP and clinical examination with the study of prognostic predictors of unfavourable course of the disease.

Key words: adolescents, hypertension, diagnosis, risk factors, left ventricular hypertrophy, single nucleotide polymorphisms of NFATC.

Опыт организации помощи студентам с первичной артериальной гипертензией в Запорожском государственном медицинском университете

А.В. Товма, О.Г. Іванько, М.В. Пацера, Н.Г. Волох

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Своевременная диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии (АГ) у молодых лиц имеет большое значение для предотвращения осложненных заболевания и преждевременной смерти во взрослом возрасте.

Цель: обсуждение эффективности программы диагностики, профилактики и лечения первичной АГ у студентов, созданной на основе ежегодных профилактических медицинских осмотров и последующего наблюдения с участием медицинского персонала кафедр педиатрического и терапевтического профиля.

Материалы и методы. Ежегодно в медицинском университете у студентов-первокурсников во время профилактического осмотра измеряется артериальное давление (АД). Основанием для дальнейшего медицинского обследования становятся значения АД 120/80 мм рт. ст. и выше. Диагноз первичной АГ подтверждается суточным мониторингом АД и углубленным клинико-лабораторным и инструментальным обследованием. Учитывая, что субъективные жалобы у подростков с первичной АГ малоинформативны для диагноза и прогноза, для определения общего состояния здоровья использовали опросник SF-36. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) сердца является одним из наиболее неблагоприятных кардиоваскулярных событий у молодых людей с АГ, поэтому для уточнения предикторов развития ГЛЖ проводили эхокардиоскопию (Эхо-КС), электрокардиографию (ЭКГ) и исследование полиморфизма (SNP) генов семейства NFATC.

Результаты. Диагноз первичной АГ устанавливается ежегодно у около 19% первокурсников. Среди них с АГ выявлено 16,7% человек с «высокими нормальными цифрами АД», лабильную АГ (ЛАГ) — у 48,8% подростка, стабильную АГ (САГ) — у 23,8% человек, «гипертензию белого халата» — у 8,3% человек и маскированную гипертензию (выявлялась только методом СМАД) — у 4,8% человек. Установлено, что 29,8% подростков с впервые выявленной АГ имели на ЭКГ позитивный относительно ГЛЖ индекс Соколова—Лайона, и дальнейшее обследование этих больных в течение 6–12 месяцев выявило ее формирование. Выявлена ассоциация генотипа CG SNP rs2229309 гена NFATC4 с развитием ГЛЖ. Перечисленные признаки, как прогностически неблагоприятные, могут быть использованы для своевременного назначения медикаментозного лечения.

Выводы. Для организации медицинской помощи студентам с впервые выявленной первичной АГ необходимо внедрять медицинский скрининг повышенных цифр АД и клиническое обследование с изучением прогностических предикторов неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: подростки, гипертензия, диагноз, факторы риска, гипертрофия левого желудочка, полиморфизм генов NFATC.

Вступ

Своечасна діагностика та лікування первинної артеріальної гіпертензії (АГ) у підлітків та молодих осіб має велике значення для запобігання ускладненням захворювання і передчасній смерті у дорослому віці. Початок навчання у вищому навчальному закладі викликає велике психоемоційне напруження у вчорашніх школярів і може сприяти загостренню низки хронічних неінфекційних захворювань, одним із найважливіших з яких є АГ. Ситуація ускладнюється й тим, що переважна більшість абітурієнтів, незважаючи на нестабільний артеріальний тиск (АТ), не звертаються по медичну допомогу. За цих умов прогресування АГ у старшому підлітковому віці може набувати швидких темпів, і на момент закінчення навчання молода людина опиняється у групі ризику настання несприятливих для життя кардіоваскулярних подій.

Метою роботи стало обговорення ефективності заходів профілактики, діагностики та лікування АГ у студентів-медиків з використанням досвіду щорічних масових профілактичних оглядів першокурсників та подальшого спостереження хворих за участю медичних фахівців кафедр педіатричного та терапевтичного профілю Запорізького державного медичного університету.

Матеріал і методи дослідження

У період з 2008 р. по 2017 р. щорічно під час обов'язкового профілактичного огляду у студентів-першокурсників медичного університету вимірюється АТ. Цей момент можна визначити як перший і важливий крок організації подальшої роботи. Наводимо типовий протокол виявлення АГ у студентів-першокурсників віком 16–17 років у 2014–2015 нав-

чальному році. Усього відібрано 426 осіб віком 16–17 років (100%). З них дівчат було 261 (61,3%), юнаків — 165 (38,7%). Вимірювання АТ проводилися за участю лікарів з використанням методу Н.С. Короткова, який залишається загальноприйнятим офіційним офісним методом вимірювання АТ [11]. Дані про наявність скарг, інформацію про попередньо встановлену нестабільність АТ та залучення підлітка до лікування АГ у минулому, випадки АГ у родині та смертності родичів від кардіоваскулярних подій у віці до 55 років отримували на підставі опитування студентів та з даних їхніх медичних амбулаторних карт.

Із загальної кількості студентів, що почали дослідження, відібрано 264 (62%) підлітки, у яких значення АТ дорівнювали або перевищували значення 120/70 мм рт. ст., що за існуючими рекомендаціями [8] є індикатором «скринінгового» ризику АГ. Далі на підставі трьох подальших офісних вимірювань АТ з інтервалом в один-два тижні з них відібрано 124 особи з високо ймовірним діагнозом АГ, у яких щонайменше двічі показники офісного АТ знаходились у межах 130–160 мм рт. ст. за систолічним АТ (САТ) та/або 80–100 мм рт. ст. — за діастолічним АТ (ДАТ). З метою підтвердження наявності АГ, встановленої на підставі офісного вимірювання АТ, усім зазначеним особам проводилося одноразове добуве моніторування АТ (ДМАТ) з використанням апарата Cardio Tens, Meditech Ltd (Угорщина). Результати ДМАТ оцінювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії [10]. Визначали середні значення САТ та ДАТ у денний, нічний час та за добу, індекс часу гіпертензії і добовий індекс для САТ і ДАТ. Добове моніторування АТ як референтний метод діагностики АГ також

дозволило діагностувати «гіпертензію білого халату». Цей стан встановлювали, якщо офісні значення САТ та ДАТ були вищими за 90-й центиль, у той час як підвищені цифри САТ або ДАТ, отримані методом ДМАТ за добу (навантаження гіпертензією), не перевищували 25% добового часу.

Згідно з вищевказаними рекомендаціями встановлювали перебіг АГ. Лабільну АГ (ЛАГ) характеризували за варіабельністю часу навантаження гіпертензією в межах 25–50% добового часу, коли значення САТ та/або ДАТ дорівнювали або були вищими за 95-й центиль відповідно до статі, зросту і часу доби вимірювання [9]. Стабільну АГ (САГ) встановлювали, коли час навантаження гіпертензією перевищував 50% вимірювань. За результатами ДМАТ з 124 (100%) обстежених за допомогою ДМАТ 84 (67,7%) підлітки були віднесені до групи безумовної АГ. До групи нормотензивних осіб були віднесені 40 (32,3%) підлітків, у яких за результатами усіх діагностичних заходів не виявили АГ.

Серед підлітків з АГ 14 (16,7%) були з так званими «високими нормальними цифрами АТ», ЛАГ була у 41 (48,8%) підлітка, САГ зареєстрована у 20 (23,8%) осіб, «гіпертензія білого халату» — у 5 (8,3%) осіб та маскована гіпертензія (виявлялась лише методом ДМАТ) — у 4 (4,8%) осіб.

У переважної більшості хворих на АГ АТ не перевищував значення 160/100 мм рт. ст., що відповідало 1-му ступеню АГ. Лише один юнак мав ознаки АГ 2-го ступеня з періодичними підвищеннями АТ до 195/100 мм рт. ст. та розвитком гіпертонічних кризів.

Добове моніторування АТ у підлітків з АГ дозволило виділити також групи хворих, які відрізнялися залежно від характеру циркадних коливань АТ [6]. 40 (47,6%) підлітків склали групу осіб, які відповідали характеристикам *dippers*, з помірним нічним зниженням АТ, як САТ, так і ДАТ (добовий індекс знаходився в межах 10–20%). Ще 35 (41,7%) підлітків із недостатнім нічним зниженням АТ (добовий індекс був меншим за 10%) відповідали стану *non-dippers*. До групи *over-dippers* увійшов 1 (1,2%) підліток із надмірним (понад 20%) нічним зниженням АТ. У 8 (9,5%) підлітків вночі відбувалося підвищення АТ, що дозволяло віднести їх до групи так званих *night-peakers*.

Поглиблене обстеження підлітків з виявленою АГ мало на меті виключення симптоматичної гіпертензії і проводилося в умовах денного

стаціонару дитячого поліклінічного відділення КУ «6-а міська клінічна лікарня м. Запоріжжя». Діагностичну програму починали із порівняльного вимірювання АТ на верхній та нижній кінцівках. Далі проводили загальноклінічні лабораторні дослідження (загальний аналіз сечі, зміни якого були підставою для дослідження креатиніну та сечовини крові; загальний аналіз крові; холестерин, ліпопротеїди, тригліцериди плазми крові; визначення електролітів). У зазначеній серії досліджень відхилень від вікової норми лабораторних показників не виявлено. Усього, за нашими даними, очікувана частота виявлення симптоматичної гіпертензії за результатами попередніх років не перевищує 1–2% від загальної кількості підлітків із АГ (зазвичай хронічна хвороба нирок або гіпертиреоз). Додатковими інструментальними методами досліджень були обов'язкові електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіоскопія (Ехо-КС), ультразвукові дослідження нирок, наднирників, щитоподібної залози, а також офтальмоскопія очного дна. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення усіх досліджень було отримано інформовану згоду пацієнтів та їхніх батьків.

При проведенні ЕКГ поряд з традиційними показниками електричної збудливості і провідності приділяли увагу показникам електричної активності лівого шлуночка на підставі розрахунку індексу Соколова–Лайона (S-L індекс). S-L індекс визначали сумою біоелектричних потенціалів зубців S₁ і максимального зубця R₅ або R₆ в мм (mV) у грудних відведеннях. Перевищення величини суми висот названих зубців >34 мм (3,4 mV) вважали значущим позитивним S-L індексом. За нашими даними, цей показник в осіб з первинною АГ дозволяє виявляти ризик формування гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) вже в молодому віці [2].

Розвиток ГЛШ при АГ — найважливіша ознака несприятливого перебігу АГ у дітей і є однією з патогенетичних подій у дитячому віці, яка здатна виступати безумовною «твердою» точкою невчасної діагностики та лікування підліткової АГ.

Проведення Ехо-КС з використанням апарата АЛОКА SSD-500 (Японія) показало, що у 32 (38,1%) підлітків з первинною АГ у віці 16–17 років були виявлені ознаки зміненої геометрії серця за класифікацією A. Ganau. Озна-

ками ГЛШ вважали перевищення товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) $>0,9$ см, товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) $>0,8$ см, індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) $\geq 39,4$ г/зріст в $m^{2,7}$ для юнаків і $\geq 36,9$ г/зріст в $m^{2,7}$ для дівчат при збережених нормальних розмірах камери ЛШ у діастолі [5].

Для уточнення ризику розвитку ГЛШ у хворих молодого віку з АГ проведені медико-генетичні дослідження з урахуванням того, що виникнення ГЛШ у дітей може бути генетично детермінованою стрес-індукованою реакцією серця на збільшення систолічного навантаження на ЛШ, яке пов'язане з підвищенням загального системного судинного опору. Серед можливих значущих генетичних предикторів увагу приділили дослідженню експресії та поліморфізму (SNP) генів сімейства NFATC, що впливають на клітинозалежну ланку імунітету, регулюють обмін кальцію за рахунок кальмодуліну та беруть участь у розвитку тканинної гіперплазії [4,7].

Проводили генотипування зразків тотальної ДНК, виділеної з цільної венозної крові стандартним методом з використанням набору реагентів «ДНК-ЕКСПРЕС-КРОВ-ПЛЮС» («Літех», Росія). Молекулярно-генетичне дослідження проводиться методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу (Applied Biosystems, США). Генотипування здійснювали за допомогою TaqMan-зондів і набору TaqMan® SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems™) на ампліфікаторі CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Розподіл генотипів за дослідженими поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі Харді–Вайнберга. Для порівняння частот розподілу алелів у хворих на первинну АГ та підлітків із нормотензією використовували критерій χ^2 з поправкою Єйтса.

Вважаючи, що суб'єктивні скарги у підлітків з первинною АГ мають малу інформативність для діагнозу та прогнозу, ми провели спробу використати відомий запитальник для визначення суб'єктивних оцінок якості життя — Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) як чутливий індикатор стану хворих. Запитальник SF-36 включає вісім характеристик, яким підлітки надавали ознаки в балах. Оцінювали стан фізичного функціонування, рольове фізичне функціонування, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєздатність,

соціальне функціонування, рольове емоційне функціонування та психологічне здоров'я. Особливістю наших досліджень стало подвійне застосування анкет: у віці 16–17 та 20–21 року, що підвищувало загальну релевантність опитування.

Результати спостережень обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з використанням сертифікованої програми Statistica v.6.1. (ліцензія програмного пакету AXXR712D833214FAN5).

Результати дослідження та їх обговорення

Наші спостереження показали достатню ефективність запропонованої програми скринінгу виявлення первинної АГ у студентів медичного університету. Діагноз АГ збігався зі встановленим фактом підвищення АТ за ознакою «перевищення 120/80 мм рт. ст.» вже на першому кроці скринінгу у 65% випадків, що свідчить про важливість цієї нескладної діагностичної процедури. Неодноразове наступне офісне вимірювання АТ та проведення ДМАТ підвищують ефективність діагностики. За допомогою впровадженого скринінгу та застосування клініко-лабораторного дослідження у 2014–2015 навчальному році діагноз первинної АГ встановлено у 19,8% першокурсників медичного університету, які до цього не були обізнані про наявність у них захворювання. Слід зазначити, що близькі результати були одержані нами і в попередні роки при дослідженні субпопуляції студентів першого курсу медичного університету [1], що свідчить про репрезентативність даних, одержаних за допомогою впровадженої системи обстежень.

Найбільш важливою задачею, яку необхідно вирішувати після встановлення діагнозу «Первинна АГ», є розробка та виконання плану лікувально-реабілітаційних заходів. Підлітки, що склали групу хворих на первинну АГ, характеризувалися мінімальною кількістю чинників ризику та наявністю суб'єктивних скарг і, насамперед, переважно нормальними показниками індексу маси тіла. У цих підлітків підвищений АТ раніше не привертав уваги, і вони ніколи не отримували лікування з приводу АГ. За таких умов принципово важливо було починати роботу з пацієнтами з наполегливого роз'яснення важливості підтримання здорового способу життя з припиненням тютюнокуріння, обмеженням вживання кухонної солі (передусім за рахунок зменшення споживання продуктів фаст-фуду), утримання від вправ

обтяжливого бодібіндингу. Наші дослідження довели, що хворі з так званими «високими нормальними цифрами АТ», із «гіпертензією білого халату» та ЛАГ добре відповідають на терапію із застосуванням дозованих тривалих занять на велотренажері, умови для яких створені в університеті [3].

На наш погляд, особливої уваги потребують підлітки із САГ, у яких вже на початку захворювання виявляються ознаки ураження серця як органу-мішені АГ. Прогноз формування ГЛШ може бути здійснений на засадах аналізу ЕКГ, адже встановлено, що ознаки підвищення електричної активності ЛШ нерідко передують структурно-анатомічним змінам міокарда, які згодом закономірно виявляються методом Ехо-КС. Встановлено, що серед підлітків з так званими маргінальними ознаками гіпертензії («високі нормальні цифри АТ», «гіпертензія білого халату») та у нормотензивних осіб віком 16–17 років ніколи не зустрічалися особи із позитивними значеннями S-L індексу, в той час як 29,8% хворих на САГ демонстрували підвищення показників вище, ніж 34 мм (mV). Подальше обстеження цих хворих підтвердило формування ГЛШ.

Ми дослідили можливість використання ЕКГ S-L індексу насамперед для прогнозу розвитку концентричної ГЛШ серця протягом найближчих 6–36 місяців. Встановлено, що індекс S-L >34 мм, який був виявлений у віці 16–17 років, достовірно збігався із наявністю щонайменше двох із трьох критеріїв ГЛШ (підвищеної ТЗСЛШ, ТМШП та ІММЛШ) у віці 19–21 років, тому може бути використаний у прогнозі з рівнем чутливості 82,6%, специфічності 65,2% і точності 74,0%.

Важливими методами, які обґрунтовують прогноз, показали себе медико-генетичні дослідження. Так, була виявлена асоціація гетерозиготного генотипу CG SNP rs2229309 (Gly160Ala) гена NFATC4 з розвитком ГЛШ. Водночас цей ген демонстрував високий ступінь експресії, який перевищував рівень здорових осіб у 17,5 разу. Означений генотип майже удвічі частіше зустрічається у підлітків з первинною АГ, схильних до ураження серця з формуванням ГЛШ, і претендує на роль маркера розвитку гіпертрофії серця в осіб молодого віку з первинною АГ. Чутливість даної прогностичної ознаки становить 46%, специфічність — 74%, точність — 62%.

Дворазове опитування підлітків з первинною АГ та осіб з нормотензією з використанням

анкети SF-36 з інтервалом у два роки показало стабільність оцінок самопочуття у досліджених осіб у старшому підлітковому і ранньому молодому віці. За допомогою математичного моделювання досліджені зв'язки поліморфізмів генів NFATC1 і NFATC4 та особливості формування суб'єктивної оцінки якості життя і загального стану здоров'я хворих на АГ. Встановлено, що генотип GG SNP 11665469 NFATC1 асоціювався з низькими загальними оцінками якості життя і наявністю скарг, відповідних порушенням загального рівня здоров'я, фізичного функціонування, зниження емоційного стану, появи різноманітних больових відчуттів. Отримані дані підтверджують можливість впливу експресії генів NFATC на особливості перебігу АГ у молодих осіб.

У віці 18 років, після закінчення «педіатричного періоду» програми спостережень, молоді люди були переведені під нагляд терапевта на базі студентського профілакторію Запорізького державного медичного університету. На базі профілакторію підліткам з діагнозом ЛАГ без ознак формування ГЛШ було подовжене призначення засобів немедикаментозного лікування. Хворим з можливим несприятливим розвитком подій, насамперед з ознаками формування концентричної ГЛШ, було призначене медикаментозне лікування (еналаприл) з можливістю подальшої корекції за тривалістю та інтенсивністю. Завершальним етапом досліджень повинен стати збір катамнестичних даних різного терміну тривалості — від найкоротшого до найдовшого, що дає змогу оцінити остаточну ефективність щодо впроваджених профілактичних та лікувальних ініціатив.

Слід зазначити, що кропітка робота щодо діагностики АГ у студентів неможлива без наступництва та інтеграції роботи адміністрації, співробітників різних клінічних кафедр університету, лікарів клінічних баз та фахівців відділу молекулярно-генетичних досліджень Навчального медико-лабораторного центру для впровадження ефективного медичного нагляду за студентами вищого навчального закладу. При спілкуванні зі студентами на етапі формування заохочення (комплаєнсу) підтримки клініко-діагностичної програми боротьби з АГ застосовували імперативну формулу: «Якщо Ви (студент) не дбаєте про власне здоров'я, відмовляючись від лікування, чи подбаєте про здоров'я пацієнта у майбутньому?». Ця теза із розумінням сприймалась студентами і допомагала здійснювати діагностичні та ліку-

вальні заходи щодо боротьби з АГ, які треба підтримувати весь час навчання в університеті молодих осіб з первинною АГ.

Висновки

Починаючи з 2008 р., у Запорізькому державному медичному університеті за умов запроваджені ініціативної медичної програми щорічно первинна АГ виявляється приблизно у 19% студентів першого курсу віком 16–17 років.

Для організації медичної допомоги студентам підліткового віку з уперше виявленою первинною АГ необхідно дотримуватись розробленого алгоритму медичного скринінгу, поглибленого клінічного дослідження і вивчення факторів ризику та наявності прогностичних предикторів несприятливого перебігу хвороби.

Хворим на АГ необхідно своєчасно рекомендувати засоби медикаментозного і немедикаментозного лікування з організацією контролю їх виконання, що здійснюється за допомогою кооперації праці співробітників кафедр педіатричного та терапевтичного профілю, залучених до програми, та використання адміністративних ресурсів університету.

Перспективи подальших досліджень. Остаточне підтвердження ефективності програми організації допомоги особам молодого віку з первинною АГ в умовах навчального закладу може бути здійснено за рахунок довготривалих катамнестичних досліджень, для яких вже створені умови.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Иванько ОГ, Михалюк ЕЛ, Недельская ЕВ, Пидкова ВЯ, Малахова СН, Пашенко ИВ и др. (2013). Методическое обоснование программы физической реабилитации артериальной гипертензии у студентов первых курсов медицинского университета. Запорожский медицинский журнал. 1:67–69.
2. Иванько ОГ, Товма АВ, Каменщик АВ, Пацера МВ. (2017). Индекс Sokolow-Lyon у подростков с артериальной гипертензией в прогнозе концентрической гипертрофии левого желудочка сердца в отдаленный период наблюдения. Запорожский медицинский журнал. 1.100:14–19.
3. Иванько ОГ та ін. (уклад.). (2014). Фізична реабілітація підлітків 16–17 років із артеріальною гіпертензією з використанням велотренажеру в умовах навчального закладу: методичні рекомендації. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, Укрмедпатентінформ МОЗ України.
4. Каменщик АВ, Иванько ОГ, Федченко АВ. (2015). Нуклеарний фактор активованих Т-клітин (NFATC) як можливий діагностичний і прогностичний маркер при клапанних вроджених вадах серця та гіпертрофії міокарда. Патологія. 33.1:4–7.
5. Корнев НМ, Богмат ЛФ, Носова ЕМ. (2010). Артериальная гипертензия подросткового возраста: распространенность, механизмы формирования, подходы к лечению. Педиатрия, акушерство та гинекология. 72.4:68–69.
6. Марушко ЮВ. (2017). Первичная артериальная гипертензия у детей и подростков: диагностика и терапия. Medical Nature. 2.22:31–33.
7. Товма АВ, Камышный АМ, Каменщик АВ, Иванько ОГ. (2017). Значение однонуклеотидных полиморфизмов генов семейства NFATC в развитии гипертрофии левого желудочка при первичной артериальной гипертензии у подростков. Патология. 14.3.41:282–286.
8. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE et al. (2017). Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 140.3:1904–2017.
9. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE. (2011). Systemic Hypertension (chapter 439). Lande MB. Nelson textbook of pediatrics (19th ed.). Philadelphia: PA: 2610. <http://www.expertconsult.com>.
10. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C et al. (2016). European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens. 34.10:1887–1920.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. (2013). Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 31.7:1281–1357.

Сведения об авторах:

Иванько Олег Григорьевич — д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Товма Анастасия Владимировна — аспирант, ассистент каф. пропедевтики детских болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Пацера Марина Викторовна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики детских болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Волох Наталья Генриховна — ассистент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья Запорожского ГМУ.

Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Статья поступила в редакцию 02.12.2017 г.

УДК 614.1:313.1-053.36:614.876(477.42)

Т.М. Килимник, С.О. Русак, О.П. Чабан

Захворюваність дітей першого року життя у Житомирській області у післячорнобильський період

КУ «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):18-26; doi 10.15574/SP.2018.91.18

У роботі висвітлено відмінності рівнів загальної захворюваності та пріоритетів у нозологічному складі у дітей до одного року на різних етапах післячорнобильського періоду на територіях з підвищеним рівнем радіоактивного забруднення (ПРПЗ) та умовно чистих (УЧ) територіях Житомирської області. Встановлено, що більшість захворювань пройшла максимум свого кількісного розвитку до 2006 року. Серед дев'яти нозологічних груп, які зберігали свою динамічну активність до 2017 р., на УЧ-територіях зафіксовані новоутворення та хвороби нервової системи, на територіях ПРПЗ — хвороби органів дихання, травлення, сечовивідної системи, стани перинатального періоду, інфекційно-паразитарні хвороби, на обох територіях — вроджені вади розвитку та група неточно визначених станів. Виявлено, що за аналізований період у дітей до одного року більш висока захворюваність реєструвалася в районах УЧ, а смертність, навпаки, в районах ПРПЗ, що дозволило думати як про територіальне розширення дії післячорнобильських чинників, так і про існуванні умов, які підтримують відсутність у населення цілеспрямованої настороженості і контрольованої поведінки на екологічно небезпечних територіях.

Ключові слова: захворюваність, діти до одного року, післячорнобильський період, екологічні зони, нозологічні групи.

Incidence of children of the first year of life in the Zhytomyr Oblast in the post-Chernobyl period

T.M. Kylymnyk, S.O. Rusak, O.P. Chaban

Communal Institution «Zhytomyr Oblast Children's Clinical Hospital», Zhytomyr, Ukraine

The article highlights the differences in the levels of incidence and priorities in the nosological composition in infants aged up to 12 months at various stages of the post-Chernobyl period in the territories with elevated levels of radioactive contamination (ELRC) and conditionally clean (CC) zones of Zhytomyr Oblast. It is found that the maximum number of most diseases was observed before 2006. Among the nine nosological groups preserving their dynamic activity until 2017, neoplasms and diseases of the nervous system were registered in the CC-territories, while the diseases of the respiratory system, digestion, urinary system, the certain conditions originating in the perinatal period, infectious and parasitic diseases were recorded in the ELRC-territories, and in both territories there were observed congenital malformations and a group of uncertainly defined conditions. It was revealed that during the period under review in infants aged up to 12 months the higher incidence was recorded in the CC-zones, and mortality, on the contrary, in the ELRC-zones, which is suggestive of a territorial extension of the post-Chernobyl factors impact as well as the existence of conditions that support the population's lack of focused alertness and controlled behaviour in the environmentally hazardous zones.

Key words: incidence, infants aged up to 12 months, post-Chernobyl period, ecological zones, nosological groups.

Заболеваемость детей первого года жизни в Житомирской области в послечернобыльский период

Т.Н. Килимник, С.А. Русак, О.П. Чабан

КУ «Житомирская областная детская клиническая больница», Украина

В работе освещены особенности формирования показателей здоровья детей первого года жизни (общей заболеваемости, смертности и приоритетности их нозологической структуры) на разных этапах послечернобыльского периода на территориях с повышенным уровнем радиоактивного загрязнения (ПУРЗ) и условно чистых (УЧ) территориях Житомирской области. Установлено, что большинство заболеваний прошло максимум своего количественного развития до 2006 года. В числе девяти нозологических групп, сохраняющих свою динамическую активность до 2017 года, на УЧ-территориях зафиксированы болезни нервной системы и новообразования, на территориях ПУРЗ — болезни органов дыхания, органов пищеварения, органов мочеполовой системы, состояния перинатального периода, инфекционно-паразитарные заболевания, на обеих территориях — врожденные пороки развития, группа неточно определенных состояний. Установлено, что за анализируемый период у детей до одного года более высокая заболеваемость регистрировалась в районах УЧ, а смертность, наоборот, в районах ПУРЗ, что позволило предположить как территориальное расширение действия послечернобыльских факторов, так и наличие условий, поддерживающих отсутствие у населения целенаправленной настороженности и контролируемого поведения на экологически опасных территориях.

Ключевые слова: заболеваемость, дети до одного года, послечернобыльский период, экологические зоны, нозологические группы.

Вступ

У післячорнобильський період по Житомирській області показники соматичного та психологічного здоров'я дітей першого року життя формувалися на територіях двох екологічно різних зон, які мали відмінні рівні забруднення за цезієм-137, — на територіях з підвищеним рівнем радіоактивного забруднення (ПРПЗ), де показники забруднення дорівнювали 31–400 кБк/кв.м, та умовно чистих (УЧ) територіях, де показники забруднення дорівнювали 1–30 кБк/кв.м. Робоча версія нашого дослідження передбачала наявність можливих відмінностей у рівнях захво-

рюваності, смертності у дітей до одного року в районах з різними екологічними характеристиками на різних етапах післячорнобильського періоду і мала відповідати як науковому, так і практичному стану питання.

Мета дослідження — проаналізувати стан захворюваності та смертності дітей першого року життя залежно від радіоактивного забруднення території проживання.

Матеріал і методи дослідження

Вивчено рівень захворюваності дітей першого року життя області в період 1991–2017 рр., встановлено, що рівень загальної захворювано-

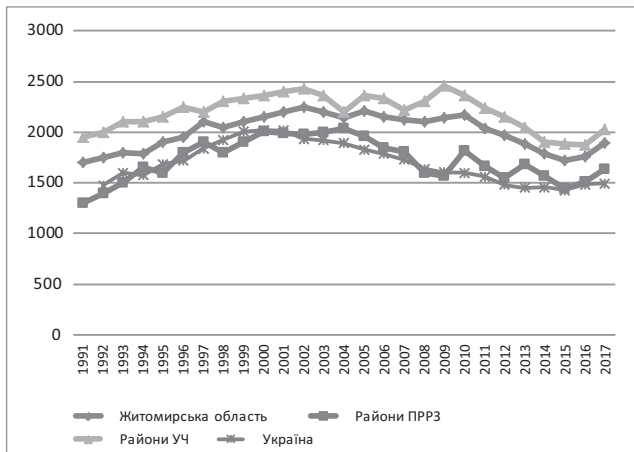


Рис.1. Загальна захворюваність дітей першого року життя на екологічно різних територіях області (‰)

сті дітей віком до одного року мав тривалу фазу росту і пройшов власну точку максимального підйому на рівні 2247,9‰ у 2002 р. (рис.1), а весь період реєстрації показників, близьких до максимального, на всіх територіях склав 11 років — з 2000 р. по 2010 р. (2139,68–2166,31‰). Після 2010 р. реєструвалося переважно зниження рівня захворюваності дітей даного віку.

При всіх змінах динаміки захворюваності серед дітей віком до одного року як об'єктивна особливість відмічена вища захворюваність у районах УЧ порівняно з районами ПРРЗ

і загальними обласними показниками. При цьому захворюваність дітей першого року життя на територіях УЧ перевищувала не тільки обласні, але й державні показники, тому цей стан підвищеного рівня формування захворюваності в районах УЧ був нами визначений як базова складова загальної характеристики здоров'я дітей до одного року в області. Причиною його виникнення могла бути як пряма, так і опосередкована дія радіоактивних факторів, які поступово розповсюдилися на всю територію області, з відокремленням особливостей низькодозового впливу радіонуклідів на організм дітей першого року життя на територіях УЧ.

Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення спрямованості процесу захворюваності дітей першого року життя з урахуванням поширення нозологічних груп нами використано аналітичне порівняння початкових (1991 р.), кінцевих (2017 р.) і максимальних (за аналізований період) нозологічних рівнів захворюваності на територіях ПРРЗ і УЧ (табл. 1, 2).

Показано, що використаний прийом градації нозологічних груп за періодами формування максимального показника дозволив диференціювати послідовність проходження визначе-

Таблиця 1

Початкові, кінцеві і максимальні рівні захворюваності у дітей першого року життя у 1991–2017 рр. у районах із підвищеним рівнем радіоактивного забруднення за нозологічними групами (‰) з градацією максимального показника за періодом формування

Нозологічна група	Захворюваність у вказаний період				max показник і його період	
	1991 р., початкові	2017 р., кінцеві	+/- до початкових			
Усього	1399,75	1634,32	+	2034,06	2004	
I. Нозологічні групи з максимальним підйомом захворюваності до 2006 року						
1.Хвороби вуха	34,72*	17,85	–	34,72	2002	
2.Стани перинатального періоду	136,95	181,23	+	330,36	2004	
3.Хвороби нервової системи	34,28	27,71	–	111,62	2005	
4.Травми, отруєння	16,52	13,50	–	15,57	2005	
5.Хвороби крові та орг. к/творення	107,8*	75,95	–	115,22	2006	
6.Хвороби ендокринної системи	105,17**	53,83	–	105,17	2006	
7.Хвороби шкіри і п/ш клітковини	71,18**	64,49	–	71,18	2006	
8.Інфекційно-паразитарні хвороби	34,74	50,63	+	61,78	2006	
9.Новоутворення	7,27**	2,93	–	7,27	2006	
10.Хвороби кістково-м'язової с-ми	3,85**	1,33	–	3,85	2006	
II. Нозологічні групи з максимальним підйомом захворюваності після 2006 року						
11.Вроджені вади розвитку	26,14	37,04	+	70,97	2007	
12.Хвороби органів дихання	823,13	1098,88	+	1148,62	2010	
13.Хвороби ока	38,60*	39,17	–	54,85	2010	
14.Хвороби органів кровообігу	3,84**	2,13	–	5,49	2011	
15.Неточно визначені стани	5,52*	8,26	+	13,21	2012	
16.Хвороби органів травлення	34,28	103,14	+	103,14	2017	
17.Хвороби сечостатевої системи	6,26	9,86	+	9,86	2017	

Примітка: * – дані 2002 року, ** – дані 2006 року.

Таблиця 2

Початкові, кінцеві і максимальні рівні захворюваності у дітей першого року життя у 1991–2017 рр. в умовно чистих районах за нозологічними групами (%) з градацією максимального показника за періодом формування

Нозологічна група	Захворюваність у вказаний період			
	1991 р., початкові	2017 р., кінцеві	+/- до початкових	тах показник і його період
Усього	1947,57	2023,54	+	2455,79 2009
I. Нозологічні групи з максимальним підйомом захворюваності до 2006 року				
1. Хвороби органів травлення	89,98	50,00	–	89,98 1991
2. Травми, отруєння	32,53	16,05	–	32,53 1991
3. Хвороби сечостатевої системи	17,95	13,18	–	17,95 1991
4. Стани перинатального періоду	203,32	189,97	–	335,48 2002
5. Інфекційно-паразитарні хвороби	32,50	29,50	–	58,87 2002
6. Хвороби нервової системи	53,21	171,69	+	215,58 2004
7. Хвороби крові і органів к/творення	122,80*	48,57	–	144,75 2004
8. Хвороби кістково-м'язової системи	4,93**	0,39	–	4,93 2006
9. Хвороби шкіри і п/ш клітковини	80,69**	38,64	–	80,69 2006
10. Хвороби ендокринної системи	38,62**	8,74	–	38,62 2006
11. Хвороби вуха	57,44	18,01	–	61,07 2006
II. Нозологічні групи з максимальним підйомом захворюваності після 2006 року				
12. Новоутворення	8,88**	9,00	+	14,04 2008
13. Хвороби органів дихання	1345,99	1258,78	–	1490,07 2010
14. Вроджені вади розвитку	34,43	48,70	+	54,93 2010
15. Хвороби ока	31,25*	26,89	–	59,69 2013
16. Хвороби органів кровообігу	2,71**	2,48	–	4,77 2015
17. Неточно визначені стани	4,18*	17,23	+	17,23 2017

Примітка: * – дані 2002 року, ** – дані 2006 року.

ними 17 нозогрупами через пік підйому захворюваності та з урахуванням її початкових і кінцевих показників оцінити спрямованість і темпи динаміки нозологічних груп.

Виявлена загальна для територій ПРРЗ і УЧ динамічна закономірність: у тих нозологічних групах, у яких показники досягли максимуму до 2006 р. включно (у 10 і 11 нозогрупах в районах ПРРЗ і УЧ), кінцеві рівні захворюваності у 2017 р. дорівнювали або були нижчими за початкові (у 8 та 10 нозогрупах відповідно), тобто післячорнобильський підйом захворюваності в цих нозогрупах був завершений поверненням до початкового або більш низького рівня. У нозологічних групах, у яких показники досягли максимуму пізніше 2006 р. (у 7 і 6 нозогрупах в районах ПРРЗ і УЧ), кінцеві рівні захворюваності у 2017 р. перевищили початкові, а розвиток захворюваності зберігав свою динамічну активність, що було притаманне переважно районам ПРРЗ (у 6 з 7 нозологічних груп, що склало 85,71% проти 50,0% нозогруп в районах УЧ).

Наявність винятку з даної закономірності свідчила про інші темпи змін у динаміці захворюваності у певних нозогрупах за рахунок більш повільної (при збереженні перевищування кінцевими показниками (2017 р.) початко-

вого рівня (1991 р.), яке реєструвалося на території ПРРЗ у групі інфекційних хвороб у кількості 15,89% та станів перинатального періоду – 44,28%; на території УЧ – у групі хвороб нервової системи – 118,48%) або більш швидкої (при більш прискореному зменшенні рівня захворюваності після фази максимального підйому, яке зареєстроване на території УЧ в групі хвороб органів дихання у кількості 87,21%; хвороб ока – 4,36%, хвороб кровообігу – 0,23%; на території ПРРЗ – у групі хвороб кровообігу – 1,71%) перебудови захисно-адаптаційних процесів організму дитини.

Для диференціації нозологічних груп за часткою їх наявності у загальному процесі захворюваності дітей до одного року ми провели порівняння середньорічних показників за аналізований період та їх розподілу за ранговими місцями. Об'єднання нозологічних груп у складі трьох сформованих нозологічних угруповань за ознакою певної масивності захворюваності дітей першого року життя (і відповідно з урахуванням рангових позицій середньорічних показників) виявило фактичну тотожність за переліком нозологічних груп на територіях ПРРЗ і УЧ, що вказувало на подібність умов виникнення та поширення захворювань (табл. 3).

Таблиця 3

Рангові місця нозологічних груп за середньорічними рівнями захворюваності дітей першого року життя у Житомирській області у 1991–2017 рр. на екологічно різних територіях

Нозологічна група	Середньорічні показники (% \pm m)		Рангові місця		p
	райони ПРРЗ*	райони УЧ**	райони ПРРЗ	райони УЧ	
Усього	1710,70 \pm 18,3	2183,61 \pm 20,5			p<0,05
I. Нозологічні групи з рівнем захворюваності 61–1400 %					
Хвороби органів дихання	953,33 \pm 20,2	1307,78 \pm 21,7	1	1	p<0,05
Стани перинатального періоду	221,88 \pm 20,3	231,24 \pm 21,6	2	2	p>0,05
Хвороби крові і органів к/творення	86,89 \pm 8,8	88,06 \pm 9,5	3	4	p>0,05
Хвороби нервової системи	67,57 \pm 7,1	185,69 \pm 14,4	4	3	p<0,05
Хвороби шкіри і п/ш клітковини	66,25 \pm 7,2	58,68 \pm 6,8	5	6	p>0,05
Хвороби органів травлення	65,93 \pm 5,9	64,88 \pm 6,2	6	5	p>0,05
II. Нозологічні групи з рівнем захворюваності 21–60 %					
Хвороби ендокринної системи	54,81 \pm 4,6	23,31 \pm 2,3	7	11	p<0,05
Вроджені вади розвитку	45,99 \pm 5,9	31,36 \pm 5,7	8	10	p<0,05
Інфекційно-паразитарні хвороби	45,32 \pm 4,4	37,18 \pm 4,1	9	8	p>0,05
Хвороби ока	43,99 \pm 5,1	40,18 \pm 4,1	10	7	p>0,05
Хвороби вуха	20,81 \pm 3,1	35,48 \pm 4,0	11	9	p<0,05
III. Нозологічні групи з рівнем захворюваності 0,1–20 %					
Травми, отруєння	13,06 \pm 1,4	13,99 \pm 1,7	12	12	p>0,05
Неточно визначені стани	9,12 \pm 0,9	10,98 \pm 1,1	13	14	p>0,05
Хвороби сечостатевої системи	7,05 \pm 0,7	13,09 \pm 1,5	14	13	p<0,05
Новоутворення	4,48 \pm 0,38	9,80 \pm 1,3	15	15	p<0,05
Хвороби органів кровообігу	3,66 \pm 0,31	3,56 \pm 0,25	16	16	p>0,05
Хвороби кістково-м'язової системи	2,37 \pm 0,17	1,56 \pm 0,14	17	17	p<0,05

Примітка: *ПРРЗ – підвищений рівень радіоактивного забруднення, **УЧ – умовно чиста територія.

Перше нозологічне угруповання з найбільш високою захворюваністю від 61 до 1400 % було сформоване із 6 нозогруп (групи хвороб органів дихання; хвороб нервової системи, станів перинатального періоду; хвороб крові і органів кровотворення; хвороб шкіри і підшкірної клітковини; хвороб органів травлення). Друге нозологічне угруповання із захворюваністю 21–60% поєднало 5 нозогруп (групи хвороб ендокринної системи; вроджених вад розвитку; хвороб інфекційно-паразитарного походження; хвороб ока; хвороб вуха). Третє нозологічне угруповання включало 6 нозогруп з найменшим рівнем захворюваності 0,1–20% (групи хвороб ендокринної системи; вроджених вад розвитку; хвороб інфекційно-паразитарного походження; хвороб ока; хвороб вуха).

Розподіл 17 нозологічних груп захворювань на три нозологічні кількісні угруповання з високими, середніми і низькими середньорічними показниками був тотожним у районах ПРРЗ і УЧ не тільки за переліком поєднаних хвороб дітей до 1 року, але і мав подібність за величиною показників. Найбільш високі показники захворюваності реєструвались у шістьох однакових для територій ПРРЗ

та УЧ нозогрупах, при цьому в двох з них показники в УЧ-районах були достовірно більшими: у групі хвороб органів дихання 953,33 \pm 20,2 та 1307,78 \pm 21,7% (p<0,05), нервової системи 67,57 \pm 7,1 та 185,69 \pm 14,4% (p<0,05), крові 86,89 \pm 8,8 та 88,06 \pm 9,5% (p>0,05), порушення станів перинатального періоду 221,88 \pm 20,3 та 231,24 \pm 21,6% (p>0,05), хвороб органів травлення 65,93 \pm 5,9 та 64,88 \pm 6,2% (p>0,05) відповідно (див.табл.3). Також і найменші показники захворюваності були виявлені в однакових для обох територій нозологічних групах: новоутворення – 4,48 \pm 0,38 та 9,80 \pm 1,3% (p<0,05), хвороби кровообігу – 3,66 \pm 0,31 та 3,56 \pm 0,25% (p>0,05), хвороби кістково-м'язової системи – 2,37 \pm 0,17 та 1,56 \pm 0,14% (p<0,05), неточно визначені стани – 9,12 \pm 0,9 та 10,98 \pm 1,1% (p>0,05), травми – 13,06 \pm 1,4 та 13,99 \pm 1,7% (p>0,05), хвороби сечостатевої системи – 7,05 \pm 0,7 та 13,09 \pm 1,5% (p<0,05).

Визначення збереження інтенсивності впливу чинників післячорнобильського періоду на стан захворюваності дітей першого року життя проведено на основі зіставлення коефіцієнтів співвідношення шансів (OR) показників захворюваності початкового і кінцевого років

Таблиця 4

Коефіцієнти співвідношення шансів ступеня факторіального впливу (OR) для початкових, кінцевих і максимальних показників захворюваності дітей віком до одного року за нозологічними групами на екологічно різних територіях

Нозологічна група	OR захворюваності в даний період ($\pm \Delta 95\%$)		
	1991 р., початкові	2017 р., кінцеві	тах показник даного періоду
I. Група з різким підвищенням величини OR			
Хвороби ендокринної системи	2,65 \pm 0,45	6,45 \pm 0,80	2,92 \pm 0,51
Хвороби кістково-м'язової системи	0,78 \pm 0,15	3,41 \pm 0,47	0,78 \pm 0,15
Хвороби органів травлення	0,36 \pm 0,07	2,18 \pm 0,38	0,90 \pm 0,17
Інфекційно-паразитарні хвороби	1,07 \pm 0,20	1,75 \pm 0,29	1,42 \pm 0,22
Хвороби шкіри і п/ш клітковини	0,87 \pm 0,16	1,71 \pm 0,27	0,87 \pm 0,16
Хвороби крові і органів кровотворення	0,79 \pm 0,16	1,61 \pm 0,21	0,77 \pm 0,15
II. Група з повільним підвищенням величини OR			
Хвороби ока	1,24 \pm 0,23	1,47 \pm 0,19	0,91 \pm 0,17
Хвороби вуха	0,60 \pm 0,11	0,99 \pm 0,09	0,54 \pm 0,10
Травми, отруєння	0,51 \pm 0,07	0,64 \pm 0,10	0,47 \pm 0,05
Стани перинатального періоду	0,55 \pm 0,10	0,94 \pm 0,14	0,98 \pm 0,18
Хвороби сечостатевої системи	0,34 \pm 0,06	0,75 \pm 0,13	0,54 \pm 0,11
Хвороби органів дихання	0,02 \pm 0,02	0,19 \pm 0,08	0,12 \pm 0,02
III. Група зі стабільною величиною OR			
Вроджені вади розвитку	0,76 \pm 0,14	0,76 \pm 0,13	1,31 \pm 0,28
IV. Група зі зниженням величини OR			
Хвороби органів кровообігу	1,42 \pm 0,26	0,86 \pm 0,16	1,15 \pm 0,23
Неточно визначені стани	1,32 \pm 0,25	0,47 \pm 0,10	0,76 \pm 0,15
Новоутворення	0,82 \pm 0,15	0,32 \pm 0,07	0,52 \pm 0,10
Хвороби нервової системи	0,64 \pm 0,12	0,14 \pm 0,03	0,45 \pm 0,09

аналізованого періоду з урахуванням особливостей динаміки нозологій на територіях ПРРЗ та УЧ (табл. 4).

Отримані результати дозволили сформулювати чотири об'єднані групи з різним ступенем змін факторіального впливу протягом післячорнобильського періоду. У групу з різким підвищенням величини OR від низької, середньої і високої (0,36 \pm 0,07–2,65 \pm 0,45) до середньої і високої (1,61 \pm 0,21–6,45 \pm 0,80) увійшли 6 нозологічних груп, механізм розвитку захворювання яких мав безпосередню залежність від усього спектра радіоактивного забруднення (випромінювання, радіонукліди) – хвороби ендокринної (6,45 \pm 0,80) і кістково-м'язової систем (3,41 \pm 0,47), органів травлення (2,18 \pm 0,38), органів крові і кровотворення, шкіри, інфекційно-паразитарні хвороби, при цьому перші три зберігали найбільший ступінь вірогідності факторіального впливу на території ПРРЗ.

У групу зі зниженням величини OR від низької і середньої (0,64 \pm 0,12 – 1,42 \pm 0,26) до дуже низької і низької величини (0,14 \pm 0,03 – 0,86 \pm 0,16) увійшли чотири групи захворювань, розвиток яких частіше обумовлений опосередкованим впливом чинників радіоактивного забруднення через попередні порушення регуляторних систем – нервової і/або ендокринної

(хвороби нервової системи, органів кровообігу, неточно визначені стани, новоутворення).

У групу з повільним підвищенням величини OR у межах низького і середнього ступеня (від 0,02 \pm 0,02 – 1,24 \pm 0,23 до 0,19 \pm 0,08 – 1,47 \pm 0,19) увійшли шість нозологічних груп – хвороби органів дихання, ока, вуха, сечостатевої системи, стани перинатального періоду, травми і отруєння, особливістю яких була обумовленість, передусім, якістю здоров'я і способом життя матері дитини, а потім – рівнем адаптаційно-захисних систем дитини, що утворювало велику полярність активності існуючого впливу чинників радіоактивного забруднення (при OR від 0,02 \pm 0,02 до 1,47 \pm 0,19), який міг бути або зовсім не реалізованим, або реалізованим у подвійній мірі (травми, стани перинатального періоду, хвороби органів дихання), що так само стосувалося групи зі стабільною величиною OR, в яку при рівних початкових (0,76 \pm 0,14) і завершальних показниках (0,76 \pm 0,13) увійшли вроджені вади розвитку.

Таким чином, на територіях ПРРЗ і УЧ дитяча захворюваність за масивністю присутності певних нозологічних груп мала як вже сформовані рівні захворюваності, так і показники, спрямовані на поступові зміни. У цілому

зниження показників захворюваності на кінець аналізованого періоду зафіксовано в 10 нозогрупах на території ПРРЗ і в 13 нозогрупах на території УЧ. Подальший ріст був зареєстрований на обох територіях в нозогрупі вроджених вад розвитку: в районах ПРРЗ від 26,14‰ до 37,04‰ і в районах УЧ від 34,43‰ до 48,70‰. На кінець аналізованого періоду у дітей віком до року спостерігалось підвищення рівня новоутворень на території УЧ порівняно з територіями ПРРЗ (9,00‰ проти 2,93‰) і неточно визначених станів (17,23‰ проти 8,26‰), тобто тих нозологій, які є найбільш патогномонічними для радіоактивно забруднених районів. На території ПРРЗ значно збільшилися рівні хвороб органів дихання (з 823,13‰ до 1098,88‰) і хвороб органів травлення (з 34,28‰ до 103,14‰). Перелічені позиції свідчили про зближення умов формування захворювань на екологічно різних територіях, як за рахунок територіального розширення екологічної присутності післячорнобильських чинників, так й існування умов, що підтримують відсутність цілеспрямованої настороженості та контрольованої поведінки населення області в радіоактивно небезпечних зонах.

Оцінка показника смертності дітей віком до року і його зіставлення з показниками захворюваності показала, що за аналізований період 1991–2017 рр. динаміка загальної смертності та загальної захворюваності дітей цього віку, як загалом по області, так і на окремих екологічно різних територіях, мали різні графічні паттерни. Показники загальної захворюваності мали тривалі періоди повільного підйому (1991–2002 рр.) та повільного зниження (2003–2014 рр.), а показники загальної смертності стабільно знижувалися весь період від початкового високого рівня 7,44–10,57‰ у 1986–1997 рр. до 2,37–2,80‰ у 2015–2017 рр.

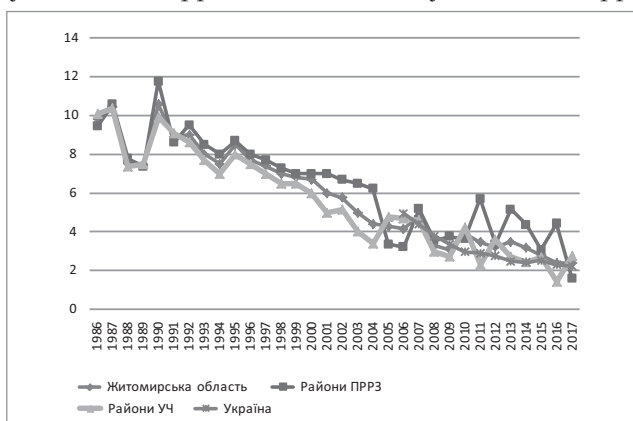


Рис. 2. Смертність дітей першого року життя на територіях ПРРЗ і УЧ Житомирської області за формою №31 (‰)

(рис. 2). Відсутність кількісного паралелізму у розвитку процесів захворюваності і смертності у дітей першого року життя демонструвала різний ступінь механізмів адаптаційно-захисної резистентності цих процесів.

Фактичні рівні загальної смертності дітей віком до року, що мешкали на територіях ПРРЗ і УЧ, протягом післячорнобильського періоду коливалися в широких межах — 1,59–11,77‰ і 1,42–10,36‰ відповідно. Але після 2007 р. показники загальної смертності у дітей першого року життя на територіях ПРРЗ частіше мали кількісне перевищення порівняно з показниками дітей на територіях УЧ: за останні 10 років середньорічні показники смертності у дітей в районах ПРРЗ і УЧ склали $3,83 \pm 0,2\%$ проти $2,73 \pm 0,17\%$ ($p < 0,05$).

Порівняння в розрізі нозологічних груп початкових (1986 р.) і кінцевих (2017 р.) фактичних показників смертності дітей першого року життя показало високу нозологічну рухливість показників летальних наслідків: кількість нозологій з летальним наслідком на початку і в кінці аналізованого періоду дорівнювала 11 і 8 в районах УЧ проти 7 і 5 в районах ПРРЗ, що було одним із чергових свідчень багатофакторності умов існування і реактивності дитячого організму (табл.5).

Але при тотожності переліку нозологічних груп головною відмінністю при даному зіставленні була величина максимальних фактичних показників смертності дітей до року відповідно до території мешкання: в районах ПРРЗ показники частіше (в 11 з 17 нозогруп; 64,70%) мали більш високі рівні (0,21–2,06‰) відносно показників дітей з районів УЧ (0,14–1,71‰; в 5 нозогрупах з 17; 29,41%). До 2017 р. зареєстровано підвищення фактичних показників смертності дітей віком до року в чотирьох нозологічних групах, у тому числі в районах ПРРЗ — в групах новоутворень (від 0,0 до 0,26‰) і неточно визначених станів (від 0,22 до 0,53‰), і в районах УЧ — у групах перинатальних станів (від 0,14 до 0,39‰) і хвороб органів травлення (від 0,0 до 0,13‰). Кількість нозологічних груп зі зниженням показників смертності була більш вагомою: число нозогруп зі зменшенням рівня показників смертності в районах ПРРЗ дорівнювало шести, з них у трьох — зі зменшенням до нульового рівня (в групах травм від 1,8‰, хвороб органів кровообігу від 0,31‰, станів перинатального періоду від 0,32‰); у районах УЧ число нозогруп зі зменшенням рівня показників смертності дорівню-

вало дев'ять, з них у чотирьох зі зменшенням до нульового рівня (в групах хвороб крові від 0,14%, хвороб ендокринної системи від 0,12%, хвороб вуха від 0,14%, новоутворень від 0,25%).

Таким чином, нозологічна рухливість летальних випадків у післячорнобильський період мала територіально-екологічні відмінності як за ознакою нозологічної структури смертності, так і фактичними рівнями показників смертності дітей віком до року в районах ПРРЗ і УЧ, і тому була проявом переважно індивідуальної чутливості організму дитини до дії радіоактивних факторів при формуванні різних рівнів як порушення здоров'я, так і адаптаційно-захисних процесів. У зв'язку з цим більш об'єктивні дані могли бути отримані на основі зіставлення середньорічних показників.

Розподіл нозогруп за ранговими місцями на основі середньорічних показників смертності виявив практичний збіг у характеристиках нозологічної структури смертності дітей віком до року в районах ПРРЗ та УЧ за наявності певних кількісних відмінностей показників (табл. 6). Першим трьом рангам (1–3 місця) відповідали нозогрупи з найвищими показниками смертності на обох територіях, але з пере-

важанням величини показників в районах ПРРЗ – вроджені вади розвитку (1,10±0,12% проти 0,84±0,09%; p<0,05), травми і отруєння (0,72±0,08% проти 0,65±0,07%; p<0,05), інфекційно-паразитарні хвороби (0,59±0,04% проти 0,40±0,03%; p<0,05).

Другим трьом рангам (4–6 місця) відповідали захворювання із середніми за рівнем середньорічними показниками смертності на обох територіях, але також з переважанням величини показників у районах ПРРЗ, – хвороби органів дихання (0,54±0,04% проти 0,26±0,03%; p<0,05), стани перинатального періоду (0,41±0,04% проти 0,28±0,03%; p<0,05), неточно визначені стани (0,37±0,04% проти 0,29±0,03%; p>0,05).

При цьому відповідно коефіцієнту співвідношення шансів (OR) факторіальний вплив післячорнобильських чинників на стан смертності дітей першого року життя зберігався на різних рівнях інтенсивності як в районах ПРРЗ, так і районах УЧ. На територіях ПРРЗ шанси формування показників смертності на рівні високого і середнього ступеня зареєстровано в трьох нозологіях – в групах хвороб кістково-м'язової системи (OR=10,0), хвороб

Таблиця 5

Початкові (1986 р.), кінцеві (2017 р.) і максимальні показники смертності у дітей першого року життя на екологічно різних територіях Житомирської області за нозологічними групами (у порядку формування максимального показника в районах ПРРЗ)

Нозологічна група	Райони ПРРЗ			Райони УЧ		
	1986	2017	max і його період	1986	2017	max і його період
Усього	9,45	1,59	11,77 1990	10,08	2,74	10,36 1987
Інфекційно-паразитарні хвороби	1,51*	0,53	1,51 2002	1,15*	0,26	1,15 2002
Вроджені вади розвитку	2,06*	0,26	2,06 2002	1,43*	0,78	1,71 2010
Хвороби органів дихання	1,29*	0,26	1,59 2004	0,86*	0,13	0,86 2002
Стани перинатального періоду	0,32*	0,0	0,67 2004	0,14*	0,39	1,00 2004
Хвороби крові і орг. ктворення	0*	0,0	0,21 2006	0,14*	0,0	0,4 2002
Хвороби органів травлення	0*	0,0	0,21 2007	0*	0,13	0,13 2017
Хвороби ендокринної системи	0**	0,0	0,20 2010	0,12**	0,0	0,22 2008
Травми, отруєння	1,08*	0,0	1,83 2011	0,72*	0,26	1,36 2006
Хвороби органів кровообігу	0,31**	0,0	0,39 2012	0,25**	0,26	0,32 2012
Неточно визначені стани	0,22*	0,53	1,03 2013	0,43*	0,39	0,69 2007
Хвороби кістково-м'язової с-ми	0**	0,0	0,21 2014	0*	0,0	0,0
Хвороби нервової системи	0***	0,0	0,87 2015	0***	0,0	0,46 2010
Хвороби шкіри і п/ш клітковини	0*	0,0	0,24 2016	0*	0,0	0,0
Новоутворення	0**	0,26	0,26 2017	0,25**	0,0	0,25 2006
Хвороби сечостатевої системи	0*	0,0	0,0	0*	0,0	0,11 2007
Хвороби вуха	0*	0,0	0,0	0,14*	0,0	0,14
Хвороби ока	0*	0,0	0,0	0*	0,0	0,0
Кількість нозологій з наявним показником, з них: — показники із підвищенням	7	5	14	11	8	14
— показники із зниженням	x	2		x	2	
— у т.ч. показники із зниженням до 0	x	6		x	9	
	x	3		x	4	

Примітка: * 2002 рік; ** 2006 рік; ***1991 рік.

органів дихання (OR=2,08), шкіри (OR=1,99), і на рівні низького ступеня – в шести нозологіях – в групах інфекційно-паразитарних хвороб (OR=1,47), станів перинатального періоду (OR=1,46), хвороб нервової системи (OR=1,35), вроджених вад розвитку (OR=1,31), неточно визначених станів (OR=1,27), травм (OR=1,11). У чотирьох нозогрупах коефіцієнт співвідношення шансів розвитку летального наслідку у дітей віком до року в зонах ПРРЗ знизився до статистично незначного рівня (OR=0,67–0,26), але в цих нозологічних групах був зареєстрований підвищений рівень OR і вірогідної реалізації для показників смертності дітей першого року життя на територіях УЧ – у групах новоутворень (OR=3,80), хвороб ендокринної системи (OR=3,00), хвороб органів травлення (OR=1,50), хвороб крові і органів кровотворення (OR=1,50).

Формування в районах ПРРЗ більш високих показників смертності дітей першого року життя належить, з нашої точки зору, до безпосередніх проявів впливу чинників післячорнобильського періоду. Наявність та кумулятивність факторіальної дії на динаміку смертності при різних нозологічних характеристиках у дітей віком до року, особливо в районах ПРРЗ, демонструвалися певним ступенем коефіцієнта співвідношення шансів розвитку летальних випадків: до нозологій з високим

ступенем вірогідності розвитку летальних випадків у дітей на територіях ПРРЗ віднесено три нозологічні групи, які виникають в результаті прямої дії фактору пошкодження (хвороби кістково-м'язової системи, хвороби органів дихання, хвороби шкіри та підшкірної клітковини).

Таким чином, динаміка смертності дітей до року мала свою, відмінну від динаміки показників захворюваності, послідовність розвитку – поступове зниження загального рівня смертності забезпечувалося зниженням летальних випадків у більшості нозологічних груп (у 2017 р. були відсутні летальні випадки в 12 і 9 нозогрупах на територіях ПРРЗ і УЧ). Найвиразніше зниження показників смертності зафіксовано в чотирьох нозогрупах, які мали найвищі початкові рівні смертності, – у групах вроджених вад розвитку (з 2,06‰ до 0,26‰ в районах ПРРЗ та з 1,43‰ до 0,78‰ в районах УЧ), інфекційно-паразитарних хвороб (з 1,51‰ до 0,53‰ у дітей в районах ПРРЗ і з 1,15‰ до 0,26‰ в районах УЧ), хвороб органів дихання (1,29‰ до 0,26‰ в районах ПРРЗ та з 0,86‰ до 0,13‰ в районах УЧ) і травм (з 0,81‰ до 0,0‰ в районах ПРРЗ та з 0,72‰ до 0,26‰ в районах УЧ), що підкреслювало існування попереднього інтенсивного факторіального впливу на стан дитячого здоров'я та смертності. Збереженість коливань з тенденцією до збільшення показників смертності дітей

Таблиця 6

Середньорічні показники смертності у дітей першого року життя у нозологічних групах на екологічно різних територіях Житомирської області у 1991–2017 рр. (‰)

Нозологічна група	Смертність				OR ПРРЗ / УЧ	ДІ 95%
	райони ПРРЗ	райони УЧ	ПРРЗ/УЧ			
			ранги	+/-		
Усього	4,22±0,38	3,31±0,25		+	1,27	1,04–1,51
Хвороби кістково-м'язової с-ми	0,01	0,0	–	+	10,0	8,13–11,87
Хвороби органів дихання	0,54±0,04	0,26±0,03	4 / 6	+	2,08	1,69–2,47
Хвороби шкіри і п/ш клітковини	0,02	0,0	–	+	1,99	1,63–2,37
Інфекційно-паразитарні хвороби	0,59±0,06	0,40±0,03	3 / 3	+	1,47	1,20–1,75
Стани перинатального періоду	0,41±0,04	0,28±0,03	5 / 5	+	1,46	1,19–1,74
Хвороби нервової системи	0,19±0,03	0,14±0,02	8 / 9	+	1,35	1,10–1,61
Вроджені вади розвитку	1,10±0,12	0,84±0,09	1 / 1	+	1,31	1,07–1,55
Неточно визначені стани	0,37±0,04	0,29±0,03	6 / 4	+	1,27	1,06–1,49
Травми, отруєння	0,72±0,08	0,65±0,07	2 / 2	+	1,11 / 0,90	0,92–1,29 / 0,75–1,05
Хвороби органів кровообігу	0,19±0,02	0,20±0,03	7 / 7	–	0,95 / 1,05	0,77–1,13 / 0,88–1,23
Хвороби сечостатевої системи	0,0	0,001	13	–	0,89 / 1,0	0,81–1,19 / 0,83–1,17
Хвороби крові і орг. ктворення	0,02	0,03	10 / 10-12	–	0,67 / 1,50	0,54–0,79 / 1,25–1,75
Хвороби органів травлення	0,02	0,03	11 / 10-12	–	0,67 / 1,50	0,54–0,79 / 1,25–1,75
Хвороби ендокринної системи	0,01	0,03	12 / 10-12	–	0,33 / 3,00	0,27–0,40 / 2,50–3,50
Новоутворення	0,05±0,01	0,19±0,03	9 / 8	–	0,26 / 3,80	0,21–0,313,17–3,43
Хвороби ока	–	–	–	–	–	–
Хвороби вуха	–	–	–	–	–	–

першого року життя — у районах УЧ у нозогрупах хвороб кровообігу (0,25–0,26‰), органів травлення (0,0–0,13‰), станів перинатального періоду (0,14–0,29‰); у районах ПРРЗ — у групі неточно визначених станів (0,22–0,53‰) — демонструвало наявність як спорадичного, так і більш системного впливу чинників післячорнобильського періоду.

Висновки

1. Стани захворюваності і смертності дітей першого року життя за аналізований період мали територіально-екологічну ознаку у вигляді підвищених рівнів формування захворюваності в районах УЧ (1857,26–2455,79‰ проти 1399,75–2034,06‰) та смертності на територіях ПРРЗ (1,42–10,36‰ проти 1,59–11,77‰).

2. Об'єднання нозологічних груп з урахуванням рангових позицій середньорічних показників виявило фактичну тотожність нозологічних структур як захворюваності, так і смертності

дітей віком до року на територіях ПРРЗ і УЧ, що вказувало на подібність умов виникнення та поширення цих станів здоров'я.

3. Визначена загальна для територій ПРРЗ і УЧ спрямованість розвитку захворюваності: у тих нозологічних групах, у яких показники досягли максимуму розвитку до 2006 р. включно (10 і 11 для районів ПРРЗ і УЧ), післячорнобильський підйом захворюваності завершився протягом аналізованого періоду поверненням до початкового або більш низького рівня (у 8 і 10 нозогрупах відповідно).

4. Виявлено, що із дев'яти нозологічних груп на територіях ПРРЗ зберігали свою динамічну активність до 2017 р. хвороби органів дихання і травлення, на територіях УЧ — хвороби органів кровообігу, група неточно класифікованих станів, новоутворення і на обох територіях — хвороби ока, вроджені вади розвитку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вертелецький ВЄ, Євтушок БА, Зимак-Закутня НО, Калинка СО, Коржинський ЮС, Лапченко СФ, Сосинюк ЗО. (2016). Вроджені вади розвитку, Полісся, Чорнобиль. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. VI; 2 (20):5–14.
2. Галинський ЮЯ, Марченко ВФ, Чабан ОП. (2001). Імунодефіцит і алергія — причинно-наслідкова послідовність. Медико-біологічні наслідки Чорнобильської катастрофи через 15 років. Матеріали науково-практичної конференції. Житомир:73–74.
3. Коляда ТМ, Васильєв НВ, Волянський ЮЛ, Мальцев ВІ. (1995). Адаптационный синдром и иммунитет. Харьков: Основа:10–16; 184–229.
4. Міжнародна статистична класифікація хвороб МКХ-10. Короткий адаптований варіант для використання в Україні (1998). Київ.
5. Овчаренко ЛС, Шелудько ДН. (2017). Показатели активности регуляторных систем у детей младшего школьного возраста на фоне рекуррентных заболеваний респираторного тракта. Современная педиатрия. 7(87):21–29.
6. Парамонов ЗМ, Шатило ВЙ, Галинський ЮЯ, Данилюк ВВ, Якобчук АВ, Чабан ОП. (1995). Медичні аспекти тривалої дії малих доз радіації внаслідок чорнобильської катастрофи. Матеріали до науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю заснування обласної лікарні ім. О.Ф. Гербачевського. Житомир:149–152.
7. Русак ПС, Шевчук ДВ. (2011). Особливості у перебігу гострої хірургічної патології у дітей із зони радіоактивного контролю. Хірургія дитячого віку. VIII; 2(31):48–51.
8. Статистичні звіти по ф.31 Житомирської дитячої обласної лікарні за 1986–2017 роки.

Сведения об авторах:

Килимник Татьяна Николаевна — к. мед. н., зав. отделением анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных детей

КУ «Житомирская областная детская клиническая больница». Адрес: Житомирская область, с. Станишовка, Сквирское шоссе, 6.

Русак Светлана Александровна — зам. гл. врача по лечебному делу КУ «Житомирская областная детская клиническая больница». Адрес: Житомирская область, с. Станишовка, Сквирское шоссе, 6.

Чабан Елена Павловна — врач-иммунолог КУ «Житомирская областная детская клиническая больница».

Адрес: Житомирская область, с. Станишовка, Сквирское шоссе, 6.

Статья поступила в редакцию 12.12.2017 г.

УДК 616-018.2-007.17-036.1-02:616.61-074:616.151.55+612.412)-053.2:519.23

Н.С. Лук'яненко^{1,2}, М.Ю. Іськів¹, К.А. Кенс²

Вісцеральні маркери порушення фібрилогенезу у дітей з різними варіантами перебігу пієлонефриту

¹ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):27-32; doi 10.15574/SP.2018.91.27

Серед захворювань сечової системи одним з найважливіших є пієлонефрит (ПН), оскільки у 86,0% дітей спостерігаються епізоди загострення. За останні роки у 2–2,5 рази зросла частота його латентних форм. Природжені дефекти колагеноутворення можуть стати підґрунтям для різноманітних патологічних змін з боку нирок.

Мета: аналіз частоти природжених вад розвитку органів сечовидільної системи (ПВР ОСС), як вісцеральних маркерів порушення фібрилогенезу, у дітей з різними варіантами перебігу ПН.

Матеріали і методи. Обстежено 148 дітей, хворих на ПН, віком від 3 до 18 років. До першої групи увійшли 92 дитини з хронічним ПН, в катаннезі яких діагностувалось три і більше епізодів рецидиву ПН впродовж двох років (I-ХрПН), до другої — 56 дітей з гострим ПН, у яких протягом двох років не відмічалось рецидивів захворювання (II-ГПН). Контрольну групу склали 65 соматично здорових дітей. Усім дітям проводилося клініко-лабораторне і нефроурологічне обстеження та визначались маркери порушення фібрилогенезу: фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) та екскреція оксипроліну із сечею.

Результати. Лише у дітей групи I-ХрПН спостерігалися фенотипові ознаки НДСТ, такі як гіпермобільність суглобів, порушення зору, деформація грудної клітки, сколіотична постава та арачнодактилія. У них також зареєстрована висока частота підвищеної екскреції оксипроліну із сечею, що у 9,7 рази перевищувала показник у дітей групи II-ГПН, що підтверджувало наявність НДСТ у дітей групи I-ХрПН.

У 90,52% дітей групи I-ХрПН діагностувалися ПВР ОСС, тоді як в групі II-ГПН вони діагностувались лише у 8,93% дітей. Серед ПВР ОСС найчастіше зустрічались міхурово-мисковий рефлюкс з пієлоектазіями (у 52,17% дітей I-ХрПН) та подвоєння нирок (у 11,96% обстежених).

Висновки. У дітей з ХрПН порівняно з дітьми з ГПН достовірно частіше відмічались фенотипові ознаки НДСТ. Високий рівень екскреції оксипроліну із сечею майже у всіх дітей з ХрПН свідчить про посилення розпаду та екскрецію продуктів обміну колагену, що вказує на виразне порушення катаболізму колагену в дітей, схильних до рецидивування ПН, та підтверджує наявність у них НДСТ. Лабораторно доведена наявність НДСТ у дітей з ХрПН дозволяє розглядати діагностовані у них ПВР ОСС в якості вісцеральних маркерів НДСТ.

Ключові слова: діти, пієлонефрит, дисплазія сполучної тканини, оксипролін, колаген.

Visceral markers of violation of fibrillogenesis in children with different variants of pyelonephritis

*N.S. Lukyanenko^{1,2}, M.Yu. Iskiv¹, K.A. Kenc²*¹SI «Institute of Hereditary Pathology, NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Among the diseases of urinary system, one of the most important factors is pyelonephritis (PN), since in 86.0% children the episodes of its exacerbations are observed. In recent years, there is 2–2.5-fold increase in the incidence rate of its latent forms. Congenital defects of collagen formation can become the basis for different pathological changes of the kidneys.

Objective: incidence rate analysis of congenital defects of the urinary system (CDoUS), as visceral markers of fibrillogenesis violation, in children with various course variants of PN.

Material and methods. In total 148 children aged from 3 to 18 years were examined. The first group included 92 children with chronic pyelonephritis, in which three or more episodes of PN relapse during two years (I-CPN) were diagnosed in a catamnesis, and the second group consisted of 56 children with acute PN, in whom there were non-relapsive disease within two years (II-APN). The control group comprised 65 apparently healthy children. All children underwent clinico-laboratory and nephrourologic examinations and markers of fibrillogenesis disorder were detected that are as follows: phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) and urinary excretion of oxyproline.

Results. Only the I-CPN children had phenotypic characteristics of UCTD, such as joint hypermobility, visual impairment, chest deformation, scoliotic posture and arachnodactylia. They were also registered a high rate of increased oxyproline urinary excretion, which was 9.7 times higher than in II-APN children, which confirmed the presence of UCTD in I-CPN patients.

CDoUS were diagnosed in 90.52% of I-CPN children, whereas in II-APN group — only in 8.93% of cases. Among CDoUS, vesicorenal reflux with pyelectasia (in 52.17% of I-CPN children) and kidney duplication (in 11.96% of cases) were mostly detected.

Conclusions. Phenotypic signs of UCTD in children with CPN were statistically significant as compared with children with APN. The high urinary excretion of oxyproline in almost all children with CPN indicates an increased disintegration and excretion of collagen by-products, which denote a severe violation of collagen catabolism in children prone to relapses of PN and confirms the presence of UCTD. Laboratory evidence of UCTD in children with CPN makes it possible to consider diagnosing CDoMS as visceral markers of UCTD.

Key words: children, pyelonephritis, connective tissue dysplasia, oxyproline, collagen.

Висцеральные маркеры нарушения фибриллогенеза у детей с различными вариантами течения пиелонефрита

*Н.С. Лукьяненко¹, М.Ю. Іськів², К.А. Кенс²*¹ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины», г. Львов, Украина²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Среди заболеваний мочевой системы одним из важнейших является ПН, поскольку у 86,0% детей наблюдаются эпизоды обострения. За последние годы в 2–2,5 раза возросла частота его латентных форм. Врожденные дефекты коллагенообразования могут стать основой для различных патологических изменений со стороны почек.

Цель: анализ частоты врожденных пороков развития органов мочевыделительной системы (ВПР ОМС), как висцеральных маркеров нарушения фибриллогенеза, у детей с различными вариантами течения ПН.

Материалы и методы. Обследовано 148 детей с ПН в возрасте от 3 до 18 лет. В первую группу вошли 92 ребенка с хроническим ПН, в катанезе которых диагностировалось три и более эпизодов рецидива ПН в течение двух лет (I-ХрПН), во вторую — 56 детей с острым ПН, в которых в течение двух лет не отмечалось рецидивов заболевания (II-ОПН). Контрольную группу составили 65 соматически здоровых детей. Всем детям проводилось клинико-лабораторное обследование и определялись маркеры нарушения фибриллогенеза: фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) и экскреция оксипролина с мочой.

Результаты. Только у детей группы I-ХрПН отмечались фенотипические признаки НДСТ, такие как гипермобильность суставов, нарушения зрения, деформация грудной клетки, сколиотическая осанка и арахнодактилия. У них зарегистрирована высокая частота повышенной экскреции оксипролина с мочой, которая в 9,7 раза превышала показатель у детей группы II-ОПН, что подтверждало наличие НДСТ у детей группы I-ХрПН.

У 90,52% детей группы I-ХрПН диагностировались ВПР ОМС, тогда как в группе II-ОПН они диагностировались только у 8,93% детей. Среди ВПР ОМС чаще всего встречались пузырно-лоханочный рефлюкс с пиелозктазиями (у 52,17% детей I-ХрПН) и удвоение почек (у 11,96% обследованных).

Выводы. У детей с ХрПН по сравнению с данными детей с ОПН достоверно чаще отмечались фенотипические признаки НДСТ. Высокий уровень экскреции оксипролина с мочой практически у всех детей с ХрПН свидетельствует об усилении распада и выведения продуктов обмена коллагена, что указывает на выраженное нарушение катаболизма коллагена у детей, склонных к рецидивам ПН, и подтверждает наличие у них НДСТ. Лабораторно доказанное наличие НДСТ у детей с ХрПН позволяет рассматривать диагностированные у них ПВР ОСС в качестве висцеральных маркеров НДСТ.

Ключевые слова: дети, пиелонефрит, дисплазия соединительной ткани, оксипролин, коллаген.

Вступ

Поширеність мікробно-запальних захворювань сечової системи, за даними епідеміологічних досліджень, становить 29,0 на 1000 дитячого населення [3,7]. Серед них у клінічному аспекті найважливішим є піелонефрит (ПН), оскільки його лікування буває успішним не у всіх хворих, а у 86,0% дітей епізод загострення спостерігається вже через шість місяців після маніфестації запального процесу. За останні десятиліття відмічається несприятлива тенденція до зростання у дитячій популяції хронічної патології, лікування ускладнилось внаслідок значного патоморфозу захворювання. У 2–2,5 разу зросла частота латентних та безсимптомних форм, рідше досягається повна ремісія та одужання [7].

Особливої уваги заслуговують діти з проявами дисплазії сполучної тканини (ДСТ). Дані досліджень, які проводились на теренах європейської частини пострадянського простору, показують поширеність недиференційованої ДСТ (НДСТ) від 9,0% до 80,0%, залежно від вікових, статевих, етнічних та клінічних груп дослідження. При цьому у науковців викликає занепокоєння прогресивне зростання в популяції кількості осіб з диспластичним фенотипом, що розглядається як результат впливу нових мутагенних факторів соціального, техногенного й екологічного характеру, які формують збільшення так званого «генетичного вантажу» [4,10].

У практичній діяльності частіше доводиться стикатися з НДСТ — генетично гетерогенною групою захворювань мультифакторної природи з прогресивним перебігом, в основі яких лежать порушення синтезу, розпаду чи морфогенезу компонентів позаклітинного матриксу, що виникає у період раннього ембріогенезу чи

постнатально під впливом несприятливих факторів оточуючого середовища й може виявлятися в різні періоди життя [8,20].

Унікальність структури та функцій сполучної тканини створює умови для виникнення великої кількості її аномалій та захворювань, викликаних хромосомними і генними дефектами, що мають певний тип успадкування або виникають у результаті зовнішніх мутагенних впливів у фетальному періоді [5,22]. Окрім величезної кількості захворювань, в основі яких найчастіше лежать генні дефекти, сьогодні нерідко виникають вроджені аномалії сполучної тканини (СТ) мультифакторної природи [6,15].

Дисплазія СТ може бути пов'язана як із порушенням синтезу колагену в процесі фібриллогенезу, так і зі змінами біодеградації колагену, ферментопатіями, дефектами фібрoneктину, еластину, глікопротеїдів, протеогліканів, а також із дефіцитом різних кофакторів ферментів (магнію, цинку, міді), аскорбінової кислоти, кисню тощо, які беруть участь в утворенні ковалентних зв'язків, необхідних для стабілізації колагенових структур, в основі яких лежать мутації генів, що кодують синтез та просторову організацію елементів СТ [4,14].

Природжені дефекти колагеноутворення лежать в основі формування різноманітних патологічних змін з боку нирок та сечовивідних шляхів у вигляді полікістозу, дивертикульозу сечового міхура, нефроптозу, атопії чашково-мискової системи, подвоєння нирки та/або сечовивідних шляхів, множинних аневризм ниркових судин. За деякими даними, патологія нирок та сечовивідної системи за частотою виявлення прирівнюється до аномалій серця при ДСТ [12,16]. Відмічається тенденція до зростання частоти вроджених вад. Природжені

вади розвитку органів сечовидільної системи (ПВР ОСС) у дітей є найбільше розповсюдженими серед інших вад розвитку, становлячи понад 40% від всієї урологічної патології, та мають стійку тенденцію до зростання [1,4]. За даними науковців, у структурі щорічно пренатально діагностованої вродженої патології, що відповідає тій, яку подають європейські країни, третє місце належить вадам розвитку сечової системи, які складають 29,9% [9,20]. При цьому аномалії розвитку органів сечовидільної системи становлять від 5,0 до 30,0% усіх випадків природжених вад [18,21].

Мета: аналіз частоти ПВР ОСС, як вісцеральних маркерів порушення фібрилогенезу, у дітей з різними варіантами перебігу ПН.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 148 дітей віком від 3 до 18 років, які були госпіталізовані з діагнозом «Пієлонефрит» у I педіатричне відділенні КЗ ЛОР ЛОДКЛ «ОХМАТДИТ» у 2016–2017 роках. За результатами спостереження за хворими в катамнезі одного-двох років вони були розподілені на дві групи за частотою епізодів загострення запального процесу нирок впродовж двох років: перша група (I-ХрПН, 92 особи) — це діти з рецидивним перебігом ПН, у яких діагностувалось три і більше епізодів рецидиву захворювання впродовж двох років; друга група (II-ГПН) — 56 дітей, у яких був діагностований гострий ПН, а впродовж двох років катамнестичного спостереження не відмічалось рецидивів захворювання.

Результати дослідження дітей основних груп порівнювали з результатами обстеження 65-и соматично здорових дітей такого самого віку (III-Здорові-Контроль), які були обстежені під час виїздів групи наукових співробітників в екологічно чисті райони Львівської області в межах виконання планової науково-дослідної роботи.

Усім дітям проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження за стандартними,

загальноприйнятими у дитячій нефрології та педіатрії методами клінічного, лабораторного та інструментального дослідження [20].

При госпіталізації дітей проводилось:

— ретельне опитування дітей та їхніх батьків за спеціально розробленою анкетною для уточнення необхідних анамнестичних даних;

— клінічний огляд дітей та антропометричні вимірювання з акцентом на виявлення фенотипових ознак НДСТ;

— рутинні клінічні, лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові) та інструментальні методи обстеження (УЗД нирок, мікційна цистографія, екскреторна урографія);

— за Брайтонівськими та модифікованими критеріями Мілковської—Димитрової та Каркашева визначали фенотипові ознаки НДСТ [15];

— для лабораторного підтвердження діагнозу НДСТ визначались рівні екскреції оксипроліну в сечі за методом Е.О. Юрьєвої, В.В. Длін [20] у модифікації О.О. Добрик, С.Л. Няньковського, М.Ю. Іськів [13].

Під час проведення дослідження були дотримані біоетичні норми, пацієнти (батьки, опікуни) підписали інформовану згоду на проведення дослідження та обробку персональних даних.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась з використанням програми Microsoft Excel та прикладного пакету Statistica 5,0 for Windows. Для обробки результатів, що потрапили під нормальний розподіл, використовувався статистичний метод з обчисленням середньої арифметичної (M), стандартного відхилення (SD). Розрахунки основних статистичних величин здійснювались за загальноприйнятими формулами [2].

Результати дослідження

Серед хворих групи I-ХрПН переважали діти 7–12 років (43,48%), II групи — діти 4–6 років (41,07%); в обох групах обстежених переважали дівчатка (67,39% та 78,57%), тоді як серед здорових дітей переважали хлоп-

Таблиця 1

Віково-статевий розподіл дітей груп спостереження

Група	Кількість, n	Вік						Стать			
		4–6 років		7–12 років		12–16 років		хлопчики		дівчатка	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I-ХрПн	92	30	32,61	40	43,48*	22	23,91*	30	32,61*	62	67,39*
II-ГПн	56	23	41,07**	18	32,14**	15	26,79	12	21,43*,**	44	78,57*,**
III-Здорові-Контроль	65	22	33,85	22	33,85	21	32,30	38	58,46	27	41,54

Примітки: * — достовірна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових групи контролю, $p < 0,01$; ** — достовірна різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p < 0,01$.

Таблиця 2

Стан дітей із пієлонефритом за даними клінічного та ультразвукового обстеження

Клінічні прояви	Група дітей			
	I-ХрПН (n=92)		II-ГПН (n=56)	
	n	q	n	q
Блідість шкірних покривів	48	0,52*	18	0,32
Підвищення температури тіла	91	0,99*	54	0,96
Позитивний симптом Пастернацького	89	0,97*	54	0,96
Періорбітальний ціаноз	39	0,43*	13	0,23
Гіпертрофія мигдаликів	37	0,40	19	0,34
Мікрополіадент	13	0,14	9	0,16
Гіпоплазії емалі зубів I ступеня	19	0,21	12	0,21
Гіпоплазії емалі зубів II-III ступеня	17	0,18	10	0,18
Наявність карієсу зубів	31	0,34	14	0,15
Приглушеність тонів серця	14	0,15	8	0,14
Нудота та біль при пальпації епігастрію	24	0,26*	6	0,11
Біль під час пальпації живота	54	0,58*	23	0,41
Лейкоцитурія	90	0,98*	53	0,95
УЗД-ознаки дисметаболическої нефропатії	49	0,53*	24	0,43
УЗД-ознаки запального процесу нирок	86	0,93	52	0,93

Примітка: * – достовірна різниця показника між двома групами дітей, $p < 0,01$.

чки (58,46%), рівномірно розподілені щодо усіх вікових груп (табл.1).

Проаналізовані клінічні прояви та результати ультразвукового обстеження нирок у дітей з ПН на час госпіталізації (табл. 2).

У дітей групи I-ХрПН спостерігалися більш виразні клінічні прояви загальної неспецифічної інтоксикації: блідість шкірних покривів відмічалась у 1,63 разу частіше, ніж у дітей групи II-ГПН (52,0% і 32,0% відповідно), періорбітальний ціаноз – у 1,9 разу частіше (43,0% проти 23,0%), ознаки дисметаболическої нефропатії за даними УЗД [19] – у 1,23 разу частіше (53,0% проти 43,0%). УЗД-ознаки запального процесу нирок [19] спостерігалися в однакової кількості дітей обох груп – по 93,0% дітей. Достовірної різниці щодо частоти приглушеності тонів серця, гіпоплазії емалі зубів, лейкоцитурії, гіпертермії та позитивного симптому Пастернацького у групах спостереження не виявлено.

З метою вивчення можливої ролі НДСТ як причини важчого перебігу ПН у дітей і схильності до хронізації процесу, а також

з метою можливого прогнозування частих рецидивів ПН у дітей, було проаналізовано характер та частоту фенотипових проявів НДСТ (табл. 3).

У дітей групи I-ХрПН фенотипові прояви порушень фібрилогенезу частіше відмічались у вигляді поєднаних аномалій розвитку: гіпермобільність суглобів спостерігали у 9,6 разу частіше, ніж у дітей групи II-ГПН (52,0% проти 5,4%, у контролі – 3,07%), астенічну тілобудову – у 2,3 разу частіше (59,0% проти 26,78% відповідно, у контролі – 12,3%), порушення зору – у 2,6 разу частіше (84,8% проти 32,14%, у контролі – 7,69%), деформацію грудної клітки – у 4,8 разу (42,4% проти 8,9%, у контролі – 4,76%); сколіотична постава відмічалася у понад половини дітей групи I-ХрПН (52,17%) та тільки у 10,7% дітей групи II-ГПН (у контролі – 4,62%); у 9,78% дітей групи I-ХрПН відмічалась пупкова кила, тоді як у групі II-ГПН частота цієї аномалії становила лише 3,33%. Такі фенотипові ознаки НДСТ, як арахнодактилія (15,2%), плоскостопість (26,09%) та схильність до кровотеч (4,34%), відмічались лише у дітей групи I-ХрПН.

З метою верифікації діагнозу НДСТ у дитини, а також для вивчення процесів деградації колагену у дітей обох груп спостереження методом якісної реакції (за ступенем помутніння) визначали рівень оксипроліну в сечі як показник зміненого метаболізму колагену

Таблиця 3

Характер та частота фенотипових проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини у обстежених дітей

Виявлені фенотипові прояви НДСТ	Група дітей					
	I-ХрПН (n=92)		II-ГПН (n=56)		III-Здорові-Контроль (n=65)	
	n	%	n	%	n	%
Гіпермобільність суглобів	48	52,0*,**	3	5,4	2	3,07
Астенічна тілобудова	54	59,0*,**	15	26,78*	8	12,3
Порушення зору	78	84,8*,**	18	32,14*	5	7,69
Арахнодактилія	14	15,2*,**	—	—	—	—
Деформація грудної клітки	39	42,4*,**	5	8,9*	3	4,62
Плоскостопість	24	26,09**	—	—	—	—
Сколіотична постава	48	52,17*,**	6	10,7*	3	4,62
Схильність до кровотеч	4	4,34*,**	—	—	—	—
Пупкова кила	9	9,78*,**	3	3,33*	—	—

Примітки: * – достовірна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових, $p < 0,01$; ** – достовірна різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p_1 < 0,01$.

Таблиця 4

Вміст оксипроліну в сечі дітей груп спостереження, М±m

Показник	Група					
	I-ХрПН (n=92)		II-ГПН (n=56)		III-Здорові-Контроль (n=65)	
	М±m	q	М±m	q	М±m	Q
Оксипролін у сечі (+), у. о.	0,70± ±0,02*, **	0,97*	0,13± ±0,01*, **	0,10	0,06± ±0,01	0,08

Примітки: * — достовірна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових, $p < 0,01$; ** — достовірна різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p_1 < 0,01$.

в результаті порушення процесу фібрилогенезу (табл. 4).

При лабораторному дослідженні сечі у 97,0% пацієнтів I групи виявлено наявність вільного оксипроліну, що значно перевищує показники у дітей II групи (10,0%) та дітей групи контролю (0,08%), як за частотою, так і за середньоарифметичними даними (табл. 3).

Рівень оксипроліну у сечі дітей з ПН свідчить про посилення розпаду та екскрецію продуктів обміну колагену в дитячому організмі у 97,0% обстежених групи I-ХрПН, що вказує на порушення катаболізму сполучної тканини майже у всіх дітей з частими рецидивами захворювання та підтверджує наявність у них НДСТ.

З метою пошуку вісцеральних маркерів НДСТ та вивчення можливої її ролі у важкості перебігу ПН у дітей і схильності до хронізації процесу, було проаналізовано характер та частоту виявлення природжених вад розвитку сечовидільної системи (ПВР ОСС) (табл. 5).

У 90,52% пацієнтів групи I-ХрПН відмічались ПВР ОСС, тоді як в групі II-ГПН вони

Таблиця 5

Характер та частота природжених вад розвитку органів сечовидільної системи у дітей

Природжені вади	Група					
	I-ХрПН (n=92)		II-ГПН (n=56)		III-Здорові-Контроль (n=65)	
	n	%	n	%	n	%
Подвоєння нирки та/або сечовивідних шляхів	11	11,96**	2	3,57	—	—
Нефроптоз	9	9,78**	—	—	—	—
Міхурово-мисковий рефлюкс	9	52,17**	3	5,36	—	—
Агенезія нирки	6	6,52**	—	—	—	—
Полікістоз нирок	6	6,52**	—	—	—	—
Аневризми ниркових судин	2	3,57**	—	—	—	—

Примітки: * — достовірна різниця показника між даними дітей з пієлонефритом та здорових, $p < 0,01$; ** — достовірна різниця показника між двома групами дітей з різним перебігом пієлонефриту, $p_1 < 0,01$.

спостерігались лише у 8,93% дітей та зовсім не відмічались у дітей групи контролю. Серед вад розвитку найчастіше зустрічалися міхурово-мисковий рефлюкс (52,17%) та подвоєння нирок і сечовивідних шляхів (11,96%).

Отже, проаналізувавши результати клініко-параклінічного обстеження дітей з різним перебігом ПН, можна зробити висновок, що НДСТ, наявність якої було діагностовано у 97,0% дітей з Хр ПН із частими рецидивами та тільки у 10,0% дітей з гострим перебігом захворювання, відіграє важливу роль у процесі хронізації ПН у дітей, а діти з НДСТ мають важчий перебіг захворювання з частими рецидивами. Отже, наявність НДСТ є прогностично несприятливою ознакою та предиктором більш важкого перебігу захворювання зі схильністю до частих рецидивів. Висока частота ПВР ОСС у дітей з доведеною наявністю НДСТ вимагає змінити погляд на них не тільки як на прояв тератогенезу, але й як на вісцеральні маркери НДСТ. Це змушує задуматись над необхідністю призначення нефропротекторної та метаболічної терапії, спрямованої на покращення обміну сполучної тканини, вже при перших епізодах виникнення ПН у дитини за наявності у неї клініко-лабораторних проявів НДСТ.

Висновки

1. У дітей з Хр ПН з частими рецидивами порівняно з дітьми з Г ПН достовірно частіше відмічались фенотипові ознаки НДСТ: гіпермобільність суглобів — у 9,6 разу, астенична тілобудова — у 2,3 разу, порушення зору — у 2,6 разу, деформація грудної клітки — у 4,8 разу; сколіотична постава відмічалась 52,17%, арахнодактилія та схильність до кровотеч відмічались лише у дітей з Хр ПН (22,8% та 4,43% відповідно).

2. Результати визначення рівня оксипроліну у сечі свідчать про посилення розпаду та екскрецію продуктів обмінних процесів в тканині нирок у 97,0% дітей з Хр ПН, що значно і достовірно перевищує рівень виділення оксипроліну із сечею у дітей з гострим ПН (10,0%) і вказує на виразне порушення катаболізму СТ у дітей, схильних до рецидивування ПН, та підтверджує наявність у них НДСТ.

3. У 90,52% дітей з Хр ПН зі схильністю до рецидивування встановлена наявність ПВР ОСС, тоді як серед дітей із Г ПН природжені вади спостерігались лише у 8,93% пацієнтів. Серед аномалій розвитку сечовидільних

шляхів найчастіше зустрічались міхурно-мисковий рефлюкс (52,17%) та подвоєння нирок і сечовивідних шляхів (11,96%).

4. Наявність прямого зв'язку між частотою ПВР ОСС та високою екскрецією оксипроліну із сечею і значною частотою фенотипових проявів порушення фібрилогенезу у дітей з ХР ПН розширює погляд на ці вади не тільки як на прояв тератогенезу, але й дозволяє розцінювати їх як вісцеральні маркери НДСТ, яка й обумовлює важчий перебіг ПН у цих дітей.

5. Наявність НДСТ у дитини відіграє важливу роль у процесі хронізації ПН, а діти з

її проявами мають важчий перебіг захворювання з частими рецидивами в катамнезі, тому наявність ознак НДСТ є прогностично несприятливою ознакою і предиктором більш важкого перебігу ПН у дітей, що диктує необхідність призначення метаболічної терапії, спрямованої на покращення обмінних процесів СТ, вже при перших епізодах виникнення захворювання у дітей за наявності у них клініко-лабораторних проявів НДСТ.

Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної публікації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антонова И.В. (2010). Анализ частоты и структуры пороков развития органов мочевой и половой системы у новорожденных детей г. Омска. Педиатрия.3:135—137.
2. Боровиков В. (2001). Статистика: мистецтво аналізу даних на комп'ютері. Для професіоналів. Санкт-Петербург: Питер.
3. Возианов АФ, Майданник ВГ, Бедный ВГ, Багдасарова ИВ. (2002). Особенности нефрологии детского возраста. Киев: Книга-плюс.
4. Головкич ВВ, Петербургский ВФ, Калішук ОА, Мигаль ЛЯ, Нікуліна ГГ, Сербіна ІС, Калініна НА, Гуйван П. (2014). Диференційна тактика лікування нерезексивного мегауретера в дітей молодшого віку. Хірургія дитячого віку.3—4:58—63.
5. Заремба ЄХ, Рак НО. (2015). Прояви недиференційованої дисплазії сполучної тканини з боку серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію. Acta medica Leopoliensia. 21.2:14—18.
6. Казимирко ВК, Іваницька ЛМ, Дубкова АГ, Сілантьєва ТС, Иванова ГП, Полудненко МФ, Шарова МВ. (2013). Труднощі діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у практиці лікаря-ревматолога. Український ревматологічний журнал. 3.53:96—100.
7. Лавренчук ОВ, Дряньська ВЕ, Багдасарова ІВ, Петрина ОП. (2013). Протирецидивна терапія хронічної інфекції сечової системи у дітей. Современная педиатрия.4.52:157—161.
8. Лук'яненко НС, Кенс КА, Петрица НА. (2016). Оцінка діагностичної цінності маркування тканинної гіпоксії, мембранодеструкції та недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей з міхурно-мисковим рефлюксом. Здоровье ребёнка.6.74:86—92.
9. Макеева НІ, Підвальна НА. (2012). Особливості метаболізму сполучної тканини в дітей з єдиною ниркою. Педіатрія, акушерство та гінекологія.4.452:30—33.
10. Назаренко ЛГ. (2010). Дисплазія сполучної тканини: роль в патології людини і проблемах гестаційного періоду. Жіночий Лікар.1:42—48.
11. Несторенко ЗВ. (2012). Дисплазия соединительной ткани — медико-социальный феномен XXI века. Боль. Суставы. Позвоночник.1.5:17—23.
12. Нечаева ГИ. (ред.) (2002). Дисплазии соединительной ткани. Материалы симпозиума. Омск:ОПМА.
13. Няньковський СЛ, Добрик ОО, Іськів МЮ. (2016). Метаболічна терапія та роль у комплексному лікуванні дисплазії сполучної тканини у дитячій нефрології. Современная педиатрия. 1.73:131—136.
14. Осипенко ІП, Солейко ОВ. (2011). Вісцеральні маркери дисплазії сполучної тканини у чоловіків з ідіопатичним пролапсом мітрального клапана. Клінічна та експериментальна патологія. X.2.36.2:78—81.
15. Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубуло-інтерстиціальним нефритом. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008. <http://www.moz.gov.ua>.
16. Соленко ОВ, Рикало НА, Осипенко ІП, Солейко ЛП. (2014). Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування. Навчальний посібник. Вінниця: Нова Книга.
17. Тимочко-Волошин Р, Мухін В. (2014). До питання дисплазії сполучної тканини у дітей: засоби фізичної реабілітації. Фізична активність, здоров'я і спорт.1.5:46—53.
18. Филипенко ПС, Драпеза ЕМ, Долгова ИН, Малоокая ЮС. (2004). Патология внутренних органов у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани. Фундаментальные исследования.5:16—18.
19. Шмидт Г. Ультразвуковая диагностика. Практическое руководство. Перевод с английского под общ. ред. А.В. Зубарева (2009). М.:МЕД-пресс-информ.560.
20. Юрьева ЕА, Длин ВВ. (2002). Діагностичний довідник нефролога. Москва: Оверлей.
21. Beighton P, Paeppe A, Steinmann B. (1998). International nosology of heritable disorders of connective tissue. Am J Med Genet.77.2:31—37.
22. Kuprienko NB, Svetlova ZV, Smirnova NN. (2017). Metabolic basis of urinary tract infection prophylaxis in children. The Scientific Notes of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 24.1:22—27. doi 10.24884/1607—4181—2017—24—1—22—27.
23. Muller RF, Jong ID. (2001). Emery's Elements of Medical Genetics: Churchill, Livingston.

Сведения об авторах:

Лук'яненко Наталья Сергеевна — д.мед.н., зав. отделения клинической генетики ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины»; проф. каф. пропедевтики педиатрии и медицинской генетики Львовского НМУ имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Іськів Марьяна Юрьевна — аспирант отделения эпидемиологии врожденной и наследственной патологии ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины». Адрес: г. Львов, ул. Лысенко 31а.

Кенс Константин Андреевич — к.мед.н., ассистент каф. детской хирургии Львовского НМУ имени Д. Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Пекарская, 69.

Статья поступила в редакцию 24.11.2017 г.

УДК 616.348.002.4-053.32

Н.П. Русак

Вплив вигодовування на важкість перебігу некротичного ентероколіту у недоношених новонароджених

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):33-37; doi 10.15574/SP.2018.91.33

Мета: вивчити вплив характеру вигодовування недоношених дітей з некротичним ентероколітом (НЕК) різного ступеня важкості на подальший перебіг захворювання.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилися 67 недоношених дітей, яких було поділено на 3 групи: I групу склали 20 дітей з НЕК I стадії, II групу — 30 дітей з НЕК II стадії, III групи — 7 дітей з НЕК III стадії. Групу контролю склали 10 недоношених дітей без НЕК. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету програмного забезпечення Statistica 6.1. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати. Діти з III та II груп починали ентеральне харчування пізніше — на $3,6 \pm 0,7$ та на $2,9 \pm 0,4$ добу життя, ніж діти I групи (на $1,4 \pm 0,1$ добу життя) та діти контрольної групи (на $1,2 \pm 0,1$ добу життя, $p < 0,01$). У ранньому неонатальному періоді на грудному вигодовуванні перебувало в 4,2 разу менше дітей III групи, ніж контрольної, — 1 (14,3%) та 6 (60,0%) відповідно ($p < 0,05$). Діти з III групи довше перебували на ентеральному харчуванні через орогастральний зонд порівняно з дітьми інших груп — $59,1 \pm 4,9$ доби ($p < 0,01$). Після появи перших клінічних симптомів НЕК тривалість перебування на повному парентеральному харчуванні була достовірно більшою у дітей III групи — $9,9 \pm 1,9$ доби ($p < 0,01$). Після відновлення толерантності до ентерального харчування дітям з основних груп знову розпочинали ентеральне вигодовування і переводили на часткове парентеральне харчування. Тривалість перебування на частковому парентеральному харчуванні у дітей I групи була достовірно нижчою, ніж II групи — $26,8 \pm 3,9$ та $34,8 \pm 4,8$ доби відповідно ($p < 0,05$), та дітей III групи — $52,9 \pm 4,3$ доби ($p < 0,01$).

Висновки. Важчий перебіг НЕК асоціюється з пізніше розпочатим ентеральним харчуванням — на $3,6 \pm 0,7$ добу ($p < 0,01$), відсутністю грудного вигодовування у 6 (85,7%) дітей ($p < 0,05$) і, як наслідок, тривалішим перебуванням на ентеральному харчуванні через орогастральний зонд — $59,1 \pm 4,9$ доби, подовженням терміну їх перебування на повному парентеральному харчуванні — $9,9 \pm 1,9$ доби та на частковому парентеральному харчуванні — $52,9 \pm 4,3$ доби ($p < 0,01$).

Ключові слова: некротичний ентероколіт, недоношені діти, вигодовування.

Influence of feeding on the severity of necrotizing enterocolitis in preterm infants

N.P. Rusak

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Objective: to study the influence of the feeding pattern of premature infants with necrotic enterocolitis (NEC) of varying severity on the further course of the disease.

Material and methods. In total 67 premature infants were under observation, who were divided into 3 groups: group I consisted of 20 children with NEC I stage, group II — 30 children with NEC II stage, group III — 7 children with NEC III stage. The control group comprised 10 preterm infants without NEC. Statistical processing of the results was carried out using the software package Statistica 6.1. The difference in parameters was considered statistically significant with $p < 0.05$.

Results. The children of groups III and II started enteral nutrition later — at the age of 3.6 0.7 and 2.9 0.4 days of life, than the children of group II — on 1.4 0.1 day of life and the children from the control group — at the age of 1.2 0.1 day ($p < 0.01$). In early neonatal period, there were breast-fed 4.2 times less children of group III, than of the control group — 1 (14.3%) and 6 (60.0%) children, respectively ($p < 0.05$). The children from group III were longer on an enteral nutrition through an orogastric probe compared to children of other groups — 59.1 ± 4.9 days ($p < 0.01$). After the first clinical symptoms onset of NEC, the duration of total parenteral nutrition was significantly higher in the children of group III — 9.9 1.9 days ($p < 0.01$). After restoring tolerance to enteral nutrition, the children from the main groups were restarted the enteral feeding and administered partial parenteral nutrition. The duration of partial parenteral nutrition in the children of group I was significantly shorter than those of group II — 26.8 3.9 and 34.8 4.8 days, respectively ($p < 0.05$), and the children of group III — 52.9 4.3 days ($p < 0.01$).

Conclusions. The severe course of NEC is associated with later initiated enteral nutrition — at the age of 3.6 0.7 days ($p < 0.01$), the lack of breastfeeding in 6 (85.7%) children ($p < 0.05$) and, as a consequence, a long stay on enteral feeding through the orogastric probe — 59.1 ± 4.9 days, the prolongation of the total parenteral nutrition — 9.9 1.9 days and partial parenteral nutrition — 52.9 4.3 days ($p < 0.01$).

Key words: necrotic enterocolitis, premature infants, feeding.

Влияние вскармливания на тяжесть течения некротического энтероколита у недоношенных новорожденных

Н.П. Русак

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Цель: изучить влияние характера вскармливания недоношенных детей с некротическим энтероколитом (НЭК) различной степени тяжести на дальнейшее течение заболевания.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 67 недоношенных детей, которые были разделены на 3 группы: I группу составили 20 детей с НЭК I стадии, II группу — 30 детей с НЭК II стадии, III группу — 7 детей с НЭК III стадии. Группу контроля составило 10 недоношенных детей без НЭК. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета Statistica 6.1. Разницу параметров считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты. Дети III и II групп начинали энтеральное питание позже — на $3,6 \pm 0,7$ и на $2,9 \pm 0,4$ сутки жизни, чем дети I (на $1,4 \pm 0,1$ сутки жизни) и контрольной (на $1,2 \pm 0,1$ сутки жизни) группы ($p < 0,01$). В раннем неонатальном периоде на грудном вскармливании находилось в 4,2 раза меньше детей III группы, чем контрольной, — 1 (14,3%) и 6 (60,0%) детей соответственно ($p < 0,05$). Дети III группы дольше пребывали на энтеральном питании через орогастральный зонд ($59,1 \pm 4,9$ суток) по сравнению с детьми других групп ($p < 0,01$). После появления первых клинических симптомов НЭК длительность пребывания на полном парентеральном питании была достоверно больше у детей III группы — $9,9 \pm 1,9$ суток соответственно ($p < 0,01$). После восстановления толерантности к энтеральному питанию и при отсутствии признаков прогрессирования НЭК детям из основных групп

снова начинали энтеральное вскармливание и переводили на частичное парентеральное питание. Продолжительность пребывания на частичном парентеральном питании у детей I группы была достоверно ниже, чем у детей II группы — $26,8 \pm 3,9$ и $34,8 \pm 4,8$ суток соответственно ($p < 0,05$) и детей III группы — $52,9 \pm 4,3$ суток ($p < 0,01$).

Выводы. Тяжелое течение НЭК ассоциируется с позже начатым энтеральным питанием — на $3,6 \pm 0,7$ суток ($p < 0,01$), отсутствием грудного вскармливания — у 6 (85,7%) детей ($p < 0,05$) и, как следствие, длительным пребыванием детей с тяжелым НЭК на энтеральном питании через орогастральный зонд — $59,1 \pm 4,9$ суток, продлением срока их пребывания на полном парентеральном питании — $9,9 \pm 1,9$ суток, и на частичном парентеральном питании — $52,9 \pm 4,3$ суток ($p < 0,01$).

Ключевые слова: некротический энтероколит, недоношенные дети, вскармливание.

Вступ

Значні досягнення сучасної неонатології та невідкладної допомоги новонародженим протягом останніх років дозволили підвищити ефективність виходжування дітей, які народились глибоко недоношеними [16]. Одним із найбільш небезпечних та поширених набутих захворювань травного тракту у таких дітей є некротичний ентероколіт (НЕК) [3,11]. Досить часто важкі форми цієї патології потребують термінового хірургічного втручання, а частота летальності в таких випадках становить від 10% до 50%, досягаючи рівня 100% у пацієнтів з масивними некротичними змінами кишки [12].

Захворюваність на НЕК обернено залежить від гестаційного віку і діагностується у 4–11% недоношених дітей з дуже малою масою тіла при народженні (ДММТ) та надзвичайно малою масою тіла (НММТ): у 11,5% з масою при народженні 401–750 г, у 9% — з масою 751–1000 г, у 6% — з масою 1001–1250 г, у 4% — з масою 1251–1500 г [2].

Незважаючи на численні публікації та дослідження, присвячені вивченню проблеми НЕК, чимало особливостей його етіології та патогенезу залишаються невідомими [7,9]. Встановлено, що до факторів ризику розвитку цієї патології належать: низька вага та малий термін гестації дитини, незрілість травного тракту, а саме його моторики, травлення, імунного захисту, незрілість структурного компоненту (формування щільного шару ентероцитів та механізм їх взаємодії) та біохімічного бар'єру (низький рівень IgA, лізоциму та антимікробних пептидів), зниження вісцерального кровотоку, затримка колонізації кишечника після народження та ряд інших факторів [11,14]. Слід зазначити, що чимало науковців пов'язують виникнення НЕК з неправильним підходом до годування дітей з ДММТ та НММТ: пізній початок, переривання, швидке розширення ентерального годування тощо [8]. Відомо, що забезпечення адекватного харчування недоношених немовлят у неонатальному періоді є однією з необхідних умов досягнення позитивних результатів їх виходжування [5].

З усіх глибоко недоношених дітей 50% мають прояви харчової непереносимості, але в менше

однієї чверті з них розвивається НЕК. Тому важливим у таких дітей є виважений і пильний підхід до проведення ентерального харчування.

Дискутабельними на сьогодні залишаються підходи до стратегії харчування глибоко недоношених дітей. Одні автори стверджують, що споживання виключно грудного молока недоношеними дітьми з ДММТ сприяє зменшенню показників розвитку у них НЕК, у тому числі важких форм [6,17]. У разі відсутності грудного молока в якості ентерального харчування можуть використовуватися високогідролізовані суміші для недоношених дітей. Проте існують відомості, що застосування таких сумішей сприяє підвищенню ризику виникнення у цих дітей НЕК [1,15]. Згідно з рекомендаціями МОЗ України, висока харчова потреба глибоко недоношених дітей в білках потребує додаткового збагачення грудного молока шляхом додавання до нього білкових добавок або порошку спеціальної суміші для недоношених дітей [4].

Ранній початок і регульоване швидке збільшення об'єму ентерального харчування сприяють покращенню показників фізичного розвитку глибоко недоношених немовлят, а також профілактиці виникнення інфекційних ускладнень у травному тракті. Призначення дитині з ДММТ ентерального харчування уже з першого дня життя зі збільшення добового об'єму харчування на 20–30 мл/кг/добу зменшує ризик виникнення НЕК [10]. Водночас окремі дослідження показали, що затримка в ініціації ентерального годування у недоношених дітей (більше чотирьох днів після народження) може допомогти у профілактиці НЕК [13].

Дискусія щодо впливу часу початку та виду вигодовування на розвиток НЕК у глибоко недоношених дітей зумовила необхідність проведення даного дослідження.

Мета дослідження: вивчити вплив характеру вигодовування недоношених дітей з НЕК різного ступеня важкості на подальший перебіг захворювання.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилися 67 недоношених дітей, що перебували на стаціонарному

лікуванні у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, недоношених новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні і Житомирської обласної клінічної лікарні з приводу НЕК. Для діагностики НЕК, визначення ступеня його важкості використовувались модифіковані критерії Bell's стадій НЕК за М.С. Walsh і R.M. Kliegman (1986). Критеріями відбору до груп спостереження були: недоношені діти з терміном гестації до 32 тижнів з ДММТ та НММТ, діагностованим НЕК та без вроджених вад розвитку травного тракту. Дітей було поділено на чотири групи:

- I групу склали 20 недоношених дітей з НЕК I стадії (гестаційний вік $29,9 \pm 0,7$ тижня, маса тіла при народженні $1277,8 \pm 92,1$ г).
- II групу склали 30 недоношених дітей з НЕК II стадії (гестаційний вік $28,7 \pm 0,6$ тижня, маса тіла при народженні $1180,6 \pm 95,1$ г).
- III групу склали 7 недоношених дітей з НЕК III стадії (гестаційний вік $27,3 \pm 0,6$ тижня, маса тіла при народженні $908,6 \pm 79,6$ г).
- Групу контролю склали 10 недоношених дітей без НЕК (гестаційний вік $30,3 \pm 0,6$ тижня, маса тіла при народженні $1299,0 \pm 72,2$ г).

Додатково були вивчені обмінні карти матерів цих дітей для встановлення характеру перебігу гестаційного та інтранатального періодів розвитку.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету програмного забезпечення Statistica 6.1. Використовувались методи параметричної та непараметричної варіаційної статистики: розраховували середні величини, стандартні похибки вибірки. Достовірність відмінностей між відносними величинами визначалась за методом кутового перетворення Фішера ϕ . Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом було проведено з використанням t-критерію Стюдента. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Діти III групи мали достовірно нижчу ($p < 0,05$) масу тіла при народженні, ніж діти I, II та контрольної груп ($908,6 \pm 79,6$, $1277,8 \pm 92,1$, $1180,6 \pm 95,1$ та $1299,0 \pm 72,2$ г відповідно) та мен-

ший термін гестації ($27,3 \pm 0,6$, $29,9 \pm 0,7$, $28,7 \pm 0,6$ та $30,3 \pm 0,6$ тижня). Діти I та II груп мали нижчу масу тіла та термін гестації, ніж діти контрольної групи, без достовірної різниці. Спостерігалася тенденція: чим важча стадія НЕК, тим менші маса тіла та термін гестації.

Для оцінки важкості стану на момент народження був проведений аналіз стану дітей за шкалою Апгар. Так, на 1-й хвилині життя оцінка менше 4 балів була у 4 (20,0%) дітей I групи, у 5 (16,7%) II групи, у 2 (28,6%) III групи та у жодної дитини з контрольної групи; 4–6 балів – у 14 (70,0%), 24 (80,0%), 5 (71,4%) та 2 (20,0%) дітей відповідно. На 5-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар менше 4 балів була у 2 (10,0%) дітей I групи, 4 (13,3%) дітей II групи та у 1 (14,3%) дитини III групи; 4–6 балів – відповідно у 11 (55,0%), 20 (66,7%) та 3 (42,9%) дітей і лише у 1 (10,0%) дитини з контрольної групи. При цьому були встановлені наступні закономірності: чим важча стадія НЕК у дитини, тим нижчу оцінку за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах життя вона мала; у свою чергу діти I групи мали вищу оцінку на 1-й та 5-й хвилинах життя порівняно з дітьми II та III груп.

Усі діти після народження отримували ентеральне харчування через орогастральний зонд. Аналіз результатів вигодовування дітей дозволив встановити, що діти III та II групи починали ентеральне харчування пізніше – на $3,6 \pm 0,7$ та на $2,9 \pm 0,4$ добу життя, ніж діти I (на $1,4 \pm 0,1$ добу життя) та контрольної (на $1,2 \pm 0,1$ добу життя) групи ($p < 0,01$).

Тривалість перебування на ентеральному харчуванні через орогастральний зонд була достовірно більшою у дітей III групи ($59,1 \pm 4,9$ доби), ніж у дітей I ($35,9 \pm 5,2$ доби) та контрольної ($17,4 \pm 4,9$ доби) групи ($p < 0,01$). Діти II групи перебували на ентеральному харчуванні через орогастральний зонд менше, ніж діти III групи, – $45,7 \pm 5,4$ доби, без достовірної різниці. При формуванні навичок самостійного смоктання та після позитивної оцінки навичок координації смоктання-дихання-ковтання за відсутності дихальних розладів орогастральний харчовий зонд замінювали на годування з пляшечки в разі вигодовування сумішами та на груди матері в разі подальшого виключно грудного вигодовування.

Особливості характеру ентерального харчування в ранньому неонатальному періоді у дітей з НЕК наведені у таблиці 1.

Вивчення характеру ентерального харчування в ранньому неонатальному періоді дозволи-

Таблиця 1

Характер ентерального харчування в ранньому неонатальному періоді у недоношених дітей з некротичним ентероколітом (абс., %)

Характер ентерального харчування	I група (n=20)	II група (n=30)	III група (n=20)	Контрольна група (n=10)
Грудне вигодовування	13 (65,0)	8 (26,7)	1 (14,3)*	6 (60,0) *
Суміші сухі молочні з вмістом білка 2,0–2,3 г / 100 мл	6 (30,0)	17 (56,7)	3 (42,9)	3 (30,0)
Суміші рідкі молочні з вмістом білка 2,9–3,1 г / 100 мл	1 (5,0)	5 (16,7)	3 (42,9)	1 (10,0)

Примітка: * – достовірна різниця між відповідними показниками дітей III групи відносно контрольної групи, $p < 0,05$.

ло встановити наступні закономірності: на грудному вигодовуванні перебувало в 4,2 разу менше дітей з III групи, ніж з контрольної групи, – 1 (14,3%) та 6 (60,0%) дітей відповідно ($p < 0,05$). Діти II групи в 2,2 разу менше перебували на грудному вигодовуванні – 8 (26,7%) дітей, ніж діти контрольної групи. Усі інші діти розпочинали перше ентеральне харчування із сухих молочних сумішей з вмістом білка 2,0–2,3 г / 100 мл: 6 (30,0%) дітей I групи, 17 (56,7%) дітей II групи, 3 (42,9%) дітей III групи та 3 (30,0%) контрольної групи; із рідких молочних сумішей з вмістом білка 2,9 – 3,1 г / 100 мл починали 1 (5,0%), 5 (16,7%), 3 (42,9%) та 1 (10,0%) дитина відповідно.

Після появи перших клінічних симптомів НЕК, у середньому на $7,5 \pm 1,2$ доби життя у дітей I групи, на $6,7 \pm 1,7$ доби життя у дітей II групи та на $7,9 \pm 3,4$ доби життя у дітей III групи, усім дітям відмінялося ентеральне харчування з переведенням на повне парентеральне харчування з використанням амінокислотних сумішей з повним гідролізом білка та глюкози. Встановлено, що тривалість перебування на повному парентеральному харчуванні була достовірно меншою у дітей I групи, ніж II та III групи – $2,3 \pm 0,6$, $7,0 \pm 1,3$ та $9,9 \pm 1,9$ доби відповідно ($p < 0,01$). Після відновлення толерантності до ентерального харчування та відсутності ознак прогресування НЕК дітям з основних груп знову розпочинали ентеральне

вигодовування і переводили на часткове парентеральне харчування. Тривалість перебування на частковому парентеральному харчуванні у дітей I групи була достовірно нижчою, ніж у дітей II групи, – $26,8 \pm 3,9$ та $34,8 \pm 4,8$ доби відповідно ($p < 0,05$) та дітей III групи – $52,9 \pm 4,3$ доби ($p < 0,01$). Діти з контрольної групи від народження перебували на частковому парентеральному харчуванні достовірно менше, ніж діти з основних груп, – $12,3 \pm 3,6$ доби ($p < 0,05$), після чого були переведені виключно на ентеральне харчування.

Грудне молоко є пріоритетним продуктом харчування недоношених дітей, проте, щоб забезпечити харчові потреби цих дітей з терміном гестації менше 32 тижнів та на тлі НЕК, його потрібно збагачувати до досягнення маси тіла дитини 2000 грамів. Дітям, яким було розпочате ентеральне харчування зі зцідженого грудного молока, збагачення здійснювалося за допомогою спеціальних сумішей для недоношених дітей.

Як видно з таблиці 2, діти II та III груп перебували на штучному вигодовуванні достовірно частіше, ніж діти контрольної групи – 17 (56,7%), 5 (71,4%) та 2 (20,0%) дітей відповідно ($p < 0,05$); у I групі перебували на штучному вигодовуванні 3 (15,0%) дітей. Усі інші діти з груп спостереження перебували на змішаному вигодовуванні, а в контрольній групі двоє дітей перебували на грудному вигодовуванні.

Таблиця 2

Характер ентерального харчування у недоношених дітей з некротичним ентероколітом після відновлення толерантності (абс., %)

Характер ентерального харчування	I група (n=20)	II група (n=30)	III група (n=7)	Контроль-на група (n=10)
Штучне годування	3 (15,0)	17 (56,7)*	5 (71,4)*	2 (20,0)*
Змішане годування	17 (85,0)	13 (43,3)	2 (28,6)	6 (60,0)
Суміші сухі молочні з вмістом білка 2,0–2,3 г / 100 мл	12 (60,0)	17 (56,7)	1 (14,3)	8 (80,0)
Суміші рідкі молочні з вмістом білка 2,9–3,1 г / 100 мл	6 (30,0)	3 (10,0)	2 (28,6)	0
Суміш з глибоким гідролізом білка, що краще засвоюється у кишці, з вмістом білка 1,8 г / 100 мл	2 (10,0)	10 (33,3)**	4 (57,2)**	0**

Примітки: * – достовірна різниця між відповідними показниками II та III груп і групи контролю, $p < 0,05$; ** – достовірна різниця між відповідними показниками II та III груп і групи контролю, $p < 0,01$.

Слід зазначити, що достовірно частіше у дітей II та III груп використовувалась суміш з глибоким гідролізом білка, яка легше засвоюється у кишечнику, з вмістом білка 1,8 г / 100 мл — 10 (33,3%) та 4 (57,2%) дітей, тоді як у I групі ця суміш використовувалась лише у 2 (10,0%) дітей і взагалі не використовувалась у дітей контрольної групи ($p < 0,01$).

При виписці додому в усіх дітей визначався смоктальний рефлекс, а матері отримали рекомендації з вигодовування малюків вдома. На момент виписки зі стаціонару виключно на грудному вигодовуванні знаходилися 16 (80,0%) дітей I групи та 8 (80,0%) контрольної групи, в той час як у II групі — лише 8 (26,7%), а в III — 1 (14,3%) дитина ($p < 0,05$).

Висновки

Діти з важчим перебігом НЕК пізніше розпочинали ентеральне харчування — на $3,6 \pm 0,7$ доби, ніж діти з I стадією НЕК та контрольної групи, які розпочинали ентеральне харчування на $1,4 \pm 0,1$ та $1,2 \pm 0,1$ доби відповідно ($p < 0,01$).

На грудному вигодовуванні перебувало в 4,2 разу менше дітей III групи, ніж з контрольної

групи, — 1 (14,3%) та 6 (60,0%) дітей відповідно ($p < 0,05$), тоді як діти з I стадією НЕК майже не відрізнялися від дітей контрольної групи — 13 (65,0%) дітей.

Важчий перебіг НЕК асоціюється з тривалішим перебуванням дітей на ентеральному харчуванні через орогастральний зонд ($59,1 \pm 4,9$ доби) та на повному парентеральному харчуванні ($9,9 \pm 1,9$ доби), подовженим перебуванням на частковому парентеральному харчуванні ($52,9 \pm 4,3$ доби, $p < 0,01$).

Значним поштовхом у розвитку неонатальної нутриціології стали активна розробка та широке впровадження спеціальних адаптованих сумішей для недоношених дітей, а також можливість забезпечення раннього парентерального харчування. Це сприяло покращенню результатів виходжування передчасно народжених немовлят. Однак досі залишаються невирішеними багато питань, пов'язаних з оптимальним забезпеченням харчування категорії немовлят найвищого перинатального ризику, що потребує подальших спостережень та досліджень.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Добрянський ДО. (2011). Энтеральное харчування недоношених дітей із дуже малою масою тіла при народженні: сучасні пріоритети. Здоровье ребенка. 7.34:121–128.
- Мавропуло ТК, Македонський Ю. (2014). Некротичний ентероколіт новонароджених (із засад доказової медицини). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. IV.3.13:116–126.
- Минаев СВ, Киргизов ИВ, Обедин АН и др. (2013). Мониторинг развития воспалительных осложнений у новорожденных с врожденной патологией желудочно-кишечного тракта. Медицинский вестник Северного Кавказа. 8.2:30–33.
- Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ентеральне харчування недоношених немовлят» (2017). <http://www.moz.gov.ua>.
- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T et al. (2010). Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. JPGN. 50.1:85–91.
- Butte M, Lindner U, Sauer H, Schondorf D, Gortner L, et al. Conservative Enteral Feeding Policy and Necrotizing Enterocolitis (NEC) in VLBW Infants: A Single Center Experience (2014). J Pediatr Neonatal Care. 1.1:00002.
- Downard CD, Renaud E, Peter SDSt, Abdullah F, Islam S, Saito JM, Blakely ML, Huang EY, Arca M, Cassidy L, Aspelund G. (2012). Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. Journal of Pediatric Surgery. 47.11:2111–2122.
- Henry MC, Moss RL. (2009). Necrotizing enterocolitis. Annual Review of Medicine. 60:11–24.
- Lambert DK, Christensen RD, Baer VL, Henry E, Gordon PV, Besner GE, Wilkes J, Wiedmeier SE, Gerday E (2012). Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system. J Perinatol. 32.3:194.
- Latal-Hajnal B, Siebenthal K, Kovari H et al. (2003). Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. J Pediatr. 143:163–170.
- Maheshwari A, Corbin L, Schelonka RL. (2011). Neonatal necrotizing enterocolitis. Research and Reports in Neonatology. 1:39–53.
- Merhar SL, Ramos Y, Meinzen-Derr J, Kline-Fath BM. (2014). Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis. J Pediatr. 164.2:410–412.
- Necrotizing Enterocolitis (NEC) Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based care guideline for Necrotizing Enterocolitis among very low birth weight infants. Pediatric Evidence-Based Care Guidelines, Cincinnati Children's Hospital Medical Center Guideline 28, pages 1–10, October, 2010.
- Patel BK, Shah JS. (2012). Gastroenterology. Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Systemic Review. ISRN Gastroenterol. 2012:562594. Published online Sep 10, 2012.
- Radmacher PG, Adamkin DH, Radmacher PG. (2017). Fortification of Human milk for preterm infants. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 22.1:30–5.
- Sharma RA, Hudak ML. (2013). A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future. Clin Perinatol. 40:27–51.
- Sullivan S et al. (2010). An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. Journal of Pediatrics. 156.4:562–7.

Сведения об авторах:

Русак Наталия Петровна — аспирант каф. педиатрии №1 Винницкого НМУ имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 05.12.2017 г.

УДК 616.5-00-056.3-022.1:578.825.11]-085

М.П. Прохорова

Підходи до лікування atopічного дерматиту, викликаного герпетичною інфекцією

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):38-42; doi 10.15574/SP.2018.91.38

У статті наведено особливості клінічного перебігу дитячої та підліткової форми atopічного дерматиту, викликаного герпетичною інфекцією. Проведено оцінку показників клітинної, гуморальної та місцевої ланки імунітету до і після лікування. Показано ефективність комплексного лікування atopічного дерматиту, викликаного герпетичною інфекцією.

Ключові слова: atopічний дерматит, діти, лікування.

Approach to the treatment of atopic dermatitis due herpetic infection

M.P. Prokhorova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

In Ukraine, as in other countries, there is a marked tendency to increase the number of patients with allergic diseases. Thus, according to the official statistics, the incidence of atopic dermatitis (AD) in Ukraine ranges from 3–10%.

The issue of patients with atopic dermatitis is regulated in Ukraine by the relevant clinical guidelines, based on the World medical data, including PRACTALL Consensus report (2006), Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years (NICE, 2007), Guidelines on the management of atopic eczema, British Association of Dermatologists (2006) and others. Undoubtedly, the most effective aetiological treatment is aimed at eliminating exposure of agents that cause exacerbation. Atopic dermatitis only in 30–40% of children is associated with food allergies. There is increasingly sound confirmation of the growing role of herpetic infection in the occurrence of this disease.

Materials and methods. In total 67 children with AD aged 2 to 17 years were followed-up, out of them — 32 patients with atopic dermatitis, infant form, moderate severity, and 35 with atopic dermatitis, adolescent form, moderate severity. The control group consisted of 30 apparently healthy children of the same age. The diagnosis of AD verified using diagnostic criteria Hanifin, Rajka (1980). All children were provided clinical examination that included collection of anamnesis, allergological anamnesis, physical examination, laboratory and immunological tests. We determined the parameters of cellular immunity CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, SD16+, CD22+ using indirect immunofluorescent reactions with monoclonal antibodies produced by «Sorbert service» (RF), humoral — the content of serum immunoglobulins (G, A, M) was determined by the method for measuring low concentrations of antigens by single radial diffusion (Mancini et al., 1965), neutrophil phagocytic activity of phagocytic index and count numbers, IL-1 β levels in serum were determined using solid phase ELISA with a set of «Biotract», the level of IL-4 in serum by using a set of «Protein contour», the level of antibody immunoglobulin G, M to Herpes simplex virus (HS1/2), serum total IgE and sIgA.

Results and discussion. After a course of treatment for cutaneous symptom, there were 0 points detected in 95.6% of children with AD, infant form, according to the SCORAD scale and 96.4% of adolescent form of AD. The toxic syndrome was arrested in 5–7 days of treatment in 98.6% and 99.3% of children with AD infant and adolescent forms, respectively. There was positive dynamics of hepatolienal syndrome on day 7 of treatment in 98.4% and 98.2% of patients with AD infant and adolescent forms, respectively. After correction of intestinal dysbiosis, there was observed a positive trend in days 10–14 of treatment in patients with AD infant and adolescent forms. After the comprehensive treatment the indices of cellular immunity, including CD3-lymphocytes, CD4 subpopulation CD8 cells, CD22-limfotsytiv (p<0.001) and proliferative activity of T-lymphocytes and phagocytic activity of neutrophils, significantly increased (p<0.01) in both groups, indicating a strengthening of nonspecific immune defence (Table 1). After treatment in both groups, we observed a significant increase in IgG, IgA, IgM concentrations (p<0.001), indicating a normalization of humoral immunity in children with AD (Table 1). Typical was the reduction in IL-4, IL-1 β almost to the normal values (p<0.001), indicating a significant decrease in the inflammatory process. After treatment the anti-HSV-Ig M and IgG anti-HSV-1 and type-2 normalized in 95.6% and 97.3% of patients with AD infant and adolescent forms, respectively. There was a reduction in total IgE to the level of control and sIgA concentration increased 3 times in children with AD.

Findings:

1. The proposed integrated treatment was effective in 96.7% of patients with atopic dermatitis, infant form, and 97.3% of children with atopic dermatitis, adolescent form.
2. The integrated treatment of atopic dermatitis, infant and adolescent forms, caused by herpetic infection, contributed to a significant recovery of the contents of CD3-lymphocytes, CD4+ cells, a subpopulation of CD8+ cells, CD22+ lymphocytes and quantity SD16+ cells and increase in the serum level of immunoglobulins IgG, IgA, IgM in children.
3. The integrated treatment of atopic dermatitis, infant and adolescent forms, caused by herpetic infection, contributed to a significant decrease to normal levels of IgG and IgM antibodies HSV1/2.

Key words: children, atopic dermatitis, treatment.

Подходы к лечению atopического дерматита, вызванного герпетической инфекцией

М.П. Прохорова

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

В статье представлены особенности клинического течения детской и подростковой формы atopического дерматита, вызванного герпетической инфекцией. Проведена оценка показателей клеточного, гуморального и местного звена иммунитета до и после лечения. Показана эффективность комплексного лечения atopического дерматита, вызванного герпетической инфекцией.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, лечение.

Вступ

За останні 15 років алергія зайняла провідне місце у списку найбільш поширених захворювань у світі. На 29-у конгресі Європейської академії алергології і клінічної імунології (EAACI-2010) зазначалося, що найбільше зростання захворюваності на алергію спостерігається у дитячій популяції. Так, із 2000 р. по 2009 р. частота atopіч-

них захворювань зростає серед дорослих на 35%, а серед дітей — на понад 100% [1,7].

До найбільш поширених і важких за клінічним перебігом алергічних захворювань, що, як правило, розпочинаються у дитячому віці, традиційно належить atopічний дерматит (АД). За даними ВООЗ, на АД щорічно захворює до 1 млн осіб [8].

У загальній структурі дерматологічної захворюваності питома вага цієї нозології становить 20% [3], а у структурі алергічних захворювань — від 50–75%. Останніми роками особливо зросла захворюваність на алергодерматози у дітей перших семи років життя. Якщо в 60-ті роки минулого століття вона становила у країнах Європи 0,1–0,5%, то на сьогодні відповідає середньому рівню 12% [1,2,5,6]. В Україні, як і в інших країнах світу, помітна тенденція до збільшення кількості хворих на алергодерматози. За даними офіційної статистики, захворюваність на АД в Україні коливається в межах 3–10% [1,5,8].

Розвиток АД на сучасному етапі розглядають як наслідок складних взаємодій генетичних факторів, оточуючого середовища, інфекційних агентів, дефектів бар'єрної функції шкіри та порушень імунологічної відповіді [3]. Цьому захворюванню властиві поліморфізм клінічних форм ураження шкіри, стадійність перебігу і розвиток супутніх патологічних змін з боку різних органів та систем організму. Дитячий вік характеризується певними особливостями клінічного перебігу АД, що потребують індивідуального підходу до діагностики та лікування цього захворювання з урахуванням форм, стадії, важкості шкірного ураження, наявності респіраторних симптомів атопії, супутніх захворювань, віку пацієнта, стану імунної системи.

Питання ведення пацієнтів з АД регламентовані в Україні відповідною клінічною настановою, яка ґрунтується на даних світової доказової медицини, у тому числі PRACTALL Consensus report (2006), Management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years (NICE 2007), Guidelines on the management of atopic eczema, British Association of dermatologists (2006) тощо. Безперечно, найефективнішою є етіотропна терапія, спрямована на усунення контакту з факторами, які спричиняють загострення захворювання. Атопічний дерматит лише у 30–40% дітей пов'язаний тільки з харчовою алергією. Дедалі частіше звучать підтвердження зростання ролі герпетичної інфекції у виникненні цієї патології.

У 70% дітей і 80–90% дорослого населення виявляють антитіла до вірусу простого герпесу (ВПГ). Джерелом зараження є інфікована людина, причому як в період клінічних проявів, так і в період латентного перебігу інфекції. Вірус можна виділити з різних біологічних секретів (слина, сльоза, вміст везикул

тощо). Інфікування ВПГ першого типу (ВПГ-1) часто відбувається в перші три роки життя дитини. Причиною неонатального герпесу в 70% випадків є ВПГ-2 і тільки у 30% випадків — ВПГ-1.

При первинному інфікуванні віріони адсорбуються на епітеліоцитах, прикріплюються до клітинних рецепторів. Мембрани клітини і віріонів зливаються, і ДНК вірусу інтегрує в ядро клітини-хазяїна. Після низки перетворень у ядрі епітеліоцитів утворюються незрілі капсиди, які транспортуються в цитоплазму і, набуваючи оболонки, виходять з клітини. У фокусі ураження на шкірі або слизовій оболонці відзначаються запальні явища: хемотаксис клітинних елементів, викид у тканини біологічно активних речовин, реактивні зміни судин, деградація епітеліоцитів. Клінічно це проявляється обмеженим набряком, гіперемією, мікроевезикулами, а також відчуттям свербіння, печіння.

При первинному інфікуванні вірус потрапляє з «вхідних воріт» інфекції у сенсорні спинальні або церебральні ганглії (поширення йде по ендотеліальних та периневральних шляхах, інтрааксонально і по шванівських клітинах). Проте вірус простого герпесу поширюється не тільки нейрогенно, але й гематогенно.

Первинне інфікування завжди супроводжується періодом вірусемії, у результаті чого ВПГ проникає не тільки в сенсорні ганглії, але й у багато клітин організму. Вірус має тропність до формених елементів крові, імуніцитів. Проникаючи в генетичний апарат клітини, ВПГ викликає деградацію і загибель клітини або значне зниження функціональної активності і стан вторинного імунodefіциту, що унеможлиблює його повну елімінацію.

Перебування ВПГ в організмі людини призводить до зниження напруженості як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету. Порушується функціональна активність неспецифічних факторів захисту. Знижується інтерферогенна здатність лейкоцитів, активність природних кілерів, антитілозалежна клітинна цитотоксичність лейкоцитів периферичної крові, абсолютне число і функціональна активність Т-лімфоцитів. Наслідком слабкого імунітету є вторинні рецидиви простого герпесу, оскільки вірус може поширюватися із сенсорних гангліїв по периневральним просторам і повторно досягати шкіри або слизових оболонок.

Метою роботи було оцінити ефективність комплексної терапії АД, викликаного герпетичною інфекцією.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 67 дітей віком від 2 до 17 років, з них 32 хворих на АД, дитяча форма, середньоважкий перебіг, 35 хворих на АД, підліткова форма, середньоважкий перебіг. Контрольну групу склали 30 здорових дітей такого самого віку. Діагноз АД верифікували, застосовуючи діагностичні критерії Hanifin, Rajka (1980). Усім дітям було проведене клінічне обстеження, що включало збір анамнестичних даних, алергологічний анамнез, об'єктивне, лабораторне та імунологічне обстеження. Визначали показники клітинної ланки імунітету CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺ методом непрямой імунофлуоресцентної реакції з моноклональними антитілами виробництва ЗАТ «Сорбент-сервіс» (м. Москва); гуморальної ланки – вміст сироваткових імуноглобулінів (G, A, M) – визначали методом Mancini та спів-авт. (1965); фагоцитарну активність нейтрофілів з підрахунком фагоцитарного індексу і числа, рівень ІЛ-Іβ у сироватці крові визначали за допомогою твердофазного методу імуноферментного аналізу з використанням набору «Biotract»; рівень ІЛ-4 – тим самим методом з використанням набору «Протеїновий контур», рівень антитіл імуноглобулінів класу G₁M до ВПГ (HS1/2), рівень загального ІgE та секреторного sIgA.

На основі скарг та об'єктивного огляду оцінювали інтенсивність основних клінічних симптомів АД із розрахунком індексу SCORAD (scoring of atopic dermatitis). Статистичну

обробку даних проводили з використанням середньої арифметичної величини M і похибки середньої арифметичної m – $M \pm m$. При порівнянні середніх значень використовували коефіцієнт t Стьюдента. Різницю між середніми величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Дітям з дитячою формою АД призначали ацикловір із розрахунку 20 мг/кг маси 2 рази на добу протягом 2 тижнів, а потім 1 раз на добу протягом 2 тижнів, інтерферон альфа-2b рекомбінантний 500 тис. 2 рази на добу протягом 2 тижнів, а потім 2 рази на тиждень 2–3 тижні, пробіотик (2 млрд *L.acidophilus* + *B.lactis* + фруктоолігосахариди) по 1 табл. 2 рази на добу протягом місяця.

Хворим з підлітковою формою АД призначали ацикловір із розрахунку 20 мг/г маси 2–3 рази на добу протягом 2 тижнів, а потім 1 раз на добу протягом 2 тижнів, інтерферон альфа-2b рекомбінантний 1000000 – 2 рази на добу протягом 2 тижнів, а потім 2 рази на тиждень 2–3 тижні, пробіотик, який містить живі *Lactobacillus rhamnosus* GG, – по 1 саше 1 раз на добу протягом місяця. Зовнішня терапія: місцево на ділянки висипань призначали ацикловір крем 4–6 разів на добу; дієтотерапія, гепатопротектори, ферментні препарати, антигістамінні препарати II–III покоління.

Таблиця 1

Динаміка показників імунного статусу у дітей з atopічним дерматитом ($M \pm m$)

Показник	Група контролю (n=30)	АД, дитяча форма, до лікування (n=32)	АД, дитяча форма, після лікування (n=32)	АД, підліткова форма, до лікування (n=35)	АД, підліткова форма, після лікування (n=35)
CD3 ⁺ , %	52,34±1,50	31,87±1,61*	64,55±0,44* *	35,27±3,88*	58,65±1,32**
CD4 ⁺ , %	33,60±1,20	19,97±1,34*	37,45±0,47**	18,77±1,83*	41,60±1,01**
CD8 ⁺ , %	44,20±2,40	15,22±1,11*	27,20±0,42* *	18,85±2,49*	29,10±0,63**
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,44±0,44	1,99±0,23*	1,38±0,01**	1,35±0,25*	1,42±0,02**
CD16 ⁺ , %	25,4±0,56	16,98±0,62*	27,55±0,42**	17,39±1,15*	28,75±0,52**
CD22 ⁺ , %	26,84±0,94	23,24±0,68*	27,96±1,70**	26,05±1,55*	28,15±0,86**
IgG, г/л	12,1±1,10	7,25±0,23*	10,55±0,33**	7,13±0,31*	12,11±0,39* *
IgA, г/л	2,10±0,20	0,72±0,03*	1,18±0,03* *	1,14±0,11*	1,61±0,05* *
IgM, г/л	1,03±0,03	0,95±0,06*	1,05±0,03* *	0,77±0,04*	1,29±0,03**
Реакція бластної трансформації лейкоцитів, %	67,60±1,55	55,24±1,12*	70,10±0,87* *	61,36±1,21*	70,75±0,49**
Фагоцитарний індекс, %	58,00±2,50	49,10±0,36*	64,65±1,12**	50,14±0,48*	58,65±0,44**
IgEV/ml	120,00±32,00	365±34,4*	125±32,5**	465±45,4*	124±30,0**
sIgA/г/л	0,73±0,06	0,25±0,20*	0,75±0,07**	0,28±0,18*	0,76±0,08**

Примітка: *достовірність різниці показника до лікування порівняно з контролем ($p < 0,001$); **достовірність різниці показника до і після лікування ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Динаміка рівня антитіл IgG та IgM HSV1/2 у дітей з atopічним дерматитом (M±m)

Параметри	Норма	АД, дитяча форма (n=32)		АД, підліткова форма (n=35)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
IgG, абс. од.	0,9±0,2	6,5±1,6*	0,9±0,1**	8,4±1,7*	0,9±0,2**
IgM, абс. од.	0,8±0,1	4,9±1,5*	0,8±0,2**	8,2±1,8*	0,9±0,1**

Примітка: * достовірність різниці показника до лікування порівняно з контролем (p<0,001); ** достовірність різниці показника до і після лікування (p<0,001).

Таблиця 3

Динаміка рівня інтерлейкінів у хворих з дитячою та підлітковою формою atopічного дерматиту (M±m)

Параметри	Норма	АД, дитяча форма (n=32)		АД, підліткова форма (n=35)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЛ-1β, пг/мл	0,8±0,14	9,8±0,18*	1,2±0,15**	11,8±0,16*	1,1±0,13**
ІЛ-4, пг/мл	32,0±14,0	118,30±39,08*	30±12,0**	142±18,0*	34±15,0**

Примітка: * достовірність різниці показника до лікування порівняно з контролем (p<0,001); ** достовірність різниці показника до і після лікування (p<0,001).

Результати дослідження та їх обговорення

Ураження шкіри за шкалою SCORAD оцінювалось у 3 бали у 28,5% хворих з дитячою формою АД і 26,9% з підлітковою формою АД, у 2 бали — у 58,5% та 52,4% хворих відповідно, в 1 бал — у 13% і 20,7% дітей відповідно. Інтосикаційний синдром, який проявлявся у вигляді загальної слабкості, нездужання, зниження апетиту, головного болю, запаморочення, міалгії, підвищеної пітливості, спостерігався у 87,3% хворих з дитячою та у 82,5% хворих з підлітковою формою АД. Лихоманка до субфебрильних цифр визначалась у 56,2% хворих з дитячою формою АД та у 48,7% хворих з підлітковою формою АД. Збільшення регіонарних лімфатичних вузлів було у 85,8% хворих з дитячою формою АД та у 82,8% хворих з підлітковою формою АД.

Гепатолієнальний синдром спостерігався у 56,2% дітей з дитячою формою АД та у 52,7%

обстежених з підлітковою формою АД. Кишко-вий дисбіоз дещо частішим був у хворих з дитячою формою АД — 91,3% і 86,4% випадків відповідно.

У хворих на дитячу форму АД везикульозні висипання локалізувалися у ділянці обличчя, під очима, на сідницях, тулубі, на верхніх і нижніх кінцівках; спостерігалось печіння в ділянці висипань.

У хворих на підліткову форму АД локалізація висипань спостерігалася у ділянці червоної кайми губ, періорально, в ділянці крил носа, на обличчі, а також на руках та кистях; характерною була болючість, свербіння, печіння в ділянці висипань.

Вивчення імунного статусу дітей показало наступне. Кількість CD3-лімфоцитів у 90,1% хворих з дитячою та 88,3% з підлітковою формою АД, CD4-субпопуляції — у 85,3% і 83,4% відповідно, CD8-клітин — у 75,4% і 71,4% відповідно, CD22-лімфоцитів — у 64,3% і 59,7% відповідно була достовірно (p<0,001) нижчим за дані контрольної групи. Проліферативна активність Т-лімфоцитів та фагоцитарна активність нейтрофілів в обох групах була знижена у 86,3% та 82,2% хворих відповідно (p<0,01). Концентрація сироваткових імуноглобулінів IgG в обох групах була нижчою за дані контрольної групи у 87,4% і 82,4%, IgM — у 91,3% і 85,3%, IgA — у 94,5% і 92,3% хворих відповідно, що свідчить про зниження гуморального імунітету. Нами відмічено вірогідне підвищення у хворих на дитячу та підліткову форму АД рівня загального IgE у 3 і 4 рази та зниження концентрації sIgA у 3 і 4 рази

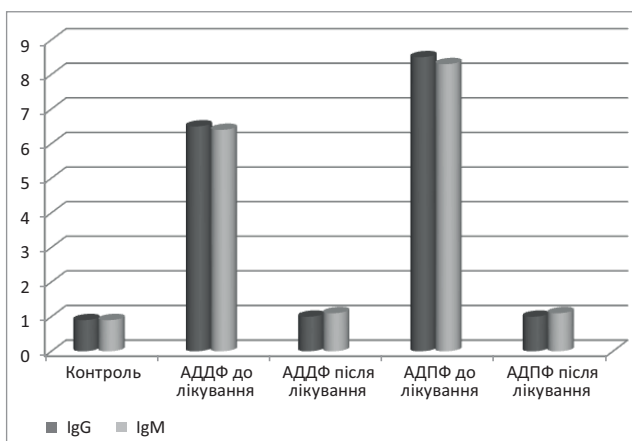


Рис. Динаміка рівня IgG та IgM HSV1/2 у дітей з дитячою та підлітковою формою atopічного дерматиту

порівняно з контролем. Характерним було підвищення рівня ІЛ-4 майже у 4 і 5 разів, вмісту ІЛ-1 β — у 9 і 10 разів порівняно з контролем у хворих на дитячу та підліткову форму АД (табл. 1).

Спостерігалось вірогідне підвищення в крові анти-ВПП-IgM і анти-ВПП-IgG 1-го та 2-го типу у 6–8 разів вище норми у обстежених з дитячою та підлітковою формою АД (табл. 2, рис.).

Позитивна динаміка клінічних проявів на шкірі (зникнення пухирцевих висипань, свербіння, печіння, болючості) на п'яту добу лікування спостерігалась у 97,8% хворих на дитячу та у 98,5% хворих на підліткову форму АД.

Після проведеного курсу лікування шкірний симптом за шкалою SCORAD в 0 балів виявлено у 95,6% дітей з дитячою формою АД та у 96,4% з підлітковою формою, 1 бал — у 4,4% хворих з дитячою і 3,6% з підлітковою формою АД.

Зникнення інтоксикаційного синдрому на 5–7 добу лікування спостерігалось у 98,6% та 99,3% дітей з дитячою та підлітковою формою АД відповідно. Характерною була позитивна динаміка гепатолієнального синдрому на 7 добу лікування — у 98,4% та 98,2% обстежених з дитячою та підлітковою формою АД відповідно. Після корекції кишкового дисбіозу на 7–10 добу лікування у хворих на АД спостерігалась позитивна динаміка.

Після проведеного комплексного лікування АД в обох групах спостерігалось достовірне підвищення показників клітинної ланки імунітету — CD3-лімфоцитів, CD4-субпопуляції, CD8-клітин, CD22-лімфоцитів ($p < 0,001$) та проліферативної активності Т-лімфоцитів і фагоцитарної активності нейтрофілів в обох

групах ($p < 0,01$), що вказує на посилення неспецифічного протиінфекційного захисту (табл.1). Після лікування в обох групах відмічено достовірне підвищення концентрації IgG, IgA, IgM ($p < 0,001$), що вказує на нормалізацію гуморальної ланки імунітету у дітей з АД (табл. 1). Характерним було достовірне зниження вмісту ІЛ-4, ІЛ-1 β майже до норми ($p < 0,001$), що вказує на значне зменшення запального процесу у хворих на АД (табл.3).

Після лікування анти-ВПП-IgM та анти-ВПП-IgG 1-го і 2-го типу нормалізувались у 95,6% і 97,3% хворих з дитячою та підлітковою формою АД відповідно (табл.2, рис.). Спостерігалось зниження загального ІgE до рівня контролю, а концентрація sIgA у дітей з АД збільшилася утричі (табл.1).

Висновки

1. Запропоноване комплексне лікування АД було ефективним у 96,7% хворих з дитячою формою та у 97,3% хворих з підлітковою формою захворювання.

2. Комплексне лікування АД, викликаного герпетичною інфекцією, сприяло достовірному відновленню вмісту CD3⁺-лімфоцитів, CD4⁺-клітин, субпопуляції CD8⁺-клітин, CD22⁺-лімфоцитів і кількості CD16⁺-клітин та підвищенню рівня сироваткових імуноглобулінів IgG, IgA, IgM у дітей.

3. Після проведеного комплексного лікування АД, викликаного герпетичною інфекцією дитячої та підліткової форми, спостерігалось достовірне зниження до норми рівня антитіл ІgG та ІgM HSV1/2.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Беш ЛВ, Беш ОМ. (2007). Атопічний дерматит у дітей: практичний погляд на проблему. Современная педиатрия. 3:62–66.
- Беш ЛВ. (2009). Атопічний дерматит у дітей: прості відповіді на складні запитання Здоров'я України. 24:21–23.
- Дутчак ГМ, Синоверська ОБ. (2011). Особливості перебігу атопічного дерматиту у дітей. Здоровье ребенка. 6.33:21–25.
- Зайков СВ. (2010). Атопічний дерматит у дітей. Дитячий лікар. 2.4:51–57.
- Ласиця ОЛ, Ласиця ТС, Недельська СМ. (2004). Аллергологія дитячого віку. Київ: Книга плюс.
- Охотникова ЕН. (2010). Атопический дерматит: проблемные вопросы и пути их решения. Современная педиатрия. 6.34:67–72.
- Сновская МА, Кожевникова ОВ, Геворкян АК. (2010). Факторы риска развития атопических болезней и современные методы диагностики. Педиатрическая фармакология: научно-практический журнал Союза педиатров России. 7.5:99–103.
- Diagnosics and treatment of atopic dermatitis in children and adults Consensus EAACI/AAAAI/PRACTALL (2006). J Allergy Clin Immunology:969–987.
- Leonardi S, Rotolo N, Vitaliti G, Spicuzza L, La Rosa M. (2007). IgE values and T-lymphocyte subsets in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. Allergy and asthma proceedings. 28:529–534.

Сведения об авторах:

Прохорова Мария Петровна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №2 НМУ имени А.А.Богомольца. Адрес: г. Киев, вул. А.Навої, 3; тел. (044) 540-96-26.

Статья поступила в редакцию 30.11.2017 г.

УДК 616.3-008.87-053.2.

**Т.В. Стоєва¹, О.В. Джагіашвілі¹,
Т.І. Рижикова², Л.Б. Браткова¹, Т.О. Бондаренко²**

Роль кишечного мікробіома у розвитку синтропної патології травної системи у дітей

¹Одеський національний медичний університет, Україна²Міська дитяча лікарня імені академіка Б.Я. Резніка, м. Одеса, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):43-47; doi 10.15574/SP.2018.91.43

Мета — визначення значущості кишечного енетротипу з переважанням флори *Prevotella* при синтропних функціональних розладах (ФР) травної системи у дітей.

Матеріали і методи. Обстежено 76 дітей віком від 2,5 до 16 років. Основну групу (n=57) склали пацієнти з діагностованими ФР органів травлення, контрольну (n=19) — діти, які не мали в анамнезі захворювань травної системи. Проведено загальноклінічне обстеження та молекулярне дослідження супернатанту зразків фекалій пацієнтів за допомогою методу секвенування із визначенням маркерних генів 16S РНК *Prevotella copri*.

Результати. Визначено достовірну різницю між групами ($\chi^2=5,2$; $p=0,02$) — основною та контрольною — за наявністю представників *P. copri* у супернатанті фекалій, що ідентифіковано у (61,4±6,4)% та (89,5±7,0)% пацієнтів відповідно. Загальний рівень *P. copri* в основній групі виявився достовірно нижчим (106,9±70,5), ніж у контрольній (260,9±22,9), $p<0,05$. Порівняння кількісних показників *P. copri* показало достеменну різницю між синтропними та ізольованими ФР: для дітей із синдромом подразненого кишечника — за високим вмістом *P. copri* (ВШ=0,06 (95% ДІ 0,01–0,61; $p=0,018$)) та мінімальною кількістю (ВШ=0,06 (95% ДІ 0,01–0,56; $p=0,009$)); для пацієнтів з ФР біліарного тракту — за кількістю хворих з мінімальним середнім значенням *P. copri* (ВШ=0,16 (95% ДІ 0,04–0,68; $p=0,021$)).

Висновки. При ФР травної системи у 40,4% дітей (95% ДІ 33,9–46,9; $p<0,05$) виявляється зниження чисельності представників *Prevotella*. При цьому мінімальна кількість або відсутність *P. copri* ($p=0,009$; $p=0,021$) асоціюється з розвитком синтропних ФР органів травлення.

Ключові слова: діти, функціональні розлади травної системи, енетротип, *Prevotella copri*, синтропна патологія.

Role of the intestinal microbiome in development of synthropic pathology of the digestive system in children

T.V. Stoieva¹, O.V. Dzhagiasvili¹, T.I. Ryzhikova², L.B. Bratkova¹, T.O. Bondarenko²

¹Odesa National Medical University, Ukraine²Reznik City Children's Hospital, Odesa, Ukraine

Objective: to determine the significance of the intestinal enterotype with the predominance of *Prevotella* flora in synthropic functional gastrointestinal disorders in children.

Material and methods. In total 76 children aged from 2.5 months to 16 years were examined. The main group (n=57) consisted of patients with diagnosed functional gastrointestinal disorders (FGID), control (n=19) included children who did not have a history of digestive system diseases. In addition to the general clinical examination, a molecular study of the supernatant of faecal samples of patients was carried out using the sequencing method to determine marker genes of 16S RNA *Prevotella copri*.

Results. A significant difference was found between the groups ($\chi^2=5.2$; $p=0.02$), the main and control, according to the presence of representatives of *P. copri* in the supernatant of faeces, which were identified in (61.4±6.4)% and (89.5±7.0)% of patients, respectively. The overall level of *P. copri* in the main group was significantly lower (106.9±70.5), than in the control group (260.9±22.9), $p<0.05$. When comparing the quantitative parameters of *P. copri* a significant difference was found between synthropic and isolated FGID: for children with irritable bowel syndrome, it was high *P. copri* content (OR=0.06 (95% CI 0.01-0.61, $p=0.018$)) and its minimum amount (OR=0.06 (95% CI 0.01-0.56, $p=0.009$)); for patients with functional biliary disorders, the significant difference in the number of patients with a minimal mean value of *P. copri* was determined (OR=0.16 (95% CI 0.04-0.68, $p=0.021$)).

Conclusions. In functional gastrointestinal disorders, a decrease in the number of representatives of *Prevotella* was found in 40.4% of children (95% CI 33.9-46.9, $p<0.05$). At the same time, the minimum number or absence of *P. copri* ($p=0.009$, $p=0.021$) was associated with the development of synthropic functional gastrointestinal disorders.

Key words: children, functional gastrointestinal disorders, enterotype, *Prevotella copri*, synthropic pathology.

Роль кишечного мікробіома в розвитку синтропної патології пищеварительної системи у дітей

Т.В. Стоєва¹, О.В. Джагіашвілі¹, Т.І. Рижикова², Л.Б. Браткова¹, Т.А. Бондаренко²

¹Одесский национальный медицинский университет, Украина²Городская детская больница имени академика Б.Я. Резника, г. Одесса, Украина

Цель — определение значимости кишечного енетротипа с преобладанием флоры *Prevotella* при синтропных функциональных расстройствах (ФР) пищеварительной системы у детей.

Материалы и методы. Обследовано 76 детей в возрасте от 2,5 до 16 лет. Основную группу (n=57) составили пациенты с диагностированными ФР органов пищеварения, контрольную (n=19) — дети, которые не имели в анамнезе заболеваний пищеварительной системы. Наряду с общеклиническим обследованием было проведено молекулярное исследование супернатанта образцов фекалий пациентов с помощью метода секвенирования с определением маркерных генов 16S РНК *Prevotella copri*.

Результаты. Определена достоверная разница между группами ($\chi^2=5,2$; $p=0,02$) — основной и контрольной — по наличию представителей *P. copri* в супернатанте фекалий, которые идентифицированы у (61,4±6,4)% и (89,5±7,0)% пациентов соответственно. Общий уровень *P. copri* в основной группе оказался достоверно ниже (106,9±70,5), чем в контрольной (260,9±22,9), ($p<0,05$). Сравнение количественных показателей *P. copri* установило достоверную разницу между синтропными и изолированными ФР: для детей с синдромом раздраженного кишечника — по высокому содержанию *P. copri* (ОШ=0,06 (95% ДИ 0,01–0,61; $p=0,018$)) и минимальному количеству (ОШ=0,06 (95% ДИ 0,01–0,56; $p=0,009$)); для пациентов с ФР билиарного тракта — по количеству больных с минимальным средним значением *P. copri* (ОШ=0,16 (95% ДИ 0,04–0,68; $p=0,021$)).

Выводы. При ФР пищеварительной системы у 40,4% детей (95% ДИ 33,9–46,9; $p<0,05$) выявляется снижение численности представителей *Prevotella*. При этом минимальное количество или отсутствие *P. copri* ($p=0,009$; $p=0,021$) ассоциируется с развитием синтропных ФР органов пищеварения.

Ключевые слова: дети, функциональные расстройства пищеварительной системы, енетротип, *Prevotella copri*, синтропная патология.

Вступ

На сучасному етапі мікробіом людини розглядається як сукупність мікроорганізмів в усіх біотопах організму. Ключовим компонентом мікробіома людини є кишкова мікробіота, що являє собою сформовану сукупність мікроорганізмів у вигляді збалансованої мікроекологічної системи, де симбіонтна мікрофлора знаходиться у динамічній рівновазі. Саме мікробні асоціації, які створюють певну екологічну нішу, належать до найважливіших факторів, що впливають на здоров'я людини [1,4,9]. Важливо, що склад мікробіоти кожної людини унікальний і наразі розглядається як генетично обумовлена ознака. Нині ідентифіковано близько 5000 видів мікроорганізмів, з яких понад 90% не культивовані у лабораторних умовах. З цих позицій сучасна наука вивчає людину як «суперорганізм», благополуччя існування якого багато в чому забезпечується саме власною мікрофлорою [2,3,8]. Мікробіота товстої кишки — це, по суті, окремий орган, наділений певними функціями, з найбільш численним складом, що становить 60% мікрофлори організму. Величезний масив накопичених даних переконливо свідчить, що мікробний консорціум людини представлений не лише відомими мікроорганізмами — біфідобактерії, лактобацили, кишкова паличка, ентерококи тощо, але й значною кількістю родів і видів інших, менш відомих і недостатньо вивчених, бактерій. За приблизними оцінками, до складу кишкового біоценозу людини входять трильйони бактерій з тисяч видів. Сумарна маса бактерій, асоційованих із шлунково-кишковим трактом (ШКТ) здорової людини, сягає 2,5–4 кг. Важливо зазначити, що потенціал здорового мікробіома визначається його мікробним розмаїттям: чим більше диверсифікована мікробіота, тим здоровіша дитина і дорослий [5,7,8,12]. Результати молекулярно-генетичних досліджень, проведених у ході реалізації міжнародного проекту Human Microbiome Project, свідчать про те, що в складі кишкової мікробіоти кількість клітин та генів у десятки й сотні разів більша порівняно з їх загальним вмістом в організмі [11].

Функції нормальної мікрофлори кишечника різноманітні: захисна, травна, детоксикаційна, антиканцерогенна, регуляторна. При цьому кишкова мікробіота, будучи генетичним банком, обмінюється інформацією з клітинами людини шляхом фагоцитозу. Крім того, як основний орган імунної системи, кишкова

мікробіота здійснює імуногенну функцію. Метаболічна функція реалізується за рахунок участі в метаболізмі білків, пептидів і жовчних кислот, синтезі вітамінів (К), ферментації неперетравлених вуглеводів з утворенням коротколанцюгових жирних кислот [3,4,6,7].

У результаті сучасних біомедичних досліджень кишкового мікробіома було виділено три основні енетротипи людини, на формування яких не впливає етнічна приналежність, стать та вік. Перший енетротип характеризується переважанням роду *Bacteroides*, енетротип 2 — *Prevotella*, енетротип 3 — *Ruminococcus*. Відповідно до цього кожна людина належить до одного з енетротипів, які визначають особливості її метаболізму і подальше здоров'я. Енетротип остаточно формується до 5–7 років. Порушення енетротипу кишкового мікробіома неминуче відбивається на стані макроорганізму та пов'язане з розвитком тих чи інших захворювань, зокрема атеросклерозу, цукрового діабету, ожиріння, ревматоїдного артрити, функціональних та запальних захворювань кишечника, розладів аутистичного спектра тощо [4,5,7]. Проте кількість досліджень, присвячених енетротипам, все ще дуже обмежена, та їх точне визначення і стабільність у проспективних дослідженнях залишаються невирішеними.

Мета роботи — визначення значущості кишкового енетротипу з переважанням флори *Prevotella* при синтропних функціональних розладах травної системи у дітей.

Матеріал і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 76 дітей віком від 2,5 до 16 років (середній вік — $8,8 \pm 4,9$ року), з яких 57 пацієнтів (основна група) знаходились на лікуванні у дитячій міській лікарні імені Б.Я. Резніка м. Одеси. Хлопчиків було 32, дівчат — 25. Критерії включення: вік дітей від 1 до 18 років та діагностовані функціональні розлади (ФР) органів травлення відповідно до Римських критеріїв IV. Критерії виключення: вік дитини молодше 1 року, наявність симптомів органічного ураження органів травлення, вроджені чи набуті імунодефіцитні стани.

Паралельно вивчали наявність представників роду *Prevotella* у кишковому мікробіомі дітей контрольної групи ($n=19$), які проходили профілактичний огляд у дитячій міській поліклініці, не мали в анамнезі захворювань травної системи та за гендерно-віковими показниками не відрізнялися від основної групи.

Поряд із загальноклінічним обстеженням з метою визначення особливостей мікро-

біоценозу кишечника було проведено молекулярне дослідження супернатанту зразків фекалій за допомогою методу секвенування із визначенням маркерних генів 16S РНК *Prevotella copri* (*P. copri*). Використовували набір специфічних праймерів *Prevotella* 16S (F: C A C R G T A A A C G A T G G A T G C C, R: G G T C G G G T T G C A G A C C). Аналізували наявність і відносну кількість *P. copri*. Ампліфікацію проводили на приладі CFX96 (Bio-Rad) за наступною програмою: 94° С – 5 хв, (94° С – 10 с, 64° С – 10 с, 72° С – 40 с, зчитування) 45 циклів. Реєстрацію флуоресцентного сигналу проводили за інтеркалюючим барвником SYBR Green I, який при зв'язуванні з дволанцюговою ДНК викликає збільшення флуоресценції. Використовували методику ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу. Після завершення стадії ПЛР реакційну суміш, яка містила накопичений продукт (достатню кількість копій потрібної ділянки ДНК), нагрівали. При цьому дволанцюговий накопичений продукт денатурував та поділявся на поодинокі нитки ДНК. У момент, коли 1/2 всієї ДНК у системі залишалася дволанцюговою, а інша 1/2 поділялася на два окремі ланцюги, реєстрували так звану температуру плавлення (Tm) досліджуваного дуплексу ДНК за допомогою диференційного аналізу кривої плавлення. Унікальність Tm та її відмінності в означених умовах дозволяють зробити висновки про структуру накопиченого продукту ПЛР. Для *P. copri* температура плавлення дорівнює 78,5–79,0°С. Відносну кількість *P. copri* розраховували за площею піку плавлення.

Статистичну обробку отриманого матеріалу проводили з використанням ліцензійних програмних засобів Microsoft Excel XP. Розраховували наступні показники: середнє арифметичне значення, стандартна помилка середнього арифметичного, помилка репрезентативності відносної величини, критерій χ^2 Пірсона, поправка Йетса, відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ). Відмінності вважалися

статистично вірогідними при $p < 0,05$, високовірогідними – при $p < 0,01$ і $p < 0,001$.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

У групі обстежених дітей з функціональними розладами травної системи випадки синтропних порушень реєструвалися у 31 (54,4±6,6)% пацієнта. Синтропію репрезентували поєднання синдрому подразненого кишечника (СПК) та функціональних розладів біліарного тракту (ФРБТ). Окрім зазначеної патології у частини хворих були зареєстровані ФР з боку інших органів травлення: відносна екзокринна недостатність – у 9 (15,8±3,8)%, функціональна диспепсія – у 4 (7,0±3,4)% пацієнтів. Ізольовані ФР травної системи встановлено у 26 (45,6±6,6)% пацієнтів: ФРБТ – у 15 (57,7%) та СПК – у 11 (42,3%) дітей.

Верифікація відповідно до Римських критеріїв IV дозволила встановити клінічний варіант СПК з переважанням запору у (85,7±5,4)% та варіант СПК з діареєю – у (14,3±5,4)% пацієнтів.

Визначення евакуаторної функції жовчного міхура та тонусу сфінктера Одді (за результатами протоколів ультразвукового дослідження біліарної системи) демонструвало переважання гіпокінетичного варіанту дисфункції жовчного міхура, (84,8%), а гіперкінетичні форми виявилися лише у 15,2%. При цьому зниження тонусу сфінктера Одді діагностовано у 36,9%, підвищений тонус – у 19,6%, збережений тонус – у 43,5% обстежених.

За результатами молекулярного дослідження кишкового мікробіома в основній групі дітей представники *P. copri* у супернатанті фекалій ідентифіковано у 35 (61,4±6,4)%, а в контрольній – у переважній більшості зразків (89,5±7,0)%, що виявило достовірну різ-

Таблиця

Кількісні характеристики *P. copri* залежно від типу функціонального розладу

Відносна кількість <i>P. copri</i>	Ізольовані ФР (n=26)				Синтропні ФР (n=31)		p		
	СПК (1)		ФРБТ (2)		СПК+ФРБТ(3)		1-2	1-3	2-3
	n	%	n	%	n	%			
До 100	1	9,1	3	20,0	19	61,3	0,832	0,009	0,021
100–150	2	18,2	7	46,7	9	29,0	0,275	0,761	0,397
150–200	4	36,4	3	20,0	2	6,5	0,630	0,053	0,380
200–300	4	36,4	2	13,3	1	3,2	0,365	0,018	0,506

ницю між групами ($\chi^2=5,2$; $p=0,02$). Загальний рівень *P. copri* в основній групі зі статистичною вірогідністю був майже в 2,5 разу нижчим ($106,9\pm 70,5$), ніж у контрольній ($260,9\pm 22,9$).

Як видно з таблиці, при порівнянні показників відносної кількості *P. copri* у пацієнтів основної групи виявились деякі відмінності. Серед пацієнтів з ізольованими ФРБТ у 3 (20,0%) хворих *P. copri* взагалі не визначалась, а за її наявності середнє значення склало 161,3, у той час як у дітей із СПК *P. copri* ідентифікована в усіх хворих із середнім показником 206,6.

При синтропних ФР у 2/3 випадків ($61,3\pm 8,7$ %) відносна кількість *P. copri* не перевищила значення 100, при цьому у 6 ($19,4\pm 7,1$ %) пацієнтів *P. copri* в досліджуваному матеріалі зовсім не визначалась. Майже у половини хворих з такими низькими показниками задокументовано супутні ФР з боку підшлункової залози. Слід зазначити, що в ході дослідження значущості кишкового мікробіома у виникненні певних патологічних станів у двох пацієнтів основної групи наявність розладів аутистичного спектра асоційовано з відсутністю *P. copri*. Отримані дані збігаються з результатами сучасних робіт, в яких доведено вплив кишкової мікрофлори (*P. copri*.) та її метаболітів на функціонування центральної нервової системи (Dae-Wook Kang, 2013).

Порівняння кількісних показників *P. copri* виявило достеменну різницю між синтропними та ізольованими ФР. Так, серед дітей з СПК превалював вищий вміст *P. copri* (ВШ=0,06 (95% ДІ 0,01–0,61; $p=0,018$)), а мінімальна кількість (до 100) була зареєстрована лише у одного хворого (ВШ=0,06 (95% ДІ 0,01–0,56; $p=0,009$)). У пацієнтів з ФРБТ також зафіксовано вірогідну різницю із синтропними станами, втім тільки за кількістю хворих з мінімальним середнім значенням *P. copri* (ВШ=0,16 (95% ДІ 0,04–0,68; $p=0,021$)). Ймовірно, отримані дані віддзеркалюють більш глибокі зміни в кишковому мікробіомі при синтропних функціональних розладах органів травлення, що може бути пов'язаним, з одного боку,

з моторними порушеннями товстого кишечника при СПК, а з іншого — із розладами жовчовиділення при ФРБТ.

З огляду на чутливість кишкової флори до антибіотиків, окремо у роботі було проаналізовано вплив попередньої антибіотикотерапії на особливості складу *P. copri* у обстежених пацієнтів. За даними анамнезу було з'ясовано, що 25 ($43,9\pm 6,6$ %) дітей основної групи за останні шість місяців отримували антибактеріальну терапію. При цьому 16 із цих хворих мали синтропні ФР. Середнє значення *P. copri* у цих пацієнтів склало 114,7, що виявилось майже у 1,5 разу нижчим, ніж у дітей, які не отримували антибіотики. Отримані дані довели, що під впливом антибіотикотерапії численність *P. copri* мала тенденцію до зниження. Слід також зазначити, що усі діти на тлі застосування та після закінчення курсу антибіотиків з метою корекції біоценозу отримували пробіотичні препарати, втім їх застосування суттєво не впливало на рівень *P. copri*, вочевидь через превалювання у складі лакто- та біфідофлори.

Висновки

1. Особливості кишкового мікробіома у дітей з ФР травної системи характеризуються кількісними змінами складу, зокрема відсутністю представників *Prevotella* у ($38,6\pm 6,4$ %) ($p=0,02$) та зниженням їх чисельності у ($40,4\pm 6,5$ %) обстежених ($p<0,05$).

2. Визначено, що синтропні ФР органів травлення асоціюються з мінімальною кількістю або відсутністю *P. copri* ($p=0,009$; $p=0,021$).

3. Отримані дані свідчать про більш глибокі зміни в кишковому мікробіомі при синтропних ФР травної системи у дітей, що, ймовірно, обумовлено моторними порушеннями при СПР, розладами жовчовиділення при ФРБТ, а також широким застосуванням антибіотиків.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідити значущість інших енетеротипів у розвитку ФР травної системи та їх вплив на перебіг синтропної патології органів травлення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляева ИА, Бомбардинова ЕП, Митиш МД и др. (2017). Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья. Вопросы современной педиатрии. 16.1:29—38.
2. Бовбель ИЭ. (2017). Современные представления о микробиоте кишечника и возможности эффективного применения пробиотиков в практике врача-педиатра. Медицинские новости.2:37—43.
3. Захаренко СМ. (2017). Роль микробиоты в жизни человека и перспективы профилактического применения пробиотиков. Медицинский совет.15:61—67.
4. Инновационные подходы к коррекции микробиома в педиатрической практике (2016). Здоров'я України.Педіатрія.2.37:4—6.
5. Макарова СГ, Намазова-Баранова ЛС. (2015). Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? Педиатрическая фармакология.12.1:38—45.
6. Моложавая ОС, Ивахнюк ТВ, Макаренко АН, Брозь РВ. (2016). Функции кишечной микрофлоры организма в норме и при патологии. Актуальні проблеми сучасної медицини.16.4:333—340.
7. Нарушения микробиома и функциональная патология ЖКТ у детей: острые вопросы ежедневной практики: материалы симпозиума (2017). Consilium Medicum. Педиатрия.4:59—66.
8. Смирнова ГИ, Манкурте ГР. (2015). Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей. Российский педиатрический журнал.18:46—53.
9. Bull MJ, Plummer NT. (2014). Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. Integrative Medicine: A Clinician's Journal.13:17—22.
10. Mandal RS, Saha S, Das S. (2015). Metagenomic surveys of gut microbiota. Genomics Proteomics Bioinformatics.13:148—58.
11. Kang D-W, Park JG, Ilhan ZE et al. (2013). Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children. PLoS ONE.8.7:68322.
12. Sender R, Fuchs S, Milo R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body.PLoS Biol.14:1002533.

Сведения об авторах:

Стоева Татьяна Викторовна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Одесского НМУ. Адрес: г. Одесса, Валиховский переулок, 2.
Джагишвили Ольга Владимировна — аспирант каф. педиатрии №2 Одесского НМУ. Адрес: г. Одесса, Валиховский переулок, 2.
Рыжикова Татьяна Ивановна — гл. врач Городской детской больницы им. Б.Я. Резника. Адрес: г. Одесса, ул. Дача Ковалевского, 81.
Браткова Любовь Бориславовна — ассистент каф. педиатрии №2 Одесского НМУ. Адрес: г. Одесса, Валиховский переулок, 2.
Бондаренко Татьяна Александровна — зам. гл. врача по медицинской части Городской детской больницы им. Б.Я. Резника. Адрес: г. Одесса, ул. Дача Ковалевского, 81.

Статья поступила в редакцию 04.12.2017 г.

Шановні колеги!



Запрошуємо Вас взяти участь в роботі XX Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова (Сідельниковських читань), яка внесена за № 189 до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які будуть проводитись у 2018 році МОЗ України та НАМН України.

Конференція відбудеться 19–21 вересня 2018 року на базі Харківського національного медичного університету. Участь у форумі безкоштовна, попередня реєстрація буде проводитись безпосередньо перед початком конференції.

Під час читань 19–20 вересня 2018 року будуть розглянуті питання первинної медичної допомоги дітям; сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики поширених захворювань дитячого віку на засадах доказової медицини; пріоритетні завдання педіатричної науки та практики; актуальні питання імунпрофілактики, стримування антибіотикорезистентності, запобігання поліпрагмазії та ін.

21.09.2018 відбудеться навчально-методична нарада з актуальних питань викладання педіатрії у закладах вищої освіти та закладах післядипломної освіти.

До участі запрошуються лікарі-педіатри, лікарі інших педіатричних спеціальностей, лікарі зі спеціальності «загальної практики — сімейна медицина», організатори охорони здоров'я, співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини закладів вищої освіти та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН України.

У відповідності до наказу МОЗ України від 07.07.2009 № 484, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 27.07.2009 № 693/16709, учасники конференції отримують сертифікат

МОЗ України, який надає відповідну кількість балів для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії.

Іногородніх учасників конференції просимо заздалегідь потурбуватися про місце проживання у м. Харкові та квитки на поїзд.

Докладніше про науково-практичну конференцію, її програму, місце проведення на сайті:

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

<http://scientificfederation.com/pediatrics-neonatology-2018/index.php>

УДК 616.428-002-073.4-076

М.О. Талько

Взаємозв'язок ультразвукових та патоморфологічних змін при бактеріальних лімфаденітах у дітей

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):48-53; doi 10.15574/SP.2018.91.48

Мета: провести аналіз результатів ультразвукового дослідження і патоморфологічних змін при бактеріальних лімфаденітах у дітей на різних стадіях запального процесу та залежно від його характеру.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати ультразвукового і патоморфологічних досліджень 23 лімфатичних вузлів при бактеріальних лімфаденітах у дітей за період з 2013 по 2018 рр. УЗД виконувалося на апараті LogiQ 5 з лінійним датчиком 7.5 MHz. Проводилася ексцизійна біопсія. Гістологічне дослідження виконувалося за стандартною методикою. Препарати вивчали за допомогою світлової мікроскопії при збільшенні у 200–400 разів.

Результати. Із 23 досліджуваних лімфовузлів у 18 (78,2%) патогістологічно виявлено гранулематозно-некротичне запалення. Найчастішими ультразвуковими проявами були зміна форми лімфатичного вузла із тенденцією до її округлення. Паренхіма характеризувалася виразною неоднорідністю за рахунок чергування гіпо- та анехогенних ділянок. В окремих випадках при БЦЖ-асоційовану лімфаденіту виявлено дрібні гіперехоїчні включення, які представлені ділянками зв'язування на гістологічних препаратах. При кольірному доплерівському картуванні відмічалася різке ослаблення або відсутність інтранодального кровотоку з його посиленням у прилеглих тканинах при гнійному запаленні. Дана ультразвукова картина визначалася і при неспецифічних лімфаденітах в стадії серозного запалення з ознаками початкового абсцедування, що підтверджено гістологічно наявністю ділянок мікроабсцедування.

Висновки. Порівняння ультразвукових змін при бактеріальних лімфаденітах із результатами гістологічних досліджень виявило зв'язок між ехоструктурою та патоморфологічними проявами залежно від стадії та характеру запального процесу.

Ключові слова: лімфаденіт, ультразвукове дослідження, біопсія.

Correlation of ultrasound and pathomorphological changes in bacterial lymphadenitis in children

M.O. Talko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Objective: to analyse the results of ultrasonic evaluation with cytomorphological changes in bacterial lymphadenitis in children, depending on the stage of inflammation and its nature.

Material and methods. In total 23 ultrasonic and cytomorphological reports of paediatric patients who underwent treatment for acute bacterial lymphadenitis in our clinic between 2013 and 2018 were evaluated. The ultrasound was performed using the LogiQ 5 device with a linear 7.5MHz sensor. Excisional biopsy was performed. Histological examination was carried out according to the standard protocols, using light microscopy with 200–400 magnifications.

Results. In 23 analysed samples of lymph nodes, granulomatous-necrotic inflammation was found predominantly as pathological result (in 18 cases that made up 78.2%). The most common ultrasonic manifestations were significant increase in size with a tendency towards rounding. Parenchyma presented by pronounced heterogeneity, due to the alternation of hypo- and anechoic areas. In some cases, with the BCG-associated lymphadenitis, small hyperechoic inclusions have been identified, which were represented by the sites of calcification in the histologic specimens. Using the colour flow mapping, a pronounced reduction or absence of intranodular blood flow with its increase in the adjacent tissues with purulent inflammation was revealed. The abovementioned ultrasound data was also noted in non-specific lymphadenitis in the stage of serous inflammation with signs of initial abscessing, which was confirmed histologically by the presence of sites of micro-abscessing.

Conclusions. Comparison of ultrasound data in bacterial lymphadenitis with the results of histologic examination revealed connection between ultrasonic structure and pathomorphological signs, depending on the stage of inflammation and its nature.

Key words: lymphadenitis, ultrasound, biopsy.

Взаимосвязь ультразвуковых и патоморфологических изменений при бактериальных лимфаденитах у детей

М.А. Талько

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Цель: провести анализ результатов ультразвукового исследования и патоморфологических изменений при бактериальных лимфаденитах у детей на разных стадиях воспалительного процесса и в зависимости от его характера.

Материалы и методы. Проанализированы результаты ультразвукового и патоморфологических исследований 23 лимфатических узлов при бактериальных лимфаденитах у детей за период с 2013 по 2018 гг. УЗИ выполнялось на аппарате LogiQ 5 с линейным датчиком 7.5MHz. Проводилась эксцизионная биопсия. Гистологическое исследование выполнялось по стандартной методике. Препараты изучали с помощью световой микроскопии при увеличении в 200–400 раз.

Результаты. Из 23 исследуемых лимфоузлов в 18 (78,2%) патогистологически обнаружено гранулематозно-некротическое воспаление. Частыми ультразвуковыми проявлениями были изменение формы лимфатического узла с тенденцией к ее округлению. Паренхима характеризовалась выраженной неоднородностью за счет чередования гипо- и анехогенных участков. В отдельных случаях при БЦЖ-ассоциированных лимфаденитах обнаружены мелкие гиперехоичные включения, которые представлены участками обызвествления на гистологических препаратах. При цветовом доплеровском картировании отмечалось резкое ослабление или отсутствие интранодального кровотока с его усилением в прилегающих тканях при гнейном воспалении. Данная ультразвуковая картина определялась и при неспецифических лимфаденитах в стадии серозного воспаления с признаками начального абсцедирования, что подтверждено гистологически наличием участков микроабсцедирования.

Выводы. Сравнение ультразвуковых изменений при бактериальных лимфаденитах с результатами гистологических исследований выявило связь между эхоструктурой и патоморфологическими проявлениями в зависимости от стадии и характера воспалительного процесса.

Ключевые слова: лимфаденит, ультразвуковое исследование, биопсия.

Вступ

У дитячій хірургії при бактеріальних лімфаденітах (БЛ) для визначення тактики лікування насамперед виникає питання встановлення етіологічного фактору і стадії запального процесу.

Аналіз причин збільшення периферичних лімфатичних вузлів (ЛВ) у дитячому віці, проведений в роботах N. Yaris (2006), встановив, що понад 70% з них має доброякісну природу. У дослідженнях M. Benesch (2000) виявлено, що у 30% випадків лімфаденіт (ЛА) у дітей є наслідком бактеріальної інфекції, у 22% вірусної, в інших випадках — токсоплазмозу або мікобактеріального ураження [4,10]. За даними країн африканського континенту, до 67% випадків збільшення периферичних ЛВ — туберкульозної етіології. Тобто основними причинами локального їх збільшення у дитячому віці є вірусна і бактеріальна інфекція. Однак останніми роками зростає кількість й інших захворювань, представлених синдромом лімфаденопатії, насамперед злоякісної природи. Тому диференційно-діагностичний пошук при даній патології насамперед повинен бути спрямований на підтвердження або виключення цих основних причин [2–4].

Враховуючи важливість клініко-лабораторних показників, основним методом для візуалізації змін, вихідної оцінки та динамічного контролю стану ЛВ є ультразвукове дослідження (УЗД). Для діагностики застосовуються також комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія. Але цінність даного методу в педіатричній практиці безсумнівна за рахунок неінвазивності, швидкості проведення, відсутності променевого навантаження і дешевизни [1]. Оцінка точності УЗД при дослідженні даної патології в В-режимі знаходиться в діапазоні 59–94%, чутливості — 66–100%, специфічності — 32–96%. Дослідження, проведені S.A. Douglas та співавт. (2006) з метою визначення точності діагностики абсцесів ший у дітей за допомогою ехографії, встановили 65% чутливість та 88% специфічність ультразвуку. Прогностична цінність позитивного результату даного дослідження була у 81% [6]. Однак не існує чітких ознак і критеріїв підтвердження гнійного чи специфічного запалення ЛВ. Тому у складних випадках, за неможливості встановити клінічно та на УЗД характер ураження ЛВ, слід проводити біопсію, насамперед при підозрі на злоякісний процес або специфічну природу ураження [7]. На даний час діагностична пунк-

ція ЛВ і цитологічне дослідження пунктату майже повністю витіснили біопсію, що пов'язано з удосконаленням методу та її проведення під ультразвуковим контролем [5]. Ексцизійну біопсію застосовують лише в тих випадках, коли дані вищезазначеного методу не дозволяють встановити діагноз або вона є не лише діагностичною, але й лікувальною процедурою.

При вивченні робіт, присвячених гістологічним змінам у ЛВ при їх запальній етіології [8,9], у жодному випадку ми не виявили зіставлення даних морфологічної картини із результатами інструментальних методів дослідження, насамперед ультразвукового, хоча він є провідним у діагностиці та визначенні тактики лікування даної групи захворювань.

Мета: провести аналіз результатів УЗД і цитоморфологічних змін при БЛ у дітей залежно від стадії запалення та його природи.

Матеріал і методи дослідження

Робота проведена на основі аналізу результатів УЗД і цитоморфологічних досліджень 23 ЛВ при БЛ за період з 2013 р. по 2018 р. Із них основну групу склали БЦЖ-асоційований лімфаденіт — 13 (57%) та феліноз — 3 (13%) зразки біопсійного матеріалу. Також гістологічне дослідження було проведено при ЛА пахової (3 (13%) ЛВ) та у трьох випадках шийної (4 (17%) ЛВ) локалізації.

Біопсія проводилася у випадках тривалого їх збільшення при підгострому перебігу (понад чотири тижні), за неможливості виключити злоякісний характер процесу чи специфічний характер ураження. Також проведення біопсії мало місце за відсутності позитивної клінічної динаміки, локальних змін та збереженні патологічних ознак у ході динамічного ультразвукового контролю на тлі лікування.

Ультразвукове дослідження виконувалося на апараті LogiQ 5 із лінійним датчиком 7.5МГц. Біопсія здійснювалася шляхом ексцизії ЛВ у капсулі. Гістологічне дослідження проводилося за стандартною методикою із фарбуванням гематоксилін-еозином на базі патологоанатомічного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Препарати вивчали за допомогою світлової мікроскопії при збільшенні у 200–400 разів.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

У досліджуваному матеріалі (23 зразки) домінуючою патогістологічною картиною було гранулематозно-некротичне запалення (18 (78,2%)). Останнє відмічено у всіх випадках БЦЖ-асоційованого лімфаденіту (БЦЖит) та фелінозу (16 дітей), а також виявлено при гнійному ЛА шийної локалізації (1 дитина – 2 ЛВ).

За результатами досліджень при БЦЖиті ультразвукова картина характеризувалася значним збільшенням їх у розмірах (від 2,8 до 4 см) при співвідношенні короткої осі ЛВ до довгої від 0,69 до 0,72. Контури зберігалися на тлі загальної «матовості» вузла за відсутності виразних змін перинодулярної тканини. Паренхіма характеризувалася неоднорідністю за рахунок чергування гіпоехогенних та ділянок підвищеної ехогенності. Ворота не диференціювалися (рис.1). У трьох випадках у паракортикальній зоні виявлено округлі, дрібні,

гіперехогенні вclusions, які були представлені ділянками звапнення на гістологічних препаратах. При колірному доплерівському картуванні (КДК) виявлено різке ослаблення або відсутність інтранодального кровотоку. Патоморфологічна картина характеризувалася частковим порушенням архітекtonіки вузла за рахунок епітеліоїдно-клітинних гранульом, полів казеозного некрозу із одиничними дрібними фокусами кальцинозу в центрі. Перифокально відмічалася дифузна макрофагально-гістіоцитарна інфільтрація із домішками плазматичних клітин, лімфоцитів, одиничних еозинофілів та багатоядерних клітин типу Пирогова-Лангханса (рис.2).

При фелінозі на ехограмах також виявлено збільшення ЛВ із домінуванням округлої форми. Паренхіма також характеризувалася неоднорідністю за рахунок чергування ділянок підвищеної ехогенності та анехогенних зон



Рис.1. Ультразвукова картина при БЦЖиті

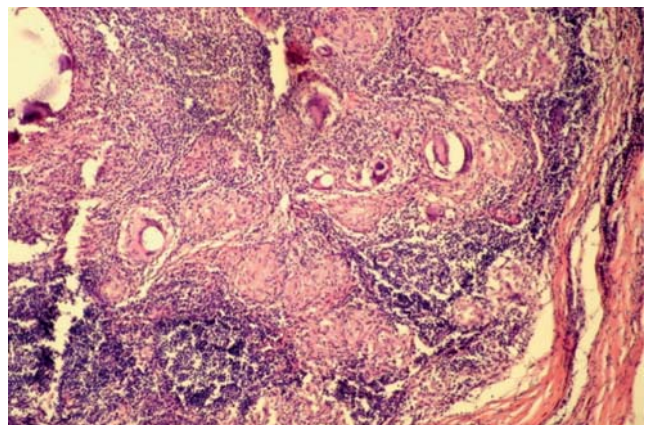


Рис.2. Гістологічний препарат (x200), фарбування гематоксином, еозином



Рис.3. Ультразвукова картина при фелінозі

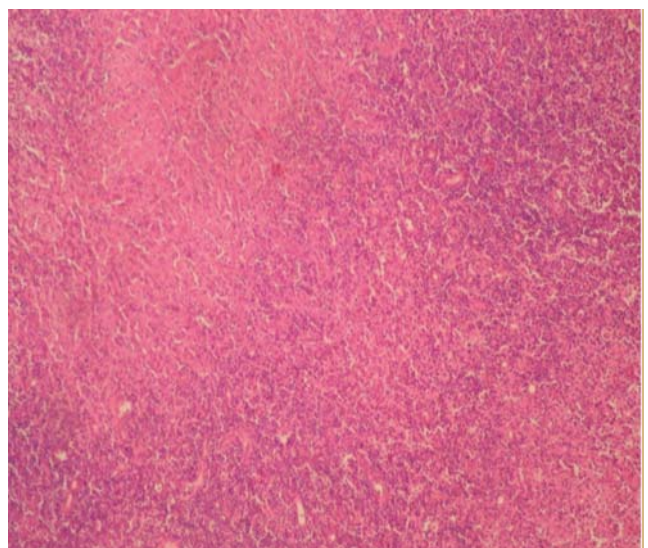


Рис.4. Гістологічний препарат (x200), фарбування гематоксином, еозином

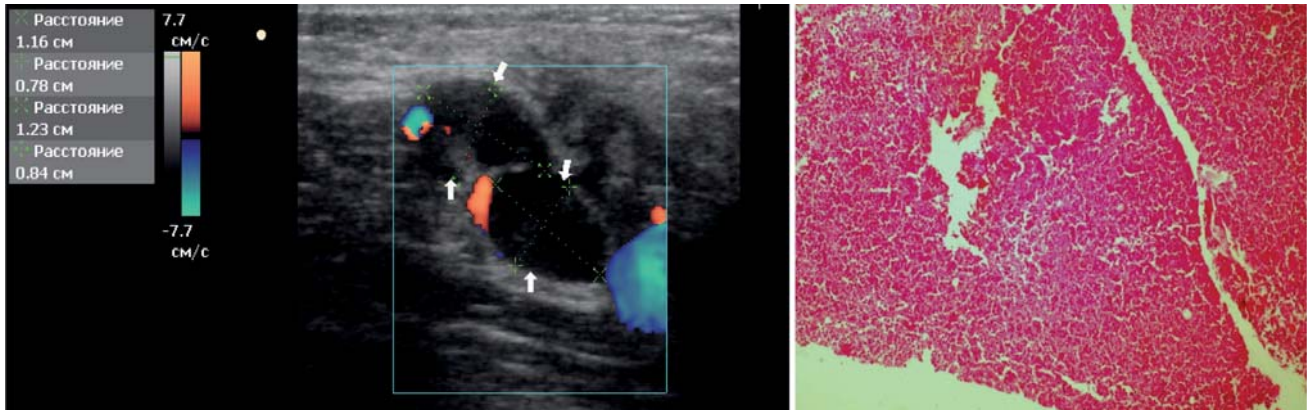


Рис. 5. Реактивна гіперплазія лімфовузлів: ультразвукова та гістологічна картина (гематоксилін, еозин, x200)

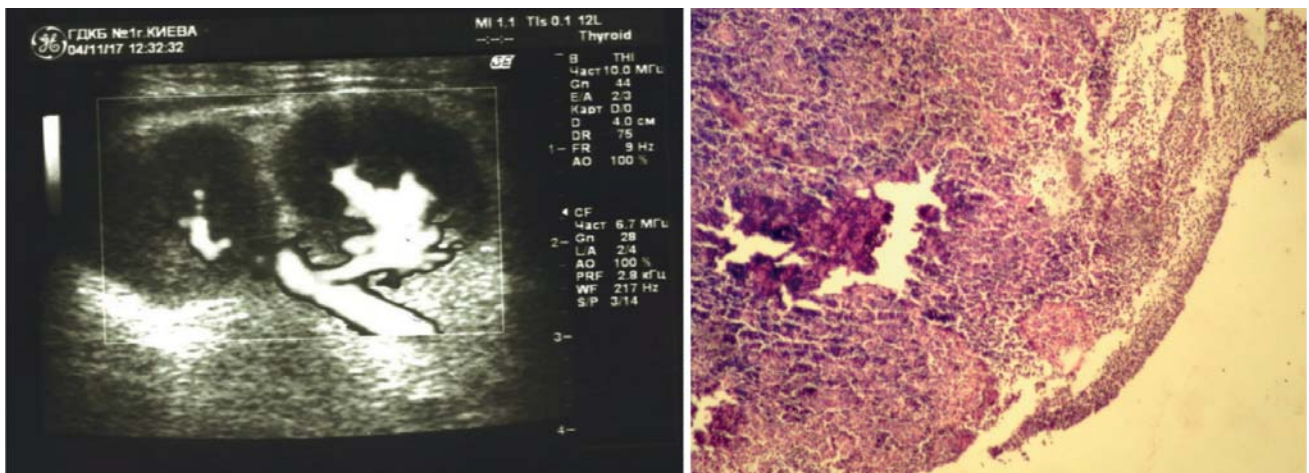


Рис. 6. Ехограма та гістологічна картина (гематоксилін, еозин, x200) при гострому лімфаденіті на стадії серозного запалення

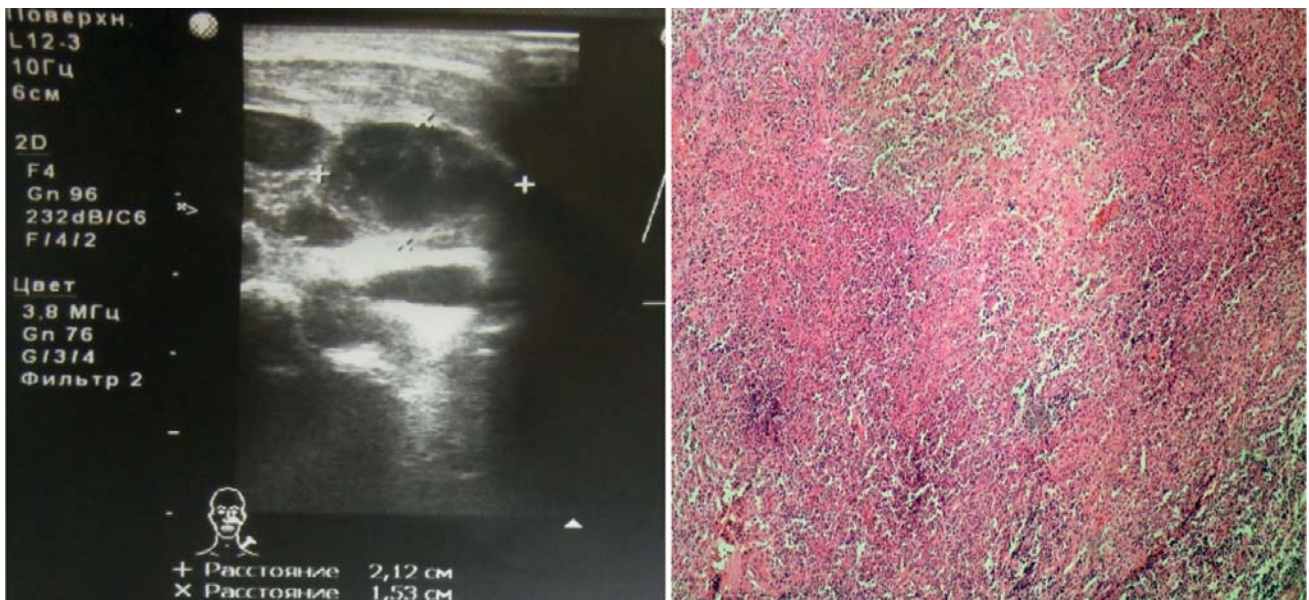


Рис. 7. Ехограма при гострому лімфаденіті на стадії початкових деструктивних змін та його гістологічна картина (ознаки гнійно-некротичного запалення)

(рис. 4), представлених гістологічно ділянками некрозу і деструкції. Останні, у разі негативної динаміки, можуть мати тенденцію до злиття із формуванням ізольованих гнійних порожнин без порушення цілості капсули. При КДК виявлено змішаний характер кровотоку із різ-

ким ослаблення його внутрішньовузлової складової. У гістологічних препаратах спостерігалися порушення архітектоніки, розриви капсули, формування мікроабсцесів. На фоні лімфоїдної тканини відмічалися множинні гранулематозні структури із некрозом в центрі (скупчення ней-

трофілів та уламків клітин) та одиничні епітеліоїдно-клітинні гранульоми (рис. 3).

При порівнянні сонографічних картин ЛА на різних стадіях запального процесу із результатами гістологічних матеріалів було виявлено певний зв'язок між ехоструктурою та патоморфологічними проявами. Так, в одному випадку (гострий шийний ЛА), при встановленій реактивній гіперплазії ЛВ, гістологічно представленій явищами реактивної імунної гіперплазії змішаного типу, ультразвукова картина також характеризувалася типовою ехоструктурою зі збереженням овальної форми, чіткої кірковомедулярної диференціації та інтранодальним типом кровотоку (рис. 5). Дана картина найбільш характерна для лімфоаденопатій вірусної етіології чи початкових етапів бактеріального інфікування, без прогресування запалення в ньому.

В іншому випадку ЛА шийної локалізації при тривалому перебігу захворювання за відсутності виразної позитивної ультразвукової динаміки на тлі консервативного лікування було виявлено гістологічні ознаки серозного запалення. Останні характеризувалися змінами структури ЛВ із частковим порушенням архітектоники, набряком, розшаруванням капсули, явищами паракортикальної гіперплазії змішаного характеру та інфільтрацією паренхіми нейтрофілами, повнокров'ям судин. Аналіз ехограм даного ЛВ виявив зміну форми до більш кулястої, нечіткість контурів, відмічалось виразне зниження ехогенності і неоднорідність його структури із витонченням ділянки воріт. У режимі КДК відзначалося посилення інтранодального кровотоку. Також виявлено підвищення ехогенності оточуючих тканин за рахунок їх інфільтрації (рис.6).

На даній стадії, у разі негативної динаміки, можуть визначатися початкові деструктивні зміни у вигляді мікроабсцесів та фокальних некрозів. Часто зустрічаються епітеліоїдно-клітинні гранульоми. При цьому на ехограмах відмічається зникнення диференціації шарів ЛВ, витончення капсули із завуальованістю її контурів. Структура в В-режимі характеризується виразною неоднорідністю за рахунок поодиноких дрібних анехогенних ділянок, що відповідають даним вогнищам деструкції. Відмічається виразна інфільтрація в навколишніх тканинах, у деяких випадках наявні прояви запального характеру прилеглих структур (м'язи, окістя).

При КДК визначається послаблення інтранодального та посилення перинодального кровотоку. На підставі гістологічних змін дану ситуацію слід розцінювати як початкову стадію абсцедування. Однак вона може мати зворотний перебіг у разі вчасно розпочатої антибактеріальної терапії. При аналізі результатів гістологічних та ультразвукових досліджень початкова стадія абсцедування була виявлена у двох випадках неспецифічного ЛА шийної та пахової локалізації (рис. 7).

Така ультразвукова картина потребує підвищеної уваги, адже характерна як для специфічного запалення, так і для інших лімфаденопатій, часто злоякісної природи. Саме при ній виникає найбільше труднощів у диференційній діагностиці та помилок у виборі лікувальної тактики. Часто на цій стадії, за відсутності позитивної локальної динаміки та за неможливості виключення розвитку абсцедування методом УЗД, доводиться застосовувати діагностичну пункцію.

В одному випадку гнійного пахового ЛА, за відсутності виразної позитивної динаміки клінічних і місцевих проявів у післяопераційному періоді, під час дослідження біопсійного матеріалу було виявлено зміни в трьох ЛВ: у двох — ознаки реактивної гіперплазії, у третьому — прояви гіперплазії із паракортикальною гістіоцитарною реакцією та центральним вогнищем деструкції, лейкоцитарною інфільтрацією капсули та оточуючих м'яких тканин. Такі зміни відображають динаміку розвитку запального процесу та засвідчують можливість перебування ЛВ однієї ділянки на різних його стадіях.

При абсцедуванні відбувається поглиблення деструктивних змін за рахунок злиття дрібних гнійно-деструктивних вогнищ з можливим поширенням гнійного процесу за його межі. УЗД це проявляється появою великих анехогенних ділянок, порушенням цілісності капсули, виразним перинодальним набряком. При КДК визначається відсутність кровотоку у вузлі чи посиленням у периферичних відділах.

Висновки

Порівняння ультразвукових змін при БА із результатами гістологічних досліджень виявило характерний зв'язок між ехоструктурою та патоморфологічними проявами залежно від стадії та характеру запального процесу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выклюк МВ. (2010). Возможности ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике патологии лимфатического аппарата головы шеи у детей. Кубанский научный медицинский вестник. 1:19—21.
2. Нагорная НВ, Бордюгова ЕВ, Вильчевская ЕВ. (2013). Лимфаденопатия у детей. Здоровье ребенка. 6:166—76.
3. Харламова ФС. (2013). К вопросу о дифференциальной диагностике лимфаденопатии у детей. Детские инфекции. 12(2):62—4.
4. Benesch M, Kerbl R, Wimsberger A, Stunzner D, Mangge H, Schenkeli R, Deutsch J. (2000). Peripheral lymphadenopathy in childhood - recommendations for diagnostic evaluation. Klin Padiatr. 212.5:277—82.
5. Bezabih M, Mariam DW. (2003). Determination of aetiology of superficial lymph nodes using fine needle aspiration cytology. East Afr Med J. 80.11:559—63.
6. Douglas SA, Jennings S, Owen VM. (2006). Is ultrasound useful for evaluating paediatric inflammatory neck masses? Clin Otorhinolaryngol. 31.3:233—4.
7. Hanif G, Ali SI, Shahid A. (2009). Role of biopsy in pediatric lymphadenopathy. Saudi Med J. 30(6):798—802.
8. Rosado FG, Stratton CW, Mosse CA. (2011). Clinicopathologic correlation of epidemiologic and histopathologic features of pediatric bacterial lymphadenitis. Archives of pathology & laboratory medicine. 135.11:1490—3.
9. Vimal S, Dharwadkar A, Chandanwale SS, Vishwanathan V, Kumar H. (2016). Cytomorphological study of lymph node lesions: A study of 187 cases. Med J DY Patil Univ. 9:43—50.
10. Yaris N, Cakir M, Sozen E, Cobanoglu U. (2006). Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. Clin Pediatr (Phila). 45.6:544—9.

Сведения об авторах:

Талько Максим Александрович — аспирант каф. детской хирургии НМАПО имени П.Л. Шупика. г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел. (044) 412-04-87.
Статья поступила в редакцию 28.11.2017 г.

ВНИМАНИЕ!

Изменения в оформлении списка литературы

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций» вносятся изменения в оформление списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах.

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49-53.

Книга

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

Глава в книге

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред. Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

Интернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название статьи. Название журнала/книги (если есть). URL-адрес публикации.

Оформление литературы по новым требованиям повысит возможности поисковых ресурсов в интернете, и, как следствие, цитируемость авторов.

УДК 616.33+616.342]-002.2-036.1-053.6:616-056.13-035.63/.64

**Т.А. Богданова¹, В.С. Березенко¹,
О.В. П'янкova², О.В. Гур'єва², Г.М. Голованенко²**

Особливості перебігу хронічного гастродуоденіту на тлі харчової гіперчутливості у підлітків

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Дитяча клінічна лікарня №9 м. Києва, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):54-58; doi 10.15574/SP.2018.91.54

Мета: виявити особливості перебігу хронічної гастродуоденальної патології у підлітків із харчовою гіперчутливістю.

Матеріали і методи. Під спостереженням було 50 дітей віком від 12 до 17 років з хронічною гастродуоденальною патологією на тлі харчової гіперчутливості. Залежно від рівня IgE діти були розподілені на дві групи спостереження — IgE(+) та IgE(-). Вивчалися анамнестичні та клінічні дані, результати ФЕГДС, інтрагастральної рН-метрії, діагностики *H.pylori* за допомогою уреазного та дихального «Хелік-тесту».

Результати. Діти з IgE(+) та з IgE(-) мали такі діагнози: хронічний інфекційний Hp-асоційований гастродуоденіт, хронічний гастрит, пов'язаний з дуоденальним рефлюксом, хронічний гастродуоденіт з ерозивною гастропатією або дуоденопатією та алергічний дуоденіт.

Висновки. Клінічно у підлітків з IgE(+) превалював інтенсивний біль у животі, не пов'язаний з прийомом їжі. А у дітей з IgE(-) біль у животі був неінтенсивним та пов'язаним з прийомом їжі. Провідною ознакою диспептичного синдрому у підлітків з IgE(-) була нудота.

Ключові слова: підлітки, хронічна гастродуоденальна патологія, харчова гіперчутливість.

Course features of the chronic gastroduodenitis with underlying food hypersensitivity in adolescents

T.A. Bogdanova¹, V.S. Berezenko¹, O.V. Pyankova², O.V. Gurjeva², G.M. Golovanenko²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv Children's Clinical Hospital No.9, Ukraine

Objective: to reveal the features of the course of chronic gastroduodenal pathology in adolescents with food hypersensitivity.

Material and methods. Fifty adolescent patients aged from 12 to 17 years old with chronic gastroduodenal pathology with underlying food hypersensitivity were observed. Depending on the level of IgE, the children were divided into two observation groups: with IgE(+) and IgE(-). Evaluation of medical history and clinical data in adolescents, the results of fibrogastroduodenoscopy, intragastric pH-metry, diagnosis of *H.pylori* with the urease and respiratory «Helic-test» were provided.

Results. Adolescents with IgE(+) and IgE(-) had such diagnoses as: chronic infectious Hp-associated gastroduodenitis, chronic gastritis associated with duodenal reflux, chronic gastroduodenitis with erosive gastropathy or duodenopathy and allergic duodenitis.

Conclusions. Adolescents with IgE(+) status had an intense pain in the abdomen that was not associated with eating. In turn, the abdominal pain of the children with IgE(-) status was not intensive and was associated with food intake. The main symptom of dyspeptic syndrome of adolescents with IgE(-) was nausea.

Key words: adolescents, chronic gastroduodenal pathology, food hypersensitivity.

Особенности течения хронического гастродуоденита у подростков на фоне пищевой гиперчувствительности

Т.А. Богданова¹, В.С. Березенко¹, А.В. П'янкova², О.В. Гур'єва², Г.М. Голованенко²

¹Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

²Детская клиническая больница №9 г. Киева, Украина

Цель: определить особенности течения хронической гастродуоденальной патологии у подростков с пищевой гиперчувствительностью.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 50 детей в возрасте от 12 до 17 лет с хронической гастродуоденальной патологией на фоне пищевой гиперчувствительности. В зависимости от уровня IgE дети были разделены на две группы наблюдения — IgE(+) и IgE(-). Изучались анамнестические и клинические данные, результаты ФЭГДС, интрагастральной рН-метрии, диагностики *H.pylori* с помощью уреазного и дыхательного «Хелик-теста».

Результаты. Дети с IgE(+) и IgE(-) имели такие диагнозы: хронический инфекционный Hp-ассоциированный гастродуоденит, хронический гастрит, связанный с дуоденальным рефлюксом, хронический гастродуоденит с эрозивной гастропатией или дуоденопатией и аллергический дуоденит.

Выводы. Клинически у подростков с IgE (+) превалировала интенсивная боль в животе, не связанная с приемом пищи. А у детей с IgE (-) боль в животе была неинтенсивной и связана с приемом пищи. Ведущим признаком диспептического синдрома у подростков с IgE (-) была тошнота.

Ключевые слова: подростки, хроническая гастродуоденальная патология, пищевая гиперчувствительность.

Вступ

Проблема розладів здоров'я, які пов'язані з їжею, механізми виникнення та особливості їх лікування завжди були предметом особливої уваги лікарів. Харчову непереносимість молока описав ще Гіппократ 2000 років тому. Національний інститут алергії та інфекційних хвороб Американської академії алергії, астми та імунології розробив у 2010 р. загальноприйнятту термінологію для позначення небажаних реакцій на їжу: гіперчутливість до їжі та харчова непереносимість [1].

За даними Американського Центру контролю та профілактики хвороб (2013), з 1997 р. по 2011 р. харчова алергія серед дітей зросла приблизно на 50%. Реакція дітей на алергію варіює від оральних проявів до анафілактичного шоку. Європейська академія алергії та клінічної імунології (ЕААСІ) повідомляє, що понад 17 млн європейців мають харчову алергію, а за останні 10 років діти госпіталізуються з анафілактичною реакцією до лікарень у сім разів частіше. Харчова алергія у 2–4 рази частіше може призводити до розвитку atopічного

дерматиту, астми та інших проявів алергії і є тригером у розвитку еозинофільної гастроінтестинальної хвороби [3]. Яйця, молоко, арахіс, соя, пшениця, лісові горіхи, риба і молюски спричиняють близько 90% випадків гіперчутливості до їжі у дітей США [1].

Харчова алергія може проявлятися через IgE-залежні, IgE-незалежні та змішані механізми. Шкіра, травний тракт і органи дихання є основними органами, у яких проявляються IgE-залежні реакції. Після споживання їжі, яка спричиняє гіперчутливість, можуть виникати негайні оральні симптоми, зокрема набряк губ, піднебіння, язика або горла. З боку травного тракту можуть виникати нудота, спазми, здуття і біль у животі, блювання та діарея. Після потрапляння антигена у кровоносне русло відбувається дегрануляція тучних клітин у шкірі, що призводить до появи кропив'янки, ангіоневротичного набряку, свербіжжю та еритематозної плямистої висипки. Проявами з боку системи дихання є кашель, важке дихання, профузний нежить, чхання і набряк гортані.

Змішаний механізм алергії включає IgE-залежний та клітинний механізм і проявляється з боку травного тракту алергічним еозинофільним езофагітом, алергічним еозинофільним гастроентеритом з нудотою після їжі, блюванням та втратою ваги. На шкірі — прояви атопічного дерматиту у вигляді сверблячої дрібної висипки, яка прогресує в екзематозні ураження. Хворі зі змішаним видом харчової гіперчутливості страждають на астму.

IgE-незалежний механізм викликає індукований харчовими білками ентероколіт, ентеропатію, алергічний проктоколіт і целіакію (індуковану глютенном ентеропатію). Це імунологічно медіювані розлади, у яких IgE не беруть участі [1–2].

Захворювання верхніх відділів травного тракту займають значне місце у патології дитячого віку, поширеність яких за останні 20 років зросла з 95,5 до 159,5 на 1000 дитячого населення [9]. За даними «Центру медичної статистики МОЗ України», захворювання органів травлення за поширеністю займають друге місце після респіраторної патології. А середній річний темп приросту алергічних захворювань у популяції в Україні становить 0,3%. Середня частота алергічних захворювань в Україні становить 12,28% — це близько 6 млн мешканців України та приблизно 1 млн українських дітей.

За даними епідеміологічних досліджень, 40% дітей в Україні хворіють на АЗ [2,8].

Дослідження М.В. Калічевської (2015) показало, що у дітей із супутньою патологією верхніх відділів травного тракту бронхіальна астма має важчий перебіг і супроводжується низьким рівнем контролю симптомів [6].

Відомо, що у патогенезі харчової гіперчутливості травний тракт має велике значення [7,10]. Особливості перебігу хронічної гастродуоденальної патології, асоційованих або пов'язаних з алергічними захворюваннями та харчовою гіперчутливістю, сьогодні в Україні недостатньо вивчені.

Метою дослідження було встановити особливості перебігу хронічної гастродуоденальної патології у підлітків з харчовою гіперчутливістю.

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням було 50 підлітків (віком від 12 до 17 років) з хронічною гастродуоденальною патологією на тлі харчової гіперчутливості. Середній вік дітей становив 14,3 року (12–17 років). Серед обстежених було 22% (n=11) дівчат та 78% (n=39) хлопців. Обстеження проводилося під час стаціонарного лікування хворих у гастроентерологічному відділенні ДКЛ №9 м. Києва, куди вони були госпіталізовані у зв'язку із загостренням хронічної гастродуоденальної патології.

Для верифікації діагнозу усім дітям проводили фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) верхніх відділів травного каналу фіброскопом Gif-P3 фірми OLYMPUS та морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки антрального відділу шлунка та дванадцятипалої кишки. Для визначення кислотності шлунка виконували інтрагастральну рН-метрію. Базальну секрецію оцінювали в тілі та антральному відділах шлунка за методичними рекомендаціями В.Н. Чорнобрового: виразна гіпоацидність при рН 3,6–6,9; помірна гіпоацидність — рН 2,3–3,5; нормаацидність — рН 1,6–2,2; помірна гіперацидність — рН 1,3–1,5; гіперацидність — рН 0,9–1,2. Діагностика Н. рупогі проводилась уреазним та дихальним тестами «Хелік-тест» (ТОВ «АМА», Санкт-Петербург, Росія).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Відповідно до рекомендацій Кіотського консенсусу (2015 р.) [11], хронічний інфекційний

Характер патології гастродуоденальної зони у дітей залежно від IgE-статусу

Патологія	Показник	Ig E(-) (n=16)		Ig E(+) (n=34)	
		абс.	%	абс.	%
Хронічний інфекційний Нр-асоційований гастродуоденіт		3	18,75	10	29,4
Хронічний гастрит, пов'язаний з дуоденальним рефлюксом		3	18,75	13	38,2
Хронічний гастродуоденіт з ерозивною гастропатією або дуоденопатією		7	43,75*	3	8,8
Алергічний дуоденіт		3	18,75	8	23,5

Примітка: * – $p < 0,05$.

Нр.-асоційований гастродуоденіт у стадії загострення був діагностований у 13 (26%) дітей, з них виразкову хворобу дванадцятипалої кишки мали 3 (6%) дітей. Хронічний гастрит, пов'язаний з дуоденальним рефлюксом, був у 16 (32%) дітей. Хронічний гастродуоденіт з ерозивною гастропатією або дуоденопатією – у 10 (20%) обстежених, хронічний алергічний дуоденіт – у 11 (22%) дітей.

Для підтвердження атопічного генезу захворювання у всіх пацієнтів визначали рівень загального IgE. Дослідження проводились у клініко-діагностичній лабораторії «МедіАн» методом твердофазного хемолюмінісцентного імуноферментного аналізу на апараті «Імунохем» 2600.

Залежно від рівня IgE хворі були розподілені на дві групи спостереження: з IgE(+) – 68% (n=34) дітей та IgE(-) – 32% (n=16). Усього із загостреннями шкірних проявів на момент госпіталізації було 38% (n=19) підлітків. Прояви атопічного дерматиту мали 28% (n=14) хлопців і 10% (n=5) дівчат. Серед пацієнтів з IgE(+) прояви атопічного дерматиту мали 38,2% (n=13) підлітків, а серед IgE(-) – 37,5% (n=6). Важкість харчової алергії оцінювали за проявами атопічного дерматиту. Бальну оцінку ступеня важкості атопічного дерматиту проводили за індексом SCORAD (scoring of atopic dermatitis) відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної медичної допомоги дітям з атопічним дерматитом (наказ МОЗ України № 670 від 04.07.2016): легкий ступінь встановлювали дітям з індексом SCORAD <20 балів, середній – 20–40 балів, важкий >40 балів [4,5]. Легкий ступінь атопічного дерматиту спостерігався у 1 (2%) дитини, середній – у 6 (12%), а важкий – у 12 (24%). Клінічна симптоматика оцінювалася за проявами больового, диспептичного синдромів та синдрому хронічної неспецифічної інтоксикації.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з використанням пакету програм Statistica 6.1 та SPSS 13,0. Різниця показників була розрахована за оцінкою критерію χ^2 Пірсона і вважалася достовірною при значенні $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних анамнезу показав, що спадковість щодо хронічних захворювань гастродуоденальної зони та алергічних хвороб була обтяженою у половини обстежених. Наявність хронічної патології верхніх відділів травного каналу у одного з батьків спостерігалася у 42% (n=21), в обох батьків – у 56% (n=28) випадків. Деструктивні зміни слизової (виразкова хвороба) шлунка та дванадцятипалої кишки були у 46% (n=23) батьків обстежених дітей: виразка шлунка мала місце у 12% (n=6), а виразка дванадцятипалої кишки – у 34% (n=17). Алергічні захворювання, які проявлялись атопічним дерматитом та бронхіальною астмою, хоча б у одного з батьків виявлені у 48% (n=24) обстежених, в обох – у 12% (n=6) дітей.

Як видно з табл. 1, деструктивні зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки достовірно частіше зустрічалися у підлітків з IgE(-) ($\chi^2=5,09$; $p=0,03$).

Не виявлено відмінностей ендоскопічної картини захворювання залежно від наявності чи відсутності загострення атопічного дерматиту.

Особливості клінічних проявів хронічного гастродуоденіту у досліджуваних групах дітей наведені у таблиці 2. Отримані дані свідчать, що у підлітків з IgE(+)-статусом біль частіше визначався в епігастральній, пілородуоденальній зонах та правому підребер'ї. У дітей з IgE(-) зазвичай біль відмічався в епігастральній та пілородуоденальній ділянках, а інколи був зовсім відсутній при пальпації. У хворих з IgE(+)-статусом біль переважно не пов'язаний з прийомом їжі ($\chi^2=6,5$; $p=0,01$), в той час

Таблиця 2

Клінічні прояви хронічного гастродуоденіту у дітей залежно від IgE-статусу

Симптом	Ig E(+) (n=34)		Ig E(-) (n=16)	
	абс.	%	абс.	%
Шкірні прояви (n=19)	13	38,20	6	37,50
Біль у животі				
<i>За локалізацією:</i>				
— епігастрій	28	82,40	7	43,80
— пілородуоденальна зона	20	58,80	4	25,00
— навколо пупка	8	23,50		
— праве підребер'я	16	47,10		
— відсутній	0	0	3	18,75
<i>За інтенсивністю</i>				
— інтенсивний	13	38,2*	0	0
— неінтенсивний	21	61,80	13	81,30
<i>За характером</i>				
— нападоподібний	13	38,20		
— ниючий	20	58,80	10	62,50
— давлячий	6	17,60		
<i>Зв'язок з прийомом їжі</i>				
— не пов'язаний	32	94,1*	3	18,75
— пов'язаний	2	5,90	13	81,3*
Диспептичні прояви				
— відрижка повітрям	19	55,90	1	6,25
— неприємний присмак у роті	19	55,90	3	18,75
— метеоризм	15	44,10	2	12,50
— нудота	8	23,50	14	87,5*
<i>Схильність до запорів</i>	11	32,40	8	50,00

Примітка: * — відмінність достовірна між групами дітей з IgE (+) та IgE (-) статусом, p<0,05.

як у підлітків з IgE (-)-статусом, навпаки, біль був пов'язаний з прийомом їжі ($\chi^2=13,9$; p<0,001). Інтенсивний біль у животі достовірно частіше зустрічався у дітей з IgE (+) ($\chi^2=5,57$; p=0,01).

Провідними ознаками диспептичного синдрому у підлітків з IgE(+) були метеоризм, відрижка повітрям, неприємний присмак

ЛІТЕРАТУРА

- Боброва ВІ, Богданова ТА. (2016). Гастроінтестинальна гіперреактивність та її значення у формуванні хронічного алергічного гастриту у дітей. Современная педиатрия.1:127—129.
- Большот ЮК, Калічевська МВ. (2015). Фактори ризику розвитку патології верхнього відділу травного тракту у дітей з бронхіальною астмою. Здоровье ребенка. Тематический выпуск Детская гастроэнтерология.62:62—65.
- Починок ТВ, Барзилович ВД, Барзилович АД. (2016). Фактори ризику формування atopії в дітей раннього віку з проявами харчової алергії. Перинатология и педиатрия.4:94—97.
- Самур ПК, Кінг К. (2012). Харчування у педіарії. 4-те видання. Львів: Медицина Світу.
- Тяжка ОВ. (2016). Педіатрія. Підручник. Вінниця: Нова Книга.
- Шадрін ОГ, Марушко ТЛ, Радущинська ТЮ, Марушко РВ. (2016). Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань

Таблиця 3

Особливості кислототвірної функції шлунка у дітей залежно від IgE-статусу

Показник	IgE(-)(n=16)		Ig E(+) (n=34)	
	абс.	%	абс.	%
Гіпоацидність	2	12,5	10	29,4
Нормоацидність	12	75,0	16	47,1
Гіперацидність	2	12,5	8	23,5

Примітка: * — p<0,05.

у роті. У підлітків з IgE(-) достовірно частіше зустрічалась нудота ($\chi^2=6,2$; p=0,01).

Аналіз особливостей кислототвірної функції шлунка залежно від IgE-статусу наведено в таблиці 3. Встановлено відсутність взаємозв'язку між IgE-статусом обстежених хворих та кислототвірною функцією шлунка ($\chi^2=3,48$; p=0,17).

Висновки

Таким чином, у дітей з харчовою гіперчутливістю та IgE(-)-статусом достовірно частіше діагностовано ерозивні ураження шлунка та дванадцятипалої кишки. Частота алергічного дуоденіту не залежала від IgE-статусу. Встановлено, що у дітей з IgE(+) превалювали прояви больового синдрому за рахунок інтенсивного болю не пов'язаного з прийомом їжі. Водночас у п'ятої частини дітей з IgE(-) захворювання перебігало без больового синдрому, а у більшості дітей біль був неінтенсивним та пов'язаним з прийомом їжі. На відміну від пацієнтів з IgE(+)-статусом, серед проявів диспептичного синдрому у підлітків з IgE(-) превалювала нудота.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

- шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: підходи до діагностики та лікування. Перинатология и педиатрия. 1:104—111.
- Kentaro Sugano, Jan Tack, Ernst J Kuipers, David Y Graham, Emad M El-Omar, Soichiro Miura, Ken Haruma. (2015). Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori Gastritis. Gut Online First, published on July 23, as 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Langan SM, Stuart B, Bradshaw L, Schmitt J, Williams HC, Thomas KS. (2017). Measuring long-term disease control in patients with atopic dermatitis: A validation study of well-controlled weeks. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 140.6:1580—1586. doi 10.1016/j.jaci.2017.02.043.
- Liacouras CA, Furtura GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA et al. (2011). Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol. 128(1):3—20. doi 10.1016/j.jaci.2011.02.040

10. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. (2007). Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *British Journal of Dermatology*. 157.4:645–648.
11. Ventura MT, Polimeno L, Amoroso AC, Gatti F, Annoscia E, Marinaro M et. al. (2007). Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Digestive and Liver Disease*. 38.10:732–736.

Сведения об авторах:

Березенко Валентина Сергеевна — д.мед.н., зав. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца, руководитель научной группы исследования фиброгенеза печени и методов его коррекции. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-36.

Богданова Татьяна Анатольевна — аспирант каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-а; тел. (044) 465-17-88.

Пьянкова Александра Васильевна — к.мед.н., гл. врач Детской клинической больницы №9 г. Киева. Адрес: г. Киев, ул. Копыловская, 1/7; тел. (044) 468-50-70.

Гурьева Оксана Васильевна — врач гастроэнтерологического отделения №4 Детской клинической больницы №9 г. Киева.

Адрес: г. Киев, ул. Копыловская 1/7; тел. (044) 468-33-06.

Голованенко Галина Николаевна — врач гастроэнтерологического отделения №4 Детской клинической больницы №9 г. Киева.

Адрес: г. Киев, ул. Копыловская 1/7; тел. (044) 468-33-06.

Статья поступила в редакцию 17.11.2017 г.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою. Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою..

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

УДК 616.127-053.2/.5:616.12-008.318

**Л.Ф. Богмат^{1,2}, Т.О. Головка², В.В. Ніконова¹,
О.Я. Михальчук³, Т.В. Євдокимова²**

Особенности формирования вторичной аритмогенной кардиомиопатии у подростков с нарушениями ритма

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

³Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):59-64; doi 10.15574/SP.2018.91.59

Мета: встановити особливості морфофункціональних характеристик серцево-судинної системи у дітей і підлітків з порушеннями ритму, а також основні нейрогуморальні фактори, що супроводжують формування вторичної аритмогенної кардиомиопатії (ВАКМП) у цієї категорії пацієнтів.

Матеріали і методи. Обстежено 134 підлітки віком 13–18 років із порушеннями ритму і провідності, без органічної патології серця, з них 55 (41,05) дівчат і 79 (59,0%) юнаків. Функціональний стан серцево-судинної системи вивчався за допомогою електрокардіографії, ультразвукового дослідження. Оцінку показників САС проводили за вмістом у добовій сечі катехоламінів (норадреналін, адреналін). Дослідження системи РААС включало визначення активності реніну плазми, вмісту ангіотензину-II й альдостерону в периферичній венозній крові.

Результати. Встановлено, що тривале існування порушень ритму у дитини будь-якого віку сприяє розвитку ВАКМП, проявом якої є ремоделювання міокарда з розширенням порожнин і порушеннями передусім діастолічної, а потім — і систолічної його функції. Наявність ознак ВАКМП є прогностично несприятливим фактором перебігу аритмій у підлітків щодо формування клінічних варіантів серцевої недостатності, а також ризику раптової серцевої смерті. Діти з ознаками ВАКМП потребують більш активного супроводу і призначення засобів, що попереджають прогресування дисфункції міокарда, а також засобів метаболічної його підтримки.

Ключові слова: аритмії, кардиомиопатії, дисфункція міокарда, підлітки.

Features of the formation of secondary arrhythmogenic cardiomyopathy in adolescents with rhythm disturbances

L.F. Bohmat^{1,2}, T.A. Holovko², V.V. Nikonova¹, O.Ya. Mychalchuk³, T.V. Ievdokymova²

¹SI «Institute of Children's and Adolescents' Health Care, NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²Karazin Kharkiv National University, Ukraine

³Kharkiv National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Objective: to establish the features of the morphofunctional characteristics of the cardiovascular system in children and adolescents with rhythm disturbances as well as the basic neurohumoral factors accompanying the formation of the secondary arrhythmogenic cardiomyopathies (sACMP) in this category of patients.

Material and methods. In total 134 adolescents aged 13–18 with rhythm and conduction abnormalities, without organic pathology of the heart were examined, including 55 (41.05) girls and 79 (59.0%) young men. The functional state of the cardiovascular system was studied by using electrocardiography and ultrasound. To evaluate the activity of SAS, the detection of catecholamines (norepinephrine, adrenaline) in daily urine was carried out. The RAAS system investigation included the determination of plasma renin activity, angiotensin II and aldosterone in peripheral venous blood.

Results. It has been established that rhythm disturbances that persist in a child of any age for a long time contribute to the development of sACMP, manifestation of which is myocardial remodeling with cavity expansion and disturbances, primarily diastolic and then systolic function. The presence of sACMP signs is a prognostically unfavourable factor in the course of arrhythmias in adolescents with the formation of clinical variants of heart failure, as well as the occurrence of sudden cardiac death. Children with signs of sACMP require more active monitoring and administration of agents that prevent the progression of myocardial dysfunction as well as metabolic support.

Key words: arrhythmias, cardiomyopathies, myocardial dysfunction, adolescents.

Особенности формирования вторичной аритмогенной кардиомиопатии у подростков с нарушениями ритма

Л.Ф. Богмат^{1,2}, Т.А. Головка², В.В. Ніконова¹, О.Я. Михальчук³, Т.В. Євдокимова²

¹ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України», г. Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

³Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Цель: установить особенности морфофункциональных характеристик сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с нарушениями ритма, а также основные нейрогуморальные факторы, сопровождающие формирование вторичной аритмогенной кардиомиопатии (ВАКМП) у этой категории пациентов.

Материалы и методы. Обследовано 134 подростка в возрасте 13–18 лет с нарушениями ритма и проводимости, без органической патологии сердца, из них 55 (41,05) девушек и 79 (59,0%) юношей. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы исследовалось с помощью электрокардиографии, ультразвукового исследования. Для оценки активности САС проводили исследования катехоламинов (норадреналин, адреналин) в суточной моче. Исследование системы РААС включало определение активности ренина плазмы, содержания ангиотензина II и альдостерона в периферической венозной крови.

Результаты. Установлено, что длительно существующие у ребенка любого возраста нарушения ритма способствуют развитию ВАКМП, проявлением которой является ремоделирование миокарда с расширением полостей и нарушениями в первую очередь диастолической, а затем — и систолической его функции. Наличие признаков ВАКМП является прогностически неблагоприятным фактором течения аритмий у подростков относительно формирования клинических вариантов сердечной недостаточности, а также риска внезапной сердечной смерти. Дети с признаками ВАКМП требуют более активного наблюдения и назначения средств, предупреждающих прогрессирование дисфункции миокарда, а также средств метаболитической его поддержки.

Ключевые слова: аритмии, кардиомиопатии, дисфункция миокарда, подростки.

Вступ

Клінічне та прогностичне значення аритмій у дітей визначається гемодинамічними їх порушеннями та розвитком вторинної аритмогенної кардіоміопатії (ВАКМП). Вторинна АКМП характеризується розширенням порожнин серця та дисфункцією міокарда з подальшим поступовим зниженням скорочувальної здатності серця, виникненням відносної мітральної регургітації та розвитком серцевої недостатності [1,10].

Вторинна АКМП практично не супроводжується розвитком гіпертрофії стінок шлуночків. Це підтверджено експериментальними дослідженнями при моделюванні АКМП шляхом тривалої з великою частотою електрокардіостимуляції [8,10]. В експерименті на собаках J. Kajstura та співавт. встановили збільшення маси міокарда, але за рахунок заміщення кардіоміоцитів фіброзом [8].

Гістологічні дослідження сердець тварин-моделей показали подовження міоцитів з порушенням співвідношень цитолемі та саркоплазматичного ретикулума, зміну міжклітинних контактів цитоскелету, порушення енергопродукції та енергообміну в клітинах міокарда [8,10]. Гістохімічні зміни характеризувались збільшенням β -актину, γ -актину та α -тубуліну, порушенням співвідношень металопротеїназ і стромелізину, а також підтвердили порушення цитоскелету та виснаження енергетичних субстратів [8].

Експериментальні дослідження показали також, що в основі розвитку ВАКМП лежать енергодефіцитні зворотні процеси. Серед них виділяють: виснаження енергетичних субстратів кардіоміоцита, ішемію міокарда, порушення внутрішньоклітинного кальцієвого обміну, ремоделювання кардіоміоцитів і позаклітинного матриксу [1,14].

При цьому S.A. Burchell та співавт. [1,12] виявили активацію натрій-уретичного пептиду, ренін-ангіотензин-альдостеронової та ендотеліальної систем, що вторинно призводить до збільшення представництва бета-адренорецепторів у міокарді та запуску універсальних механізмів розвитку і прогресування систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка (ЛШ) серця.

У дослідженні Е.Г. Верченко [8] продемонстровано стадійність гемодинамічних порушень при формуванні ВАКМП — від повної клініко-гемодинамічної компенсації без ремоделювання серця до розвитку декомпенсації за типом діастолічної, а в подальшому — комбіно-

ваної систоло-діастолічної дисфункції з характерною для кожного типу картиною ремоделювання порожнин серця. При цьому діастолічні порушення можуть бути одними з перших ланцюгів патофізіологічних змін, що призводять до ремоделювання міокарда при порушеннях ритму, у тому числі при різних варіантах тахікардій [8,9].

Ремоделювання структур міокарда і камер серця Ф.Т. Агеев та співавт. [1,7] розглядають як необхідний фундаментальний компонент розвитку серцевої недостатності, що обумовлює неухильний характер її прогресування. Ремоделювання являє собою надзвичайно багатогранний комплекс генетичних, молекулярних, клітинних, гуморальних (нейрогормональних, цитокінових, аутокринних і паракринних) і геометричних змін. Процес ремоделювання може відбуватися досить повільно і прогресувати протягом тривалого часу. До провідних патофізіологічних компонентів ремоделювання міокарда відносять: знищення частини кардіоміоцитів, що реалізується через некроз або апоптоз, ремоделювання окремих кардіоміоцитів, їх зміщення відносно один одного, фіброз міокарда [1,11].

Несинхронізоване скорочення ЛШ, що виникає у процесі аритмії, порушує міжсегментарний розподіл робочого навантаження і напруження стінки [13]. Диспропорційний розподіл навантаження між сегментами ЛШ призводить до того, що більшість механічної роботи, яка виконується ЛШ, використовується не на вигнання крові, а на її неефективне перекачування з одного відділу камери в інший.

По мірі зростання та прогресування процесів ремоделювання міокарда та молекулярних порушень скорочувального апарату кардіоміоцитів розвиваються порушення глобальної систолічної функції ЛШ. На початкових етапах ці порушення виявляються лише при фізичному навантаженні, а в подальшому — і в стані спокою. Вони характеризуються прогресуючим зниженням фракції викиду ЛШ та швидкості циркулярного скорочення його волокон, зменшенням відношення пікового систолічного тиску ЛШ до його кінцевого систолічного об'єму [1,9].

Ізольоване розширення порожнини ЛШ при хронічних непароксизмальних тахікардіях у періоди синусового ритму та ознаки гемодинамічно значущої діастолічної дисфункції міокарда при тахікардії є ранніми ознаками формування ВАКМП [9,14].

Дисфункцію ЛШ і пошкодження кардіоміоцитів при тахііндукованій кардіоміопатії пов'язують зі зниженням міокардіального кровотоку. Підтверджується це формуванням гіпертрофії міокарда та значним зниженням коронарного резерву в процесі зворотного розвитку тахііндукованої кардіоміопатії після відновлення нормального ритму [10,14]. Крім того, встановлено наявність нейрогуморальних порушень, аналогічних порушенням при дилатаційній кардіоміопатії, а при моделюванні тахііндукованої кардіоміопатії у тварин одержано згладжені реакції на β -адренергічну стимуляцію, що пов'язують зі зменшенням щільності β -адренергічних рецепторів [8,9].

На формування синдрому ВАКМП впливають такі фактори, як тривалість існування порушень ритму, клінічна форма аритмії та її електрофізіологічні механізми. Передсердні тахікардії — найчастіша причина ВАКМП у дітей, вони мають хронічний характер перебігу та часто резистентні до антиаритмічної терапії [13,14].

Мета: виявити особливості морфофункціональних характеристик серцево-судинної системи у дітей та підлітків із порушеннями ритму, а також основні нейрогуморальні фактори, що супроводжують формування ВАКМП у цієї категорії пацієнтів.

Матеріал і методи дослідження

Проведено обстеження 134 підлітків віком 13–18 років із порушеннями ритму та провідності, без органічної патології серця. Дівчат було 55 (41,05%), юнаків — 79 (59,0%). У цих підлітків вивчалися морфофункціональні показники систолічної функції лівих та правих відділів серця за допомогою ехокардіографічного дослідження (ЕхоКГ). У 104 підлітків з основної групи також вивчалися показники діастолічної функції міокарда на тлі обстеження стану нейрогуморальних систем — симпатoadреналової (САС) та ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС). Контрольну групу склали 34 практично здорові їхні однолітки, у яких досліджували морфофункціональні показники міокарда та стан нейрогуморальних систем.

У дослідження не включалися підлітки з будь-якими запальними процесами, органічною патологією серця, порушеннями функції щитоподібної залози.

Функціональний стан серцево-судинної системи вивчався за допомогою електрокардіографії на багатоканальному електрокардіогра-

фі ЕК 34–01 у стані спокою в 12 стандартних відведеннях та при ортостатичній пробі.

Ультразвукове (ЕхоКГ) та доплерівське (ДЕхоКГ) дослідження серця проводилося в «М»- та «В»-режимах, а також у режимі постійно-хвильового та кольорового сканування конвексним датчиком частотою 5 МГц на апараті цифрової системи ультразвукової діагностики SA-8000 Live (Medison, Корея) за стандартною методикою, що рекомендована Асоціацією ультразвукової діагностики (США). Структури серця реєстрували в п'яти стандартних відведеннях.

Морфофункціональні параметри ЛШ оцінювали за такими даними: кінцевий діастолічний і кінцевий систолічний розміри ЛШ (КДРлш, КСРлш), кінцевий діастолічний і кінцевий систолічний об'єми ЛШ (КДОлш, КСОлш), фракція викиду ЛШ (ФВлш). Розраховувалися також маса міокарда ЛШ (ММЛШ) за формулою Трой (1977) та індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), а також відносна товщина стінки лівого шлуночка (ВТзсЛШ). Площу поверхні тіла визначали за номограмами з урахуванням зросту й маси тіла.

Аналізувалися також наступні лінійні та об'ємні параметри правого шлуночка серця (ПШ): кінцевий діастолічний і кінцевий систолічний розміри ПШ (КДРпш, КСРпш), для нівелювання вікових коливань розраховувалися їх індекси (ІКДРпш, ІКСРпш, ІКДОпш, ІКСОпш). Для характеристики функціонального стану ПШ розраховувалися: фракція викиду ПШ (ФВпш), ударний об'єм (УОпш) та хвилиний об'єм крові (ХОКпш).

Для визначення типу загальної гемодинаміки вивчалися показники: ударний об'єм ЛШ (УОлш), хвилиний об'єм ЛШ (ХОКлш) та загальний периферичний судинний опір (ЗПСО).

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за наступними часовими й швидкісними показниками: максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (Е) та передсердної систоли (А); час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT); час ізоволюметричного розслаблення (IVRT).

Діастолічну функцію ПШ оцінювали за показниками швидкості транстрикуспідального та транслегеневого кровотоку: максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ПШ (Е); швидкість діастолічного наповнення в період систоли правого передсердя (А); швидкість кровотоку через легене-

вий клапан у систолу ПШ (V); градієнт тиску в легеневій артерії (G).

Оцінювали швидкість кровотоку через трикуспідальний, аортальний і легеневий клапани, а також градієнт тиску в магістральних судинах за рівнянням Бернуллі. Регургітацію оцінювали якісно та кількісно.

Оцінку показників симпато-адреналової системи (САС) проводили за вмістом у добовій сечі катехоламінів (норадреналін, адреналін) за методом Е.Ш. Матліної та співавт. (1976). Дослідження системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС) включало визначення активності реніну плазми (АРП), вмісту ангіотензину-II (А-II) й альдостерону (Альд) у периферичній венозній крові за допомогою радіоімунологічного аналізу, який проводили на гамма-лічильнику «Наркотест». Використовували набори «Ангіотензин-1-ренін», «Ангіотензин II», «Альдостерон» фірми IMMUNOTECH (Чехія).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів). Отримані дані були піддані статистичній обробці за допомогою пакетів програм Microsoft Office, SPSS Statistics 17.0. Для встановлення значень розбіжностей між

порівнюваними ознаками використовувались критерії t Стьюдента, u Вілкоксона–Манна–Вітні та F Фішера, χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз основних морфофункціональних характеристик серця у підлітків із різними варіантами аритмій показав, що незалежно від характеру порушень ритму і провідності відбувається зміна лінійних та об'ємних показників серця, які характеризують процеси ремоделювання міокарда з розширенням розмірів порожнини ЛШ та формуванням порушень насосної і скорочувальної його здатності, що підтверджує розвиток у них ВАКМП (табл.1) [5].

Серед підлітків з аритміями у 31,0% випадків фракція викиду (ФВ) знаходилась нижче 55,0%, але в кожній з підгруп, залежно від характеру порушень ритму, зниження ФВ відбувалося з різною частотою (від 12,5% до 50,0%).

Для нас стало неочікуваним, що найчастіше ознаки ВАКМП виявлялися у підлітків в групі з феноменом WPW (50%). Не виключено, що напади пароксизмальної тахікардії у них виникають значно частіше, але не завжди відчуваються і реєструються. Крім того, проведені дослідження показали, що реєстрація ЕКГ у стані спокою дозволяє діагностувати у дітей лише від 18,7% до 60,8% окремих варіантів

Таблиця 1

Показники ЕхоКГ у підлітків із порушенням ритму та провідності (M±m)

Показник	Контрольна група (n=34)	Основна група (n=134)
ВТПШ, см	2,41±0,03	2,50±0,03
ДПШ, см	1,91±0,03	1,92±0,04
КА, см	2,46±0,02	2,63±0,04**
ДЛП, см	2,39±0,03	2,45±0,03
КСР, см	2,77±0,04	2,94±0,06*
КДР, см	4,48±0,06	4,47±0,07
КСО, мл	29,44±1,07	34,39±1,72*
КДО, мл	92,61±2,82	90,80±2,77
ТМЛШ, см	0,59±0,01	0,60±0,01
ТМШП, см	0,62±0,01	0,63±0,01
ІММЛШ	50,5±1,23	47,54±3,33
ФВ, %	68,22±0,53	61,85±1,05**
%ΔS, %	38,03±0,45	33,03±0,88**
УО, мл	64,91±1,96	55,48±1,88*
ХОК, л/хв	4,67±0,16	4,17±0,17*
ЧСС, уд/хв	70,35±1,29	75,72±2,33*
ЗПСО, дин. с. см ⁵	1451,50±62,06	1657,26±75,95*

Примітка: * – p<0,05 порівняно з контрольною групою;
** – p<0,001 порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2

Морфофункціональні показники міокарда правого шлуночка серця у підлітків із порушеннями ритму та провідності (M±m)

Показник	Контрольна група (n=34)	Основна група (n=134)
ВТпш, см	2,45±0,03	2,49±0,02
ТМпш, см	0,39±0,01	0,39±0,02
КДРпш, см	1,95±0,04	1,97±0,03
ІКДРпш, см/м ²	1,24±0,04	1,21±0,02
КСРпш, см	1,35±0,03	1,40±0,04
ІКСРпш, см/м ²	0,87±0,03	0,88±0,02
КДОпш, см	12,32±0,67	12,72±0,61
ІКДОпш, мл/м ²	7,77±0,38	7,87±0,32
КСОпш, см	4,84±0,32	5,04±0,26
ІКСОпш, мл/м ²	3,08±0,20	3,12±0,14
ФВпш, %	60,46±1,63	59,54±1,04
ΔSpш, %	27,38±1,78	29,59±1,94
УОпш, мл	7,43±0,40	7,49±0,39
ІУОпш, мл/м ²	4,65±0,22	4,66±0,22
ХОКпш, л/хв	0,48±0,03	0,64±0,08
ЧСС, уд/хв	66,1±1,69	70,27±1,51

Таблиця 3

Показники діастолічної функції лівого шлуночка серця у підлітків із порушеннями ритму та провідності залежно від типу її порушень (M±m)

Показник	Контрольна група (n=34)	Основна група (n=104)		
		1 тип ДД (n=37)	2 тип ДД (n=35)	3 тип ДД (n=32)
DT, с	0,128±0,001	0,127±0,001	0,124±0,002*	0,123±0,001*
IVRT, с	0,068±0,001	0,067±0,001	0,061±0,001*	0,067±0,001
E, м/с	103,90±9,56	79,14±5,79*	93,88±5,85	82,89±5,93
A, м/с	51,37±5,22	65,27±4,56*	54,52±3,72	37,81±2,83**
E/A, у.о.	1,88±0,05	1,18±0,05**	1,73±0,04	2,18±0,05*

Примітка: * – p<0,05 порівняно з групою контролю;
** – p<0,001 порівняно з групою контролю.

Таблиця 4

Морфофункціональні характеристики лівого шлуночка у підлітків із порушеннями ритму та провідності залежно від характеру порушень діастолічної функції серця (M±m)

Показник	Контрольна група (n=34)	Основна група (n=104)		
		1 тип ДД (n=37)	2 тип ДД (n=35)	3 тип ДД (n=32)
ДЛП, см	2,47±0,03	2,67±0,03*	2,74±0,03*	2,75±0,01*
КДР, см	4,50±0,07	4,73±0,21	4,28±0,15	4,82±0,19
КДО, мл	99,53±4,34	109,32±11,96	81,66±8,35	108,40±10,34
ММЛШ, г	90,86±3,85	102,27±9,86	94,70±6,53	100,42±9,49
ІММЛШ, г/м ²	53,54±1,60	61,91±4,10	56,03±3,38	57,42±4,40
ЗПСО, дин. с. см ⁵	1455,86±63,34	1249,64±95,18	1507,89±157,73	1264,98±83,78
ХО, л/хв	4,74±0,23	7,32±0,86*	5,80±0,81	6,91±0,77
УО, мл	68,04±3,16	71,60±9,48	64,88±8,02	79,57±8,06
ФВ, %	68,07±0,74	71,91±2,14	69,10±3,21	73,18±2,28

Примітка: * – p<0,05 порівняно з групою контролю.

порушень ритму та провідності. Використання добового холтеровського моніторування дає можливість визначити частоту і характер аритмій майже у 100% випадків (за винятком транзиторних пароксизмів аритмій) [5].

У підлітків із порушеннями ритму відбувається також збільшення індексних показників розмірів і об'ємів порожнин ПШ без зниження функціональної його здатності (табл. 2) [2,5].

Встановлено, що у 41,0% підлітків із аритміями на першому етапі виникають порушення діастолічної функції ЛШ, які характеризуються трьома типами змін її фаз та ознаками ремоделювання міокарда з поступовим накопиченням порушень від 1 до 3 типу (від порушеної релаксації до псевдонормалізації та рестриктивних змін) (табл. 3).

Суттєве збільшення порожнини лівого передсердя, гіпертрофія задньої стінки міокарда ЛШ зі збільшенням ІММЛШ виникає паралельно з перебувальною гемодинамікою та поси-

Таблиця 5

Показники симпато-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем у підлітків із порушеннями ритму та провідності залежно від типу порушень діастолічної функції серця (M±m)

Показник	Контрольна група (n=34)	Основна група (n=104)	Тип діастолічної дисфункції		
			I тип (n=37)	II тип (n=35)	III тип (n=32)
Адреналін, нмоль/доб	21,2±±2,1	31,66±±7,6	41,83±±9,98*	26,08±±7,43	28,70±±5,02
Норадреналін, нмоль/доб	96,1±±4,5	131,0±±23,0	150,0±±26,0**	127,0±±26,0	118,0±±18,0
Ренін, нг/мл/год	0,48±±0,06	0,85±±0,15	0,75±±0,15	0,88±±0,18*	0,94±±0,13*
Ангіотензин-II, пмоль/л	15,1±±2,0	28,6±±3,58*	25,04±±5,71	30,86±±2,62**	29,30±±2,42*
Альдостерон, пг/мл	40,0±±3,2	135,0±±21,0	110,0±±17,0	165,0±±34,0**	132,0±±12,0**

Примітка: * – p<0,05 порівняно з групою контролю,
** – p<0,01 порівняно з групою контролю

ленням систолічної функції, особливо при рестриктивному варіанті ДД (табл. 4).

Розвиток як діастолічної, так і систолічної дисфункції міокарда у підлітків з порушеннями ритму та провідності відбувається на тлі активації нейрогуморальних систем, але активність кожної з них змінюється залежно від характеру змін, передусім діастолічної функції (типу ДД). Так, особам з I типом ДД притаманна значна активація симпато-адреналової системи, а у підлітків з II та III типами відбувається послідовне залучення в процес ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (табл. 5) [3,4].

Встановлено також, що у 38,0% підлітків з порушеннями ритму та провідності в динаміці спостереження (протягом року) відбувається подальше ремоделювання міокарда та зниження ФВЛШ у середньому на 10–15% (від 4,0% до 20,0%). Крім того, дезадаптивне ремоделювання міокарда з погіршенням як систолічної, так і діастолічної функцій серця супроводжується зниженням варіабельності серцевого ритму, підвищенням активності симпато-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем [3,4,6].

У підлітків з аритміями вАКМП самостійної клінічної картини не має. Клінічні прояви залежать від суб'єктивних та об'єктивних характеристик хворих, тому вАКМП діагностується лише за появи симптомів систолічної чи діастолічної дисфункції, що проявляється зниженням толерантності до навіть незначних фізичних навантажень.

Критеріями діагностики ВАКМП є: наявність стійких порушень ритму серця, ехокардіографічні ознаки збільшення розмірів порожнин серця, наявність систолічної та/або діастолічної дисфункції міокарда.

Встановлення ознак ВАКМП є прогностично несприятливим фактором перебігу аритмій у підлітків щодо формування клінічних варіантів серцевої недостатності, а також виникнення раптової серцевої смерті.

Діти з ознаками ВАКМП потребують більш активного супроводу та призначення не тільки засобів метаболічної підтримки серця, але й засобів, що запобігають прогресуванню дисфункції міокарда.

Висновки

1. У дітей та підлітків з аритміями встановлено порушення діастолічної (41,0%) та систолічної (31,0%) функції ЛШ серця зі збільшенням індексних показників розмірів та об'ємів порожнин лівого та правого шлуночків, тобто розвиток вторинної аритмогенної кардіоміопатії.

2. Розвиток як діастолічної, так і систолічної дисфункції міокарда у підлітків з аритміями відбувається на тлі активації нейрогуморальних систем: на першому етапі симпато-адреналової, а в подальшому — ренін-ангіотензин-альдостеронової.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ. (2006). Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа.
2. Богмат ЛФ, Головка ТА. (2011). Морфофункциональные особенности правого желудочка сердца у детей с патологией миокарда. Здоровье ребенка. 5:30—36.
3. Богмат ЛФ, Головка ТА. (2012). Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей с патологией миокарда с различным уровнем функционирования правого желудочка сердца. Современная педиатрия. 4:74—77.
4. Богмат ЛФ, Головка ТА. (2012). Состояние симпатoadреналовой системы у детей с патологией миокарда с различным уровнем функционирования правого желудочка сердца. Современная педиатрия. 1:81—84.
5. Богмат ЛФ, Михальчук ОЯ. (2008). Особливості морфофункціональних параметрів серця та центральної гемодинаміки у підлітків з аритміями. Современная педиатрия. 4.21:187—189.
6. Богмат ЛФ, Михальчук ОЯ. (2010). Нейрогуморальные факторы в формировании систолической дисфункции миокарда у подростков с различными вариантами аритмий. Запорожский медицинский журнал. 12:9—11.
7. Бокерия ЛА, Ревишвили АШ, Неминущий НМ. (2011). Внезапная сердечная смерть. Москва: Гэотар-Медиа.
8. Верченко ЕГ. (2003). Роль диастолической дисфункции миокарда левого желудочка в развитии сердечной недостаточности и аритмогенной кардиомиопатии при тахикардиях у детей. Вестник аритмологии. 32:61—69.
9. Jayaprasad N. (2016). Heart Failure in Children. Heart Views. 17:92—99.
10. Kalliope P, Gaetano T, Barbara B. et al. (2016). Arrhythmogenic cardiomyopathy. Orphanet Journal of Rare Diseases. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0407-1>.
11. Paul FK, Jane L, Adrian D et al. (2013). Presentation, Diagnosis and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines. Canadian Journal of Cardiology. 29:1535—1552.
12. Saffitz EJ. (2011). Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Circulation. 124:390—392.
13. Salerno JC, Garrison MM, Larison C, Seslar SP. (2011). Case fatality in children with supraventricular tachycardia in the United States. Pacing Clin. Electrophysiol. 34:832—836.
14. Salerno JC, Seslar SP. (2009). Supraventricular Tachycardia. Arch Pediatr Adolesc Med. 163:268—274.

Сведения об авторах:

Богмат Людмила Федосеевна — д.мед.н., проф., проф. каф. педиатрии Харьковского НУ имени В.Н. Каразина; зав. отделом кардиоревматологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Адрес: г. Харьков, просп. Юбилейный, 52-а; тел. (0572) 62-80-03.

Головка Татьяна Алексеевна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Харьковского НУ имени В.Н. Каразина. Адрес: г. Харьков, пл. Свободы, 6. Никонова Виктория Вадимовна — к.мед.н., ст.н.с. ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Адрес: г. Харьков, просп. Юбилейный, 52-а; тел. (0572) 62-80-03.

Михальчук Оксана Ярославовна — к.мед.н., доц. каф. медицины неотложных состояний и медицины катастроф Харьковской медицинской академии последипломного образования. Адрес: г. Харьков, ул. Амосова, 58.

Евдокимова Татьяна Валерьевна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №2 Харьковского НУ имени В.Н. Каразина. Адрес: г. Харьков, пл. Свободы, 6.

Статья поступила в редакцию 02.12.2017 г.

УДК [616.329-002.2-02:616.33-008.17:616.2]-053.2-039.41

Т.В. Починок, О.В. Журавель, С.С. Вороніна, О.В. Гур'єва

Позастравохідні прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей, що часто хворіють

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):65-69; doi 10.15574/SP.2018.91.65

У статті проаналізовані дані літератури щодо клінічних станів, які можуть бути позастравохідними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дітей, що часто хворіють (ДЧХ). Встановлено, що позастравохідні прояви ГЕРХ у ДЧХ потрібно враховувати під час первинної діагностики та впродовж усього періоду диспансерного спостереження. Найчастішими асоціаціями є синдром рефлюкс-залежного кашлю, синдром рефлюкс-ларингіту, синдром рефлюкс-астми та синдром зубних рефлюкс-ерозій.

Серед позастравохідних варіантів ГЕРХ у ДЧХ відзначається особлива форма — оториноларингологічна, якій притаманний розвиток хронічного ларингіту — у 80,0%, хронічного фарингіту — у 60,0% та їх поєднання — у 48,0% випадків. До рефлюкс-індукованих уражень належать зміни з боку порожнини носа та слухової труби у вигляді хронічного риносинуситу, синуситу та рецидивного запалення середнього вуха.

Важкими позастравохідними проявами ГЕРХ у ДЧХ, за даними літератури, є трахеальний стеноз, рефлюкс-індукована бронхіальна астма, а також ідіопатичний легеневи фіброз; у якості додаткового обстеження рекомендовано проводити контрастну рентгеноскопію стравоходу та шлунка, рН-моніторинг, спірометрію з бронхопровокаційними пробами, фіброгастроудоденоскопію з прицільною біопсією.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, позастравохідні прояви, діти, що часто хворіють.

Extra-oesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease in frequently ill children

T.V. Pochinok, O.V. Zhuravel, S.S. Voronina, O.V. Gurieva

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article analyses the literature data on clinical conditions that can be non-oesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD) in frequently ill children (FIC). It was established that extra-oesophageal manifestations of GERD in FIC should be taken into account during primary diagnosis and during the whole follow-up care. The most frequent associations are reflux-induced cough syndrome, reflux-laryngitis syndrome, reflux-asthma syndrome, and dental reflux-erosion syndrome.

Among the non-oesophageal variants of GERD in FIC there is a special otorhinolaryngological form, which is contributed to the development of chronic laryngitis in 80.0% of cases, chronic pharyngitis — in 60.0% and their combination — in 48.0% of cases. Reflux-induced lesions include changes in the nasal cavity and auditory tube in the form of chronic sinusitis, sinusitis and recurrent otitis media.

The severe extra-oesophageal manifestations of GERD in FIC, according to the literature data, is tracheal stenosis, reflux-induced bronchial asthma, and idiopathic pulmonary fibrosis; as an additional examination, it is recommended to perform contrast fluoroscopy of the oesophagus and stomach, pH monitoring, spirometry with bronchial provocation tests, fibrogastroduodenoscopy with targeted biopsy.

Key words: gastroesophageal reflux disease, extra-oesophageal manifestations, frequently ill children.

Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у часто болеющих детей

Т.В. Починок, О.В. Журавель, С.С. Вороніна, О.В. Гур'єва

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

В статье проанализированы данные литературы относительно клинических состояний, которые могут быть внепищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у часто болеющих детей (ЧБД). Установлено, что внепищеводные проявления ГЭРБ у ЧБД нужно учитывать во время первичной диагностики и на протяжении всего периода диспансерного наблюдения. Наиболее частыми ассоциациями являются синдром рефлюкс-зависимого кашля, синдром рефлюкс-ларингита, синдром рефлюкс-астмы и синдром рефлюкс-зубных эрозий.

Среди внепищеводных вариантов ГЭРБ у ЧБД выделяется особая форма — оториноларингологическая, для которой характерно развитие хронического ларингита в 80,0%, хронического фарингита — в 60,0% и их сочетания — в 48,0% случаев. К рефлюкс-индуцированным поражениям относятся также изменения со стороны полости носа и слуховой трубы в виде хронического риносинусита, синусита и рецидивирующего воспаления среднего уха.

Тяжелыми внепищеводными проявлениями ГЭРБ у ЧБД являются трахеальный стеноз, рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма, а также идиопатический легочный фиброз. В качестве дополнительного обследования рекомендовано проводить контрастную рентгеноскопию пищевода и желудка, рН-мониторинг, спирометрию с бронхопровокационными пробами, фиброгастроудоденоскопию с прицельной биопсией.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внепищеводные проявления, часто болеющие дети.

Вступ

Незважаючи на успіхи сучасної медицини, гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) у дітей залишаються однією з найбільш актуальних проблем та займають провідне місце у структурі патології дитячого віку. Щороку в Україні у дітей реєструється до 65–70 тис. випадків ГРЗ на 100 тис. населення, що в 2,7–3,2 рази вище, ніж у дорослих. Проте є група дітей, навіть підліткового віку, які хво-

рюють на ГРЗ до 10 і більше разів на рік, їх виділяють у так звану групу «дітей, що часто хворіють» (ДЧХ). Гострі респіраторні захворювання — це мультифакторна патологія, однією з ланок етіопатогенезу якої у дітей є гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) [25]. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба являє собою хронічне рецидивне захворювання, яке має характерні стравохідні та позастравохідні прояви з різноманітними морфологічними змі-

нами слизової оболонки стравоходу [19]. За результатами епідеміологічних досліджень, проведених у багатьох країнах світу, частота ГЕРХ у загальній популяції становить від 7% до 60%, а у дітей, за даними різних авторів, коливається від 2–4% до 8,7–49% [2,15,17,24], причому показник цей щороку зростає.

Незважаючи на актуальність даної проблеми та часте поєднання ГЕРХ із респіраторною патологією, не виявлено загальних закономірностей виникнення ГРЗ у ДЧХ. Також недостатньо вивчено коморбідний фон для гострих респіраторних інфекцій у ДЧХ.

Метою дослідження було проаналізувати дані літератури та розглянути клінічні стани, які можуть бути позастравохідними проявами ГЕРХ у ДЧХ.

Матеріал і методи дослідження

У процесі дослідження використовували методи семантичного оцінювання наукових документів, порівняння, системного та структурно-логічного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з Монреальським консенсусом, ГЕРХ — це стан, що розвивається, коли гастро-езофагеальний рефлюкс шлункового вмісту викликає симптоми, які турбують хворого, та/або ускладнення [28]. У цьому ж документі запропоновано розділити прояви ГЕРХ на езофагеальні та позаезофагеальні синдроми. Доведеними асоціаціями ГЕРХ є: 1) синдром кашлю, що асоціюється з рефлюксом; 2) синдром рефлюкс-ларингіту; 3) синдром рефлюкс-астми; 4) синдром зубних рефлюкс-ерозій. Припустимими асоціаціями є: 1) фарингіт; 2) синусит; 3) ідіопатичний легеневий фіброз; 4) рецидивне запалення середнього вуха.

Асоційовані з ГЕРХ бронхолегеневі порушення не випадково стоять на першому місці у цьому переліку, оскільки вони часто зустрічаються в педіатричній практиці [1].

Проте більшість робіт, присвячених асоціації ГЕРХ та респіраторної патології, ґрунтуються на діагностиці коморбідності цих захворювань у дорослих. Можливо, дана обставина пов'язана з певними складнощами діагностики рефлюксної хвороби у пацієнтів дитячого віку.

Позастравохідні (атипові) симптоми переважно представлені скаргами, що підтверджують залучення до процесу бронхолегеневої системи («атиповий» перебіг бронхіальної астми (БА), хронічний кашель, особливо в ніч-

ний час, бронхообструктивний синдром, рецидивні пневмонії, пароксизмальне нічне апное [9]).

За даними інших робіт, дітям пубертатного віку, що страждають на позастравохідний варіант ГЕРХ, притаманний також розвиток хронічної патології гортані та глотки: при ендоскопічному огляді у підлітків супутня патологія гортані виявляється у 80,0%, наявність хронічного фарингіту — у 60,0%, а їх поєднання — у 48,0% хворих з цим варіантом ГЕРХ. При цьому нормалізація стану стравоходу з високим ступенем достовірності корелює з нормалізацією стану глотки та гортані [3].

Виникнення оториноларингологічних проявів ГЕРХ багато в чому пояснюється поглядом на це захворювання як на патологію, що первинно викликається порушенням моторики стравоходу та шлунка [2]. М'язи глотки і, особливо, її горлового відділу при порушенні тонусприяють частим рефлюксним епізодам із закиданням агресивного шлункового вмісту до рівня носоглотки й порожнини середнього вуха [16,18].

Причини виникнення гострої респіраторної патології серед дітей з ГЕРХ у вигляді оториноларингологічної симптоматики пов'язують з двома механізмами. Агресивні компоненти, що потрапляють в стравохід при закиданні шлункового вмісту, стимулюють хеморецептори дистального відділу стравоходу, у відповідь на цю стимуляцію розвивається ваговагальний рефлекс. У результаті цього рефлексу, як правило, розвивається ларингоспазм. Має місце також безпосередній патогенний вплив рефлюксу, коли внаслідок високих рефлюксних епізодів рефлюксат безпосередньо уражує слизову оболонку глотки, гортані, порожнини носа та слухової труби [7,16,18].

Л.А. Koufman (1991) вказує, що до рефлюксіндукованих уражень на тлі ГЕРХ належать також зміни з боку порожнини носа та слухової труби [21]. За даними J. Cherry та співавт. (1968), закидання шлункового вмісту призводить до формування globus Pharyngeus, хронічного кашлю, ларингеальних та трахеальних стенозів [10].

Особливістю даної коморбідності є те, що хронічна патологія ЛОР-органів сприяє прогресуванню ГЕРХ, оскільки інфекційне запалення глотки та гортані викликає подразнення слизової оболонки біля місця переходу глотки-гортані у стравохід, сприяючи змінам у частоті ковтальних рухів, що знижує кліренс стравоходу [2,16]. Останніми роками з'являється все більше робіт, які підтверджують,

що ЛОР-патологія у багатьох пацієнтів сформувалася внаслідок ГЕРХ [29,30]. Причому у цих пацієнтів відзначається особливий варіант ГЕРХ – оториноларингологічна форма [22]. Подібний варіант перебігу часто недооцінюється педіатрами, що призводить до помилок у діагностиці та недостатньо ефективного лікування.

Також залишається дискутабельним питання про взаємозв'язок ГРЗ у вигляді риносинуситів з ГЕРХ [3,12,26]. Ймовірно, що основним тригерним моментом у формуванні рефлюкс-індукованої патології порожнини носа і навколосових пазух є порушення мукоциліарного транспорту. Швидкість переміщення слизу по поверхні слизової оболонки верхніх дихальних шляхів визначається частотою руху в'язкого епітелію та може змінюватися під дією не лише бактеріальних агентів, але й залежати від різних хімічних і фізичних чинників-подразників, у тому числі й від шлункового соку [4].

Рецидивне запалення слизової оболонки порожнини носа у дітей пубертатного віку з ГЕРХ часто є підставою до тривалого прийому топічних кортикостероїдів, місцевих препаратів з антибактеріальним й антисептичним ефектом. Незважаючи на їх високу ефективність, у пацієнтів з гострими респіраторними інфекціями за поєданого перебігу з ГЕРХ позитивний ефект отримано в 35,0% випадків [4,5,23]. Актуальною проблемою є те, що офіційно прийняті схеми та стандарти лікування респіраторної отоларингологічної патології у ДЧХ, не враховують необхідності корекції супутньої ГЕРХ [12,14].

У Монреальському консенсусі, керівництві GINA (2009), а також в дослідженні SICADA (2010) констатовано, що від 32,0% до 84,0% хворих на БА страждають на ГЕРХ. За результатами великого популяційного дослідження, проведеного в Тайвані з включенням 124 тисяч пацієнтів, коморбідний перебіг БА та ГЕРХ відзначається вдвічі частіше, ніж ізольований перебіг БА [11]. Найвищий ризик формування такої коморбідності, за даними цього дослідження, мають підлітки віком 15–18 років, мінімальний – хворі старше 65 років [9].

Одним із найбільш несприятливих ускладнень частих ГРЗ є запальні захворювання легень, і одне з основних місць серед них займає БА [2]. Велика кількість дослідників вказує на часте поєднання у дітей БА з патологією шлунково-кишкового тракту, зокрема ГЕРХ [8]. За даними літератури, гастроєзофагеальний рефлюкс виявляється у 24–89,0% хворих,

що страждають на БА. Причому антирефлюксна терапія може сприяти помітному зменшенню або зникненню кашлю та бронхообструкції. Найбільш яскравим проявом рефлюкс-асоційованої БА є нічний кашель та нічна бронхообструкція внаслідок тривалого контакту стравоходу з рефлюксатом у горизонтальному положенні пацієнта [13].

Рефлюкс-асоційований бронхообструктивний синдром може бути запідозрений у пацієнтів, що мають: 1) напади кашлю та/або задухи переважно в нічний час та/або після їжі; 2) доведене поєднання респіраторних та «верхніх» диспептичних ознак (відрижка, печія, регургітація тощо); 3) позитивний ефект від антирефлюксної терапії *ex juvantibus*; 4) ознаки торпідності до адекватної базисної терапії БА; 5) наявність неатопічних варіантів БА [31].

Оптимальним для диференційної діагностики за поєданого перебігу ГЕРХ та *reflux-associated respiratory syndrome* є застосування наступних спеціалізованих методик обстеження:

1) ФГДС з прицільною біопсією слизової оболонки стравоходу, гістологічне дослідження біоптату, контрастна рентгеноскопія стравоходу та шлунка, добовий рН-моніторинг, кислотний тест у різних модифікаціях;

2) спірометрія; бронхопровокаційні проби з фізіологічним розчином, гістаміном, метахоліном, фізичним навантаженням; рентгенографія легень; алергологічне обстеження [19].

Тобто актуальність проблеми коморбідного перебігу ГЕРХ та гострої респіраторної патології у дітей та підлітків полягає у її високій поширеності, наявності як типових симптомів, що значно погіршують якість життя хворих, так і нетипових клінічних проявів, які утруднюють діагностику ГЕРХ, призводять до гіпердіагностики інших хвороб органів дихання. Розмаїття, атипівість клінічних проявів ГЕРХ, труднощі диференційної діагностики та недостатня обізнаність практичних лікарів відносно частоти коморбідності цієї патології призводять до того, що багато дітей тривало і безуспішно лікуються у педіатрів та пульмонологів з приводу інших захворювань [1,3,6].

Підкреслюючи специфічні респіраторні ускладнення, слід зазначити, що ГЕРХ може призводити до важкого, неконтрольованого перебігу бронхообструктивного синдрому у 33–90,0% хворих, що призводить до призначення системних кортикостероїдів [27]. Окрім того, мікроаспірація при ГЕРХ може стати при-

чиною розвитку таких станів, як затяжний бронхіт, рецидивні пневмонії, легеневий фіброз, епізоди задухи, апное [17].

Не викликає сумнівів і те, що діагностична інтерпретація хронічного кашлю у ДЧХ, є відповідальним рішенням для лікаря-педіатра. У зв'язку з цим в основу діагностичного протоколу затяжного та хронічного кашлю з використанням «анатомічного» підходу повинне бути покладене твердження, що більшість таких випадків обумовлені нозологічною тріадою: БА, риносинусит та ГЕРХ. При обговоренні клінічної закономірності експерти прийняли рішення, що хронічний кашель, хронічний ларингіт та астма зазвичай є багатофакторними патологічними процесами, що можуть мати такий обтяжливий кофактор, як гастроєзофагальний рефлюкс [20].

Таким чином, бронхолегеневі прояви можуть виступати єдиною клінічною ознакою ГЕРХ та обумовлювати недостатню ефективність лікування гострої респіраторної патології у ДЧХ. Своєчасна діагностика позастравохідних проявів ГЕРХ нерідко є складною задачею. Доцільне проведення додаткових методів дослідження, що виключають рефлюкс-езофагіт у ДЧХ пубертатного віку, і це є одним із важливих діагностичних напрямків. Інтерес до проблеми дихальних проявів ГЕРХ у клінічній практиці досить високий, однак залишається ще багато невирішених проблем. Зокрема на сьогодні немає одностайної думки щодо частоти появи бронхолегеневих проявів ГЕРХ у підлітків, що часто хворіють, а дані доступної літератури з цього питання є досить суперечливими. Також немає єдиної думки про особливості їх клінічного перебігу та критеріїв діагностики цього коморбідного стану у дітей. Не розроблені стандарти й алгоритми лікування та профілактики дихальних проявів ГЕРХ,

що вказує на необхідність подальшого вивчення цієї проблеми.

Висновки

1. Актуальність дослідження зумовлена тим, що досі не виявлено загальних закономірностей виникнення ГРЗ у ДЧХ, а також немає чітких клінічних рекомендацій щодо коморбідного фону.

2. За даними літератури встановлено, що позастравохідні прояви ГЕРХ у ДЧХ потрібно враховувати під час первинної діагностики та впродовж усього періоду диспансерного спостереження.

3. Доведено, що найбільш частими асоціаціями ГЕРХ у ДЧХ є синдром рефлюкс-залежного кашлю, синдром рефлюкс-ларингіту, синдром рефлюкс-астми та синдром зубних рефлюкс-ерозій.

4. Серед позастравохідних варіантів ГЕРХ у ДЧХ, за даними досліджень, виділяється особливий варіант – оториноларингологічна форма, якій притаманний розвиток хронічного ларингіту у 80,0%, хронічного фарингіту – у 60,0% та їх поєднання – у 48,0% випадків.

5. До рефлюкс-індукованих уражень на тлі ГЕРХ у ДЧХ належать зміни з боку порожнини носа та слухової труби, що виявляється у вигляді хронічного риносинуситу, синуситу та рецидивного запалення середнього вуха.

6. Важкими позастравохідними проявами ГЕРХ у ДЧХ, за даними літератури, є трахеальний стеноз, рефлюкс-індукована БА, а також ідіопатичний легеневий фіброз.

7. Для виявлення позастравохідних проявів ГЕРХ у ДЧХ в якості додаткового обстеження можна проводити контрастну рентгеноскопію стравоходу та шлунка, рН-моніторинг, спірометрію з бронхопровокаційними пробами, фіброгастроуденоскопію з прицільною біопсією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Астафьев АВ, Мельникова ИЮ, Баиров ВГ. (2011). Комплексное лечение гастроэзофагеального рефлюкса 3–4 степени у детей. Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 3.2:79–85.
2. Бурков СГ. (2013). Бронхолегочная и орофарингеальная патология и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клин перспект гастроэнтерол гепатол. 1:35–41
3. Кокорина ВЭ. (2011). Особенности клинической манифестации оториноларингологических заболеваний, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Рос оторинолар. 3.46:84–88.
4. Косяков СЯ. (2015). Некоторые аспекты мукоцилиарного транспорта в приложении к клинической практике. Рос. оторинолар. 2:220–224.
5. Лопатин АС. (2013). Эндоскопическая функциональная ринохирургия. Рос. ринология. 1:71–84.
6. Солдатский ЮЛ, Погосова ИЕ, Завикторина ТГ и др. (2012). Клинические корреляции междугастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и состоянием глотки гортани у детей. Педиатрическая фармакология. 6.3:23–28.
7. Ahmed TF, Khandwala F, Abelson TI et al. (2016). Chronic laryngitis associated with gastroesophageal reflux: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians. Am J Gastroenterol. 101:470–478.
8. Annagur A, Kendirli SG, Yilmaz M et al. (2013). Is there any relationship between asthma and asthma attack in children and atypical bacterial infections; Chlamydia pneumoniae,

- Mycoplasma pneumoniae* and *helicobacter pylori*. *J Trop Pediatr.* 53.5:313—318.
9. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO et al. (2011). Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials of gastroesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastroesophageal reflux. *BMJ.* 332.1:11—17.
 10. Cherry J, Margulies SI. (2012). Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope.* 78:1937—1940.
 11. Chubachi S, Sato M, Kameyama N et al. (2016). Identification of five clusters of comorbidities in a longitudinal Japanese chronic obstructive pulmonary disease cohort. Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. *Respir Med.* 117:272—279.
 12. DeGaudio JM. (2015). Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 115.6:946—957.
 13. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S et al. (2017). Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 195.3:302—313.
 14. DiBaise JK, Huerter JV. (2014). Sinusitis and gastroesophageal reflux. *Ann Intern Med.* 129:1078.
 15. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Bazzoli F et al. (2018). Prevalence of Dyspepsia in Individuals With Gastroesophageal Reflux-Type Symptoms in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 16.1:39—48.
 16. Garrigues V. (2013). Manifestations of gastroesophageal reflux and response to omeprazole therapy in patients with chronic posterior laryngitis: an evaluation based on clinical practice. *Dig Dis Sci.* 48:2117—2123.
 17. Houghton LA, Smith JA. (2017). Gastro-oesophageal reflux events: just another trigger in chronic cough? *Gut.* 66.12:2047—2048.
 18. Johnson DA, Schecter GL, Katz PO et al. (2012). ENT and GI specialists interpretation of possible reflux laryngitis coalition or confusion? *Gastroenterology.* 102:91.
 19. Kanemitsu Y, Niimi A, Matsumoto H et al. (2016). Gastroesophageal dysmotility is associated with the impairment of cough-specific quality of life in patients with cough variant asthma. *Allergol. Int.* 65.3:320—326.
 20. Komleva NE, Marjanovsky AA, Danilov AN et al. (2017). The novel approaches to the rehabilitation of the patients presenting with gastroesophageal reflux disease and co-morbid pathology. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 94.2:20—23.
 21. Koufman JA. (2011). The otolaryngologic manifestation of reflux disease. A clinical investigation of 225 patients hour pH monitoring and an experimental investigation pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 101.53:1—78.
 22. Leason SR, Barham HP, Oakley G et al. (2017). Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 55.1:3—16.
 23. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. (2017). Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 66.1:6—30.
 24. Mattos ?Z, Marchese GM, Fonseca BB et al. (2017). Antisecretory treatment for pediatric gastroesophageal reflux disease — a systematic review. *Arq Gastroenterol.* 54.4:271—280.
 25. Montella S, Corcione A, Santamaria F et al. (2017). Recurrent Pneumonia in Children: A Reasoned Diagnostic Approach and a Single Centre Experience. *Int J Mol Sci.* 18.2.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5343832/>
 26. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS et al. (2012). Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children a prospective analysis. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg.* 7:831—836.
 27. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. (2017). Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology.* 22.4:651—661.
 28. Radhakrishna N, Tay TR, Hore-Lacy F et al. (2017). Validated questionnaires heighten detection of difficult asthma comorbidities. *J. Asthma.* 54.3:294—299.
 29. Vaki N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. (2012). Montreal definition and classification of Gastroesophageal reflux disease: a global evidencebased consensus. *Am J Gastroenterol.* 101:1900—1920.
 30. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P. (2011). Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence — based consensus *Am J Gastroenterol.* 101:1900—1920.
 31. Weber RK. (2014). Gastro Qsophageal Refluxkrankheit und chronische Sinusitis. *Laryngo-Rhino-Otol.* 83.3:189—195.

Сведения об авторах:

Починюк Татьяна Викторовна — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-А; тел. (044) 465 17 89.

Журавель Елена Валентиновна — аспирант каф. педиатрии № 1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8-А; тел. (044) 465 17 89.

Воронина Светлана Степановна — к.мед.н., зав. гастроэнтерологическим отделением №4 Киевской детской клинической больницы №9.

Адрес: г. Киев, ул. Копыловская, 1/7; тел. (044) 468 33 06.

Гурьева Оксана Васильевна — врач гастроэнтерологического отделения №4 Киевской детской клинической больницы №9.

Адрес: г. Киев, ул. Копыловская, 1/7; тел. (044) 468 33 06.

Статья поступила в редакцию 02.12.2017 г.

УДК 616.34-018.73-002-036.1-07:577.12:616-003.235

О.В. Усачова, В.В. Печугіна

Фекальний кальпротектин як діагностичний маркер ступеня важкості запального процесу у слизовій оболонці кишечника (огляд літератури)

Запорізький державний медичний університет, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):70-73; doi 10.15574/SP.2018.91.70

У статті наведено сучасні літературні дані про доцільність виявлення раннього маркера запального процесу при інфекційних та неінфекційних захворюваннях кишечника. Показано, що гострі кишкові інфекції займають провідне місце серед інфекційних захворювань, особливо у дітей. Для правильної постановки діагнозу, визначення ступеня важкості запального процесу у слизовій оболонці кишечника, встановлення етіології захворювання та топіки ураження при гострих кишкових інфекціях може застосовуватися визначення фекального кальпротектину.

Ключові слова: фекальний кальпротектин, шлунково-кишковий тракт, запальні захворювання, діти.

Faecal calprotectin as a diagnostic inflammatory marker of severity in the intestinal mucous membrane (a literature review)

O.V. Usacheva, V.V. Pechugina

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The article presents the modern literature data on expediency of the early inflammatory marker detection in the intestinal contagious and noncontagious diseases. It is shown that acute intestinal infections continue to take a leading place among contagious diseases, especially in children. In order to provide correct diagnosis, determine the severity level of the inflammatory process in the intestinal mucous membrane, establish the aetiology of the disease and the localisation of lesion in acute intestinal infections, the faecal calprotectin may be used.

Key words: faecal calprotectin, gastrointestinal tract, inflammatory diseases, children.

Фекальний кальпротектин как диагностический маркер степени тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника (обзор литературы)

Е.В. Усачева, В.В. Печугина

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

В статье приведены современные литературные данные о целесообразности определения раннего маркера воспалительного процесса при инфекционных и неинфекционных заболеваниях кишечника. Показано, что острые кишечные инфекции продолжают занимать ведущее место среди инфекционных заболеваний, особенно у детей. Для правильной постановки диагноза, определения степени тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника, для определения этиологии заболевания и топики поражения при острых кишечных инфекциях может быть использовано определение фекального кальпротектина.

Ключевые слова: фекальный кальпротектин, желудочно-кишечный тракт, воспалительные заболевания, дети.

Гострі кишкові інфекції (ГКІ), за термінологією ВООЗ, — це діарейні хвороби, які об'єднують понад 30 захворювань бактеріальної, вірусної або протозойної етіології, основним симптомом яких є гостра діарея. Гострі кишкові інфекції є одними з найактуальніших інфекційних захворювань, що обумовлено великим поширенням і розвитком у частини хворих важкого та загрозливого для життя стану [11]. Це одна з найсерйозніших проблем охорони здоров'я як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються. На сьогодні у структурі інфекційних захворювань вони поступаються тільки респіраторним вірусним інфекціям. За даними ВООЗ, у світі щорічно реєструється близько 2 млрд хворих на ГКІ, захворюваність має тенденцію до зростання [4]. Гострі кишкові інфекції належать до керованих захворювань, оскільки показники захворюваності пов'язані із соціально-економічними і соціально-гігієнічними умовами [2]. Незалежно від етіології, інфікування людей збудниками ГКІ відбувається переважно харчовим або вод-

ним шляхом (кожен день з їжею і водою людина поглинає до 1 млрд мікробних клітин). Сучасні епідеміологічні дослідження показують, що етіологічна структура кишкових інфекцій у різних країнах має свої відмінності. Так, якщо в економічно розвинених країнах на вірусну етіологію ГКІ припадає 75–80%, а на бактеріальну — 15–20% усіх верифікованих випадків ГКІ, то в країнах, що розвиваються, домінують захворювання бактеріальної етіології [10].

Прогрес лабораторних методів діагностики дозволив істотно розширити уявлення про етіологічні чинники. Згідно з поширеною думкою, етіологічне значення вірусів особливо велике у хворих на гастроентерити. Етіологічній розшифровці гастроентеритів сприяло виділення у випорожненнях хворих різних вірусів, проте роль багатьох із них у розвитку захворювання досі остаточно не з'ясована [8]. При цьому наслідки ГКІ залежать від правильно проведеної діагностики, що є основою для етіотропної терапії та дозволяє істотно знизити

ризик несприятливих результатів. Тому питання ранньої етіологічної діагностики у таких хворих не втрачають актуальності.

Сучасна етіологічна діагностика ГКІ характеризується безперервним удосконаленням вже існуючих традиційних методів дослідження (бактеріологічного, вірусологічного, серологічного і паразитологічного) і пошуками нових, ефективніших, напрямків діагностики. При цьому від імовірної етіології залежить вибір терапії, передусім антибактеріальної.

Типовою ознакою ГКІ є тривалість діареї і її резистентність до антибактеріальної терапії, що залежить від характеру запальних, патоморфологічних і метаболічних змін у слизовій оболонці кишечника на тлі порушення мікроекології [9]. Для визначення активності запалення при захворюваннях кишечника досі широко використовують дослідження крові на наявність С-реактивного білка (СРБ). До останнього часу СРБ вважався найбільш чутливим і специфічним клініко-лабораторним індикатором запалення. Проте головним недоліком цього методу є те, що рівень СРБ свідчить лише про наявність запального процесу, а не про його локалізацію. Високі концентрації СРБ у сироватці крові можуть спостерігатися не лише при запальних захворюваннях кишечника, але й при вірусних і бактеріальних інфекціях інших органів, системних ревматичних захворюваннях, наявності в організмі новоутворень, а також при багатьох інших патологіях, не пов'язаних із шлунково-кишковим трактом (ШКТ). Аналогічна ситуація і з використанням показників швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) в якості маркера запалення. Вказуючи на наявність запалення, прискорена ШОЕ не дає інформації про його джерело. Прискорена ШОЕ спостерігається також при низці інших запальних захворювань, не пов'язаних із ШКТ, що, у свою чергу, не дозволяє вважати цей показник специфічним маркером для запальних захворювань кишечника [12]. У зв'язку з цим для вдосконалення діагностики ступеня важкості запального процесу в слизовій оболонці кишечника і точнішої оцінки топіки ураження нині застосовується новий діагностичний показник — рівень кальпротектину (КП) у калі [7].

Метою роботи було проведення аналізу доступних літературних джерел щодо ефективності використання фекального КП з метою діагностики виразності запального процесу у кишечнику, зокрема при ГКІ.

Фекальний КП уперше був виділений I. Dale і співавт. у 1983 р. у цитоплазмі гранулоцитів як протеїн, що здійснює протимікробну дію [3]. Це специфічний маркер запалення кишечника, білок, що продукується нейтрофілами і вивільнюється при запаленні. Це кальцій- і цинк-зв'язувальний білок сімейства білків S100, відомий також як MRP, — 8/14, альгранулін А/В і S100A8/A9. Кальпротектин зв'язується з кальцієм за нормальних умов, і саме зв'язок з кальцієм робить його украй стійким до нагрівання і протеолізу. Цей білок продукують як нейтрофіли (нейтрофільні гранулоцити), так і моноцити. У нейтрофілах КП міститься у цитозольних гранулах у концентрації від 5 до 15 мг/л, що становить біля 60% усієї фракції розчинних цитоплазматичних білків і 5% усіх білків цих клітин [25]. Серед його функцій виділяють захист клітин від лейкоцитарних і бактеріальних протеаз. Бактеріостатичні, фунгіцидні його властивості обумовлені зв'язком з цинком. Також білок проявляє внутрішню- і позаклітинну функцію регуляції процесів запалення [20,22].

Його рівень у крові, синовіальній рідині, сечі і калі відображає активність запалення і поширеність ураження. В умовах запалення концентрація КП плазми крові збільшується в 5–40 разів [19,21]. У калі хворих із запальними захворюваннями кишечника концентрація фекального КП значно зростає і може бути у декілька разів вищою, ніж у плазмі крові. Також виявлений зв'язок між концентрацією КП у калі та екскрецією нейтрофілів, що підтверджує пряму залежність його рівня від активності запального процесу в товстій кишці, оскільки є результатом посиленої міграції нейтрофілів через запалену слизову оболонку кишечника [18,23].

Методика визначення рівня фекального КП заснована на застосуванні імуноферментного (ІФА) й імунохроматографічного тестів.

Фекальний КП, як маркер запалення в кишечнику, має певні переваги: він не схильний до дії протеолітичних ферментів, зберігається в зразках випорожнень впродовж семи днів при кімнатній температурі, для визначення його рівня методом ІФА достатньо невеликої кількості зразка калу — усього 50 мг [23]. Усе це, за даними ряду досліджень, дозволяє вважати КП досить інформативним маркером визначення запалення неінвазивним методом, що допомагає проводити діагностику (з урахуванням топіки ураження різних відділів ШКТ),

диференціальну діагностику і контроль за перебігом різних форм ГКІ у дітей [7].

Помірно підвищені значення КП спостерігаються при ураженні слизової оболонки ШКТ (у тому числі при целиакії, лактазній недостатності, аутоімунному гастриті), значно підвищені концентрації визначаються при запальних захворюваннях кишечника, бактеріальних інфекціях ШКТ, дивертикулах та онкологічних захворюваннях, постійному прийомі нестероїдних протизапальних засобів (НПВС) [25].

У багатьох роботах продемонстрована ефективність визначення фекального КП при таких захворюваннях, як неспецифічний виразковий коліт (НВК), хвороба Крона (ХК). На прикладі роботи О.Ф. Татяниної і співавт. демонструємо, що у дітей із запальними захворюваннями кишечника концентрація фекального КП підвищується, корелюючи з клінічною й ендоскопічною активністю хвороби, а також з поширеністю ураження кишечника. Було досліджено 62 дитини, у тому числі 42 дитини з НВК та 20 дітей з ХК. Діагнози НВК і ХК встановлено на підставі даних клініко-лабораторних, імунологічних, ендоскопічних і морфологічних методів дослідження. Високий рівень фекального КП відмічений у 71% хворих НВК і у 75% пацієнтів з ХК. Нормою вважали значення концентрації фекального КП в інтервалі від 0 до 76,7 мкг/г ($M \pm 1,5$) [6]. Автори показують, що фекальний КП може служити надійним маркером активності запалення при ХК і НВК [13]. Слід зазначити, що бактерійний гастроентерит і нестероїдна ентеропатія також призводять до підвищення концентрації КП [14].

Існують дані про діагностичну цінність фекального КП у дітей з ГКІ. У роботі И.К. Кессаева та співавт. фекальний КП у зразках випорожнень визначали у 192 дітей з кишковими інфекціями, у тому числі у 148 дітей вірусної етіології, у 44 – бактеріальної етіології. Діагноз підтверджували загальноприйнятими бактеріологічними і серологічними методами. Частота визначення етіології ГКІ склала 67,7%. У 22,3% випадків етіологію захворювання встановити не вдалося. У структурі бактеріальних діарей діагностувалися: ешерихіоз (47,7%), сальмонельоз (25,0%), шигельоз (20,5%), ієрсиніоз (4,5%), кампілобактеріоз (2,3%); у структурі вірусних – ротавірусна (84,5%), норовірусна (13,5%), аденовірусна (1,4%), ентеровірусна (0,7%) інфекція. Встано-

влено помірне підвищення фекального КП до $95,3 \pm 5,15$ мкг/г у пацієнтів з вірусними діареями та істотне збільшення фекального КП (до $513,27 \pm 42,19$ мкг/г) у дітей з бактеріальними діареями, що перевищує референтні значення у понад п'ять разів. У пацієнтів з вірусними діареями статистично значуще підвищення концентрацій фекального КП порівняно з контролем відмічене тільки при важкій формі інфекції. При бактеріальних кишкових інфекціях збільшення КП у зразках випорожнень виявлялося як при важкій, так і при середньоважкій формах захворювання [5].

У ряді дослідницьких робіт посиляються на досвід колег, які виявили пряму кореляцію між рівнем фекального КП у дітей з антибіотикасоційованою діареєю (ААД) і топикою ураження ШКТ: чим більшим був запальний процес у кишечнику, тим вищим вмістом КП у калі він супроводжувався. Особливо характерними ці зміни виявилися при ААД, обумовленій *Cl. difficile*, тоді як у пацієнтів з іншою етіологією захворювання такої залежності не зафіксовано [7]. Крім того встановлено, що середній показник фекального КП за усіх варіантів клінічного перебігу ААД не перевищує оптимізованого граничного значення. Це дозволяє віднести дітей з ААД до хворих з функціональним ураженням ШКТ, що узгоджується з даними літератури [14]. Отримані результати вказують на доцільність визначення рівня КП як маркера запалення товстої кишки саме при інфекції *Cl. difficile*. Також виявлений зв'язок між концентрацією КП у калі та екскрецією нейтрофілів, що підтверджує пряму залежність його рівня від активності запального процесу в товстій кишці, оскільки є результатом посиленої міграції нейтрофілів через запалену слизову оболонку кишечника [18]. Концентрація КП у калі пацієнтів з ГКІ значно вища (у 5–7 разів), ніж у здорових людей, навіть після нетривалого лікування протизапальними засобами. Автори вказують, що збільшення концентрації фекального КП спостерігається при усіх захворюваннях, що характеризуються запаленням слизової оболонки ШКТ, супроводжуються активним запальним процесом [15,16].

У здорових дітей старше року рівень фекального КП становить менше 50 мкг/г, проте у дітей першого року життя його вміст може бути у понад 10 разів вищим, що обумовлено їх анатомо-фізіологічними особливостями (будовою слизової оболонки кишечника,

великим надходженням в організм через ШКТ різних антигенів, незрілістю імунної системи тощо) [17]. Рівень фекального КП залежить і від важкості захворювання. Так, у дітей із середньоважкою формою ГКІ виявляються вищі значення цього показника відносно пацієнтів із легкою формою хвороби [24].

Також є дані про визначення фекального КП при ротавірусній інфекції. Встановлено, що рівень концентрації фекального КП при секреторних вірусних діареях не залежав від етіологічного чинника і характеризувався помірним підвищенням вмісту фекального КП у гострий період з поступовим його зниженням до періоду реконвалесценції захворювання [1].

Таким чином, оцінка рівня фекального КП дозволяє не лише диференціювати хворих із син-

дромом подразненої товстої кишки від хворих з органічним ураженням ШКТ, але й визначитися щодо ступеня важкості запального процесу в слизовій оболонці кишечника, а також етіології захворювання (бактеріальна чи вірусна) і топіки ураження при ГКІ. Високий рівень фекального КП пов'язаний з підвищенням кількості нейтрофілів у слизовій оболонці і просвіті кишечника, у зв'язку з чим фекальний КП розглядається як неінвазивний маркер запалення кишечника. У багатьох країнах світу він став рутинним тестом, який використовується у пацієнтів з патологією ШКТ на ранніх етапах діагностичного пошуку. При цьому в Україні при ГКІ цей тест використовується рідко, а це перспективно для подальшого дослідження в клінічній практиці, особливо в педіатрії.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров АЕ, Степанова ЮЮ. (2014). Значение фекального кальпротектина при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. *Гастроэнтерология*.4.54:106—109.
- Бут ГА. (2010). Актуальные вопросы антимикробной терапии острых кишечных инфекций у детей. *Новости медицины и фармации*.330:15—17.
- Винник НВ, Татарчук ОМ, Стойкевич МВ, Кудрявцева ВЕ, Сорочан ОВ. (2016). Особливості мікробіоценозу товстої кишки та рівня фекального кальпротектину у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника залежно від нутритивного статусу. *Гастроентерологія*.2.60:21—25.
- Галушко НА, Дьяченко АГ. (2004). Составные части эпидемического процесса шигеллезов и проблемы эпидемического надзора и профилактики на современном этапе. *Сучасні інфекції*.1:36—47.
- Кессаева ИК, Калоева ЗД, Барычева ЛЮ, Голубева МВ. (2015). Информативность фекального кальпротектина в диагностике острых кишечных инфекций у детей. *Фундаментальные исследования*.1—1:87—91.
- Лазебник ЛБ, Гусейн-Заде МГ, Ефремов ЛИ, Сагынбаева ВЭ, Князев ОВ. (2013). Фекальный кальпротектин как биомаркер эффективности различных медицинских вмешательств у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтическая гастроэнтерология*.8:11—16.
- Мазанкова ЛН, Горбунов СГ, Юнес Б. (2013). Фекальный кальпротектин как маркер воспаления толстой кишки при разных вариантах течения *Clostridium difficile*-инфекции у детей. *Детские инфекции*.2:12—15.
- Малов ВА. (2002). Антибиотикоассоциированные диареи. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*.1:24—27.
- Малов ВА, Горобченко АН, Городнова ЕА. (2002). Вирусные гастроэнтериты. *Лечащий врач*.11:54—58.
- Малов ВА, Горобченко АН. (2005). Острые инфекционные диарейные заболевания. *Лечащий врач*.2:6—8.
- Мальй ВП. (2017). Общая характеристика острых кишечных инфекций. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*.7.36:14—30.
- Степанов ЮМ, Фёдорова НС. (2010). Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. *Сучасна гастроентерологія*.2.52:44—46.
- Татьянина ОФ, Потапов АС, Намазова ЛС, Цимбалова ЕГ, Кучеренко АГ, Лохматов ММ. (2008). Фекальный кальпротектин в неинвазивной диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Педиатрическая фармакология*.5.3:46—51.
- Berni Canani R. (2004). Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis*.36:467—470.
- Bremner A, Roked S, Robinson R, Phillips I et al. (2005). Faecal calprotectin in children with chronic gastrointestinal symptoms. *Acta Paediatr*.12:1855—1858.
- Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. (2001). Faecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.1:14—22.
- Carroll D, Corfield A, Spicer R, Cairns P. (2003). Faecal calprotectin concentrations and diagnosis of necrotising enterocolitis. *Lancet*.9354:310—311.
- Costa F et al. (2008). Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*.8:2007—2014.
- Fagerberg UL et al. (2007). Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.4:414—420.
- Josefsson S, Bunn SK, Domell'f M. (2007). Faecal calprotectin in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.4:407—413.
- Liu WB, L? YM, Jin Z, Yang XL. (2005). Expression of calprotectin in colon mucosa and fecal of patients with ulcerative colitis. *Beijing Da Xue Xue Bao*.2:179—182.
- Olafsdottir E, Aksnes L, Fluge G, Berstad A. (2002). Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr*.1:45—50.
- Pezzilli R et al. (2007). Fecal calprotectin and elastase 1 determinations in patients with pancreatic diseases: a possible link between pancreatic insufficiency and intestinal inflammation. *J Gastroenterol*.9:754—760.
- Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. (2002). Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.8:841—845.
- Prom-test Laboratories. <https://www.invitro.ru>.

Сведения об авторах:

Усачова Елена Витальевна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Печугина В.В. — ассистент каф. детских инфекционных болезней Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского 26.

Статья поступила в редакцию 05.12.2017 г.

УДК: 616.831 - 006 - 053.2 + 615.849.1]:616 - 006.446.2 - 036.11

**О.І. Дорош¹, О.О. Трояновська^{1,2}, А.М. Абрамюк^{3,4,5,6},
І.П. Мелько^{1,7}, І.П. Цимбалюк-Волошин^{1,2}, Р.С. Поліщук¹**

Вторинні пухлини головного мозку у дітей, які отримали променеви та хіміотерапію з приводу гострої лімфобластної лейкемії

¹ КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

³ Інститут та поліклініка діагностичної та інтервенційної нейрорадіології, м. Дрезден, Федеративна Республіка Німеччина

⁴ Університетська клініка Carl Gustav Carus, м. Дрезден, Федеративна Республіка Німеччина

⁵ Технічний університет, м. Дрезден, Федеративна Республіка Німеччина

⁶ Інститут публічного права Вільної Саксонії, м. Дрезден, Федеративна Республіка Німеччина

⁷ Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):74-85; doi 10.15574/SP.2018.91.74

Описано історію трьох пацієнтів, у яких діагностовано вторинні пухлини головного мозку (ВПГМ) — фібринозну астроцитому, олигодендрогліому, доброякісну менингіому відповідно через 6 років 1 місяць, 7 років та через 7,5 року після завершення дворічного курсу протокольного лікування гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ). Це становить 1,01% від 298 живих дітей віком до 18 років, хворих на первинно діагностовану ГЛЛ, пролікованих у відділенні гематології та інтенсивної хіміотерапії КЗ ЛОР ЗУСДМЦ за період з лютого 1993 р. до грудня 2017 р. згідно з програмами поліхіміотерапії групи ALL-BFM та INTERFANT 99/06. Відповідно до вимог протокольного лікування застосовувалася хіміотерапія, у частини хворих — опромінення центральної нервової системи. Аналіз свідчить, що із застосуванням сучасної терапії, заснованої на оцінці ризику, рівень захворюваності на вторинні новоутворення після діагностування ГЛЛ у дитинстві залишається низьким впродовж 25 років спостереження. Отримані результати спостережень порівнювалися з повідомленнями інших онкогематологічних центрів.

Ключові слова: діти, гостра лімфобластна лейкемія, вторинна пухлина головного мозку, хіміотерапія, променева терапія.

Secondary CNS tumours in children initially treated from ALL according to the treatment protocols of chemotherapy and radiotherapy

O.I. Dorosh¹, O.O. Troyanovska^{1,2}, A.M. Abramyuk^{3,4,5,6}, I.P. Melko^{1,7}, I.P. Tymbalyuk-Voloshin^{1,2}, R.S. Polishchuk¹

¹ Municipal Establishment of Lviv Oblast Council "Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre", Lviv, Ukraine

² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³ Institute and Polyclinic for Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Dresden, Germany

⁴ University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany

⁵ Technische Universitaet, Dresden, Germany

⁶ Institution under public law of Saxony, Dresden, Germany

⁷ Medical Centre "NOVO", Lviv, Ukraine

The history of 3 children with secondary CNS tumours (fibrotic astrocytoma, oligodendroglioma, benign meningioma), diagnosed in 6 years 1 month, 7 years and 7.5 years, respectively, after the completion of a 2-year course of protocol treatment for acute lymphoblastic leukaemia (ALL), is presented. This made up 1.01% of 298 alive children under the age of 18 years with newly diagnosed ALL, treated at the Haematological Department of the Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre for the period from February 1993 to December 2017 in accordance with the ALL-BFM and Interfant-99/06 treatment protocols. In accordance with the treatment protocols, all children were administered chemotherapy and some of them — also cranial irradiation. The analysis showed that due to the implication of modern ALL treatment protocols based on risk assessment, the incidence of secondary malignancies associated with ALL in childhood remained low for 25 years among the followed-up living patients. We compared our results with investigations in the other oncohaematological centres.

Key words: children, acute lymphoblastic leukaemia, secondary CNS tumours, chemotherapy, radiotherapy.

Вторинные опухоли головного мозга у детей, больных острым лимфобластным лейкозом, после программного лечения химиотерапией и лучевой терапией

О.И. Дорош¹, О.О. Трояновська^{1,2}, А.М. Абрамюк^{3,4,5,6}, И.П. Мелько^{1,7}, И.П. Цимбалюк-Волошин^{1,2}, Р.С. Полищук¹

¹ Коммунальное учреждение Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», Украина

² Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

³ Институт и поликлиника диагностической и интервенционной нейрорадиологии, г. Дрезден, Федеративная Республика Германия

⁴ Университетская клиника Carl Gustav Carus, г. Дрезден, Федеративная Республика Германия

⁵ Технический университет, г. Дрезден, Федеративная Республика Германия

⁶ Институт публичного права Свободной Саксонии, г. Дрезден, Федеративная Республика Германия

⁷ Центр медицинских инноваций «NOVO», г. Львов, Украина

Представлены результаты наблюдения трех пациентов с вторичными опухолями головного мозга (ВОГМ) — фибринозная астроцитомы, олигодендроглиомы, доброкачественная менингиома, диагностированными через 6 лет 1 месяц, 7 лет, 7,5 лет соответственно после завершения

программного лечения острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ). Это составило 1,01% из 298 живых детей в возрасте до 18 лет с первично диагностированным ОЛЛ, получивших лечение в отделении гематологии и интенсивной химиотерапии ЗУСДМЦ в период с февраля 1993 г. по январь 2018 г. согласно программам химиотерапии ALL-BFM и INTRFANT'99/06. В соответствии с требованиями протокольного лечения химиотерапия применялась и в лечении части больных — облучение центральной нервной системы. Проведенный анализ свидетельствует, что благодаря современной терапии уровень заболеваемости вторичными опухолями после инициального лечения ОЛЛ остается низким на протяжении 25 лет наблюдения. Полученные результаты сопоставлены с данными других онкогематологических центров.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, вторичная опухоль головного мозга, химиотерапия, лучевая терапия.

Вступ

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) — це найпоширеніше із злویкісних захворювань у дитячому віці. Щорічно реєструється від трьох до чотирьох випадків ГЛЛ на 100 000 дітей. Інтенсивна протокольна терапія, важливою складовою якої є хіміопрепарати та опромінення центральної нервової системи (ЦНС), суттєво покращила виживання багатьох пацієнтів із різними новоутворами у дитячому віці. Лікування дітей, хворих на ГЛЛ, стає все більш успішним, при загальному виживанні майже 80% осіб [16]. Однак імуносупресивна і цитотоксична терапія, необхідна для досягнення таких добрих результатів, підвищує ризик подальших ускладнень. У цій популяції, почасти, спостерігаються наступні довготривалі наслідки лікування: порушення інтелектуального та психомоторного функціонування [8], нейроендокринні розлади [55], порушена репродуктивна здатність [5,33,45,47], затримка росту [1], кардіотоксичність [4]. Одним із важких пізніх ефектів є розвиток іншого неопластичного захворювання, яке часто виникає у когорті дітей, що вижили [41,43,50]. Серед вторинних новоутворень (ВН), що спостерігаються після лікування ГЛЛ, найчастіше реєструються пухлини ЦНС у хворих, які отримують краніальне опромінення [3,5,41]. Також у цих хворих можливі вторинні лімфоми, гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ), мієлодиспластичний синдром (МДС) та рак щитоподібної залози [33,36,38,45,50]. Проте у більшості повідомлень про ВН йдеться про порівняно невелику кількість пацієнтів, які лікувалися за різними терапевтичними протоколами.

Оскільки ГЛЛ є найпоширенішим неопластичним процесом дитячого віку, а число вилікуваних щороку збільшується, зростає ймовірність зустріти пацієнтів із ВН після перенесеної ГЛЛ. За даними J.R. Kowalczyk та співавт. (2002, 2004), ризик розвитку вторинної пухлини для дітей з основним діагнозом ГЛЛ зростає з часом лікування до 0,05% у проміжку

після 5 років, до 0,5% — 10 років і досягає 0,95% після 15 років спостереження [24,25].

Тому вважаємо, що наше повідомлення про три клінічні випадки вторинних пухлин головного мозку (ВПГМ) у осіб, які отримували протокольне лікування за модифікованими програмами ГЛЛ-ДГЛЛУ'93/95 (базові протоколи ALL-BFM'90/95) з приводу вперше виявленої ГЛЛ у дитячому віці, є актуальним та цікавим для лікарів різних спеціальностей. Оскільки щорічно збільшується популяція хворих, які одужали, кожен лікар загальної практики може зустрітися з пацієнтом після лікування злویкісних захворювань у дитинстві, що вимагатиме спостереження та контролю за пізніми ускладненнями протипухлинного лікування.

Матеріал і методи дослідження

За період з лютого 1993 р. до січня 2018 р. за протоколами групи ALL-BFM проліковано 370 дітей віком до 18 років. Починаючи з лютого 1993 р. і до жовтня 2002 р. 143 (38,65%) пацієнтам проведено протокольне лікування ГЛЛ-ДГЛЛУ'93/95 (на основі програми поліхіміотерапії ALL-BFM'90/95) (група 1). З листопада 2002 р. до червня 2012 р. у лікуванні 131 (35,41%) особи застосовувалася терапія згідно з програмою ALLIC-BFM'2002 (група 2). З червня 2012 р. проводиться лікування відповідно до програми поліхіміотерапії ALLIC-BFM'2009 88 (23,78%) пацієнтів (група 3). 8 (2,16%) дітей віком до 1 року лікувалися згідно з програмами INTERFANT'99/06, починаючи з серпня 2008 р. (група 4). Медіана спостереження за загальною вибіркою хворих становить 9 р. 7 міс. Медіана спостереження у групі 1 становить 18 р. 3 міс. (коливання 0–24 р. 9 міс.), у групі 2 — 9 р. 2 міс. (коливання 0–15 р. 4 міс.), для групи 3 — 3 р. 2 міс. (коливання 0–5,5 р.), у групі 4 — 12,5 міс. (коливання 0–9 р. 8 міс.).

Протокольна хіміотерапія у ГЛЛ-ДГЛЛУ'93/95 передбачала послідовність протоколів I (протокол I у програмі ГЛЛ-ДГЛЛУ'95 для групи низького ризику (ГНР), M, II та профілактичне

опромінення ЦНС у дозі 12 Грей (Гр) у групі середнього ризику (ГСР) та групі високого ризику (ГВР), при ураженні ЦНС – 18 Гр, підтримуючу хіміотерапію: 6 – меркаптопурин (6-МР) щоденно та метотрексат (МТХ) 1 раз на тиждень внутрішньо, із загальною тривалістю лікування 24 міс. Модифікація програмами ГЛЛ-ДГЛЛУ'93/95 порівняно з базовою полягала у наступному: редукція дози МТХ у протоколі М до 1,0 г/м² замість 5,0 г/м², що було пов'язано із неможливістю моніторингу його концентрації у сироватці крові з метою запобігання токсичним ускладненням. Діти з ГСР та ГВР отримували однакове лікування. Особливістю програми ALLIC-BFM'2002 було збільшення дози МТХ до 2,0 г/м² та 5,0 г/м² у протоколі М та блоках HR для ГВР та Т-ГЛЛ. Профілактичне опромінення ЦНС (у дозі 12 Гр) отримували тільки пацієнти з Т-клітинними ГЛЛ (Т-ГЛЛ) і ГВР, віком ≥ 1 року. Терапевтична краніальна променева терапія була застосована у пацієнтів з ініціальним ураженням ЦНС та призначалася в дозуванні 12 Гр для дітей віком від 1 до 2 років і 18 Гр для дітей віком ≥ 2 років. У програмі ALLIC-BFM'2009 профілактичне опромінення ЦНС у дозі 12 Гр для Т-ГЛЛ та ГВР (крім пацієнтів із В-лінійною ГЛЛ, які віднесені до ГВР-групи тільки з поганою відповіддю на преднізолон (Pr)!), терапевтична доза 18 Гр для дітей віком ≥ 1 року при ініціальному ураженні ЦНС. В усіх зазначених групах пацієнтам з метою профілактики нейролейкемії проводилися інтратекальні введення МТХ, а при ініціальній нейролейкемії застосовано триплет (МТХ, цитозар (ARA-C), Pr). Дози зазначених медикаментів розраховуються відповідно до віку хворого. Згідно з відповідними протоколами різних схем і різних доз були використані препарати з групи кортикостероїдів – системний та інтратекальний (Pr), алкілюючі медикаменти (циклофосфамід), антиметаболіти (МТХ і ARA-C системно та інтратекально, 6-МР, тіогуанін), антрациклінові засоби (доскорубіцин, ідарубіцин), вінкристин і L-аспарагіназа. У лікуванні усіх пацієнтів під час проведення хіміотерапії застосовувалися різноманітні антибіотики широкого спектра дії, протигрибкові засоби, препарати крові, фактори росту гранулоцитів (G-CSF – гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор).

Загалом померло 72 (19,46%) дитини (це стосується лише наслідків терапії ГЛЛ, не враховано смерть від ВН) за час спостережен-

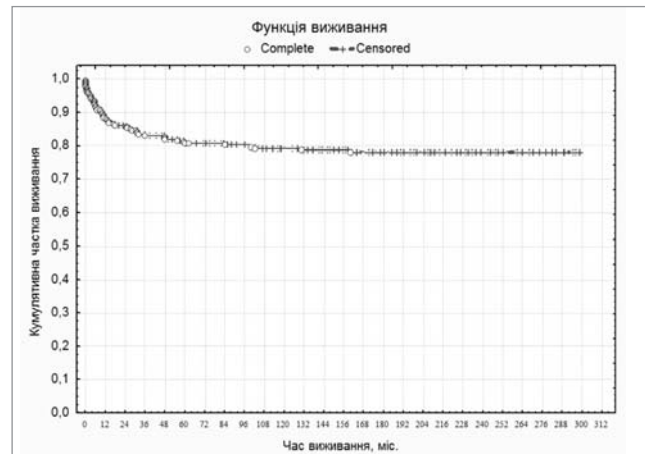


Рис. 1. Загальне виживання осіб, пролікованих у дитячому віці з приводу ГЛЛ, незалежно від застосованого протоколу, OS 0,78 \pm 0,02

ня, з них у I гострому періоді до 33-го дня індукційної терапії – до досягнення ремісії 11/72 (15,28%) дітей, у I ремісії пізня смерть зареєстрована від токсико-септичних ускладнень у 20/72 (27,78%) осіб. Один хлопчик виявився первинно резистентним до лікування, в подальшому продовжив терапію в Італії, де йому проведено ало-ТКМ. Однак він помер від посттрансплантаційного ускладнення – хвороба «трансплантат проти господаря». Смерть у II гострому періоді або від ускладнень протирецидивного лікування та прогресування ГЛЛ зареєстровано у 40/72 (55,56%) хворих. Аlogenну трансплантацію кісткового мозку (ало-ТКМ) від неродинного донора виконано 15-м дітям: 6-м дітям з ГВР у I гострому періоді та 9-м особам у II гострому періоді. Усі особи, яким проведена ало-ТКМ за кордоном (Італія, Польща, Ізраїль) за допомогою відповідного кондиціонування, що містить ТВІ (загальне опромінення тіла), а також лікарські засоби, зокрема з похідних групи епідифілотоксинів та алкілюючих агентів. Серед хворих дітей до 1 року, які отримали терапію Interfant, половина (4/8) малюків померли від прогресування. Серед цих пацієнтів троє дітей живі, одна перебуває у довготривалій I клініко-гематологічній ремісії понад 9,5 р., двоє інших перебувають у II ремісії після ало-ТКМ. Показник загального кумулятивного виживання хворих, незалежно від програм протокольного лікування, включно з ало-ТКМ становить 0,78 \pm 0,02 (рис. 1).

За весь період спостереження за живими 298 (80,54%) дітьми, яким проводилася комбінована поліхіміотерапія (ПХТ) та радіотерапія, зареєстровано три випадки (1,01%) ВПГМ,

з них 2 дівчинки та 1 хлопчик. Середній вік на момент встановлення первинного діагнозу ГЛЛ становив 7,4 р., вік на момент діагностики ВПГМ — 21 р. 7 міс., 11 р., 9 р. 4 міс. відповідно. Латентний період після закінчення лікування ГЛЛ на час діагностики ВПГМ коливався від 6 р. 1 міс. до 7,5 року. Одна пацієнтка з олігодендрогліомою померла від ВН (див. клінічний випадок 2), двоє осіб з фібринозною астроцитомою та менінгіомою живуть (див. клінічний випадок 1, 3).

Саме ці три пацієнти отримували лікування за програмою поліхіміотерапії ГЛЛ-ДГЛЛУ'95 (на основі програми ALL-BFM'95) та належали до групи 1. За результатами первинної відповіді на індукційне лікування (добра відповідь на преднізолонову префазу, досягнуто клініко-гематологічної ремісії на 33-й день) усі згадані діти віднесені до терапевтичної групи ГСР. ПХТ у ГСР передбачала послідовність протоколів I, M, II, включно 11 інтратекальних введень МТХ та профілактичне опромінення ЦНС у дозі 12 Гр, підтримуючу хіміотерапію із загальною тривалістю лікування 24 місяці. У жодного хворого з інших груп (2, 3, 4) не зареєстровано ВПГМ.

Клінічний випадок 1. Дівчинку, 15,5 р., впродовж місяця турбували загальна слабкість, швидка втомлюваність, знижений апетит. Первинно діагностовано гіпохромну залізодефіцитну анемію періоду статевого дозрівання. На час огляду ознак лімфопроліферативного синдрому не було, стерналгії та осалгії відсутні. У гемограмі: еритроцити (Ер) 5,01 Т/л, гемоглобін (Гб) 96 г/л, тромбоцити (Тр) 186,0 Г/л, лейкоцити (Ле) 4,3 Г/л, лейкоцитарна формула: еозинофіли (е) 1,0%, паличкоядерні нейтрофіли (п) 3,0%, сегментоядерні нейтрофіли (с) 46,0%, лімфоцити (л) 44,0%, моноцити (м) 6,0%, ШОЕ 11 мм/год; рівень сироваткового заліза 4,8 мкмоль/л. При контрольному візиті до гематолога через 14 днів прийому препарату заліза утримувалися вищезгадані скарги, з наростанням ознак астенизації. Клінічно виявлено збільшені шийно-підщелепові лімфатичні вузли до 2,0 см, відсутній гепатолієнальний синдром. У гемограмі виявлено наступні зміни: Ер 4,46 Т/л, Гб 84,0 г/л, Тр 96,0 Г/л, Ле 2,9 Г/л, ініціальна бластемія 17,0%. У пунктаті кісткового мозку 98,0% бластів типу L1 (за FAB-класифікацією). Таким чином, у 13.05.1996 р. діагностовано сомпон-ГЛЛ, без ініціального ураження ЦНС. Проведено поліхіміотерапію ГЛЛ-ДГЛЛУ'95 з 13.05.1996 р. до 13.05.1998 р.

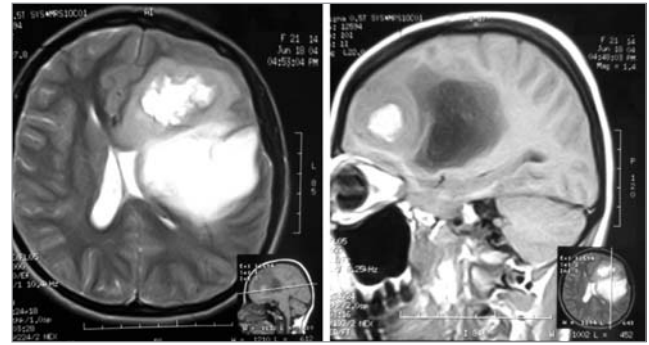


Рис. 2. У лобно-тім'яних відділах головного мозку масивний гетерогенний утвір (астроцитома гістологічно верифікована), зміщення серединної лінії вправо, клінічний випадок 1

Через 6 р. 1 міс. з часу завершення повного курсу інтенсивної дворічної комбінованої терапії ГЛЛ у пацієнтки з'явилися скарги на біль голови, слабкість у правих кінцівках (більше правій руці), асиметрія носо-губної складки та очних щілин, асиметрія зіниць $s \geq d$, сповільнення фотореакції, порушення конвергенції $d > s$, рухи у кінцівках обмежені, загальна гіподинамія. Лімфопроліферативного процесу у хворой не було. Показники гемограми відповідали віковій нормі, окрім високої ШОЕ — 46 мм/год, у мієлограмі ознак гемобластозу не виявлено.

З приводу наявності вогнищевої неврологічної симптоматики проведено магнітно-резонансну томографію головного мозку (МРТ ГМ) з внутрішньовенним контрастуванням. Виявлено: у лівій фронтально-скроневій ділянці новоутвір вузлового характеру з кістозно-солідним компонентом, ознаками підгострого крововиливу в пухлину. Утвір компресував бічні шлуночки, зміщував серединні структури вправо. Інтракраніальні відділи спинного мозку без патологічних змін. Висновок: «Ознаки неопластичного процесу головного мозку» (рис. 2).

У червні 2004 р. виконано операцію з радикального видалення пухлини головного мозку в лобно-скроневій ділянці. Гістологічний висновок: фібринозна астроцитома з мікрокістами, ділянками анаплазії.

Пацієнтці проведено курс терапії дексаметазоном, курс цитостатичного лікування балустіном та повторної радіотерапії у загальній дозі 58 Гр. Повний курс лікування другої неоплазми завершено у травні 2005 р.

Дана особа перебуває у довготривалій клініко-гематологічній ремісії ГЛЛ 21 рік 7 міс. та з приводу ВПГМ — 12 років 6 міс.

30.07.2008 р. народила природним шляхом здорову дитину. Пацієнтка веде активне працездатне життя, інтелект збережений, працює

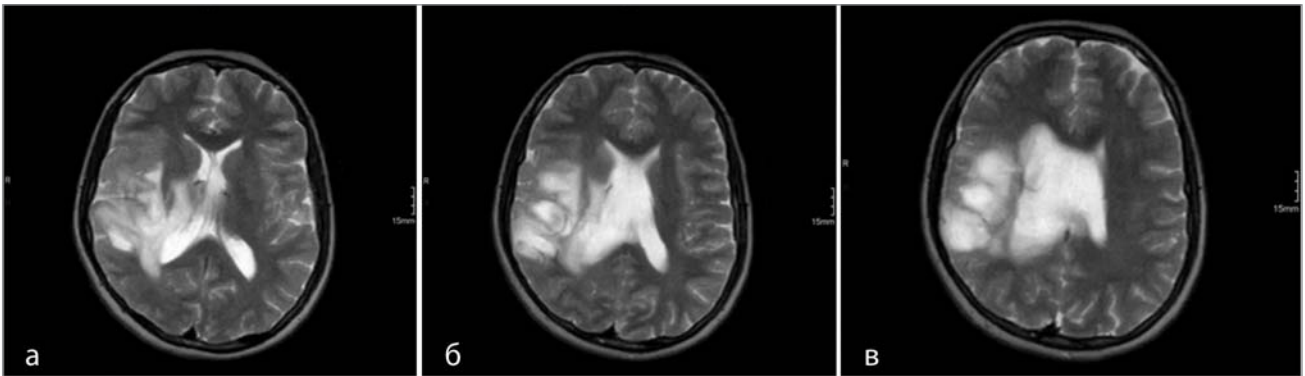


Рис. 3. Олігодендрогліома (верифікована гістологічно) правої лобно-тім'яної частки (а, б, в.), клінічний випадок 2

медичною сестрою у відділенні реанімації однієї з львівських лікарень.

Клінічний випадок 2. У дівчинки, 4 р., 30.03.1999 р. діагностовано common-ГЛЛ. Хвороба маніфестувала з гіпертермії, загальної слабкості, гепатоспленомегалії, полімікроаденопатії, шкірного геморагічного синдрому, артралгій. У гемограмі: Ер 2,46 Т/л, Гб 59,0 г/л, Тр 85,0 Г/л, Ле 35,9 Г/л, ініціальна бластемія 83,0%. У пунктаті кісткового мозку 94,0% бластів типу L1 (за FAB-класифікацією).

Як і щодо попередньої пацієнтки, застосовано терапію ГЛЛ-ДГЛЛУ'95 для ГСР з 30.03.1999 до 30.03.2001 рр. (див. вище).

У березні 2008 р. (через 7 років) зауважено поступове наростання симптомів лівобічного геміпарезу. МРТ ГМ виявила у правій лобній татім'яній частках додатковий утвір неправильної форми, неомогенної структури розмірами 52x71x56 мм, з поширенням у праву частку мозолистого тіла. Однак накопичення контрасту не виявлено (рис. 3).

З боку інших систем та органів патології не виявлено. У гемограмі (березень 2008 р.):

Ер 4,5 Т/л, Гб 123 г/л, Тр 258,0 Г/л, Ле 6,4 Г/л, нейтрофіли 3,5 Г/л, ШОЕ 23 мм/год. Мієлограма — нормоцелюлярний кістковий мозок, ремісія ГЛЛ. Аналіз ліквору — цитоз 1×10^6 /л, білок 0,066 г/л, у цитоспінні — лімфоцити, бластів не виявлено. Дитина отримувала симптоматичну терапію, призначену неврологом, покращення не спостерігалось. Згодом на контрольних МРТ ГМ відзначалася негативна динаміка. Через ускладнений доступ та локалізацію пухлини лише у лютому 2009 р. виконано біопсію ЦНС. Патогістологічне заключення — олігодендрогліома, від прогресування якої дитина померла.

Клінічний випадок 3. У хлопчика, 1 р. 10 міс., діагностовано common-ГЛЛ з коекспресією мієлоїдного маркера CD13⁺ (78,0%). У дебюті хвороби впродовж трьох тижнів наростала загальна слабкість, блідість шкірних покривів. Виявлено гепатоспленомегалію та збільшення усіх периферичних лімфовузлів. У гемограмі: Ер 2,92 Т/л, Гб 71,0 г/л, Тр 78,0 Г/л, Ле 39,0 Г/л, ініціальна бластемія 87,0%. У пунктаті кісткового мозку виявлено 90,0%

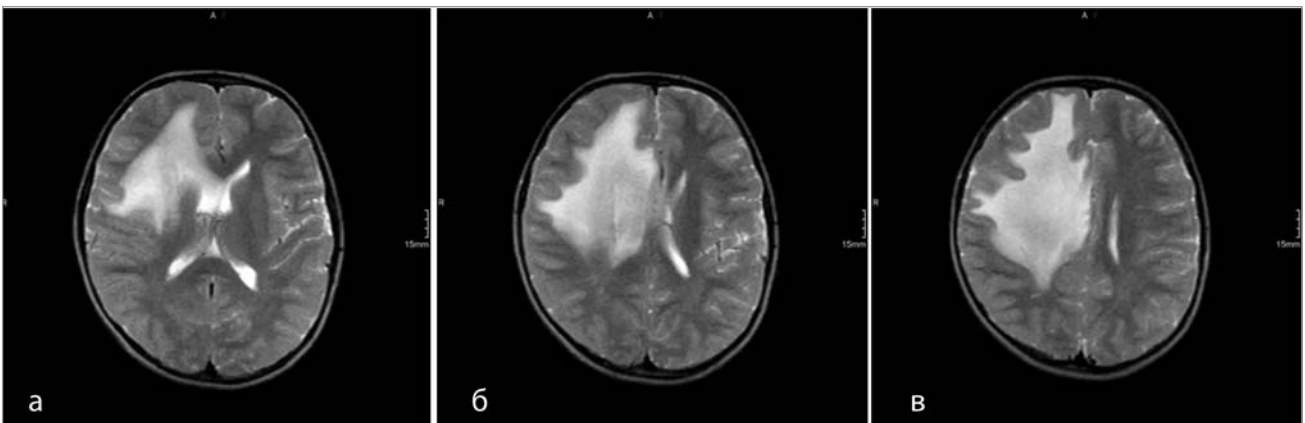


Рис. 4. Менінгіома (верифікована гістологічно) правої лобної долі (а, б, в), клінічний випадок 3

бластів типу L1 (за FAB-класифікацією). Діагностовано ГЛЛ, застосовано терапію ГЛЛ-ДГЛЛУ'95 для ГСР з 10.03.2000 до 10.03.2002 рр. (див. вище).

У вересні 2009 р. (через 7,5 року) дитину почали турбувати інтенсивні цефалгії. У жовтні 2009 р. на МРТ ГМ у лобній долі справа візуалізувалася неоднорідна ділянка з чітким контуром розмірами 2,5x3,3x2,7 см, із інтенсивна до паренхіми мозку у всіх режимах з виразним перифокальним набряком, який поширювався вздовж мозолистого тіла контралатерально, зумовлюючи компресію переднього рогу правого бокового шлуночка. Після внутрішньовенного контрастування візуалізувалося інтенсивне рівномірне накопичення контрастної речовини у патологічному утворі. Зміщення серединних структур вліво — до 6 мм. Зміщення мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір. Субарахноїдальні простори вільні. Гіпофіз, супрацеллярна ділянка без особливостей. Висновки: МРТ-ознаки об'ємного утвору правої лобної долі (рис. 4).

10.12.2009 р. оперативним шляхом пухлину видалено радикально. Патогістологічний висновок: менингіома. Після оперативного втручання дитина перебуває у довготривалій клініко-гематологічній ремісії ГЛЛ — 16 років 1 міс. та з приводу ВПГМ — 8 років 5 міс.

Дискусія

Завдяки значним досягненням у лікуванні злоякісних захворювань у дитячому віці, більшість хворих, вилікувавшись від пухлин, поповнюють дорослу популяцію. Американські дослідники підраховали, що ці особи, в минулому хворі на ГЛЛ, будуть зустрічатися з частотою 1 на 1000 дорослих у віці до 30 років. Тому нині серйозну увагу приділяють вивченню віддалених наслідків лікування та якості життя у цій когорті. Доведено, що особи, які отримують протипухлинну терапію в дитинстві, мають у 7 [41] та 14 [10] разів вищий ризик розвитку згодом другої злоякісної пухлини, ніж такий у загальній популяції. Ще М. Fontana та співавт. (1987) повідомляли про зростання ризику у 10–20 разів у осіб, які в дитячому віці лікувалися з приводу ГЛЛ, що зумовлено як генетичною схильністю, так і застосуванням хіміо-та/ або променевої терапії [13]. На сучасному етапі проводяться дослідження, які виявляють зв'язок між конкретними лікувальними агентами та наслідками їх застосування [54].

У США та європейських країнах створено спеціальну групу з вивчення пізніх ускладнень протипухлинного лікування (Late Effects Study Group) [11,26,28,29,30]. За даними ряду публікацій, співвідношення між статтю та частотою вторинного канцерогенезу неоднозначні. S. Bhatia та співавт. (1983) давно відмічали статистично значущий підвищений ризик розвитку ВН в осіб жіночої статі [4]. Подібну кореляцію підтвердили інші вчені щодо розвитку вторинних сарком м'яких тканин [40]. У той час як L. Loning зі співавт. (2000), аналізуючи всіх пацієнтів, які лікувалися відповідно до протоколів групи Berlin—Frankfurt—Munster (BFM), навпаки, описали переважання ВН у осіб чоловічої статі [33]. У дослідженні Janez Jazbec (2007) повідомляється про вищий ризик розвитку другого злоякісного захворювання у хлопчиків, які лікувалися з приводу ГЛЛ, віком від 4,6 до 6,6 року [21]. В описаних нами випадках ВПГМ розвинулися у двох дівчат та одного хлопчика. Чимало вчених наголошують, що вік пацієнта на час встановлення першого діагнозу і початку протипухлинного лікування має вагомий вплив на ризик розвитку пухлин головного мозку [33,40,41,42]. Існують наукові твердження, що у дітей із вперше діагностованою ГЛЛ у віці до 5 років із вторинних неопроцесів найчастіше згодом розвиваються ВПГМ, другими за частотою є ГМЛ. Усі інші види злоякісних процесів сукупно утворюють третю найпоширенішу групу [41]. Водночас, коли ГЛЛ вперше виявлено після 6-го року життя, то послідовність є рівно протилежною (інші види раку, ГМЛ, пухлини ЦНС) [27]. Зпоміж представлених нами осіб двоє дітей із ВПГМ були віком до 5 років на час встановлення ГЛЛ та одна дівчинка — 15,5 року. У дослідженнях M. Renard та співавт. (2011) у 1,0% хворих після терапії ГЛЛ розвинулися ВН [50], що відповідає результатам нашого спостереження.

Вторинні пухлини головного мозку зазвичай пов'язують із променевою терапією. Це стосується як профілактичної дози, так і тотального опромінення тіла перед ало-ТКМ. У пацієнтів вплив променевої терапії у сім разів підвищує ризик діагностики вторинних пухлин ЦНС [37]. Пухлини головного мозку (ПГМ) у дітей є другою найбільш поширеною формою раку після гематологічних ЗН, що становить приблизно 21,0% усіх злоякісних новоутворень у дітей віком від 0 до 14 років. Пухли-

ни головного мозку у дитячому віці характеризуються тривалим безсимптомним періодом хвороби, що дозволяє їм досягти певного розміру, перш ніж з'являться загальні мозкові симптоми. Це зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями ЦНС і черепа, здатністю до розтягування черепних швів і шлуночків мозку, збільшення субарахноїдальних щілин і цистерн мозку. Головний біль і блювота у дітей зазвичай з'являються у пізніші терміни захворювання [10]. Судоми є одним із найпоширеніших симптомів ПГМ у дітей. Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком судомних нападів, включають супратенторіальне розташування, задіяння сірої речовини, певні гістологічні особливості тощо [51]. Враховуючи МРТ-розміри виявлених пухлин у вказаних хворих, можемо стверджувати, що ВПГМ до встановлення діагнозу розвивалася тривалий час. Двох пацієнтів періодично турбували цефалгії, двом дівчатам з гліомами не виконувалася МРТ головного мозку до появи вогнищевої неврологічної симптоматики.

На думку J.P. Neglia (2006), серед гістологічних типів ПГМ, індукованих цитостатичним та променевим лікуванням, найбільш поширеними є гліоми та менінгіоми. Саме гліоми найчастіше розвиваються після терапії ГЛЛ [28]. Статистично половина ПГМ у дітей розвиваються з гліальних клітин, або «допоміжних» клітин нервової системи. Серед гліальних клітин виділяють астроцити, епендимальні клітини й олігодендроцити (клітини, які забезпечують мієлінізацію). Найменування деяких пухлин походять саме від назв цих клітин. Наприклад, астроцитоми розвиваються з астроцитів, одного з різновидів гліальних клітин. Тому лікарі можуть називати таку пухлину гліомою, а можуть й астроцитомою, але другий термін буде більш конкретним. У назві пухлини може бути також відображена не лише її локалізація. Уточнюючою ознакою може бути ступінь злоякісності гліоми: гліоми низького ступеня злоякісності (наприклад, пілоцитарна астроцитома) або гліоми високого ступеня злоякісності (наприклад, гліобластома або анапластична астроцитома). Астроцитомою — найпоширеніший різновид гліоми, який становить половину всіх первинних пухлин головного, а також спинного мозку. Найчастіше астроцитоми локалізуються у великих півкулях, але можуть бути й у інших відділах мозку. У дорослих астроцитомою частіше локалізується в ділянці мозочка. У дітей астроцитомою може утворитися як

в мозочку, так і в стовбурі мозку. У нашій пацієнтки ця пухлина локалізувалася у лобно-тім'яних відділах головного мозку. Симптоми астроцитомою залежать від локалізації пухлини, проте є загальні ознаки: наростаюча вогнищева неврологічна симптоматика, постійний головний біль внаслідок внутрішньочерепної гіпертензії, блювота, зміни у настрої й особистісні тощо [19,62,65]. Два перші симптоми відзначалися у наведеному випадку.

Багато досліджень підтвердили зв'язок між ризиком індукції пухлини ЦНС та дозою опромінення, яку отримав пацієнт [4,7,31,33,35,42,45]. Це особливо помітно у випадку менінгіоми, але впливає й на розвиток інших ВПГМ [37,38]. Існує також кореляція між віком пацієнта під час променевої терапії та виникненням вторинної пухлини ЦНС. Групою ВФМ у середині 1980-х років була введена стандартна доза профілактичного опромінення ЦНС — 12 Гр. Вчені провели аналіз, який демонструє зв'язок між дозою краніального опромінення (12 Гр проти 18 Гр) та частотою виникнення ВП [32]. Ризик розвитку гліом значно зростає, якщо пацієнт пройшов опромінення у віці до 5–6 років. З іншого боку, менінгіоми розвиваються частіше у пацієнтів, які отримують променеву терапію після 5-річного віку [7,33,40,42]. Однак S. Bhatia та співавт. (2002) не підтвердили зв'язку між віком пацієнта в момент опромінення та ймовірністю індукції онкогенезу в ЦНС [4]. У дослідженнях M. Maule та співавт. (2009) найвищий ризик утворення другої злоякісної пухлини будь-якого типу встановлено через 5–9 років після первинного лікування. Кумулятивна частота вторинних ЗН була у 8 разів вищою серед тих, хто залишився живим через 10 років після появи першого новоутворення, порівняно зі загальною популяцією, причому абсолютна відмінність між зареєстрованим та очікуваним кумулятивним захворюванням все ще зростає після 50 років спостереження. Діти, які пережили першу неоплазму, мають великий ризик розвитку нової пухлини навіть через багато років після первинного діагнозу [36].

J.P. Neglia та співавт. представили групу хворих з ВП ЦНС, з переважанням осіб після лікування інших пухлин ЦНС та ГЛЛ [42]. Середній латентний період у цьому аналізі для всіх ВПГМ становив 14 років, для менінгіом — 17 років, а для гліобластоми — 9 років. Окремі автори діагностували у 70,0% пацієнтів гліоми у періоді до 20 років, тоді як 74,0% менінгіом

виникли після 20 років латентного періоду [36]. Інші вчені вважають, що ризик діагностики гліоми у пацієнтів, які раніше отримували лікування від іншого неопластичного захворювання, починає знижуватися через 15–20 років, наближаючись до ризику загальної популяції населення [42]. Гліоми характеризуються значно вищою злоякісністю та гіршим прогнозом [40,41,42,57]. Особливо несприятливим він є при вторинних злоякісних гліомах у дітей. E. Vien зі спіавт. (2009) повідомляють про загальне виживання в межах 5–19 міс. максимум, незважаючи на інтенсивну терапію [5].

Олігодендрогліома (ОДГ) — це гліальна пухлина мозку, яка розвивається з клітин олігодендроцитів. Цей вид пухлин становить близько 3,0% від усіх ПГМ. Цій пухлині притаманне повільне прогресування і зростання, згодом вона досягає великих розмірів, з локалізацією переважно в лобних і тім'яних частках мозку, що спостерігалось у нашої пацієнтки. Олігодендрогліома клінічно проявляється головним болем, судомним синдромом, можлива втрата апетиту та спотворення смаку [47]. Клінічні прояви цієї пухлини пов'язані із симптомами внутрішньочерепної гіпертензії. Олігодендрогліома III ступеня злоякісності з часом перероджується в гліобластому. Олігодендрогліома частіше розвивається у чоловіків у віці 20–40 років. У дітей такі неоплазії бувають вкрай рідко [61].

Пухлина у дітей істотно відрізняється від ОДГ у дорослих за низкою демографічних та пухлинних чинників на рівні популяції. Повідомляється, що діти з ОДГ живуть довше, ніж дорослі у цілому. Але за результатами лікування не спостерігається різниці у дітей та дорослих із високо злоякісними ОДГ. Радикальне видалення цієї пухлини зазвичай вкрай складне і не завжди можливе [14].

С.Т. J Wu і спіавт. (2016) стверджують, що загальна резекція пухлини забезпечує краще загальне виживання, незалежно від гістологічної класифікації. Вони повідомляють, що у пацієнтів з частковою резекцією є вищий ризик прогресування, ніж при застосуванні агресивної хіміотерапії [20]. Описана нами пацієнтка померла через прогресування злоякісної ОДГ, оскільки не вдалося провести оперативне радикальне видалення пухлини через її локалізацію та дифузний ріст.

Менінгіома — це ПГМ, яка поширюється з клітин твердої мозкової оболонки, є однією з найпоширеніших ВН, виявлених у пацієнтів

після терапії з приводу ГЛЛ [35]. Переважають доброякісні менінгіоми з повільним ростом. Жінки страждають на цю пухлину вдвічі частіше, ніж чоловіки. У деяких випадках у пацієнта може бути декілька менінгіом. Атипова й анапластична менінгіома, злоякісні варіанти цієї пухлини, зустрічаються вкрай рідко. Менінгіома з'явилася в межах опроміненої ділянки попередньої пухлини мозку іншого типу після латентного періоду від 12 до 20 років. На думку S.D. Moss (1988), радіаційно-індуковані менінгіоми рідко мають періоди латентності, котрі досить короткі від часу опромінення до клінічної картини пухлини і присутні у педіатричного пацієнта [39]. На думку D. Soffer та спіавт. (1989), менінгіоми виникають на місці опромінення у молодшому віці, ніж у пацієнтів з так званими «спонтанними» менінгіомами [56]. Відносно велика частка менінгіом, викликаних опроміненням високою дозою, здебільшого є злоякісними та біологічно агресивними. Повідомляється, що опромінення у молодому віці індукує злоякісні менінгіоми. Автори вважають, що ці незвичайні особливості дають непрямі докази того, що висока доза опромінення може відігравати певну роль у патогенезі менінгіом [35]. Незважаючи на високу курабельність менінгіом, існує ризик залишкової неврологічної симптоматики. Раннє виявлення пухлини, коли вона ще має малі розміри, полегшує резекцію і може зменшити ускладнення [15]. Представлений нами пацієнт з діагнозом «Менінгіома» пройшов терапію радикального видалення пухлини і перебуває у довготривалій клініко-гематологічній ремісії ГЛЛ та з приводу ВПГМ.

Недостатньо вивчено вплив хіміотерапії, орієнтованої на ЦНС. Як після низько-, так і після високодозової променевої терапії можуть розвинути ВПГМ [33,60]. Органічні ураження ЦНС (лейкоенцефалопатія з інтракраніальними кальцифікатами) можуть виникати після повторних краніальних опромінь у поєднанні з інтратекальним введенням МТХ. Навіть за відсутності грубих органічних уражень ЦНС у деяких хворих можуть виникати неврологічні ускладнення після опромінення головного мозку (психологічні наслідки, труднощі в навчанні) [2,61]. У зв'язку з цими можливими ускладненнями в даний час спостерігається тенденція до вилучення ЦНС-опромінення, принаймні у хворих з ГЛЛ, та заміна його на інтратекальне введення цитостатиків. Такого терапевтичного плану із застосуванням

опромінення ЦНС згідно з новим протоколом ALLIC-BFM'2009 потребують лише діти з Т-ГЛЛ та з ГВР (крім пацієнтів з В-лінійною ГЛЛ, які віднесені до ГВР-групи з поганою відповіддю на Pr). Група BFM вважає, що інтратекральна хіміотерапія може бути ефективною у певних пацієнтів як профілактика нейролейкемії [33,47,50]. З іншого боку, схеми хіміотерапії значно інтенсивніші, ніж ті, що застосовувалися у попередніх студіях. Починаючи з 2002 р., лікування дітей є агресивнішим із застосуванням ПХТ, із зменшенням вибірки для променевої терапії. Це дасть змогу в подальшому оцінити ризики виникнення другого онкологічного процесу в когорті пацієнтів, які отримували сучасну терапію на основі ризику.

Ряд авторів описують розвиток ВПГМ після хіміотерапії за відсутності променевої терапії. Більшість протипухлинних препаратів є онкогенними [18,23,45,64]. К. Schmiegelow та співавт. показали, що збільшення тривалості підтримуючої терапії на основі МТХ і 6-меркаптопурину (6-МП) підвищує ризик вторинного неопластичного процесу [53]. Натомість А. Borgmann та співавт. (2008) пов'язують застосування високих доз МТХ внутрішньовенно у дітей із низькою ймовірністю розвитку другого раку [7]. Вважається, що L-аспарагіназа впливає на канцерогенез [44]. Застосування факторів росту гранулоцитів також розглядається як фактор ризику розвитку ВН [48].

Усі наші пацієнти отримували МТХ та глюкокортикостероїди системно та внутрішньовенно в дозах залежно від групи ризику та протоколу. Крім того, вони приймали антрацикліни, вінкрисдин, L-аспарагіназу та АРА-С. 6-МП та МТХ вживали під час підтримуючої терапії. У частини осіб клінічний стан вимагав застосування гранулоцитарних факторів росту. Як важливий етіологічний чинник для розвитку менінгіом, високодиференційованих астроцитом вказуються деякі медикаменти (етопозид, циклофосфамід, цисплатина, МТХ тощо) [53].

За останні три десятиліття було зроблено багато досліджень щодо ВПГМ. Вони різняться між собою у терапевтичних протоколах, які застосовували у лікуванні пацієнтів досліджува-

ної групи, хворих на ГЛЛ у дитячому віці, тривалістю періоду спостереження за віддаленими наслідками, методологією аналізу. Не дивно, що отримані результати неідентичні. Однак ці дослідження сприяють модифікації існуючих режимів лікування дітей з ГЛЛ не лише з точки зору ефективності, але й можливості зменшення токсичності. На сучасному етапі на лікарів першого контакту очікує велике навантаження щодо спостереження за дітьми, які одужали від ГЛЛ. Часто виникає необхідність ранньої діагностики пізніх ускладнень у пацієнтів після ГЛЛ або інших онкологічних захворювань у дитячому віці. Надзвичайно важливе проведення ретельного медичного обстеження, включаючи дуже детальний аналіз обстеження шкіри, лімфатичних вузлів, органів грудної клітки, черевної порожнини, щитоподібної залози, у жінок — грудних залоз, консультування гінеколога, невролога тощо. Важливо, щоб пацієнти, у яких є підозра на друге онкологічне захворювання, були вчасно обстежені для подальшої можливості раннього лікування.

Висновки

Аналіз цієї великої когорти хворих показує, що завдяки застосуванню сучасної терапії, яка ґрунтується на оцінці ризику, рівень захворюваності на ВН після діагностування ГЛЛ у дитинстві залишається низьким впродовж 27 років спостереження. Можна передбачити, що триваліше спостереження за такими пацієнтами дозволить виявити ВН, особливо пов'язані з променевою терапією, такі як ПГМ. Ми вважаємо, що існує необхідність створення національного реєстру хворих на ВПГМ в Україні. Цьому сприятиме співпраця з міжнародними студіями, що забезпечить надання високопрофесійної медичної допомоги. Крім того, триваліше спостереження дозволять дати більш точні оцінки впливу окремих цитостатиків, консервативного використання профілактичного випромінювання на частоту радіаційно-пов'язаних вторинних злоякісних новоутворень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aloï D, Belgioia L, Barra S, Giannelli F, Cavagnetto F, Gallo F, Milanaccio C, Garre M, Di Profio S, Di Iorgi N, Corvo R. (2017). Neuroendocrine late effects after tailored photon radiotherapy for children with low grade gliomas: Long term correlation with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol.* Nov.125(2):241–247.
2. Anderson VA, Godber T, Smibert E, Weiskop S, Ekert H. (2000). Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: a longitudinal study. *Br J Cancer.* Jan. 82(2):255–262.
3. Aung L, Khyne T, Yeoh AE, Quah TC, Tan AM. (2009). A report from the Singapore Childhood Cancer Survivor Study (SG-CCSS): a multi-institutional collaborative study on long-term survivors of childhood cancer, initial analysis reporting for the SG-CCSS. *Ann Acad Med Singapore.* Aug; 38(8):684–689.
4. Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. (2002). Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood.* 99 (12): 4257–4264.
5. Bien E, Stachowicz-Stencel T, Szalewska M, Krawczyk M, Synakiewicz A, Dubaniewicz-Wybieralska M, Zielinski P, Adamkiewicz-Drozynska E, Balcerska A. (2009). Poor-risk high-grade gliomas in three survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia — an overview of causative factors and possible therapeutic options. *Childs Nerv Syst.* May. 25(5):619–626.
6. Blatt J, Poplack D, Sherins R. (1981). Testicular function in boys following chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.*304:1121–1124.
7. Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G, Moricke A, Henze G, von Stackelberg A; ALL-REZ BFM Study Group. (2008). Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer.* 44(2):257–268.
8. Brouwers P, Poplack O. (1990). Memory and learning sequelae in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia: association with attention deficits. *Pediatr Hematol Oncol.*12:174–181.
9. Conklin HM, Ogg RJ, Ashford JM, Scoggins MA, Zou P, Clark KN, Martin-Elbahesh K, Hardy KK, Merchant TE, Jeha S, Huang L, Zhang H. (2015). Computerized cognitive training for amelioration of cognitive late effects among childhood cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* Nov 20. 33(33):3894–3902.
10. Das U, Appaji L, Kumari BS, Sirsath NT, Padma M, Kavitha S, Avinash T, Lakshmaiah KC. (2014). Spectrum of pediatric brain tumors: a report of 341 cases from a tertiary cancer center in India. *Indian J Pediatr.* Oct. 81(10):1089–1091.
11. Essig S, Li Q, Chen Y, Hitzler J, Leisenring W, Greenberg M, Sklar C, Hudson MM, Armstrong GT, Krull KR, Neglia JP, Oeffinger KC, Robison LL, Kuehni CE, Yasui Y, Nathan PC. (2014). Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* Jul.15(8):841–851.
12. Fisher J, Aur R. (1982). Endocrine assessment in childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 49:145–151.
13. Fontana M, Stanton C, Pompili A, Amadori S, Mandelli F, Meloni G, Riccio A, Rubinstein LJ. (1987). Late multifocal gliomas in adolescents previously treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.*60:1510.
14. Goel NJ, Abdullah KG, Lang SS. (2018). Outcomes and Prognostic Factors in Pediatric Oligodendroglioma: A Population-Based Study. *Pediatr Neurosurg.* 53(1):24–35.
15. Goshen Y, Stark B, Kornreich L, Michowiz S, Feinmesser M, Yaniv I. (2007). High incidence of meningioma in cranial irradiated survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* Sep.49(3):294–297.
16. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. (1995). Incidence of cancer in children in the United States: sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer.*75:2186–2195.
17. Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE. (1987). Incidence of second primary tumour among childhood cancer survivors. *Br J Cancer.* 56:339–347.
18. Hijjiya N, Ness KK, Ribeiro RC, Hudson MM. (2009). Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. *Cancer.*115 (1):23–35.
19. Iyer RS, Soman CS, Nair CN, Pai SK, Kurkure PA, Pande SC, Advani SH. (1994). Brain tumors following cure of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* Mar.13(1–2):183–186.
20. J Wu CT, Tsay PK, Jaing TH, Chen SH, Tseng CK, Jung SM. (2016). Oligodendrogliomas in Children: Clinical Experiences With 20 Patients. *Pediatr Hematol Oncol.* Oct. 38(7):555–558.
21. Jazbec J, Todorovski L, Jereb B. (2007). Classification tree analysis of second neoplasms in survivors of childhood cancer. *BMC Cancer.* 2 Feb. 7:27.
22. Jenkinson H, Hawkins M. (1999). Secondary brain tumors in children with ALL. *Lancet.*354: 1126.
23. Kaatsch P, Reinisch I, Spix C, Berthold F, Janka-Schaub G, Mergenthaler A, Michaelis J, Blettner M. (2009). Case-control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany. *Cancer Causes Control.*20(6):965–980.
24. Kowalczyk J, Nurzynska-Flak J, Armata J, Boguslawska-Jaworska J, Rokicka-Milewska R, Sonta-Jakimczyk D, Balwierz W, Chybicka A, Kaczmarek-Kanold M, Wachowiak J, Matysiak M, Pawelec K. (2004). Incidence and clinical characteristics of second malignant neoplasms in children: a multicenter study of a polish pediatric leukemia/lymphoma group. *Med Sci Monit.* Mar.10(3): CR117–22.
25. Kowalczyk JR, Nurzynska J, Armata J, Boguslawska-Jaworska J, Rokicka-Milewska R, Sonta-Jakimczyk D, Balwierz W, Chybicka A, Kaczmarek-Kanold M, Kolecki P, Matysiak M, Pawelec K. (2002). Second malignant neoplasms in children: a multicenter study of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Group. *Med Pediatr Oncol.*38: 421–423.
26. Krawczuk-Rybak M, Panasiuk A, Stachowicz-Stencel T, Zubowska M, Skalska-Sadowska J, Segal-Pondel D, Czajnska-Deptula A, Slawinska D, Badowska W, Kamienska E, Pobudejska-Pieniazek A, Wiczorek M. (2018). Health status of Polish children and adolescents after cancer treatment. *Eur J Pediatr.*177(3):437–447.
27. Kubota M, Akiyama Y, Koishi S, Sawada M, Usami I, Lin YW, Watanabe K, Takimoto T. (1998). Second malignancy following treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Int J Hematol.* Jun. 67(4):397–401.
28. Landier W, Armenian S, Bhatia S. (2015). Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am.* Feb. 62(1): 275–300.
29. Langer T, Grabow D, Steinmann D, Wormann B, Calaminus G. (2017). Late effects and long-term follow-up after cancer in childhood. *Oncol Res Treat.*40(12):746–750.
30. Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002–2018. Jan 2.

31. Leung J, Guiney M. (1996). Secondary tumours after prophylactic cranial irradiation. *Australas Radiol.* Feb. 40(1):43–44.
32. Littman P, Coccia P, Bleyer WA, Lukens J, Siegel S, Miller D, Sather H, Hammond D. (1987). Central nervous system (CNS) prophylaxis in children with low risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 3:1443–1449.
33. Loning L, Zimmermann M, Reiter A, Kaatsch P, Henze G, Riehm H, Schrappe M. (2000). Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood.* 95(9): 2770–2775.
34. Malone M, Lumley H, Erdohazi M. (1986). Astrocytoma as a second malignancy in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 57: 1979–1985.
35. Maniar TN, Braunstein I, Keefe S, Hussien S, Abrams T, De Michele A, El-Deiry WS. (2007). Childhood ALL and second neoplasms. *Cancer Biol Ther.* Oct; 6(10): 1525–1531.
36. Matsuda R, Nikaido Y, Yamada T, Mishima H, Tamaki R. (2005). High-dose radiation-induced meningioma following prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukaemia. *No Shinkei Geka.* Mar.33(3): 277–280.
37. Maule M, Scelo G, Pastore G, Brennan P, Hemminki K, Tracey E, Sankila R, Weiderpass E, Olsen JH, McBride ML, Brewster DH, Pompe-Kirn V, Kliwer EV, Chia KS, Tonita JM, Martos C, Jonasson JG, Merletti F, Boffetta P. (2007). Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 99(10):790–800.
38. Mike V, Meadows AT, D'Angio GJ. (1982). Incidence of second malignant neoplasm in children: results of an international study. *Lancet.* 2(8311):1326–1331.
39. Moss SD, Rockswold GL, Chou SN, Yock D, Berger MS. (1988). Radiation-induced meningiomas in pediatric patients. *Neurosurgery.* Apr. 22(4):758–61.
40. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, Donaldson SS, Meadows AT, Robison LL. (2001). Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 93(8):618–629.
41. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruymann FB, Sather HN, Hammond GD. (1991). Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 325(19):1330–1336.
42. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, Yasui Y, Kasper CE, Mertens AC, Donaldson SS, Meadows AT, Inskip PD. (2006). New Primary Neoplasms of the Central Nervous System in Survivors of Childhood Cancer: a Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 98(21):1528–1537.
43. Pasqualini T, Escobar ME, Domene H, Muriel FS, Pavlovsky S, Rivarola MA. (1987). Evaluation of gonadal function following long-term treatment for acute lymphoblastic leukemia in girls. *J Pediatr Hematol Oncol.* 9:15–22.
44. Pui CH, Relling MV, Behm FG, Hancock ML, Boyett JM, Raimondi SC, Krance RA, Mahmoud HH, Ribeiro RC, Sandlund JT et al. (1995). L-asparaginase may potentiate the leukemogenic effect of the epipodophyllotoxins. *Leukemia.* 9(10): 1680–1684.
45. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK, Evans WE, Raimondi SC, Head DR, Behm FG, Mahmoud MH, Sandlund JT et al. (1991). Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 325(24):1682–1687.
46. Quigley C, Cowell C, Jimenez M, Burger H, Kirk J, Bergin M, Stevens M, Simpson J, Silink M. (1989). Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 321:143–151.
47. Rangwala SD, Tobin MK, Birk DM, Butts JT, Nikas DC, Hahn YS. (2017). Pica in a child with anterior cingulate gyrus oligodendroglioma: case report. *Pediatr Neurosurg.* 52(4):279–283.
48. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, Raimondi S, Behm FG, Sandlund JT, Rivera GK, Kun LE, Evans WE, Pui CH. (2003). Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood.* 101(10): 3862–3867.
49. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA, Kun LE, Walter AW, Evans WE, Pui CH. (1999). High incidence of secondary brain tumors after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet.* 354:34–39.
50. Renard M, Suci S, Bertrand Y, Uytendaele A, Ferster A, van der Werff Ten Bosch J, Mazingue F, Plouvier E, Robert A, Boutard P, Millot F, Munzer M, Mechinaud F, Lescoeur B, Baila L, Vandecruys E, Benoit Y, Philippet P; EORTC Children Leukaemia Group (CLG). (2011). Second neoplasm in children treated in EORTC 58881 trial for acute lymphoblastic malignancies: low incidence of CNS tumours. *Pediatr Blood Cancer.* Jul 15. 57(1):119–125.
51. Rimm IJ, Li FC, Tarbell NJ, Winston KR, Sallan SE. (1987). Brain tumors after cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. A 13-year experience from the Dana-Farber Cancer Institute and the Children's Hospital. *Cancer.* 59:1506–1508.
52. Sanchez Fernandez I, Loddenkemper T. (2017). Seizures caused by brain tumors in children. *Seizure.* Jan. 44:98–107.
53. Schmiegelow K, Al-Modhwahy I, Andersen MK, Behrendtz M, Forestier E, Hasle H, Heyman M, Kristinsson J, Nersting J, Nygaard R, Svendsen AL, Vetterranta K, Weinshilboum R; Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology. (2009). Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study. *Blood.* 113(24):6077–6084.
54. Signorelli C, Wakefield CE, Fardell JE, Wallace WHB, Robertson EG, McLoone JK, Cohn RJ. (2017). The impact of long-term follow-up care for childhood cancer survivors: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* Jun. 114:131–138.
55. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E, Boekhout A, Borgmann-Staudt A, Brown MC et al. (2017). Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol.* Feb. 18(2):75–90.
56. Soffer D, Gomori JM, Siegal T, Shalit MN. (1989). Intracranial meningiomas after high-dose irradiation. *Cancer.* Apr 15. 63(8): 1514–1519.
57. Sorge C, Li R, Singh S, Reddy AT, Solomon DA, Perry A, Friedman GK. (2017). Complete durable response of a pediatric anaplastic oligoden-

- droglioma to temozolomide alone: Case report and review of literature. *Pediatr Blood Cancer*. Dec; 64(12).
58. Stanulla M, Loning L, Welte K, Schrappe M. (1999). Secondary brain tumors in children with ALL. *Lancet*.354:1126—1127.
59. Stein ME, Drumea K, Guilbord JN, Ben-Itzhak O, Kuten A. (1995). Case report: late aggressive meningioma following prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *Br J Radiol*. 68:1123—1125.
60. Trott KR. (2017). Special radiobiological features of second cancer risk after particle radiotherapy. *Phys Med*. Oct. 42:221—227.
61. van der Plas E, Schachar RJ, Hitzler J, Crosbie J, Guger SL, Spiegler BJ, Ito S, Nieman BJ. (2016). Brain structure, working memory and response inhibition in childhood leukemia survivors. *Brain Behav*. Dec 29. 7(2): e00621.
62. Vancura RW, Kepes JJ, Newell KL, Ha TM, Arnold PM. (2006). Secondary intracranial neoplasms exhibiting features of astrocytoma and neuroblastoma in 2 children treated for acute lymphoblastic leukemia: report of 2 cases. *Surg Neurol*. May.65(5):490—494.
63. Vowels MR, Tobias V, Mameghan H. (1991). Second intracranial neoplasms following treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Paediatr Child Health*.27: 43—46.
64. Winick NJ, McKenna RW, Shuster JJ, Schneider NR, Borowitz MJ, Bowman WP, Jacaruso D, Kamen BA, Buchanan GR. (1993). Secondary acute myeloid leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with etoposide. *J Clin Oncol*.11(2):209—217.
65. Wojcik D, Dyrda T, Pietras W. (1998). Astrocytoma in a 6-year-old girl after the treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Wiad Lek*. 51 Suppl 4:318—321.

Сведения об авторах:

Абрамюк Андрей Николаевич — к.мед.н., врач-радиолог, невролог, ст. специалист Института и поликлиники диагностической и интервенционной нейрорадиологии Университетской клиники Carl Gustav Carus при Техническом университете г. Дрездена Института публичного права Свободной Саксонии. Адрес: ФРГ, г. Дрезден, ул. Фетшер-штрассе, 74.

Дорош Ольга Игоревна — к.мед.н., врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Мелько Ирина Петровна — врач-радиолог отделения лучевой диагностики КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр»; Центр медицинских инноваций NOVO. Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Трояновская Ольга Орестовна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии Львовского НМУ имени Данила Галицкого, врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Полищук Романа Степановна — к.мед.н., врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Цимбалюк-Волошин Ирина Петровна — к.мед.н., зав. отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр»; ассистент кафедры гематологии и трансфузионной медицины, ФГДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Статья поступила в редакцию 13.12.2017 г.

НОВОСТИ

Инновационные возможности медицины в Украине: анализ крови без пореза

Мариупольские амбулатории первичной медицинской помощи теперь смогут проводить анализ крови без порезов. Об этом сообщается в городском совете. Это возможно с применением специальных датчиков, которыми обеспечил медицинские учреждения Вадим Черныш, занимающий пост Министра по вопросам временно оккупированных территорий и внутренне перемещенных лиц.

Амбулатории получили пять таких датчиков. С их помощью врачи могут получить 131 параметр, которые характеризуют работу организма. Для этого их

нужно только прикрепить к телу. Стоимость каждого прибора — пятнадцать тысяч долларов.

Министр при передаче оборудования добавил, что состояние медицины в Мариуполе улучшается с точки зрения двух аспектов. Увеличивается количество современного медицинского оборудования и квалификация врачей, которые активно изучают и внедряют опыт других стран.

Он также поблагодарил работников медицинской сферы, которые поддерживают начатую в стране реформу. Также в Мариуполе создаются дорожные карты, с помощью которых улучшится качество медицинской сферы.

Источник: <https://med-expert.com.ua/news>

УДК 616.12-008.3-073.432.19:[614.25:616-053.2]

С.М. Недельська¹, І.О. Жиленко¹, Г.В. Лютикова²**Синдром подовженого інтервалу QT у практиці лікарів-педіатрів**¹Запорізький державний медичний університет, Україна
²КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня №5», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):86-91; doi 10.15574/SP.2018.91.86

Метою роботи було: ознайомити лікарів із рідкісними вродженими синдромами, що можуть призвести до загрозливих для життя аритмій (типу «пірует», фібриляція шлуночків) та синдрому раптової смерті; запропонувати алгоритм лікування і запобігання фатальним наслідкам у цих пацієнтів.

У статті розглядається рідкісна генетично зумовлена патологія — синдром Джервел—Ланге—Нільсена, що належить до групи «каналопатій», проявляє себе як синдром подовженого інтервалу QT і нейросенсорною глухотою. Наведено клінічне спостереження даного синдрому у дитини. Також описані інші варіанти вроджених синдромів подовженого QT, механізми їх розвитку, генетичні варіанти і локуси, що зумовлюють різні типи синдромів, клінічні характеристики, типові зміни ЕКГ, критерії діагностики та симптоми «тривоги», що зобов'язують провести цілеспрямоване обстеження пацієнтів. Висвітлені питання надання невідкладної допомоги і довгострокової запобіжної терапії.

Ключові слова: синдром подовженого інтервалу QT, синдром Джервел—Ланге—Нільсена, каналопатія, синдром раптової смерті.**Long QT interval syndrome in practice of paediatricians****S.N. Nedelska¹, I.A. Zhylenko¹, G.V. Lyutikova²**¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine²Communal Health Protection Institution «Zaporizhzhia City Multi-field Children's Hospital No.5», Ukraine**Objective:** to introduce to physicians the orphan congenital syndromes that can lead to life threatening arrhythmias (torsade-de-pointes or ventricular fibrillations) and can promote sudden death syndrome, suggest treatment algorithm and preventive care to avoid fatal outcomes in these patients.

This article deals with the orphan genetic pathology from the group of «channelopathy» — Jerwell and Lange-Nielsen syndrome, which is manifested as a long QT syndrome and sensorineural hearing loss. Clinical observation of this syndrome in a child is given. Other types of inherited long QT syndrome with mechanisms of their realizing, genetic features of peculiar syndromes, clinics and ECG signs, diagnostic criteria and «alarming» symptoms that require complete patient examining are highlighted in the article. Recommendations for urgent therapy and prevention of fatal outcome are proposed as well.

Key words: long QT syndrome, Jerwell and Lange-Nielsen syndrome, channelopathy, sudden death syndrome.**Синдром удлинённого интервала QT в практике врачей-педиатров****С.Н. Недельская¹, И.А. Жиленко¹, Г.В. Лютикова²**¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина²КЗ «Запорожская городская многопрофильная детская больница №5», Украина**Цель:** ознакомить врачей с редкими врожденными синдромами, которые могут привести к жизнеугрожающим аритмиям (типа «пирует», фибрилляция желудочков) и синдрому внезапной смерти; предложить алгоритм лечения и предотвращения фатальных последствий у этих пациентов.

В статье рассмотрена редкая генетически детерминированная патология — синдром Джервел—Ланге—Нильсена, относящаяся к группе «каналопатий», который проявляется синдромом удлинённого QT и нейросенсорной тугоухостью. Приведено клиническое наблюдение данного синдрома у ребенка. Также описаны другие варианты врожденных синдромов удлинённого QT, механизмы их развития, генетические варианты и локусы, ответственные за разные типы синдромов, клинические характеристики, типичные изменения ЭКГ, критерии диагностики и симптомы «тревоги», обязывающие провести целенаправленное обследование пациентов. Освещены вопросы оказания неотложной помощи и долгосрочной превентивной терапии.

Ключевые слова: синдром удлинённого интервала QT, синдром Джервел—Ланге—Нильсена, каналопатии, синдром внезапной смерти.**С**индром подовженого інтервалу QT (СПІ QT) — це кардіонейропатія, що пов'язана з високим ризиком раптової смерті.

На сьогодні розглядають дві головні причини вроджених шлуночкових порушень ритму серця: так звану «первинну електричну хворобу серця» (primary electric heart disease), яка виявляється в осіб без жодних ознак органічної патології серцево-судинної системи, та вроджені структурні аномалії серця [6,8,9,11].

Головною причиною генетично детермінованих шлуночкових аритмій при первинній електричній хворобі серця є дисфункція іонних каналів і насосів, які відіграють важливу роль у процесах деполяризації і реполяризації. Порушення функції іонних каналів може бути

обумовлено мутацією в генах головних поротвірних α -субодиниць, додаткових структур, що виконують регуляцію їхніх функцій, білків-переносників, необхідних для транспортування молекул, а також додаткових білків, що є посередниками «вбудовування» молекул у біологічні мембрани і взаємодії з клітинними структурами. Ці патологічні стани ще називають каналопатіями (channelopathies) [1,2,5–8,10,11].

При СПІ QT спостерігається дисфункція іонних каналів і насосів, а це призводить до подовження фази реполяризації кардіоміоцитів [2,3,8,11].

У табл. 1 показано генетичну класифікацію СПІ QT: вказані гени, мутації в яких виявляють при відповідних типах захворювання [3,9,10].

Таблиця 1

Молекулярно-генетичні типи спадкового синдрому подовженого інтервалу QT

Фенотип	Тип СПІQT	Тип успадкування*	Мутантний ген	Кодований білок	Зміни іонних каналів
Синдром Джервел—Ланге—Нільсена	LQT-JLN1	AP	KCNQ1	α -субодиниця калієвого каналу Kv7.1	Зниження I _k
	LQT-JLN2	AP	KCNE1	β -субодиниця калієвого каналу Kv7.1	Зниження I _k
Синдром Романо—Уорда	LQT1	AD	KCNQ1	α -субодиниця калієвого каналу Kv7.1	Зниження I _k
	LQT2	AD	KCNH2	α -субодиниця калієвого каналу Kv11.1	Зниження I _k
	LQT3	AD	SCN5A	α -субодиниця натрієвого каналу Nav1.5	Посилення I _{Na}
	LQT4	AD	ANK2	Анкирин B	Зниження I _k і I _{Na}
	LQT5	AD	KCNE1	MinK- β -субодиниця калієвого каналу Kv7.1	Зниження I _k
	LQT6	AD	KCNE2	MiRP1- β -субодиниця калієвого каналу Kv7.1	Зниження I _k
Синдром Андерсена—Тавіла	LQT7	AD	KCNJ2	α -субодиниця калієвого каналу Kir2.1	Зниження I _k
Синдром Тімоті	LQT8	AP	CACNA1c	α -субодиниця кальцієвого каналу L-Cav1.2	Посилення I _{Ca}

Примітка: AD — аутосомно-домінантний, AP — аутосомно-рецесивний.

Таблиця 2

Клінічна характеристика основних типів спадкового синдрому подовженого інтервалу QT

Характеристика	СПІ QT1	СПІ QT2	СПІ QT3
Мутантний ген	KCNQ1	KCNH2	SCN5A
Зміни іонного току	Зниження I _k	Зниження I _k	Посилення I _{Na}
Особливості реполяризації при синусовому ритмі	Широка симетрична хвиля T	Низька амплітуда хвилі T, двохфазна хвиля T	Подовжений ізоелектричний сегмент ST
Фактори, що провокують виникнення TdP*	Фізичне навантаження, емоційний стрес	Різкий гучний звук, емоційний стрес (переляк), різкий старт фізичного навантаження	Брадикардія (сон)
Динаміка QT _c при навантаженні	Подовжене	Скорочене (нормальна динаміка)	Значне скорочення
Ефективність терапії β -блокаторами	Висока (більше 80%)	Помірна (біля 50%)	Низька
Динаміка QT _c при призначенні ААП** 1 класу	Немає	Немає	Скорочення

Примітки: *TdP — Torsade de pointes, **ААП — антиаритмічні препарати.

У 1957 р. Джервел, Ланге і Нільсон описали синдром, який характеризується вродженою глухотою з нападами синкопе, змінами на ЕКГ у вигляді значного подовження інтервалу QT і раптової смерті. У 1964 р. Романо та Уорд описали аналогічний синдром, але без глухоти. Тому виділяють декілька форм СПІ QT:

- синдром Романо—Уорда — аутосомно-домінантний тип успадкування;
- синдром Джервела—Ланге—Нільсона — аутосомно-рецесивний тип успадкування;
- синдром Андерсена—Тавіла (Andersen—Tawil) і синдром Тімоті (Timothy).

Найбільш розповсюджена форма захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування — синдром Романо—Уорда, характерним клінічним проявом якого є подовження інтервалу QT, рецедивні синкопальні стани, зумовлені поліморфною шлуночковою тахікардією (ШТ) типу «пірует». Більшість (90%) усіх випадків синдрому Романо—Уорда — це варіанти СПІ QT1, СПІ QT2, СПІ QT3 типів (табл. 2) [4,6,9].

Значно рідше зустрічається аутосомно-рецесивна форма захворювання — синдром Джервел—Ланге—Нільсена, якому притаманні вроджена нейросенсорна глухота, виразніше подовження інтервалу QT і частіші загрозливі для життя шлуночкові аритмії. Захворювання обумовлене мутаціями в генах KCNQ1 або KCNE2, що кодують головну і додаткову субодиниці потенціал-залежних калієвих каналів Kv7.1 і призводять до зниження сили току I_{Ks} [3,8,9,11].

Синдром Андерсена—Тавіла — рідкісна форма захворювання, при якій подовження інтервалу QT супроводжується виникненням хвилі U, пароксизмами як поліморфної шлуночкової тахікардії типу TdP, так і двонаправленої шлуночкової тахікардії. Типові такі екстракардіальні прояви захворювання, як аномалії розвитку кісткової системи (низький зріст, мікрогнатія, гіпертелоризм, низьке положення вušних раковин, сколіоз, клинодактилія), гіпокаліємія і періодичний калійзалежний параліч, що спостерігаються в усіх хворих. Синдром

Таблиця 3

Діагностичні критерії спадкового синдрому подовженого QT (зі змінами 2006 р.)

Критерій	Бал
Електрокардіографічні критерії	
QT _c >480 мс	3
QT _c 460–470 мс	2
QT _c 450–459 мс (у чоловіків)	1
Зареєстрована тахікардія типу «пірует»	2
Альтернація хвилі Т	1
Наявність зазублин на хвилі Т у III відведенні	1
ЧСС нижча за вікову	0,5
Клінічні прояви захворювання:	
запаморочення, спровоковані фізичним навантаженням або емоційним стресом	2
втрата свідомості у спокої	1
вроджена туговухість	0,5
Сімейний анамнез:	
наявність діагностованого СПІ QT у члена сім'ї	1
раптова смерть у сім'ї хворого у віці <30 років	0,5

Андерсена—Тавіла — захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування, хоча сімейний характер захворювання простежується не завжди, зважаючи на труднощі діагностики, неспецифічні клінічні прояви захворювання і неповну пенетрантність мутантних генів. До 50% усіх випадків захворювання обумовлені мутацією *de novo* [9].

Синдром Тімоті — дуже рідкісна форма СПІ QT, що супроводжується значним ризиком раптової серцево-судинної смерті (середня тривалість життя 2,5 роки). До 60% хворих мають різні вроджені вади серця (відкриту артеріальну протоку, тетраду Фало, відкрите овальне вікно і дефекти міжшлуночкової перегородки) та різні порушення провідності (характерні тимчасові і постійні форми АВ-блокади II ступеня з проведенням на шлуночки 2:1). Серед екстракардіальних проявів можуть зустрічатися когнітивні порушення (затримка психомоторного розвитку, аутизм), гіпоглікемія, імунodefіцити, аномалії обличчя (згладженість носогубної складки, низьке розташування вušних раковин), а також часткова або повна синдактилія. Синдром Тімоті успадковується за аутосомно-домінантним типом, однак більшість випадків захворювання обумовлені мутацією *de novo* [9,11].

Перші симптоми при всіх типах СПІ QT — це, найчастіше, повторні напади запаморочення, або синкопе, що можуть з'являтися з раннього віку. Переважно мають місце поліморфні шлуночкові тахікардії (наприклад, ШТ типу «пірует») або фібриляція шлуночків. Провокують аритмічні стани емоційне збудження (пере-

ляк), фізична активність (біг, плавання — смерть у воді зустрічається у 57% дітей з СПІ QT), часто супроводжуються появою судом [5,7,9].

Синкопальні стани при цьому захворюванні клінічно важко відрізнити від епілептичного нападу, тому що у дітей під час нападу можуть з'являтися тонічні судоми, мимовільні сечовипускання, а іноді й дефекація. Крім того, можливі зміни на ЕЕГ у вигляді пароксизмальної патологічної активності, що ще більше ускладнює диференціальну діагностику СПІ QT з епілепсією (тому за наявності у дитини судом обов'язкове проведення ЕКГ).

Критерії, що використовуються для діагностики спадкового СПІ QT, запропоновані J.P. Schwartz, наведені у табл. 3 [9].

Спадковий СПІ QT діагностують у разі, якщо сума балів становить $\geq 3,5$ за наявності підтвердження молекулярно-генетичними методами мутації, що призвела до подовження інтервалу QT, якщо повторна ЕКГ реєструє подовження QT_c ≥ 600 мс за відсутності інших причин, що провокують виникнення подовження інтервалу. Діагноз спадкового СПІ QT також може бути виставлений при подовженні інтервалу QT_c до 480–499 мс у пацієнтів із синкопальними станами незрозумілого походження за відсутності генетичної мутації та інших причин подовження інтервалу QT.

Методи молекулярно-генетичної діагностики мають велике значення в діагностиці СПІ QT та визначення прогнозу хворих. При проведенні комплексних генетичних аналізів мутації знаходять приблизно у 75% хворих, тому нега-

тивний результат генетичного аналізу не дає можливості повністю виключити діагноз СПІ QT [4,5,9,10].

Проведення комплексного генетичного аналізу виявлення можливих мутацій у генах *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* (СПІ QT 1, 2 і 3 типів — найпоширеніших форм захворювання) рекомендоване усім хворим з клінічними проявами СПІ QT, при обтяженому сімейному анамнезі та подовженні інтервалу QTc, що зареєстровані на ЕКГ у спокої або при проведенні провокаційних діагностичних проб, а також усім пацієнтам, що не мають типових симптомів СПІ QT, але на ЕКГ мають подовження QTc > 500 мс та не виявлені інші можливі причини подовження інтервалу QT. Зважаючи на те, що подовження інтервалу QT може бути непостійним, у діагностиці має значення, як довго проводився запис ЕКГ. Тому добове Холтер-моніторування ЕКГ — найбільш інформативний метод, особливо при СПІ QT 2-го та 3-го типів, тому що у хворих із цими варіантами синдрому найбільше подовження інтервалу QT спостерігається у нічний час або при проведенні провокаційних тестів.

Таблиця 4

Препарати, клінічні стани і захворювання, що асоціюються із синдромом подовженого інтервалу QT

Антиаритмічні препарати: Ia Клас — Хінідин, Дизопірамід, Прокаїнамід; Ib Клас — Лідокаїн, Мексилітин; Ic Клас — Флекаїнід, Пропафенон (Ритмонорм); III Клас — Соталол, Кордарон, Бретиліум, Ацетилпрокаїнамід, Дофетилід, IV Клас — Бепридил Інші антиаритміки: Гілуретмал (Аймалін), Енкаїнід
Серцево-судинні препарати: Адреналін, Ефедрин, Кавінтон
Антигістамінні препарати: Астемізол, Терфенадин
Антимікробні препарати: Еритроміцин, Кларитроміцин, Азітроміцин, Спіроміцин, Кліндаміцин, Бактрим, Антраміцин, Пентамідин, Тролеандоміцин, Ізоніазид
Антималарійні препарати: Наллофантрин
Антидепресанти: Амітриптилін, Нортрептилін, Іміпрамід, Дезипірамід, Доксепін, Мапротилін, Фенотіазин, Хлорпромазин, Флювоксамін, Клайтроміцин
Нейролептики: Галоперидол, Хлоралгідрат
Антагоністи серотоніну: Кетансерин, Зімелдин
Гастроентерологічні препарати: Цизаприд
Діуретики: Індапамід
Противірикові препарати: Кетоконазол, Флюконазол, Ітраконазол
Інші препарати: Кокаїн, Пробукол, Папаверин, Аденозин
Електролітні порушення: гіпокаліємія, гіпомagneзіємія, гіпокальціємія
Інші стани: низькобілкова дієта
Захворювання: нервова анорексія, інтракраніальні і субарахноїдальні крововиливи, повна АВ-блокада, синусова брадикардія, міокардити, кардіоміопатії

Треба пам'ятати, що подовження інтервалу QT може бути спровоковане прийомом деяких ліків або виникнути на тлі інших станів (табл. 4) [7–9].

Найбільшу небезпеку становить поєднання кількох факторів ризику вторинного подовження інтервалу QT. Наприклад, поєднання антибіотиків, антигістамінних і протигрибкових препаратів значно підвищує ризик розвитку загрозливих для життя тахіаритмій. На ЕКГ такі стани характеризуються подовженням QT на понад 0,05 с порівняно з нормою для цієї ЧСС (при Холтер-моніторингу до 400 мс у новонароджених, до 480 мс у підлітків незалежно від ЧСС). Інтервал QT може змінюватися від циклу до циклу. Часто має місце альтернація зубця Т, що відображає ступінь електричної нестабільності міокарда, зниження порогу фібриляції шлуночків.

Перші симптоми можуть бути у вигляді повторних нападів запаморочення, або синкопе, що спостерігаються з раннього дитячого віку. Найчастіше субстратом таких клінічних станів бувають поліморфні шлуночкові тахікардії (типу «пірует») або епізоди фібриляції шлуночків.

Між нападами, незалежно від наявності в анамнезі синкопе, бувають такі скарги, як запаморочення, головний біль, серцебиття або біль у серці, порушення сну. Для СПІ QT характерні передсинкопальні стани у вигляді нападів раптової слабкості, потемніння в очах, серцебиття і відчуття важкості за грудниною, відчуття страху і тривоги. Втрата свідомості інколи починається з різкого крику. Аускультативно вислуховуються нерегулярні серцеві скорочення, різке приглушення серцевих тонів, послаблення їх. Синкопе може минути самостійно, тоді свідомість швидко відновлюється, анамнестичних розладів не спостерігається. За неможливості самостійного відновлення свідомості напад переходить у фібриляцію шлуночків, а потім настає зупинка серця. Тому при такій аритмії необхідно попередити напад або провести швидкі лікувальні маніпуляції, що може запобігти раптовій смерті.

Екстрені заходи при СПІ QT:

1. Непрямий масаж серця.
2. Дихання «рот у рот».
3. За відсутності пульсу — «прекардіальний удар».
4. Дефібриляція (2 Дж/кг з наступним можливим збільшенням до 4 Дж/кг).

5. Інгаляції 100% киснем.

6. Лідокаїн — препарат першого ряду (в/в повільно на 5% розчині глюкози в дозі 1 мг/кг). Якщо ритм не встановлюється, можна додатково вводити препарат кожні 5–10 хвилин у половинній дозі (до загальної дози, що не перевищує 3 мг/кг).

7. Якщо лідокаїн неефективний, можна використовувати препарати другого ряду — бретиліум (5–10 мг/кг), кордарон (5 мг/кг в/в повільно на 5% розчині глюкози) або β -блокатори — анаприлін (1–2 мг/кг).

8. За наявності нападу типу «пірует» перевагу слід надавати **сульфату магнію** (10% розчину в дозі 25–50 мг/кг, максимум 2 г, швидко за 1–2 хвилини вводити, за необхідності через 5–10 хвилин можна повторити ін'єкцію).

Усі препарати класів IA, IC і III (крім кордарону) протипоказані [1,5,7]!

Профілактику синкопе і раптової серцевої смерті у дітей зі спадковим СПТ QT проводять з урахуванням специфіки провокуючих факторів, обмежуючи фізичні навантаження, особливо плавання при першому молекулярно-генетичному варіанті синдрому, та контакти з різкими звуковими подразниками при другому. Дітям з СПТ QT1 також додаються препарати магнію з метою покращення адаптації інтервалу QT до підвищення ЧСС.

Абсолютним показанням до призначення антиаритмічної терапії у дітей зі спадковим СПТ QT є наявність нападів втрати свідомості, довжина коригованого інтервалу QT на ЕКГ спокою понад 500 мс, наявність мутацій, асоційованих з важким перебігом захворювання, або більше однієї мутації в одному чи кількох генах, що відповідають за розвиток СПТ QT (включаючи синдром Джервелла—Ланге—Нільсена), зниження показників варіабельності серцевого ритму на тлі нормальної для даного віку ЧСС або брадикардії, чоловіча стать (для СПТ QT1) у поєднанні із синдромом раптової смерті у родичів до 40 років; жіноча стать (при СПТ QT2) і СПТ QT3.

Вибір антиаритмічного препарату і його дози має залежати від типу ураженого серцевого іонного каналу. Дітям з СПТ QT1 призначають β -блокатори пролонгованої дії у добовій дозі 1,5–2 мг/кг. У дітей з СПТ QT3 підвищення ефективності досягають призначенням β -блокаторів і блокатора натрієвих каналів — мексилітину або аллопініну [7].

Критерієм ефективності терапії є відсутність рецидивів нападів втрати свідомості, зни-

ження проявів електричної нестабільності міокарда (зменшення QTc, зникнення альтернації зубця T, шлуночкових аритмій) і підвищення показників варіабельності серцевого ритму.

Показаннями до імплантації кардіовертера-дефібрилятора у дітей зі спадковим СПТ QT є рецидиви синкопе пацієнта при адекватній терапії, ідентифікація мутацій, асоційованих із важким перебігом захворювання (синдром Джервел—Ланге—Нільсена), СПТ QT3 за наявності у сім'ї випадків раптової серцевої смерті у віці до 40 років [7,8].

Наводимо клінічний випадок. Під нашим спостереженням перебуває дитина 5 років із синдромом Джервел—Ланге—Нільсена. Дівчинка від першої вагітності, що перебігала без ускладнень, народжена в терміні гестації 39 тижнів з масою тіла при народженні 3300 г. Пологи без ускладнень. У віці 1 р. 3 міс. виникла підозра щодо наявності нейросенсорної глухоти у дитини. Діагноз було підтверджено в Інституті отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України (Київ), запропоновано операцію з імплантації слухового апарату інтракраніально. Мати в період підготовки дитини до операції звернулася до кардіолога, і у дитини було вперше виявлено СПТ QT, рекомендовано обстеження батьків та консультацію у генетика.

Дитину взяли на операцію зі слухопротезування, і деякий час батьки не зверталися до лікарів. У 2016 р. дитина захворіла на обструктивний бронхіт, з приводу чого було проведено обстеження, і знову дівчинка потрапила до кардіолога. Цього разу батьки поставилися з більшою увагою до проблеми, тому що у дитини вперше виник епізод втрати свідомості. Було встановлено діагноз «Синдром Джервел—Ланге—Нільсена, тип 2, рецесивний тип успадкування». Дитині було призначено β -блокатори і препарати магнію і направлено в Центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України (м. Київ) для верифікації діагнозу і вирішення питання про нагальність постановки кардіовертера-дефібрилятора. Діагноз було підтверджено. При обстеженні в клінічних і біохімічних показниках патологічних змін не виявлено. ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, ЧСС 58/хв, cQT 520–544 мс. ЕхоКГ: КДО 50 мл, КДІ 76 мл/м², ЗСЛШ 6 мм, МШП 6 мм, ЛП 20 мм, скоротлива здатність міокарда добра, ФВ 65%. На МК — V0,9 м/с, на ТК мінімальний зворотний потік, діаметр Ao 12/18/14 мм, Др АК 6 мм Hg, діаметр КЛА 18 мм,

Др КЛА 5 mm Hg, Др Ао спадної частини 7 mm Hg. Висновок: порожнини серця не змінені, функція клапанів не порушена. Кровотік у черевній аорті пульсуючий — даних за СоАо немає.

Дитині була проведена операція з імплантації ендокардіального ЕКС-ААІR. Постопераційний стан пацієнтки задовільний, без ускладнень. При поверненні додому ЧСС 115/хв, QTc 434 мс. Рекомендовано продовжити прийом анаприліну 0,5 мг/кг 4 р/д з моніторингом ЕКГ один раз на місяць у перші 3 міс. після операції, а потім один раз на 3 міс. та при виникненні скарг.

Стан дитини протягом усього періоду спостереження залишається нормальним, регу-

лярно виконується Холтер-моніторинг з корекцією дози β -блокаторів і переведенням на пролонговані їх форми. Фізичний та психічний розвиток дитини відповідає віковим вимогам, до теперішнього часу не зафіксовано нападів синкопе, показники ЕКГ і коригованого інтервалу QT у межах 450–490 мс.

Таким чином, у практиці педіатра можуть зустрітися СПІ QT. Обізнаність лікарів, своєчасна діагностика, зокрема проведення ЕКГ, та адекватна терапія, вивчення сімейного анамнезу, а також спостереження за дитиною дозволять запобігти важким аритмогенним станам та зберегти життя таким пацієнтам.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бережной ВВ, Марушко ТВ. (2009). Внезапная смерть при физических нагрузках у детей и подростков. Современная педиатрия. 6:28–35.
2. Ватутин НТ, Кетинг ЕВ, Калинин НВ. (2000). Дисперсия интервала QT: современное состояние проблемы. Український кардіологічний журнал. 1–2:92–97.
3. Глебов АН, Висмонт ФИ. (2014). Патофизиология нарушений ритма сердца: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ. 39.
4. Козлова СИ, Демикова НС, Семакова ЕМ, Блиникова ОЕ. (1996). Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. Москва: Практика. 416.
5. Нагорная НВ, Пшеничная ЕВ, Конопко НН. (2009). Внезапная сердечная смерть у детей: причины и возможные пути профилактики. Здоровье ребёнка. 1:79–87.
6. Родионова ВВ, Куликова ОМ, Смирнова ТН, Поляков ВЕ. (1999). Амбулаторная диагностика и тактика ведения детей с синдромом удлиненного интервала QT (Романо-Уорда). Российский медицинский журнал. 6:34–37.
7. Школьникова МА. (1999). Жизнеугрожающие аритмии у детей. Москва: Медпрактика. 230.
8. Школьникова МА. (2001). Синдром удлиненного интервала QT. Москва: Медпрактика. 128.
9. Christopher Wren Concise Guide to Pediatric Arrhythmias. (2012). Oxford, UK. 190.
10. Geelen J, Doevendans P, Jongbloed R. (1998). Molecular genetics of inherited long QT syndromes. Eur Heart J. 19:1427–1433.
11. January CT, Gong Q, Zhou Z. (2000). Long QT syndrome: cellular basis and arrhythmia mechanism in LQT2. J Cardiovasc Electrophysiol. 11.12:1413–1418.

Сведения об авторах:

Недельская Светлана Николаевна — д.мед.н., проф., зав. каф. факультетской педиатрии Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Жиленко Ирина Александровна — к.мед.н., ассистент каф. факультетской педиатрии Запорожского ГМУ. Адрес: г. Запорожье, просп. Маяковского, 26.

Лютикова Галина Васильевна — врач отделения функциональной диагностики ЗГМДБ №5. Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28а.

Статья поступила в редакцию 22.11.2017 г.

УДК 616.988.7-053.2:615.37

Л.І. Чернишова

Рекуррентні респіраторні захворювання у дітей: алгоритм дій лікаря (лекція)

Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):92-97; doi 10.15574/SP.2018.91.92

Респіраторні інфекції у світі займають перше місце серед усіх захворювань, 85% цих інфекцій припадає на дитячий вік. Рекуррентні респіраторні захворювання (RRD) — основна причина хвилювання батьків, звернення до лікаря, зменшення відвідувань дитячого садка і школи, госпіталізації. Імунодефіцит як причина RRD виявляється не більше ніж у 10% дітей. Однією з провідних причин повторних респіраторних симптомів є алергія, при якій розроблена відповідна специфічна терапія. У 1,5% дітей з RRD виявляються серйозні, але не імунні, порушення, більшість дітей — здорові. Вважається, що 6–10 епізодів ГРВІ на рік для деяких дітей необхідні, щоб сформувати імунітет проти різних респіраторних вірусів. До тригерних факторів RRD відносять відвідування організованих дошкільних колективів, пасивне тютюнокуріння, забрудненість повітря у містах. За даними ВООЗ, здоров'я людини, загальна резистентність до інфекцій на 60% залежать від способу її життя, зокрема харчування, рухової активності, психоемоційного стану. Колонізаційну резистентність слизових оболонок забезпечує мікрофлора. На ранніх етапах життя мікробіота «виховує» імунну систему для боротьби з патогенами. Для підтримки мікрофлори використовуються пробіотики. Приводяться результати метааналізів, які доводять можливість зменшення частоти і тривалості RRD при використанні пробіотиків. Підкреслюється штамспецифічний ефект пробіотичних бактерій. Для профілактики та(або) лікування респіраторних інфекцій розроблено і запатентовано пробіотик, який у Європі зареєстрований під назвою BIFIVIR, в Україні — FLUVIR. Мікроорганізми цього мультипробіотика підвищують Th1-відповідь, яка, як відомо, забезпечує протимікробний та противірусний імунітет, і при цьому не тільки не стимулюють Th2-відповідь, але й знижують її, тобто зменшують алергізацію.

Ключові слова: рекуррентні респіраторні інфекції, діти, пробіотики.

Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture)

L. I. Chernyshova

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Respiratory infections in the world rank first among all diseases, 85% of these infections occur in children. Recurrent respiratory diseases (RRD) are the main cause of parents' anxiety, a visit to a doctor, a decrease in visits to a kindergarten and a school, and hospitalization. Immunodeficiency as a cause of RRD appears not more than in 10% of children. One of the leading causes of repeated respiratory symptoms is allergy, an appropriate specific therapy of which is worked out. In 1.5% of children with RRD, the serious, but not immune, violations are found; the majority of children are apparently healthy. It is considered that 6–10 episodes of ARVI per year for some children are necessary to form the immunity against different respiratory virus. The trigger factors of RRD include visiting organized preschool groups, passive smoking, and air pollution in the cities. According to the WHO, human health, general resistance to infections by 60% depends on lifestyle, including nutrition, motion activity, and emotional state. Colonizational resistance of mucous membranes is provided by microflora. At the early stages of life, the microbiota «educates» the immune system to fight with pathogens. Probiotics are used to support microflora. The article presents the results of meta-analyses, which prove the possibility of loss in frequency and duration of RRD when using probiotics. Emphasize is made on the strain-specific effect of probiotic bacteria. To prevent and/or treat respiratory infections, there was developed and patented a probiotic, which in Europe is registered under the brand name BIFIVIR, and in Ukraine as FLUVIR. The microorganisms of this multiprobiotic increase the Th1 response, which is known to provide antimicrobial and antiviral immunity, and in addition, not only do not stimulate the Th2 response, but also reduce it, that is, reduce allergisation.

Key words: recurrent respiratory infections, children, probiotics.

Рекуррентные респираторные заболевания у детей: алгоритм действий врача (лекция)

Л.И. Чернышова

Национальная академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Респираторные инфекции в мире занимают первое место среди всех заболеваний, 85% этих инфекций приходится на детский возраст. Рекуррентные респираторные заболевания (RRD) — основная причина беспокойства родителей, обращения к врачу, пропусков детского сада и школы, госпитализации. Иммунодефицит как причина RRD определяется не более чем у 10% детей. Одна из основных причин повторных респираторных симптомов — это аллергия, при которой разработана соответствующая специфическая терапия. У 1,5% детей с RRD определяются серьезные, но не иммунные, нарушения, большинство же таких детей — здоровы. Считается, что 6–10 эпизодов ОРВИ в год некоторым детям необходимы, чтобы у них сформировался иммунитет против разных респираторных вирусов. К триггерным факторам RRD относится посещение организованных дошкольных коллективов, пассивное табакокурение, загрязнение воздуха в городах. По данным ВОЗ, здоровье человека, общая резистентность к инфекциям на 60% зависят от его образа жизни, в частности питания, двигательной активности, психоэмоционального состояния. Колонизационную резистентность слизистых оболочек обеспечивает микрофлора. На ранних этапах жизни микробиота «воспитывает» иммунную систему для борьбы с патогенами. Для поддержания микрофлоры используются пробиотики. В статье представлены результаты метаанализов, которые доказывают возможность уменьшения частоты и длительности RRD при применении пробиотиков. Подчеркивается штаммоспецифический эффект пробиотических бактерий. Для профилактики и(или) лечения респираторных инфекций разработан и запатентован пробиотик, в Европе зарегистрирован под названием BIFIVIR, а в Украине — FLUVIR. Микроорганизмы этого мультипробіотика повышают Th1-ответ, который, как известно, обеспечивает противомикробный и противовирусный иммунитет, и при этом не только не стимулируют Th2-ответ, но и снижают его, таким образом уменьшая алергизацию.

Ключевые слова: рекуррентные респираторные инфекции, дети, пробиотики.

Респіраторні інфекції у світі займають перше місце серед усіх захворювань, 85% цих інфекцій припадає на дитячий вік. Кожна дитина хоча б один раз на рік переносить гостре респіраторне захворювання (ГРЗ). Деякі діти переносять повторні, рекурентні респіраторні інфекції протягом року, а 10–15% дітей – навіть 12 разів на рік [25,32,39]. Таких дітей раніше називали «дітьми, що часто хворіють» (ДЧХ). Рекурентні респіраторні захворювання (RRD) – основна причина хвилювання батьків, звернення до лікаря, пропусків відвідувань дитячого садка та школи, госпіталізації [29,31]. Часте невіправдане призначення антибіотиків призводить до вироблення резистентності умовно-патогенних мікроорганізмів, які входять до складу мікробіоти людини, порушує нормальний баланс мікрофлори, полегшуючи колонізацію патогенами [11,27]. Економічні наслідки RRD також значні для країн [13,26].

Респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів сприяють активізації умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізують носоглотку дітей. Назофарингеальна мікробіота у загальній здоровій популяції представлена потенційно інвазивними бактеріями, такими як *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *M. catarrhalis* і *Neisseria meningitidis* [12,22]. Особливо виразне носійство таких мікроорганізмів характерно для дітей. При вивченні мікробної колонізації ротоглотки у ДЧХ, за нашими даними [5], як в період між епізодами респіраторних захворювань, так і в період ГРЗ, виділялися мікроорганізми, які є потенційними збудниками бактеріальних ускладнень. У 2013–2014 рр. було проведено дослідження на носійство пневмококів, які є основними збудниками позалікарняної пневмонії у дітей до 5 років, у 47 населених пунктах м. Києва і Київської області (обстежено 900 здорових дітей віком 6 місяців – 5 років). За отриманими даними, рівень назофарингеального носійства *S. pneumoniae* у дітей від 6 місяців до 5 років становить 50,4% (95% ДІ: 47,4–53,4), при цьому переважали 5 серотипів пневмококів, які є найбільш частою причиною інвазивних ускладнень – пневмонії, менінгітів [4].

Пошук причин частих захворювань розпочинається з ретельного збору даних про особливості перебігу кожного окремого епізоду захворювання. Вірусні респіраторні інфекції часто супроводжуються підвищенням температури. Респіраторні симптоми без температури можуть бути проявом алергії. У такому разі

ретельно зібраний алергологічний персональний і сімейний анамнез може бути корисним для визначення схильності до алергії пацієнта. Алергічні риносинусити за клінічними проявами важко відрізнити від інфекційних риносинуситів. Визначення так званого алергічного імуноглобуліну Е (IgE) не завжди допомагає у діагностиці. Відомо, що існує як IgE-залежна, так і IgE-незалежна атопія. Нерідко з метою виключення алергічної природи симптомів проводять пробне лікування, застосовуючи антигістамінні та протизапальні (гормональні) інтраназальні препарати.

При виключенні астми у дитини, яка кашляє, слід пам'ятати, що кашель рідко буває єдиним симптомом астми. Зазвичай при астмі буває свист при диханні, про що необхідно спитати у батьків. У таких дітей можна визначити тимпанічний відтінок перкуторного звуку над легеньми. У них обтяжений сімейний та індивідуальний алергологічний анамнез. Якщо виявляються такі дані, все разом переважає чаші терезів у бік діагнозу астми. Спірометрія допомагає встановити діагноз, але її показники можуть бути нормальними між епізодами проявів астми. У деяких випадках потрібна перевірка відповіді на бронходилататори.

Важливо виключити найбільш часті причини повторних респіраторних захворювань, які потребують специфічного лікування. Так, структурні аномалії дихальних шляхів можуть спричинити повторні захворювання. Для їх виключення потрібне консультування ЛОР-лікарів (наприклад, викривлення носової перегородки сприяє риніту), пульмонолога (аномалії бронхів тощо). Кашель з великою кількістю харкотиння потребує обстеження на муковісцидоз.

Багато дослідників обстежували різними імунологічними методами ДЧХ, але імунодефіцити виявлені не були. У наших дослідженнях (2000 р.) з визначенням стану клітинного імунітету методом проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл, визначенням гуморального імунітету та показників фагоцитозу у дітей молодшого шкільного віку з RRD (6–12 епізодів на рік) та дітей зі спортивної школи-інтернату такого самого віку, що рідко хворіють на респіраторні інфекції (до 5 епізодів на рік), суттєвої різниці показників не виявлено. Майже у половини дітей з RRD імунологічні показники були в межах вікової норми або підвищеними. Таким чином, пояснити часту респіраторну захворюваність

порушенням в імунитеті у більшості дітей з RRD не вдається.

За нашими даними, імунодефіцит як причина RRD виявляється не більше ніж у 10% дітей, але й вони виправдовують направлення на консультацію до дитячого імунолога усіх ДЧХ. Одна з провідних причин повторних епізодів респіраторних симптомів є алергія, при якій розроблена відповідна специфічна терапія. У 1,5% дітей з RRD виявляються серйозні, але не імунні, порушення, більшість дітей — здорові [3]. Аналогічні дані представлені відомим дитячим імунологом E.R. Stiehm [37].

Коли необхідно подумати про імунодефіцит і обов'язково направити до дитячого імунолога:

- дитина переносить дві і більше пневмоній;
- два і більше гнійних отитів;
- піогенні інфекції інших локалізацій;
- рецидивні або хронічні синусити, бронхіти;
- відсутність повного одужання («світлих проміжків») між епізодами хвороби;
- наявність у сім'ї дитини з імунодефіцитом або випадків смерті у ранньому віці дітей від інфекцій.

Отже, респіраторні вірусні інфекції, як правило, не є проявом імунодефіциту і тим більше не є причиною імунодефіцитів. Водночас вірусні захворювання можуть створювати умови для розмноження бактерій, які спричиняють розвиток ускладнень. При вивченні взаємодії вроджених та адаптивних факторів місцевого імунітету у дітей з RRD порівняно з контролем було виявлено розбалансованість цих зв'язків у дітей з RRD [6], що може сприяти розмноженню бактерій. Найбільш серйозним ускладненням є пневмонія. Найчастіші бактеріальні ускладнення ГРВІ — синусити, отити, тонзиліти, аденоїдити. У кожної десятої дитини ці захворювання мають рецидивний перебіг. Хоча останні ускладнення не загрожують життю, але можуть призвести до порушення слуху, труднощів у навчанні.

Ще у 1989 р. на XIX міжнародному конгресі педіатрів у Парижі було задекларовано, що деякі ринофарингіти стимулюють імунну систему і позитивно впливають на вироблення фізіологічного і необхідного імунітету. Вважається, що 6–10 епізодів ГРВІ на рік для деяких дітей необхідні, щоб сформувати імунітет проти різних респіраторних вірусів. Сучасні педіатри дійшли висновку, що звичайна респіраторна інфекція є складовою формування іму-

нітету у дітей. При цьому підкреслюється, що в дитячому віці імунна система знаходиться в постійному «навчальному процесі». У результаті такого «навчання» формується досвід — імунологічна пам'ять, яка часто залишається на все життя. У деяких дітей імунологічна пам'ять формується через часті епізоди респіраторних захворювань.

Чим пояснюються часті гострі респіраторні інфекції у здорових дітей? Причин респіраторних інфекцій дуже багато. Основними збудниками респіраторних інфекцій є респіраторні віруси. Серед них тільки риновірусів налічується понад 100 різновидів, аденовірусів — 40 різновидів. Парагрип має 4 антигенні типи, коронавіруси — не менше 4 антигенних груп (новий вид — SARS). Вірус грипу, хоча й має лише три антигенні типи, але часто змінює поверхневі антигени. Доведено, що після вірусної респіраторної інфекції формується штамоспецифічний імунітет, який може не захищати людину від іншого штаму вже відомого збудника. Окрім вірусів респіраторні захворювання можуть викликати *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, іноді — бактерії. Імунітет людини все життя працює на вироблення пам'яті до різних чужорідних антигенів.

До тригерних факторів рекурентних респіраторних інфекцій відносять:

- відвідування організованих дошкільних колективів (дитячі садки, ясла);
- пасивне тютюнокуріння;
- забрудненість повітря в містах.

Відмічено, що часті респіраторні захворювання у дітей з організованих дошкільних колективів захищають від респіраторних захворювань у шкільному віці.

За даними ВООЗ, здоров'я людини, загальна резистентність до інфекцій залежать, насамперед, від способу її життя, зокрема харчування, рухової активності, психоемоційного стану (на 60%). Колонізаційну резистентність слизових оболонок забезпечує мікрофлора. На ранніх етапах життя мікробіота «виховує» нашу імунну систему для боротьби з патогенами.

В останнє десятиріччя підвищився інтерес до мікробіоти, яку пов'язують з пропагандою здоров'я. Респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів є однією з найбільш поширених проблем здоров'я людини [14, 35]. Підтримка мікрофлори має велике значення, особливо у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями.

Для підтримки мікрофлори використовуються пробіотики. Пробиотики, за визначенням

експертів ВООЗ, — це живі мікроорганізми, які при введенні в достатній кількості корисні для здоров'я людини [15]. Властивості пробіотиків можуть широко варіювати в залежності від штаму, навіть процес виробництва впливає на властивість окремих штамів [18].

Найчастіше у якості пробіотиків використовуються види *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* [19,38].

Рекомендується введення в раціон кисло-молочних сумішей, які заквашені лактобацилами. Не всі діти хочуть вживати кисле молоко. Крім того, в йогуртах можуть бути різні мікроорганізми і в недостатній кількості. Пробиотики можуть застосовуватися у вигляді капсул, таблеток, порошків.

Пробиотики можуть мати широкий спектр корисних ефектів, наприклад, збалансовувати мікробіоту кишечника хазяїна та взаємодіяти з вродженою та адаптивною імунною системою, що може сприяти стійкості до патогенів [23].

Було показано, що пробиотики можуть впливати як на вроджену, так і на адаптивну імунну відповідь, виробляючи екзополісахариди [24]. Пробиотики можуть збільшувати кількість та активність натуральних кілерних клітин [20]. Вони також можуть збільшувати експресію IL-10 і зменшувати експресію запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин α , IL-1 β і IL-8 [33]. Окрім того, пробиотики можуть підтримувати більш високі рівні секреторних імуноглобулінів А та продукувати бактеріоцини і реатерин, які мають протимікробну активність [16].

Молочнокислі бактерії можуть здійснювати противірусну активність наступним чином: 1) пряма взаємодія (адсорбція або пастка); 2) стимуляція імунної системи інтерлейкіном, натуральними кілерами, активністю імунної відповіді Th1 та виробленням IgA; 3) виділення противірусних факторів (наприклад, перекису водню, молочної кислоти та бактеріоцинів) [9].

У 2016 р. було опубліковано метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з вивчення ефективності пробіотиків для профілактики та лікування респіраторних інфекцій у дітей [40]. Було переглянуто публікації до 30 квітня 2016 року. Усі дослідження були рандомізовані з подвійним сліпим і плацебо-контролем, усього 23 дослідження. У Європі було проведено 18 досліджень, в Азії — 3, по одному у Північній та Південній Америці. Вікова категорія пацієнтів була від новонародженого до 18 років, загалом було включено в аналіз 6269 дітей. Пробиотики, які вивчалися в цих дослідженнях, включали один пробіотич-

ний штаб, такий як *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103), *B. animalis* subsp. і *L. fermentum* CECT5716, або суміш декількох пробіотичних штамів. У результаті ретельного метааналізу досліджень було зроблено висновок, що використання пробіотиків є можливим способом зниження частоти респіраторних захворювань у дітей.

В іншому метааналізі (2017) 21 плацебо-контрольованого дослідження з вивчення впливу пробіотиків на захворюваність респіраторними інфекціями у дітей і підлітків було показано штамоспецифічний ефект пробіотиків. Серед пробіотичних штамів, які призначалися дітям у цих дослідженнях, тільки *L.c. rhamnosus* був ефективним у профілактиці респіраторних захворювань порівняно з плацебо [10].

Також штамоспецифічний ефект пробіотичних бактерій було виявлено при вивченні властивості *in vitro* пригнічувати пов'язані з респіраторною патологією патогени, такі як *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* та *S. pyogenes*. Крім того, було показано різну здатність пробіотичних бактеріальних штамів ініціювати диференціацію наївних Т-клітин у Th1, Th2, Th17 або Treg-клітини. Пробиотичні штами з найбільшою здатністю індукувати Th1, яку вимірювали шляхом індукції T-bet гена мононуклеарними клітинами периферичної крові, назвали «респіраторними» [17]. Ці штами сприяли індукваній продукції IFN- γ та TNF- α , що може підсилити імунну відповідь Th1 проти патогенів у дихальних шляхах. Дослідники зробили висновок, що для кінцевого вибору респіраторних штамів необхідне тестування *in vivo*.

Вибір так званих «респіраторних» штамів за їх властивостями впливати на респіраторну патологію у людей, тобто *in vivo*, було проведено в Італії [34]. Досліджувалися різні штами трьох родів мікроорганізмів: *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus casei rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*. Перевірялася ефективність при респіраторних інфекціях у людей різних комбінацій бактерій, різних їх співвідношень та кількості мікроорганізмів у рандомізованих сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. Композицію п'яти штамів пробіотичних бактерій, які статистично достовірно зменшували термін порушеного стану при ГРВІ, підвищували рівень SIgA у слині, було запатентовано як пробіотик для попередження респіраторних інфекцій [30]. Цей пробіотик зареєстрований згідно з міжнародними патентами WO 2006/054135, WO 2009/071578 у Європі під назвою BIFIVIR, в Україні — FLUVIR.

Існують дані, що використання декількох штамів навіть одного виду пробіотичних мікроорганізмів може по-різному впливати на Th-функцію, стимулюючи не тільки Th-1, але й Th-2-імунну відповідь, яка підтримує алергію. Тому при використанні багатокомпонентних пробіотиків, так званих «мультипробіотиків», важливо знати, який вплив на Th-відповідь мають штами, що входять до їх складу, щоб не зашкодити організму і не сприяти алергії.

Встановлено, що такі пробіотичні бактерії, як *L. plantarum*, *L. lactis*, *L. casei*, *Bifidobacteria*, *L. rhamnosus*, здатні знижувати Th2-асоційовану імунну відповідь шляхом зменшення синтезу IL-4 та IL-5 [21].

Серед мультипробіотиків, які не можуть сприяти алергії, привертає увагу п'ятикомпонентний пробіотик, який виробляється в Італії (ФЛУВІР), до складу якого входить 7,5 млрд КУО життєздатних лакто- та біфідобактерій: 2 штами *Lactobacillus plantarum* LP01 та LP02, 2 штами *Lactobacillus rhamnosus* LR04 та LR05, *Bifidobacterium lactis* BS01. Мікроорганізми цього мультипробіотика підвищують Th1-відповідь, яка, як відомо, забезпечує протимікробний та протівірусний імунітет, але знижують Th2-відповідь, тобто зменшують алергізацію. У клінічних дослідженнях було показано зменшення сенсibiliзації слизової оболонки носоглотки у дітей, які отримували п'ятикомпонентний пробіотик: зниження концентрації IgE [7] та зниження рівня еозинофілів [1]. У великій кількості контрольованих досліджень було показано ефективність п'ятикомпонентного пробіотика у дітей з RRD [1,2].

Безпека *Lactobacillus* контролюється з 1989 року. У поодиноких публікаціях повідомлялося про випадки інфекційних захворювань, таких як бактеріємія, ендокардит й абсцеси внутрішніх органів, де не виключалася дія пробіотиків як можлива причина їх виникнення. Однак захворюваність на *Lactobacillus*-бактеріємію залишалася стабільною, незважаючи на різке

збільшення використання пробіотичних продуктів [36]. Застосування пробіотиків було визнане як безпечне у новонароджених і навіть у недоношених дітей [8,28].

Основними профілактичними заходами у дітей з рекурентними респіраторними інфекціями є:

- раціональна дієта з включенням пробіотиків, особливо в сезон підвищення ГРВІ (вони можуть застосовуватися постійно, у тому числі під час гострої інфекції);
- повністю виключити пасивне тютюнопаління;
- загартовування (не кутати дитину);
- фізичне виховання (прогулянки на свіжому повітрі, фізична активність);
- часто мити руки;
- провітрювання, температура приміщення не повинна перевищувати 24°C, вологість повітря повинна становити не менше 40%.

Діти, які схильні до рекурентних респіраторних інфекцій, мають бути провакциновані проти грипу і пневмококової інфекції. Вакцинація проти грипу повинна проводитись кожної осені, щоб захистити від специфічного штаму грипу в поточному році.

Призначення препаратів для стимуляції імунітету необґрунтоване. Медикаментозна неспецифічна стимуляція може лише зашкодити дітям, у яких триває дозрівання системного імунітету. Неспецифічні імуномодулятори можуть «розбудити» ті ланки імунітету, які у дитини мають бути в «сплячому» стані, що становить загрозу хронізації інфекції, виникнення автоімунних та онкологічних захворювань. Обережне ставлення до імунної системи допоможе зберегти здоров'я дитини.

Таким чином, діти з RRD — це гетерогенна група щодо частоти захворюваності. Лікар, використовуючи вищенаведений алгоритм дій, може допомогти дитині і не зашкодити формуванню імунітету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров ОЕ, Агафонова ОО, Бабич ВЛ, Дитятківський ВА. (2016). Нові можливості лікування і профілактики респіраторних захворювань у дітей. *Современная педиатрия*. 1.73:93—96.
2. Аряев НЛ, Сеньковская ЛИ. (2013). Результаты клинической апробации препарата Fluvig у детей дошкольного и школьного возраста с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей. *Современная педиатрия*. 5.53:116—119.
3. Чернишова ЛЛ, Гайдай НВ, Костюк ОП, Коваленко ОФ. (2000). Иммунотерапия та иммунопрофилактика у детей з частими респіраторними захворюваннями. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*.3:84.
4. Чернишова ЛЛ, Гільфанова АМ, Бондаренко АВ, Якимович СА, Рабош ОВ, Яновська ВВ, Глушкевич ТГ, Лимар ТВ, Помаз ГМ, Влащенко НО. (2014). Вплив ранньої соціальної активності на назофарингеальне носійство *S. pneumoniae* та розподіл серотипів пнев-

- мокока у дітей перших п'яти років життя. *Современная педиатрия*. 2.58:58—63.
5. Чернишова ЛІ, Синяченко ВВ, Науменко НВ. (2001). Мукозальний імунітет та його корекція при інфекціях верхніх дихальних шляхів. *Перинатологія та педіатрія*. 3:76—78.
 6. Чернишова ЛІ, Якимович СА, Чернишов АВ, Донської БВ, Галазюк ЛВ. (2009). Фактори вродженого та адаптивного місцевого імунітету у дітей з повторними респіраторними інфекціями. *Перинатологія і педіатрія*. 3.39:151—152.
 7. Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО, Криль ІЙ, Білянська ЛМ, Мазурак МВ, Ліщук-Якимович ХО. (2013). Дослідження регуляторних імунних механізмів у дітей, що часто хворіють, та можливостей їх корекції. *Современная педиатрия*. 7:80—87.
 8. Al Faleh K, Anabrees J (2013). Efficacy and safety of probiotics in pre-term infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 6: 1—9.
 9. Al Kassaa I, Hober D, Hamze M, Chhib NE, Drider D. (2014). Antiviral potential of lactic acid bacteria and their bacteriocins. *Probiotics Antimicrob Proteins* 6: 177—185.
 10. Amaral MA, Guedes GHBF, Epifanio M, Wagner MB, Jones MH, Mattiello R. (2017). Network meta-analysis of probiotics to prevent respiratory infections in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 52(6):833—843. doi: 10.1002/ppul.23643. Epub 2017 Jan 3.
 11. Andrews T, Thompson M, Buckley DI et al. (2012). Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 7:30334.
 12. Bogaert D, Keijsers B, Huse S, Rossen J, Veenhoven R et al. (2011). Variability and diversity of nasopharyngeal micro biota in children: a metagenomic analysis. *PLoS One*. 6: e17035.
 13. Ehken B, Ihorst G, Lippert B et al. (2005). Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. *Eur J Pediatr*. 164:607—615.
 14. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. (2003). The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 163:487—494.
 15. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO Working Group Report (2002). London, Canada: Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization.
 16. Fooks LJ, Gibson GR. (2002). Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr*. 88. 1:39—49.
 17. Gerritsen C, Ormel G. (2016). Probiotics to prevent upper respiratory tract infections Monographic special issue: PRE/PROBIOTICS — Agro FOOD Industry Hi Tech. 27.5.
 18. Grzeskowiak I, Isolauri E, Salminen S, Gueimonde M. (2011). Manufacturing process influences properties of probiotic bacteria. *Br J Nutr*. 105:887—894.
 19. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A. (2012). World Gastroenterology Organization World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 46:468—481.
 20. Guillemard E, Tanguy J, Flavigny A et al. (2010). Effects of consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 on common respiratory and gastrointestinal infections in shift workers in a randomized controlled trial. *J Am Coll Nutr*. 29:455—468.
 21. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey A. (2013). Review Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology *Nutrients*. 5:1869—1912. doi:10.3390/nu5061869.
 22. Hendley JO, Hayden FG, Winther B. (2005). Weekly point prevalence of *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the upper airways of normal young children: effect of respiratory illness and season. *APMIS* 113: 213—220.
 23. Hickey L, Jacobs SE, Garland SM. (2012). Probiotics in neonatology. *J Paediatr Child Health*. 48:777—783
 24. Hidalgo-Cantabrana C, Sanchez B, Milani C et al. (2014). Genomic overview and biological functions of exopolysaccharide biosynthesis in *Bifidobacterium* spp. *Appl Environ Microbiol*. 80:9—18.
 25. Kilic SS. (2004). Recurrent respiratory tract infection. *Recent Advances in Pediatrics*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers: 1-18. ISBN 81-8061-297-X.
 26. Lambert SB, Allen KM, Carter RC et al. (2008). The cost of community-managed viral respiratory illnesses in a cohort of healthy preschool-aged children. *Respir Res*. 9:11.
 27. Lange K, Buerger M, Stallmach A et al. (2016). Effects of antibiotics on gut microbiota. *Dig Dis*. 34:260—268.
 28. Luoto R, Isolauri E, Lehtonen L (2010). Safety of *Lactobacillus GG* probiotic in infants with very low birth weight: twelve years of experience. *Clin Infect Dis*. 50:1327—1328.
 29. Massin MM, Montesanti J, Gerard P et al. (2006). Spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department. *Acta Clin Belg*. 61:161—165.
 30. Mogna G, Strozzi GP. United States Patent, Mogna et al., Patent No.: US 9,233,130 B2, Date of Patent: Jan. 12, 2016. Probiotic bacteria based composition and use thereof in the prevention and/or treatment of respiratory pathologies and/or infections and in the improvement of the intestinal functionality.
 31. Nicholson KG, McNally T, Silverman M, et al. (2006). Rates of hospitalisation for influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus among infants and young children. *Vaccine*. 24:102—108.
 32. Nokso-Koivisto J, Pitkaranta A, Blomqvist S et al. (2002). Viral etiology of frequently recurring respiratory tract infections in children. *Clin Infect Dis*. 35:540—546.
 33. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F et al. (2012). Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 35:327—334.
 34. Pregliasco F, Anselmi G, Fonte L, Giussani F, Schieppati S, Soletti L. (2008). A New Chance of Preventing Winter Diseases by the Administration of Synbiotic Formulations. *Clin Gastroenterol*. 42:224—233.
 35. Raniszewska A, Gorska E, Kotula I, Stelmasczyk-Emmel A, Ciepiela O. (2015). Recurrent respiratory tract infections in children — analysis of immunological examinations. *Cent Eur J Immunol*. 40(2):167—173.
 36. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M et al. (2002). *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus GG* in Finland. *Clin Infect Dis*. 35:1155—1160.
 37. Stiehm ER, Ochs HD. (2004). *Winkelstein. Immunologic disorders in infants and children* (5th ed.). Elsevier Saunders. 1512.
 38. Szajewska H, Konarska Z, Kolodziej M. (2016). Probiotic bacterial and fungal strains: claims with evidence. *Dig Dis*. 34:251—259.
 39. Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S et al. (2001). Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 20:574—581.
 40. Yizhong W, Xiaolu Li, Ting Ge, Yongmei Xiao, Yang Liao, Yun Cui, Yucai Zhang, Wenzhe Ho, Guangjun Yu, Ting Zhang. (2016). Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 95(31): 4509. Published online 2016 Aug 7.

Сведения об авторах:

Чернишова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Статья поступила в редакцию 11.11.2017 г.

УДК 616.21-053.8

Т.В. Марушко¹, А.О. Асонов²

Особенности местной терапии острых воспалительных заболеваний ротоглотки у детей

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):98-101; doi 10.15574/SP.2018.91.98

Актуальність проблеми раціональної фармакотерапії запальних захворювань глотки у дітей обумовлена значною поширеністю даної патології. Діагностика гострого тонзиллофарингіту у дітей передбачає диференціацію на імовірно вірусну і бактеріальну (у тому числі β-гемолітичний стрептокок групи А) етіологію з відповідним алгоритмом антимікробної терапії. На даний час в оториноларингології преважують тенденції до використання топічної терапії, особливо у дитячому віці. Лізоцимвмісний препарат Лісобакт® є ефективним та безпечним засобом місцевої терапії гострих запальних захворювань ротоглотки різної етіології у дітей.

Ключові слова: фарингіт, тонзиллофарингіт, діти, лізоцим, Лісобакт®.

Features of local therapy of acute inflammatory diseases of the oropharynx in children

T.V. Marushko¹, A.O. Asonov²¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The urgency of the problem of rational pharmacotherapy of inflammatory diseases of the pharynx in children is due to the widespread prevalence of this pathology. Diagnosis of acute tonsillopharyngitis in children involves differentiation into probable viral and bacterial (including β-hemolytic streptococcus group A) etiology with an appropriate antimicrobial therapy algorithm. Currently, in the otorhinolaryngology, trends in the use of topical therapy, especially in childhood, prevail. The use of lysozyme-containing drug Lysobact® is an effective and safe means of local therapy for acute inflammatory diseases of the oropharynx of various etiologies in children.

Key words: pharyngitis, children, tonsillopharyngitis, lysozyme, Lysobact®.

Особенности местной терапии острых воспалительных заболеваний ротоглотки у детей

Т.В. Марушко¹, А.А. Асонов²¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Актуальность проблемы рациональной фармакотерапии воспалительных заболеваний глотки у детей обусловлена широкой распространенностью данной патологии. Диагностика острого тонзиллофарингита у детей предусматривает дифференциацию на вероятно вирусную и бактериальную (в том числе β-гемолитический стрептококк группы А) этиологию с соответствующим алгоритмом антимикробной терапии. В настоящее время в оториноларингологии преобладают тенденции к использованию топической терапии, особенно в детском возрасте. Лизоцимсодержащий препарат Лисобакт® является эффективным и безопасным средством местной терапии острых воспалительных заболеваний ротоглотки разной этиологии у детей.

Ключевые слова: фарингит, тонзиллофарингит, дети, лизоцим, Лисобакт®.

Вступ

Актуальність проблеми раціональної фармакотерапії запальних захворювань глотки обумовлена значною поширеністю даної патології у дітей. Незважаючи на потужні механізми природного захисту початкових відділів респіраторного та травного трактів, біль і дискомфорт у горлі є однією з найчастіших причин звернення пацієнтів по медичну допомогу.

Фарингіт — викликано різними вірусними і бактеріальними агентами запалення слизової оболонки і підслизових структур глотки. Гострий фарингіт є одним із найчастіших захворювань у дітей у світі, щорічно ним обумовлено понад 7 млн звернень до лікаря [15]. Фарингіт може бути єдиним проявом хвороби або одним із проявів у структурі інших симптомів загального захворювання (скарлатина, дифтерія, інфекційний мононуклеоз тощо), часто поєднується з тонзилітом.

Більшість випадків фарингіту обумовлені вірусами, перебігають доброякісно і не вимагають системного лікування. Серед вірусних агентів найчастішими етіологічними факторами гострого фарингіту у дітей є респіраторні віруси, такі як вірус грипу, парагрипу, риновіруси, коронавірус, аденовірус та респіраторний синцитіальний вірус.

Висока частота цих вірусних інфекцій, для яких діти є «основним резервуаром», зазвичай реєструється в холодні місяці року. Вірусне захворювання, що перебігає із симптомом «червоного горла» у дитини, нерідко можуть викликати віруси Коксаки (Coxsackie) та ЕСНО (Enteric Cytopathic Human Orphan), вірус простого герпесу. Вірус Епштейна—Барра часто асоціюється з проявами тонзиллофарингіту і картиною інфекційного мононуклеозу (спленомегалія, лімфаденопатія). Фарингіт може спостерігатися також у структурі краснухи, кору та інфекції, спричиненої цитомегаловірусом.

Серед можливих бактеріальних збудників гострого фарингіту лідером є β -гемолітичний стрептокок групи А (*Streptococcus pyogenes*, БГСА). У деяких випадках етіологічними факторами гострих запальних процесів у глотці є золотистий стафілокок, гемофільна паличка, пневмокок, грамнегативні ентеробактерії, атипова мікрофлора. Певна роль у розвитку тонзилофарингітів належить мікстинфекції та грибковим патогенам, найбільш поширеними з яких є гриби роду *Candida*.

Таким чином, у більшості випадків діагностика гострого фарингіту спрямована на диференціювання вірусної інфекції та БГСА [11,13].

Антимікробна терапія при вірусному фарингіті не вилікує пацієнта, але може бути корисною при фарингіті, обумовленому БГСА. Точність етіологічної діагностики вкрай важлива і для попередження необґрунтованого застосування антибактеріальних препаратів у дітей.

Згідно з рекомендаціями Європейської спілки клінічної мікробіології та інфекційних хвороб, системна антибактеріальна терапія показана тільки за підтвердженої стрептококової етіології тонзилофарингіту. «Золотим стандартом» визначення БГСА у глотці є бактеріологічне дослідження. Однак суттєвим недоліком даного методу є очікування результату протягом кількох днів, тоді як вирішити питання про призначення системної антибіотикотерапії необхідно протягом кількох годин. У цьому випадку велику діагностичну цінність мають сучасні тестові системи, які дозволяють досить швидко отримувати результат і мають високу специфічність (95–100%), але меншу, ніж при культуральному дослідженні, чутливість (60–95%). Слід зазначити, що експрес-методи доповнюють, але не замінюють, культуральний метод, що дозволяє, у тому числі, визначити чутливість збудника до антимікробних препаратів [14,16–20].

Також для визначення інфекційної природи тонзилофарингіту можуть бути використані клінічні шкали, наприклад шкала MacIsaac [17]. При оцінці стану пацієнта у 3 бали за цією шкалою ймовірність стрептококової етіології становить близько 30%, у 4 бали — близько 70%. Якщо ймовірність БГСА висока (4–5 балів), антибактеріальну терапію з метою ерадикації збудника призначають за клінічними показаннями з перших днів захворювання, якщо низька (2–3 бали) — антибактеріальну терапію починають при бактеріологічному виявленні стрептокока. При визначенні у пацієнта симптомів у сумі 0–1 бал ймовірність наявності

Таблиця

Шкала MacIsaac для визначення ймовірності БГСА як етіології тонзилофарингіту (Торонто, 1997)

Симптом захворювання	Бал
Температура тіла вище 38,0 °С	1
Відсутність нежитю та кашлю	1
Збільшення мигдаликів та гнійно-ексудативні явища	1
Збільшення передніх шийних лімфатичних вузлів	1
Вік від 3 до 14 років	1
Вік від 15 до 45 років	0
Вік старше 45 років	-1

БГСА як етіотропного фактора низька, показання до системної антибіотикотерапії відсутні (табл.) [17].

На даний час в оториноларингології превалюють тенденції до використання топічної терапії, особливо у дитячому віці. Це обумовлено високою алергізацією населення більшості країн, зростанням резистентності мікроорганізмів, значною частотою побічних явищ системних препаратів та їх невисоким ефектом відносно ряду запальних захворювань.

У лікуванні фарингеальної патології топічні препарати використовуються з метою швидкого зменшення виразності больового синдрому та інших запальних явищ, а також профілактики вторинного інфікування пошкодженої мікробною інвазією слизової оболонки глотки. Топічні засоби повинні бути ефективними та безпечними, не подразнювати біологічні тканини [8,12].

Імунологічними дослідженнями доведено, що при інфекціях верхніх дихальних шляхів мають місце порушення у системі специфічної та неспецифічної резистентності організму, пов'язані як з преморбідним фоном, так і з імунодефіцитним станом, що виникає на тлі інфекційного процесу [1,6]. Цим зумовлено приєднання бактеріальних ускладнень при гострих респіраторних інфекціях (ГРІ), а також виникнення повторних (рекурентних) епізодів респіраторних інфекцій [3]. Як відомо, у дітей знижена здатність організму до вироблення інтерферону, знижений вміст sIgA у секреті, лізоциму [4]. Водночас стан імунного захисту, що включає як неспецифічні (тканинні бар'єри, макрофаги, природні кілери, лізоцим, комплемент, гострофазові білки, цитокіни тощо), так і специфічні фактори, визначає розвиток і перебіг патологічного процесу і саногенезу [9]. Саме тому обґрунтованим є призначення препаратів для місцевої терапії фарингіту у дітей, які містять неспецифічні фактори захисту, зокрема лізоцим.

Лізоцим знаходиться у всіх тканинах і біологічних рідинах організму — слині, слізній ріди-

ні, сироватці крові, слизовій оболонці кишечника, беручи участь у підтримці колонізаційної резистентності та обмежуючи розмноження в цих середовищах сапрофітів. У високій концентрації він також міститься в гранулах поліморфноядерних лейкоцитів і в макрофагах легень. При руйнуванні цих клітин лізоцим виділяється у позаклітинну рідину.

Встановлено, що при порушенні динамічної рівноваги між організмом і навколишнім середовищем відмічається різке зниження рівня ендogenousного лізоциму [9].

Лізоцим і лізоцимвмісні препарати застосовуються для заміщення дефіциту ендogenousного лізоциму.

Доведений імуномодулюючий механізм дії лізоциму, що полягає у нормалізації функцій нейтрофілів і макрофагів, клітинних і ряду гуморальних факторів імунітету. Особливий інтерес становлять дані про його регулюючий ефект щодо мікрофлори різних біотопів.

Останніми роками накопичені переконливі дані про успішне застосування лізоциму у лікуванні респіраторних інфекцій і запальних захворювань ЛОР-органів у дітей. Одним з препаратів лізоциму, який пройшов широку клінічну апробацію, є препарат Лісобакт® (виробник «Босналек», Боснія і Герцеговина). Другим активним компонентом препарату є піридоксин (вітамін В6), який є коензимом і не змінює фармакологічні властивості лізоциму. Піридоксину гідрохлорид бере участь в обміні глутатіону, забезпечує антиоксидантний захист, зменшує ушкодження клітин, сприяє їх регенерації, контролює запальні реакції на тлі інфекційних процесів, коли потреба в піридоксині значно зростає; недостатність вітаміну В6 проявляється низкою симптомів, у тому числі ураженням слизової оболонки [9].

У ході проспективного рандомізованого клінічного дослідження за участю 60 дітей віком від 3 до 7 років було встановлено, що включення препарату Лісобакт® у комплексну терапію ГРІ з явищами ринофарингіту (n=30) сприяло більш ранньому купіруванню лихоманки (на $3,8 \pm 1,2$ і $4,96 \pm 1,1$ добу відповідно $p < 0,001$), млявості (на $2,3 \pm 1,2$ і $3,9 \pm 1,1$ добу відповідно $p < 0,001$), зниження апетиту (на $2,8 \pm 0,9$ і $4,3 \pm 1,3$ добу відповідно $p < 0,001$). На тлі терапії із застосуванням Лісобакту® зникнення катаральних явищ відбувалося у середньому на два дні раніше порівняно зі стандартною терапією (використання жарознижувальних засобів, деконгестантів, муколітичних

засобів). Серед пацієнтів, які отримували Лісобакт®, достовірно рідше спостерігалися генералізація інфекції, розвиток бактеріальних ускладнень і потреба в антибактеріальній терапії — 6 (20%) проти 19 (63%) [7].

На тлі застосування Лісобакт® відбувалися позитивні зміни мікробіоценозу ротоглотки, що виражалося у підвищенні чисельності та активності облігатної мікрофлори, зниженні активності факультативних та залишкових мікроорганізмів, нормалізації балансу аеробно/анаеробних популяцій мікроорганізмів і відновленні процесів протеолізу та муциноутворення [7].

За даними С.В. Кузнецова з співавт. (2002), призначення на тлі базисної терапії Лісобакту® дітям віком від 3 до 5 років з гострим гнійним тонзилітом у віковому дозуванні також сприяло позитивній динаміці клінічної симптоматики та нормалізації гематологічних показників. Після курсу лікування Лісобактом® на тлі базисної терапії у дітей достовірно швидше (порівняно з групою дітей, які не отримували Лісобакт®) відбувалася нормалізація гематологічних показників. Також швидше по мірі одужання дітей збільшувався вміст секреторного імуноглобуліну А у слині [5]. Ідентичні дані на тлі використання Лісобакту® отримані і в дослідженнях Є.І. Юліша (2007) при лікуванні пневмоній [10].

Накопичена доказова база щодо застосування Лісобакту® у дітей, що часто і тривало хворіють, при гострих респіраторних захворюваннях (Ю.Г. Бурмак і співавт., 2002). На тлі прийому Лісобакту® у них спостерігалось у 1,2 разу швидше купірування інтоксикаційного синдрому, скорочення тривалості катаральних явищ (на 3,5 дня), відновлення емоційного статусу, сну та апетиту порівняно з групою контролю. Автори звертають увагу на дворазове скорочення частоти бактеріальних ускладнень на тлі ГРІ у даної категорії дітей на тлі застосування Лісобакту® (у групі контролю ускладнений перебіг захворювання відзначено у 50%). У цілому індекс ефективності комплексної терапії з включенням препарату Лісобакт® був у 3,4 разу вищим, ніж у групі контролю [2].

Таким чином, Лісобакт® є ефективним та безпечним засобом місцевої терапії гострих запальних захворювань ротоглотки різної етіології у дітей.

Висновки

1. Більшість випадків фарингіту у дітей обумовлені вірусами, перебігають доброякісно і не вимагають системного лікування.

2. Диагностика острого тонзиллофарингита у детей предбачає диференціацію на вірусну і бактеріальну (у тому числі БГСА) етіологію з відповідним алгоритмом антимікробної терапії.

3. Лізоцимвмісний препарат Лисобакт® є ефективним та безпечним засобом місцевої терапії гострих запальних захворювань ротоглотки різної етіології у дітей.

2-13-LYSOBACT-0718

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляков ИМ. (1997). Имунная система слизистых. Иммунология. 4:7–13.
2. Бурмак ЮГ, Карецкая ИГ, Черепахина ЛП и др. (2003). Опыт применения Лисобакта в комплексе лечения острых респираторно-вирусных заболеваний у детей. В кн. Применение лисобакта во врачебной практике. Киев:23–25.
3. Заплатников АЛ. (2003). Клинико-иммунологическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей. Москва:46.
4. Караулов АВ, Ликов ВФ, Кокушков ДВ. (2008). Комбинированная иммунотерапия инфекционных заболеваний респираторного тракта. Методические рекомендации. Москва:2–5.
5. Кузнецов СВ, Белецкая АА, Копейченко ТС, Мушенко ЛВ, Роженова АС, Хамхидько НЛ, Глебова ЛН. (2003). Эффективность использования препарата Лисобакт в комплексной терапии детей, больных острыми тонзиллитами. В кн. Применение лисобакта во врачебной практике. Киев:19–22.
6. Марушко ЮВ. (2006). Профілактика та терапія частих і рецидивних респіраторних захворювань у дітей — актуальна проблема педіатрії. Современная педиатрия. 2(11):32–36.
7. Погорелова ОО, Усенко ДВ, Ардатская МД, Дикая АВ, Горелов АВ. (2009). Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей. Инфекционные болезни. 7(1):69–72.
8. Субботина МВ. (2010). Боль в горле: возможные причины, диагностика и лечение. Лечащий врач.9:36–41.
9. Усенко ДВ, Горелов АВ. (2016). Комбинированная терапия воспалительных заболеваний ротоглотки у детей. Медицинский совет.1:54–57.
10. Юлиш ЕИ. (2009). Хронический тонзиллит у детей. Здоровье ребенка.6(21):58–66.
11. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. (2002). Practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis. 35:113–25.
12. Chen T, Yu WH, Izard J et al. (2010). The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. Database, Volume 2010, 1 January 2010, baq013. <https://doi.org/10.1093/database/baq013>
13. Gerber MA. (2005). Diagnosis and Treatment of Pharyngitis in Children. Pediatr Clin N Am. 52: 29–747.
14. Gulliford M, Latinovic R, Charlton J, Little P, van Staa T, Ashworth M. (2009). Selective decrease in consultations and antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in UK primary care up to 2006. J Public Health (Oxf).31(4):512–520.
15. Initiative for Vaccine Research (IVR). Bacterial infections. Group A Streptococcus. World Health Organization. http://www.who.int/vaccine_research/diseases/soa_bacterial/en/index3.html/ Accessed March 20 2013.
16. Lasseter GM, McNulty CA, Richard Hobbs FD. (2009). In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections. Fam Pract. 26(6):437–444.
17. McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE. (2000). The validity of sore throat score in family practice. CMAJ.163(7):811–815.
18. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij T. (2012). Guideline for the management of acute sore throat 2012 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. CMI. 18;1:1–27.
19. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. (2012). Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.55(10):86–102.
20. Worrall GJ. (2007). Acute sore throat. Can Fam Physician.53(11):1961–1962.

Сведения об авторах:

Марушко Татьяна Викторовна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Асонов Антон Алексеевич — ассистент каф. педиатрии №3 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18.

Статья поступила в редакцию 09.12.2017 г.

УДК 616.36-003.826-053.2-084:615.244

А.Е. Абатуров¹, Т.А. Крючко², Е.Л. Кривуша¹, О.А. Пода²
Эффективность гепатопротекторной терапии бетаин-аргининовым комплексом «Бетаргин» при применении у детей с неалкогольной жировой болезнью печени

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр
²ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):102-111; doi 10.15574/SP.2018.91.102

Статья посвящена проблеме профилактики развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у детей с ожирением по алиментарно-конституциональному типу. Целью работы было изучение эффективности и безопасности использования бетаин-аргининового комплекса для нормализации основных метаболических процессов углеводного и жирового обмена у детей с ожирением с целью профилактики развития и прогрессирования стеатогепатоза. Под наблюдением находились 70 детей с избыточной массой тела. Проведен полный спектр клинических, лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих диагностировать НАЖБП на ранних стадиях развития. Детям с избыточной массой тела с целью профилактики развития НАЖБП в терапию включен бетаин-аргининовый комплекс «Бетаргин». Эффективность действия средства установлена на основании клинических, лабораторных и инструментальных исследований, проведенных после завершения терапии.

Ключевые слова: дети, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, бетаин, аргинин, гепатопротекторное действие, лечение.

Efficacy of hepatoprotective therapy with the complex drug «Betargin» in children with non-alcoholic fatty liver disease

A.E. Abaturov¹, T.A. Kryuchko², E.L. Krivusha¹, O.A. Poda²

¹SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine», Dnipro, Ukraine

²HSEI «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

An article covers the problem on preventing the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children with the alimentary-constitutional type of obesity.

Objective: to study the efficacy and safety of the betaine-arginine complex «Betargin» using for normalizing the basic metabolic processes of carbohydrate and fat metabolism in children with obesity in order to prevent the development and progression of steatohepatosis. In total 70 overweight children were followed-up. A full range of clinical, laboratory and instrumental research, which allow diagnosing NAFLD at early stages of its development, were carried out. Overweight children were administered the complex drug «Betargin» with the aim of preventing the development of NAFLD. The efficacy of the drug has been set on the basis of clinical, laboratory and instrumental examinations conducted after the therapy.

Key words: children, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, betaine, arginine, hepatoprotective effect, treatment.

Ефективність гепатопротекторної терапії засобом «Бетаргін» при застосуванні у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки

О.Е. Абатуров¹, Т.О. Крючко², О.Л. Кривуша¹, О.А. Пода²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

²ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Статтю присвячено проблемі профілактики розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖБП) у дітей з ожирінням за алиментарно-конституційним типом. Метою роботи було вивчення ефективності та безпеки використання бетаїн-аргининового комплексу «Бетаргін» для нормалізації основних метаболічних процесів вуглеводного і жирового обміну у дітей з ожирінням з метою профілактики розвитку і прогресування стеатогепатозу. Під спостереженням знаходилися 70 дітей з надлишковою масою тіла. Проведено повний спектр клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, що дозволяють діагностувати НАЖБП на ранніх стадіях розвитку. Дітям з надлишковою масою тіла з метою профілактики розвитку НАЖБП у терапію включений засіб «Бетаргін». Ефективність дії препарату встановлена на підставі клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, проведених після завершення терапії.

Ключові слова: діти, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, бетаїн, аргінін, гепатопротекторна дія, лікування.

Введение

Согласно данным доклада Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованного в 2016 году, общемировая распространенность ожирения среди взрослого населения составляет около 13% (650 миллионов), а избыточной массы тела — 39% (1,9 миллиарда), в то время как в 1975 году было зарегистрировано только 105 миллионов больных ожирением. За последние три десятилетия количество больных детей, страдающих ожирением,

увеличилось более чем в 15 раз. Ожирение, возникшее в периоде детства, практически в 50% случаев в последующем принимает экстремальный характер. Учитывая разнообразную коморбидную патологию, ожирение давно перестало быть эндокринологической проблемой, являясь фактором риска заболеваний пищеварительной, сердечно-сосудистой и других систем организма, в связи с чем одной из глобальных медицинских проблем современного общества является профилактика

и лечение состояний, ассоциированных с ожирением, в частности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1,13].

В последние годы практически во всех развитых и развивающихся странах отмечается рост распространенности НАЖБП. В экономически развитых странах это заболевание занимает первое место в структуре хронических диффузных заболеваний печени у пациентов всех возрастных групп. Распространенность НАЖБП среди взрослых людей с нормальной массой тела составляет около 25%, а у лиц с избыточной массой тела она достигает 74–100%. Неалкогольная жировая болезнь печени встречается у 68% детей с ожирением. Учитывая высокий уровень распространенности данного заболевания, в 2002 году при Национальном институте диабета, заболеваний системы пищеварения и почек США (NIDDK) была создана организация по клиническому изучению НАЖБП NASH Clinical Research Network (NASH CRN; <https://medschool.ucsd.edu/som/medicine/divisions/gastro/research/labs/fatty-liver/research/patient-research/Pages/nash-crn.aspx>), состоящая из восьми клинических центров и Координационного центра данных [4,21].

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой дисметаболическое заболевание, морфологической основой которого является крупно- или мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Морфологически различают две формы НАЖБП: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Наличие гистологических признаков стеатоза в более чем 5% гепатоцитов печени является патогномичным проявлением НАЖГ. Наличие стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов, воспаления и фиброза печени позволяет верифицировать диагноз НАСГ [7,16,20,21]. Необходимо отметить, что отсутствие своевременного лечения может стать основным фактором, способствующим трансформации НАЖГ в НАСГ [2,7].

Прогрессирование НАЖБП сопровождается формированием цирроза печени, и у 6% пациентов тяжесть заболевания становится показанием для трансплантации печени [5,18]. Наличие фиброза печени ассоциировано с высоким риском преждевременной смерти, и степень этого риска сопряжена с выраженностью фиброзирование ткани печени [9]. Цирроз на фоне НАСГ был зарегистрирован у детей уже в 6–8-летнем возрасте [29]. Naga Chalasani

и соавт. [7] считают, что развитие НАЖБП в детском возрасте высокоассоциировано с уменьшением продолжительности жизни.

Вне зависимости от возраста НАЖБП ассоциируется с абдоминальным типом ожирения, дислипидемией, инсулинорезистентностью и может быть одним из проявлений метаболического синдрома. Необходимо отметить, что развитие кардиоваскулярных осложнений НАЖБП несет основной риск преждевременной смерти.

Развитие НАЖБП является сложным и многофакторным процессом, реализация которого обуславливается совокупностью генетических, конституциональных, этнических, гендерных, диетических и многих других факторов. Наличие в семейном анамнезе НАЖБП, ожирения, сахарного диабета II типа значительно повышает риск развития НАЖБП у ребенка. Среди генетических факторов, ассоциированных с развитием НАЖБП, особое место занимают полиморфизмы генов *PNPLA3* и *TM6SF2* [3,10,22,24]. Полиморфизм *I148M* гена *PNPLA3* не только ассоциирован со степенью тяжести течения НАЖБП, но и предопределяет развитие гепатоцеллюлярной карциномы [11,23]. Исследования подтвердили, что SNP (rs738409) гена *PNPLA3* ассоциирован непосредственно с избыточной аккумуляцией липидов в ткани печени [25].

Наиболее значимыми диетическими факторами, способствующими развитию НАЖБП, является высококалорийное питание, избыточное потребление рафинированных углеводов [6,30].

У детей НАЖБП в большинстве случаев не имеет специфических клинических проявлений и чаще всего бывает случайной диагностической находкой во время обследования пациентов, имеющих сопутствующую коморбидную патологию [6,8]. Отсутствие специфических клинических и лабораторных маркеров обуславливает необходимость проведения целевого обследования детей с избыточной массой тела, направленного на идентификацию НАЖБП [19,23].

Соблюдение диеты, режима, физические нагрузки способствуют снижению уровня стеатоза, но не оказывают существенного влияния на регресс баллонной дистрофии печени, разрешение воспаления и фиброза печени [2,23]. Несмотря на высокий уровень распространенности НАЖБП, до настоящего времени не разработано патогномичного медикаментозного лечения данного заболевания у детей, только представлены результаты исследований неко-

торых лекарственных средств при лечении НАСГ. Так, продемонстрирована клиническая эффективность применения витамина Е и пиоглиптона [26]. Особое внимание при лечении НАЖБП уделяется выбору антиоксидантных лекарственных средств, которые, учитывая, что оксидативный стресс и процессы перекисного окисления липидов определяют развитие НАЖБП, являются патогномичным компонентом терапии стеатогепатоза и стеатогепатита. В последние годы получены данные о возможности применения бетаина в качестве эффективного антиоксидантного средства. Бетаин представляет собой триметильное производное глицина — триметилглицин, который является активатором синтеза фосфолипидов клеточных мембран и может функционировать как альтернативный донор метильных групп. Бетаин может возмещать дефицит S-аденозилметионина при осуществлении прямого метилирования фосфатидил-эаноламина. В экспериментальных исследованиях показано, что назначение бетаина способствует повышению внутрипеченочной концентрации S-аденозилметионина, что предупреждает развитие стеатогепатоза и повреждение гепатоцитов, индуцированное диетой с высоким содержанием жиров [14,19].

В научно-практических изданиях появились данные о том, что применение бетаина у детей с НАЖБП способствует положительной клинической и морфологической динамике, однако эти исследования пока немногочисленны и не имеют достаточного уровня доказательности [19,25]. Экспериментальные исследования открывают перспективы использования других групп препаратов с антиоксидантными свойствами (витамина С, А, аргинина, N-ацетилцистеина) [14]. Дальнейшее изучение эффективности гепатопротекторного действия бетаина и аргинина при лечении заболеваний печени у детей и взрослых позволило бы расширить арсенал эффективной медикаментозной терапии НАЖБП.

На фармацевтическом рынке Украины бетаин-аргининовый комплекс представлен средством «Бетаргин» производства «Фарматис.С.А.С.» (Франция). «Бетаргин» представляет собой комбинацию двух натуральных аминокислот — аргинина (1 г) и бетаина (1 г) в виде раствора для перорального приема в ампулах, стиках и саше по 10 мл.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности использования бетаин-аргининового комплекса «Бетаргин» в схемах

применения у детей с ожирением с целью профилактики развития и прогрессирования НАЖБП.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе эндокринологического и гастроэнтерологического отделений КУ «Днепропетровская ГДКБ №1 ДОС», на базе гастроэнтерологического отделения Полтавской областной детской клинической больницы и на базе эндокринологического отделения Детской городской клинической больницы г. Полтавы в период с марта 2017 по январь 2018 года. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Основная группа (1 группа) была представлена 70 детьми в возрасте от 7 до 15 лет. Критериями включения в группу наблюдения, кроме возрастного аспекта, были также: наличие экзогенно-конституционального ожирения (ИМТ > 95 перцентиля), и/или незначительное повышение уровня печеночных трансаминаз по данным биохимического анализа крови, и/или признаки стеатоза печени по данным ультразвукового исследования (УЗИ) или по результатам транзиентной эластографии печени (ТЭ).

Контрольная группа (2 группа) была представлена 25 детьми соответствующего возраста с нормальной массой тела.

Группы были сопоставимы по возрасту и половому составу. Средний возраст пациентов с ожирением составил $13,72 \pm 0,85$ года, в группе контроля — $13,89 \pm 0,09$ года. Доля мальчиков в группе наблюдения составляла 55,5% (39 пациентов), девочек — 45,5% (31 пациент). В группу контроля были включены 14 мальчиков (57,4% наблюдений) и 11 девочек (42,6% наблюдений).

Диагноз «Ожирение по алиментарно-конституциональному типу» был поставлен детям группы наблюдения в соответствии с положениями приказа МЗ Украины №254 от 27.04.2006 «Про затвердження протоколу про надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Данный тип ожирения мы диагностировали при увеличении массы тела ребенка за счет жировой ткани при значениях ИМТ > 95 перцентиля для данного роста, возраста и пола.

Всем детям проведено клинико-anamnestическое исследование, включавшее изучение анамнеза заболевания и анамнеза жизни, установление наследственной отягощенности по эндокринной патологии и заболеваниям пищеварительного тракта, прежде всего гепатобилиарной системы. Нами изучены особенности преморбидного фона, течения антенатального и неонатального периодов жизни, характера вскармливания на первом году жизни детей, проведено полное объективное обследование органов и систем детей обеих групп.

Учитывая, что одним из факторов риска развития НАЖБП и маркером неблагоприятного течения болезни является абдоминальный характер ожирения, всем детям, находящимся под нашим наблюдением, проведены антропометрические измерения: определение роста и массы тела, расчет ИМТ, измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), установление коэффициента соотношения ОТ/ОБ. Тип распределения подкожно-жирового слоя оценивали по показателю нормированной по росту окружности талии (ОТн): $ОТн = ОТ (см) / \text{рост} (см)$. При значениях ОТн, превышающих показатели 97-го центиля, констатировали абдоминально-висцеральный тип ожирения, при показателях менее данных значений — глутеофеморальный тип. Всем детям проведена биоимпедансометрия с использованием биоимпедансного анализатора для установления количества жировой ткани в килограммах и в отношении к общему весу (ЖМТ).

Всем детям, кроме стандартных общеклинических исследований, проведено определение основных биохимических показателей работы печени — гепатограммы (уровней АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, амилазы, общий уровень билирубина и его фракции).

Состояние липидного обмена оценивали по основным показателям липидтранспортной системы сыворотки крови. Исследование включало традиционное определение концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и расчета индекса атерогенности (ИА) по формуле Фридевальда [12].

Всем детям, участвующим в исследовании, проведено УЗИ органов брюшной полости с целью выявления ранних сонологических признаков стеатоза печени. В качестве основных диагностических признаков стеатоза пече-

ни при проведении УЗИ мы рассматривали: дистальное затухание сигнала, диффузную гиперэхогенность печени (признак «яркой печени»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками и выраженную нечеткость сосудистого рисунка печени [15].

У 37 детей с ожирением, после проведения УЗИ органов брюшной полости и определения наличия сонологических маркеров стеатогепатоза, с целью уточнения диагноза, была проведена ТЭ.

Учитывая цель проводимого исследования, все дети, страдающие ожирением, после завершения полного клинико-лабораторного и инструментального обследования принимали средство «Бетаргин» по 1 саше 2 раза в день, предварительно разводя содержимое стика в $1/2$ стакана воды. Рекомендованный курс приема составил три месяца.

Для проведения оценки эффективности средства «Бетаргин» детям, страдающим ожирением, через шесть месяцев после завершения курса лечения проводились контрольные клинические и лабораторно-инструментальные исследования, включающие определение основных антропометрических показателей, показателей функции печени, липидного и углеводного обмена. Кроме того, всем детям с экзогенно-конституциональным ожирением, которые получали средство «Бетаргин», повторно проводилось УЗИ органов брюшной полости, а некоторым детям — и контрольная ТЭ печени.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием статистических пакетов SPSS 17.0, Excell for Windows и STATISTICA с помощью IBM PC компьютера Pentium 4. Первичная обработка полученных результатов проводилась при помощи методов вариационной статистики. Для сравнения статистических совокупностей обследованных групп детей использовали двусторонний критерий Стьюдента при условии нормального распределения, а при распределении, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Для установления наличия статистически значимой разницы между частотой встречаемости признака использовали точный тест Фишера.

Результаты исследований и их обсуждение

Изучение анамнеза жизни детей обеих групп проведено с целью установления основных преморбидных факторов, способствующих

формированию алиментарно-конституционального ожирения у детей и развитию НАЖБП как основной коморбидной патологии.

Нами установлено, что дети с ожирением достоверно реже находились на естественном вскармливании (41 ребенок — 59,8% случаев) на первом году жизни, и если получали грудное молоко, то продолжительность этого периода не превышала шести месяцев. Здоровые дети находились на естественном вскармливании в 88% случаях, длительность грудного вскармливания на первом году жизни у них была достоверно больше, чем у детей с ожирением, и в среднем составляла $10 \pm 0,3$ месяца. В анамнезе у детей, страдающих ожирением, значительно чаще отмечались явные дефекты вскармливания в виде раннего и непоследовательного введения прикорма (47% случаев), что было практически в два раза чаще, чем в группе детей с физиологическими показателями физического развития (26% случаев).

На момент обследования основные жалобы детей с ожирением были связаны с астено-невротическим синдромом. Чаще всего дети 1-й группы предъявляли жалобы на головную боль (48% девочек и 53% мальчиков) и повышенный аппетит (65% девочек и 59% мальчиков). У 18 детей 1-й группы периодические головные боли сочетались с эпизодами артериальной гипертензии, а 8 детей 1-й группы находились под наблюдением кардиолога с диагнозом «Артериальная гипертензия» и получали соответствующую терапию. Жалобы на повышенную утомляемость, потливость, раздражительность, конфликтность, беспокойный сон предъявлял практически каждый второй ребенок с ожирением. Среди детей 2-й группы жалобы, обусловленные наличием астено-невротического синдрома, отмечались значительно реже. Так, приступы головной боли, метеозависимость, утомляемость отмечены при опросе у семерых детей, не страдающих ожирением, что составляет 28% наблюдений.

У детей 1-й группы значительно чаще отмечались жалобы, связанные с проявлениями диспептического синдрома. Дети 1-й группы часто жаловались на тошноту (47 детей — 67,1% наблюдений), чувство тяжести и дискомфорта в правом подреберье, выраженный метеоризм (38 детей — 53% наблюдений), неприятный привкус во рту и стойкий запах изо рта (39 детей — 54% наблюдений). У некоторых детей с нормальной массой тела также отмечались подобные проявления диспепсии, однако регистрировались они значительно реже и преимущественно характеризовались периодическим чувством тяжести в правом подреберье, чаще после физической нагрузки или пищевой погрешности (у 9 детей контрольной группы — 36% наблюдений).

При физикальном обследовании у 23 детей 1-й группы (32,8% наблюдений) определялись признаки гепатомегалии разной степени со смещением нижней границы печени на 1–3 см ниже края реберной дуги, уплотнением края печени и болезненностью при пальпации. Среди детей с нормальной массой тела подобные изменения встречались вдвое реже — лишь у 4 (16%).

Средний показатель ИМТ у детей 1-й группы составил $30,21 \pm 0,05$ кг/м² (>97 перцентилья), что статистически достоверно ($t=4,78$; $p=0,000007$) отличалось от этого показателя в группе здоровых детей — $24,12 \pm 1,03$ кг/м² (<85 перцентилья).

Средний показатель ОТ у детей 1-й группы составил в начале исследования $95,17 \pm 5,89$ см, что достоверно отличалось от аналогичного показателя у детей контрольной группы $77,87 \pm 4,68$ см ($t=2,30$; $p=0,02$) (табл.1). Показатель соотношения ОТ/ОБ в группе детей с ожирением также был выше аналогичного показателя в контрольной группе, но статистически незначимо — $0,94 \pm 0,17$ против $0,75 \pm 0,01$ ($t=1,12$; $p=0,27$).

Дальнейший анализ полученных результатов показал, что наибольшее абсолютное значе-

Таблица 1

Клиническая характеристика детей, включенных в исследование

Показатель	Дети 1-й группы (n=70)	Дети 2-й группы (n=25)
Возраст, годы	$12,72 \pm 0,85$	$13,89 \pm 0,009$
Мальчики, % (n)	55,5 (39)	57,4 (14)
Девочки, % (n)	45,5 (31)	42,6 (11)
ИМТ, кг/м ²	$30,21 \pm 0,75^*$	$24,12 \pm 1,03$
Объем талии (ОТ), см	$95,17 \pm 5,89^*$	$77,87 \pm 4,68$
Соотношение ОТ/ОБ, см	$0,94 \pm 0,17$	$0,75 \pm 0,01$

Примечание: * — достоверность различий относительно показателей группы сравнения.

ние соотношения ОТ/ОБ определялось у детей 1-й группы, имеющих начальные признаки НАЖБП. Таким образом, можно предположить, что этот показатель является значимым маркером ранней диагностики НАЖБП. Полученные нами результаты совпадают с данными зарубежных исследователей, показавших, что дети с более высоким значением соотношения окружности талии и роста имеют более высокий риск развития НАЖБП (в среднем в 2,6 раза) [15,28].

Анализ показателей гепатограммы перед началом курса приема средства «Бетаргин» показал, что у детей 1-й группы значительно чаще отмечалось повышение активности печеночных трансаминаз, чем у детей контрольной группы (табл. 2). Повышение уровня АлАТ регистрировалось у 48 (68,5%) детей основной группы, причем повышение АлАТ чаще отмечалось у мальчиков в возрасте от 12 до 15 лет с ИМТ>28. Показатели активности АсАТ превышали возрастные показатели у 41 (58,6%) ребенка, а сочетанное повышение печеночных трансаминаз АлАТ и АсАТ регистрировалось у 37 детей основной группы (52,8% наблюдений). Среди детей 2-й группы только у 5 пациентов отмечалось незначительное повышение уровня активности трансаминаз печени.

Средние показатели активности трансаминаз печени у детей 1-й группы достоверно превышали аналогичные показатели детей 2-й группы и составили: АлАТ (Ед/л) — $43,4 \pm 3,81$ Ед/л, АсАТ (Ед/л) — $48,9 \pm 5,1$ Ед/л ($t=4,82$; $p=0,000006$ и $t=4,06$; $p=0,0001$, соответственно). Показатели активности ферментов печени детей 2-й группы находились в пределах возрастной нормы: АлАТ (Ед/л) — $20,9 \pm 2,7$ Ед/л, АсАТ (Ед/л) — $24,0 \pm 3,4$ Ед/л.

Показатели гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина, амилазы не имели различий между группами.

Исследование липидтранспортной системы сыворотки крови выявило высокую частоту встречаемости нарушения липидного обмена у детей 1-й группы. Гиперхолестеринемия (более $5,2$ ммоль/л) определялась у детей 1-й группы в 17,5% наблюдений (7 мальчиков и 6 девочек), в то время как у детей контрольной группы этот показатель был повышен лишь в 6% наблюдений (2 детей) ($p<0,05$). Высокий уровень ТГ (более $1,4 \pm 0,09$ ммоль/л), являющийся независимым фактором атерогенного риска, был характерен для детей 1-й группы. Во 2-й группе детей повышение этого показателя выше физиологической нормы не регистрировалось ни у одного ребенка.

У детей 1-й группы средний уровень концентрации ЛПНП в сыворотке крови достигал погранично высокого значения ($2,86 \pm 0,1$ ммоль/л) при одновременном снижении уровня ЛПВП ($1,18 \pm 0,06$ ммоль/л). Необходимо отметить, что у 14 мальчиков и 9 девочек 1-й группы определялся значительно повышенный уровень концентрации ЛПНП (более $3,36$ ммоль/л).

Известно, что для детей, страдающих ожирением, характерна сниженная толерантность к экзогенным липидам с развитием пролонгированной гиперлипидемической реакции [17]. Подобный характер дислипидемии ассоциирован с активацией процесса перекисного окисления липидов клеточных мембран, индуцирующих липотоксический стресс, который лежит в основе патогенеза НАЖБП. В связи с чем дислипидемию можно рассматривать в качестве своеобразного маркера НАЖБП [27]. Своевременная оценка характера дислипидемии у пациентов с НАЖБП разных возрастных групп и медикаментозная коррекция этого дисбаланса может существенно уменьшить риск развития кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных.

Таблица 2

Особенности биохимического анализа крови у детей до и после лечения

Показатель	Дети 1-й группы до лечения	Дети 1-й группы после лечения	Дети 2-й группы
Общий белок, г/л	$76,3 \pm 0,71$	$78,3 \pm 0,34$	$77,4 \pm 2,17$
АлАт, Ед/л	$43,4 \pm 3,81^{*}$	$27,2 \pm 1,55$	$20,9 \pm 2,7$
АсАт, Ед/л	$48,9 \pm 5,1^{*}$	$30,6 \pm 1,57$	$24,0 \pm 3,4$
ЩФ, Ед/л	$308,3 \pm 14,3$	$315 \pm 9,8$	$278,4 \pm 23,2$
ГГТП, Ед/л	$14,9 \pm 1,76$	$13,9 \pm 0,79$	$11,8 \pm 1,3$
Амилаза, Ед/л	$46,3 \pm 1,93$	$46,9 \pm 1,37$	$47,1 \pm 3,16$
Общий билирубин, мкмоль/л	$14,2 \pm 0,73$	$13,7 \pm 0,8$	$14,8 \pm 1,09$
Тимоловая проба, Ед	$3,17 \pm 0,14$	$3,07 \pm 0,07$	$2,48 \pm 0,2$

Примечание: * — достоверность различий относительно показателей группы сравнения; # — достоверность различий относительно показателей до и после лечения у детей основной группы.

По данным трансабдоминальной ультрасонографии у детей обеих групп были выявлены различные изменения, однако частота встречаемости и характер изменений в группах наблюдения имели различия. В 1-й группе наиболее часто определялась гепатомегалия, преимущественно за счет переднезадних параметров (43 ребенка), и неравномерная эхоструктура печени (37 детей). У 31 ребенка 1-й группы определялись сонологические признаки стеатогепатоза в виде диффузной мелкоочаговой неоднородности, гиперэхогенности паренхимы печени и нечеткого сосудистого рисунка.

Необходимо отметить, что сонологические признаки стеатогепатоза сочетались с повышенными уровнями активности трансаминаз печени.

У детей группы контроля при проведении ультрасонографии органов брюшной полости чаще определялись перегибы и деформации желчного пузыря (7 детей), признаки дисфункции желчного пузыря в виде увеличения размеров желчного пузыря (5 детей) и повышения эхогенности желчи (4 детей).

Оценка эффективности приема средства «Бетаргин» проводилась на основании анализа динамики клинических, лабораторных и инструментальных данных у детей 1-й группы до и после проведенного лечения.

Одним из наиболее важных клинических показателей положительной динамики после проведения терапии было улучшение самочувствия детей. Так, в группе детей, получивших полный курс лечения, уже через месяц терапии значительно реже регистрировались проявления астено-невротического синдрома. Дети реже жаловались на метеозависимость, эмоциональную неустойчивость, раздражительность. Жалобы на головные боли, общую слабость сохранялись лишь у каждого четвертого ребенка из группы (18 детей – 25,7% наблюдений), в то время как при первичном осмотре эти жалобы предъявляли 50% детей с ожирением.

Улучшение самочувствия детей после курса терапии подтверждалось также уменьшением частоты диспептических проявлений. Чувство тяжести в правом подреберье, тошнота, явления метеоризма после курса терапии продолжали беспокоить 25 детей, в то время как до лечения эти жалобы регистрировались у 47 детей.

Контроль основных показателей здоровья детей показал стойкую тенденцию к нормализации артериального давления у детей с ожирением на фоне сочетания модификации образа

жизни и приема препарата «Бетаргин». У детей, страдавших артериальной гипертензией и получивших гипотензивную терапию в сочетании с бетаин-аргининовым комплексом, на протяжении всего курса лечения не были зарегистрированы эпизоды резкого повышения артериального давления (гипертонические кризы), требующие срочной госпитализации и парентерального введения гипотензивных препаратов.

В процессе катamnестического наблюдения за детьми, получившими полный курс приема средства «Бетаргин», проведена оценка динамики нутритивного статуса детей. Наши исследования показали, что у большинства детей этой группы отмечалась положительная динамика в виде статистически значимого снижения и стабилизации массы тела, о чем свидетельствовало снижение показателя ИМТ у 31 (44,2%) ребенка. Лишь у 7 (10%) детей с избыточной массой тела через шесть месяцев после лечения отмечалась отрицательная динамика в виде повышения показателя ИМТ в динамике, у остальных детей из группы наблюдения отсутствовали достоверные различия показателя ИМТ до и после лечения.

Анализ динамики показателей гепатограммы после курса приема бетаин-аргининового комплекса показал достоверное снижение показателей активности печеночных трансаминаз у детей первой группы. Так, уровень АлАТ у детей с ожирением снижался до $27,2 \pm 1,55$ Ед/л после приема средства «Бетаргин», а активность АсАТ после курса лечения составляла $30,6 \pm 1,57$ Ед/л, что было достоверно ниже уровня аналогичных показателей до лечения ($t=3,94$; $p=0,0002$ и $t=3,43$; $p=0,0009$, соответственно) и приближалось к показателям физиологической возрастной нормы (табл. 2).

Кроме того, необходимо отметить значительное уменьшение абсолютного количества детей с изменением активности трансаминаз печени после лечения. На момент контроля результатов лечения сочетанное повышение уровня АлАТ и АсАТ сохранялось лишь у 9 детей 1-й группы (12,9% наблюдений). Как позитивную динамику можно также расценивать снижение абсолютных значений этих показателей в процессе лечения по сравнению с началом наблюдения.

Сравнение основных показателей липидного обмена у детей 1-й группы до и после курса приема средства «Бетаргин» позволило установить положительную динамику в коррекции дислипидемии у детей с ожирением. На момент

оценки эффективности проведенной терапии количество детей с гиперхолестеринемией и повышенным содержанием ТГ составило 7 человек, т.е. количество детей с гиперхолестеринемией уменьшилось почти вдвое. В результате проведенного лечения произошло достоверное снижение уровня ТГ, в среднем до $1,1 \pm 0,07$ ммоль/л ($t=2,63$; $p=0,01$), ЛПНП — до $2,51 \pm 0,09$ ммоль/л ($t=2,60$; $p=0,011$) и повышение содержания ЛПВП до $1,36 \pm 0,04$ ммоль/л ($t=2,50$; $p=0,014$) в сыворотке крови. Статистическая обработка результатов липидограммы детей групп сравнения показала отсутствие достоверных отличий показателей липидного комплекса у здоровых детей и у детей с ожирением, принимавших «Бетаргин».

Проведенное через пять месяцев после окончания лечения УЗИ органов брюшной полости показало отсутствие прогрессирования ультразвукографических признаков НАЖБП у детей 1-й группы. У абсолютного большинства детей нами отмечена положительная динамика состояния за счет нормализации размеров печени и регрессии признаков жировой инфильтрации печени. Признаки гепатомегалии при ультразвукографическом исследовании сохранялись лишь у 17 (24,2%) детей, т.е. частота встречаемости гепатомегалии уменьшилась в 2,5 раза от наблюдаемой до начала терапии (43 ребенка — 61,4% наблюдений). Частота обнаружения ультразвукографических изменений структуры печени у детей 1-й группы после завершения курса приема «Бетаргина» уменьшилась в 1,8 раза.

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали клинически значимое гепатопротекторное, антифибротическое, противовоспалительное и липотропное действие бетаин-аргининового комплекса «Бетаргин». На основании анализа результатов проведенной работы можно сказать, что применение средства «Бетаргин» в сочетании с соблюдением принципов модификации образа жизни является значимым фактором профилактики и предотвращения прогрессирования НАЖБП у детей с избыточной массой тела. Выявлена положительная динамика основных клинических синдромов заболевания в виде статистически достоверного уменьшения частоты встречаемости и интенсивности проявлений астено-вегетативного и дис-

пептического синдромов. У детей с начальными признаками НАЖБП применение бетаин-аргининового комплекса способствовало в короткие сроки сокращению размеров печени и тенденции к снижению выраженности стеатоза печени, что достоверно подтверждалось при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости.

Полученные в ходе исследования результаты показали позитивное влияние средства «Бетаргин» на показатели функциональной активности печени, что проявлялось достоверным снижением активности ферментов печени, являющихся маркерами цитолиза и холестаза. Применение БЕТАРГИНА у детей с алиментарно-конституциональным ожирением способствовало выраженной коррекции основных показателей атерогенной дислипидемии, что может рассматриваться как фактор снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

БЕТАРГИН при использованном режиме дозирования хорошо переносился детьми. Побочные эффекты в ходе нашего исследования не регистрировались.

Выводы

1. Основными группами риска по развитию НАЖБП являются дети с избыточной массой тела и с ожирением.

2. Скрининговая программа должна включать лабораторные исследования (показатели функции печени, липидного и углеводного обмена), а также инструментальные неинвазивные методы визуализации стеатогепатоза с целью определения показаний и своевременного проведения гистологического исследования печени для определения стадии заболевания, прогноза благоприятного или злокачественного течения болезни и назначения адекватной терапии.

3. Назначение средства «Бетаргин» в сочетании с мероприятиями по модификации образа жизни детям с избыточной массой тела и начальными признаками НАЖБП способствует профилактике прогрессирования заболевания. Применение «Бетаргина» у детей с избыточной массой тела и ожирением сопровождается уменьшением гепатомегалии, активности гепатоцитолита и восстановлением экспорта липидов из ткани печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величко ВІ. (2011). Особливості епідеміології дитячого ожиріння в умовах півдня України. *Здоров'я ребенка*. 7:52—56.
2. Степанов ЮМ, Абатуров ОЕ, Завгородня НЮ, Скирда ІЮ. (2015). Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (II частина). *Гастроентерологія*. 2.56:58—67.
3. Anstee QM, Day CP. (2015). The Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin Liver Dis*. 35.3:270—90. doi 10.1055/s-0035—1562947.
4. Araujo AR, Rosso N, Bedogni G et al. (2018). Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver Int*. Feb. 38.1:47—51. doi 10.1111/liv.13643.
5. Arrese M, Feldstein AE. (2017). NASH-RELATED CIRRHOSIS: AN OCCULT LIVER DISEASE BURDEN. *Hepatol Commun*. 1.2:84—86. doi 10.1002/hep4.1033.
6. Bush H, Golabi P, Younossi ZM. (2017). Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*. 9.4.6. pii: E48. doi 10.3390/children4060048.
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 55.6:2005—23. doi 10.1002/hep.25762.
8. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. (2016). Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *Clemente. World J Gastroenterol*. 22.36:8078—93. doi 10.3748/wjg.v22.i36.8078.
9. Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P et al. (2015). Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 61.5:1547—54. doi 10.1002/hep.27368.
10. Eslam M, George J. (2016). Genetic and epigenetic mechanisms of NASH. *Hepatol Int*. 10.3:394—406. doi 10.1007/s12072—015—9689—y.
11. Eslam M, Valenti L, Romeo S. (2018). Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol*. 68.2:268—279. doi 10.1016/j.jhep.2017.09.003.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 18.6:499—502. PMID: 4337382.
13. Greydanus DE, Greydanus DE, Agana M, Kamboj MK et al. (2018). Pediatric obesity: Current concepts. *Dis Mon*. 64.4:98—156. doi 10.1016/j.disamonth.2017.12.001.
14. Jacobs RL, van der Veen JN, Vance DE. (2013). Finding the balance: the role of S-adenosylmethionine and phosphatidylcholine metabolism in development of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 58.4:1207—9. doi 10.1002/hep.26499.
15. Jolliffe CJ, Janssen I. (2007). Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. *J Am Coll Cardiol*. 49.8:891—8. doi 10.1016/j.jacc.2006.08.065.
16. Khoonsari M, Mohammad Hosseini Azar M, Ghavam R et al. (2017). Clinical Manifestations and Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Iran J Pathol*. Spring. 12.2:99—105.
17. Lewis JR, Mohanty SR. (2010). Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update. *Dig Dis Sci*. 55.3:560—78. doi 10.1007/s10620—009-1081-0.
18. Lin MS, Lin TH, Guo SE et al. (2017). Waist-to-height ratio is a useful index for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a secondary data analysis. *BMC Public Health*. 17.1:851. doi 10.1186/s12889-017-4868-5.
19. Nobili V, Donati B, Panera N et al. (2014). A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 58.5:632-6. doi 10.1097/MPG.0000000000000279.
20. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. (2017). Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*. 5.4:384—393. doi 10.14218/JCTH.2017.00013.
21. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER et al. (2017). Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 23.47:8263—8276. doi 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
22. Ratzliff V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. (2010). A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 53.2:372—84. doi 10.1016/j.jhep.2010.04.008.
23. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et al. (2005). Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 42.3:641—9. doi 10.1002/hep.20842.
24. Seko Y, Yamaguchi K, Itoh Y. (2018). The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin J Gastroenterol*. 11.2:97—102. doi 10.1007/s12328-018-0841-9.
25. Smolka V, Ehrmann JJ, Tkachyk O et al. (2014). Relation of risk factors between metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Cas Lek Cesk*. 153.2:91—97.
26. Sumida Y, Yoneda M. (2018). Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 53.3:362—376. doi 10.1007/s00535-017-1415-1.
27. Tseng PH, Liu CJ, Kao JH et al. (2008). Disease progression in a patient with nonalcoholic steatohepatitis. *J Formos Med Assoc*. 107.10:816—21. doi 10.1016/S0929-6646(08)60196-5.
28. Ued Fda V, Weffort VR. (2013). Antioxidant vitamins in the context of nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 31.4:523—30. doi 10.1590/S0103-05822013000400016.
29. Valenti L, Alisi A, Galmozzi E et al. (2010). I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 52.4:1274—80. doi 10.1002/hep.23823.
30. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 15.1:11—20. doi 10.1038/nrgastro.2017.109.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич - д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Крючко Татьяна Александровна - д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 ВДНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия».

Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 36; тел. (0532) 606-491.

Кривуша Елена Леонидовна - к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9.

Пода Ольга Анатольевна - к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №2 ВДНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия».

Адрес: г. Полтава, ул. Шевченко, 36.

Статья поступила в редакцию 27.11.2017 г.



КЛЮЧОВИЙ ЦИТОПРОТЕКТОР ПРИ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕННЯХ



Дієтина (парчова) робота
Високою державної санітарно-епідеміологічної експертизи
№ 05.03.02.03/28649 від 25.04.2014 р.

Форма випуску:

ампули, стіки – 10 мл №10, 20 для перорального прийому

Виробник:

Pharmatis S.A.S., Франція



Pharm
UNION

ТОВ «Фармюніон БСВ Девелопмент», Україна,
03151, Київ, вул. Народного Ополчення, 7, офіс 160;
тел./факс: (044) 594-95-05
www.pbsvd.com

УДК 616.36-053.2-035-085

О.Г. Шадрін¹, О.В. Шутова²

Оптимізація терапії патології гепатобіліарної системи у дітей

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

²Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):112-118; doi 10.15574/SP.2018.91.112

Мета — вивчити ефективність застосування комбінації аргініну та бетаїну (Бетаргін) при лікуванні захворювань біліарного тракту (БТ), що супроводжуються синдромом біліарного сладжу (БС), у дітей.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувало 30 дітей віком 5–18 років з функціональними розладами БТ. Вивчалися клініко-анамнестичні дані, результати динамічної ехохолецистографії, біохімічного дослідження сироватки крові. Усі пацієнти отримували комплексну терапію за протоколом та додатково аргінін-бетаїновий комплекс Бетаргін курсом один місяць.

Результати. Спостереження у динаміці лікування показало зменшення проявів клінічних симптомів, позитивні зміни показників ліпідного спектра сироватки крові та стану органів БТ за даними ультразвукового дослідження.

Висновки. Патогенетичні механізми формування БС при гепатобіліарній патології пов'язані з порушеннями обміну ліпідів жовчі, що корелює з дисліпідемією сироватки крові. Введення до схеми лікування Бетаргину дозволяє корегувати дисліпідемічні зміни та зменшити БС.

Ключові слова: біліарний тракт, функціональні розлади, діти, лікування, Бетаргін.

Therapy optimization of hepatobiliary system pathology in children

O.H. Shadrin¹, O.V. Shutova²

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Objective: to study the efficacy of using a combination of arginine and betaine («Betargin») in the treatment of biliary tract diseases (BT), accompanied by biliary sludge syndrome (BS) in children.

Material and methods. There were 30 children aged from 5 to 18 years with functional disorders of BT under observation. Clinical and anamnestic data, results of dynamic echocholecystography, and biochemical study of blood serum were studied. All patients were administered complex therapy according to the protocol and additionally the arginine-betaine complex «Betargin» during one month.

Results. The follow-up control showed a decrease in the manifestations of clinical symptoms, positive changes in the serum lipid profile and the state of BT organs according to ultrasound data.

Conclusions. Pathogenetic mechanisms of the BS formation in the hepatobiliary pathology are associated with impaired bile lipid metabolism, which correlates to the serum dyslipidaemia. Introduction to the treatment regimen the complex drug «Betargin» allows correcting dyslipidaemias changes and reduce BS.

Key words: biliary tract, functional disorders, children, treatment, Betargin.

Оптимизация терапии патологии гепатобилиарной системы у детей

A.G. Shadrin¹, E.V. Shutova²

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Цель — изучить эффективность применения комбинации аргинина и бетаина (Бетаргин) при лечении заболеваний билиарного тракта (БТ), сопровождающихся синдромом билиарного сладжа (БС), у детей.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 30 детей в возрасте 5–18 лет с функциональными расстройствами БТ. Изучались клинико-анамнестические данные, результаты динамической эхохолецистографии, биохимического исследования сыворотки крови. Все пациенты получали комплексную терапию по протоколу и дополнительно аргинин-бетаиновый комплекс Бетаргин курсом один месяц.

Результаты. Наблюдение в динамике лечения показало уменьшение проявлений клинических симптомов, положительные изменения показателей липидного спектра сыворотки крови и состояния органов БТ по данным ультразвукового исследования.

Выводы. Патогенетические механизмы формирования БС при гепатобилиарной патологии связаны с нарушениями обмена липидов желчи, что коррелирует с дислипидемией сыворотки крови. Введение в схему лечения Бетаргина позволяет корректировать дислипидемические изменения и уменьшить БС.

Ключевые слова: билиарный тракт, функциональные расстройства, дети, лечение, Бетаргин.

Вступ

Захворювання жовчовивідної системи у дитячому віці посідають друге місце за частотою серед проблем травного тракту [8,9,19]. За даними науково-практичних публікацій, за останні роки відзначається стійка тенденція до зростання їх поширеності серед осіб молодого віку та дітей [10,19]. У структурі біліарної патології у дітей переважають функціональні розлади (ФР), водночас збільшилася частота обмінних захворювань біліарного тракту (БТ), що супроводжуються утворенням

«біліарного сладжу» (БС), конкрементів та холестерозом жовчного міхура (ЖМ) [7,8,13]. Донедавна вважалося, що захворювання жовчовивідної системи у дітей перебігають більш сприятливо, ніж у дорослих. На даний час проблемними питаннями діагностики та лікування патології БТ у дитячому віці залишаються: ранній вік пацієнтів, збільшення частоти обмінних захворювань жовчовивідних шляхів, ефективність терапії, у тому числі при поєднаній патології. Особливої уваги заслуговує проблема жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ),

яка вважалася рідкісною патологією у дитячому віці. Сьогодні вона виявляється у дітей різних вікових груп, у тому числі в ранньому дитячому віці та у немовлят. Епідеміологія ЖКХ у дитячому віці недостатньо вивчена не тільки в нашій країні, але й у світі. Незважаючи на відомі патогенетичні механізми захворювання, низькою залишається ефективність консервативної терапії. Однією з її причин є несвоєчасна діагностика, недостатня профілактика захворювання.

У дитячому віці найбільше значення має початкова стадія ЖКХ, що характеризується утворенням БС (клінічний та ехографічний синдром). При гепатобіліарних порушеннях частота БС досягає 24–74% [9,13]. У 8–20% хворих, згідно з опублікованими дослідженнями, з часом утворюються конкременти [10,20]. На етапі до формування конкрементів відзначається досить висока ефективність консервативної терапії, що є профілактикою формування жовчних каменів [3,6,20]. Одним зі значущих чинників у патогенезі ЖКХ є дисфункція ЖМ та сфінктера Одді (СФО), переважно варіанти з гіпокінезією ЖМ та гіпертонусом СФО. Морфофункціональні зміни БТ супроводжуються зміною фізико-хімічних властивостей жовчі, формуванням літогенної жовчі, що призводить до формування ехографічного та/або клінічного синдрому БС.

У складі БС визначаються різні компоненти (холестерин, кальцій, білірубін), що дозволяє вважати його проміжною стадією формування різних типів жовчних каменів — холестеринових та пігментних. Відомо, що в основі виникнення холестеринових та пігментних конкрементів лежить порушення везикулярного транспорту ліпідів жовчі. Визначальними патогенетичними факторами холестеринового холелітіазу є: 1) перенасичення жовчі холестерином (ХС); 2) зниження скорочувальної здатності ЖМ; 3) дисбаланс факторів нуклеації та антинуклеації. За даними літератури, склад ліпідів жовчі корелює з ліпідним профілем сироватки крові [8,10,12]. До найважливіших факторів ризику виникнення БС та жовчних каменів належить низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), високий рівень тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [3,4]. Формування ліпопротеїнового профілю сироватки крові залежить від системи аполіпопротеїнів. Аполіпопротеїни та рецептори до них контролюють рівень ліпідів плазми та побічно швидкість синтезу холестерину в печінці [4,7,18]. Ураження

БТ у дітей у поєднанні зі стійкими змінами обміну ліпідів можуть сприяти тривалому холестази та прогресуванню біліарної патології [5].

Обмін ліпідів у печінці тісно пов'язаний з перетворенням вуглеводів та амінокислот. Глюкоза через проміжне утворення ацетил-КоА конвертується в жирні кислоти. Жирні кислоти використовуються для біосинтезу ТГ та фосфоліпідів. При зв'язуванні жирів з аполіпопротеїнами утворюються ліпопротеїнові комплекси дуже низької щільності. Біосинтез ХС починається з ацетил-КоА. Отриманий ХС використовується в синтезі жовчних кислот, вбудовується в клітинні мембрани, депонується в жирових краплях у складі ефірів жирних кислот. Інша частина надходить у кров у складі ліпопротеїнових комплексів (ЛПДНЩ) та переноситься в інші тканини. У печінці відбувається розщеплення ліпопротеїнових комплексів, що містять ХС та його ефіри з жирними кислотами. У фізіологічних умовах шляхи катаболізму вуглеводів, білків та жирів на певному етапі перетинаються в циклі Кребса — універсальному джерелі енергії в організмі. Основний субстрат у циклі Кребса — амінокислота аргінін. Більшість ефектів аргініну пов'язують з тим, що він є попередником оксиду азоту (NO). У фізіологічних умовах NO залучений в адаптацію судинної системи до підвищених метаболічних потреб. Аргінін має антиатерогенні властивості, пригнічує окислення ЛПНЩ. Одним із механізмів дії L-аргініну вважають його антиоксидантну активність, у результаті якої знижується посилення перекисного окислення ліпідів. L-аргінін має гепатопротекторні властивості, знижуючи в'язкість зон білково-ліпідного контакту та підвищуючи активність мембранозв'язаних ферментів цитохрому P-450, що забезпечує детоксикаційну функцію печінки [1].

Обмін ліпідів в організмі людини пов'язаний також з бетаїном, що бере участь у біосинтезі фосфоліпідів. Бетаїн — похідне холіну, ліпотропний агент, активує ацетил-КоА-трансферазу, підсилює окислення жирів, бере участь в утворенні ендогенного фосфатидил-холіну та тим самим виводить нейтральний жир з гепатоцита і відновлює мембрани клітин печінки [4]. Дані опублікованих досліджень показали, що бетаїн — важливий донор метильної групи для перетворення гомоцистеїну в метіонін. Також бетаїн здатний замінити S-аденозилметіонін для прямого метилювання фосфатидилетаноламіну та формування

фосфатидилхоліну, невід'ємного компоненту ЛПНЩ. Таким чином, бетаїн виступає в якості ліпотропа, що є дуже важливою функцією. Інші ефекти бетаїну включають вплив на оксидативний стрес [13,17]. Механізм дії бетаїну характеризується тим, що пригнічує окислювальний стрес без прямої взаємодії з окислювачами [15]. У літературі є дані щодо його нормалізуючого впливу на діяльність травної системи; активізацію ліпідного обміну в печінці, підвищенні утворення жовчі та поліпшенні її відтоку [21]. У ролі донора метильних груп бетаїн бере участь у циклі метіоніну, перш за все в печінці та нирках людини. Недостатнє надходження в організм метильних груп призводить до гіпометилування в багатьох важливих напрямках, включаючи: 1) порушений обмін білків (метіонін) у печінці, у результаті чого відбувається підвищення концентрації гомоцистеїну в плазмі та зниження концентрації S-аденозилметіоніну; 2) недостатній жировий обмін у печінці, який призводить до розвитку стеатозу (накопичення жирів) та подальшої дисліпідемії. Такі зміни в печінковому метаболізмі можуть сприяти розвитку різних захворювань, у тому числі коронарних, церебральних, судинних, а також хвороб печінки [16]. За його недостатності відбувається посилене накопичення ТГ у гепатоцитах, що призводить до жирової дистрофії печінки. Бетаїн сприяє окисленню накопичених жирів у печінці, а також їх утилізації [2,16]. З огляду на метаболічні ефекти аргініну та бетаїну в обміні речовин, предметом вивчення може бути застосування даної комбінації при лікуванні станів, що супроводжуються порушенням обміну ліпідів, — ФР жовчовідних шляхів (ЖВШ) із синдромом БС.

Враховуючи значне збільшення серед дитячого населення поєднаних метаболічних порушень, актуальними є питання профілактики та лікування захворювань гепатобіліарної системи у дитячому віці, своєчасне виявлення БС та розробка ефективних схем корекції метаболічних порушень при біліарній патології [11,17,20].

Мета дослідження — вивчити ефективність застосування у дітей комбінації аргініну та бетаїну (Бетаргін) при лікуванні захворювань БТ, що супроводжуються синдромом БС.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням перебувало 30 дітей віком 5–18 років з функціональними розладами біліарного тракту (ФРБТ), які були обсте-

жені в соматичному та гастроентерологічному відділеннях міської дитячої клінічної лікарні №19 м. Харкова.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були захворювання БТ, що супроводжуються БС та порушенням ліпідного профілю при біохімічному дослідженні сироватки крові. Діагноз було верифіковано на підставі діагностичного алгоритму згідно з уніфікованим протоколом лікування [7].

Комплексне обстеження передбачало вивчення та аналіз клініко-анамнестичних даних, результатів динамічної ехохолецистографії, показників ліпідного спектра сироватки крові. Клінічний огляд дітей проводився із застосуванням загальноприйнятих методів фізикального дослідження та з урахуванням скарг самих дітей та їхніх батьків. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Ехографічне дослідження БТ проводилося за стандартними методиками [7]. При проведенні динамічної ехохолецистографії БТ з функціональним навантаженням визначали кінетику жовчного міхура та тонус СФО, наявність ехогенних структур у просвіті ЖМ. Лабораторне дослідження включало визначення рівня загального ХС, ЛПВЩ, ТГ у крові ферментативно-колориметричним методом. Показники ЛПНЩ, ЛПДНЩ та коефіцієнта атерогенності (КА) визначали непрямим розрахунковим методом. Рівень ЛПНЩ і ЛПДНЩ — за стандартною методикою Фрідвальда (формули 1 і 2) КА — за формулою 3:

$$\text{ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2.2 \quad (1)$$

$$\text{ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - \text{ЛПВЩ} - \text{ЛПДНЩ} \quad (2)$$

$$\text{КА} = \text{ЛПНЩ} / \text{ЛПВЩ} \quad (3)$$

Якісна оцінка показників ліпідного профілю у дітей та підлітків проведена відповідно до адаптованих критеріїв NCEP / АТР III і IDF [14].

Усі пацієнти з групи спостереження отримували комплексну терапію, що включає базисні призначення з урахуванням клінічного діагнозу (за уніфікованим протоколом) [7] та аргінін-бетаїновий комплекс Бетаргін. Діти до 7 років отримували по 1 стіку на день, старше 7 років — по 1 стіку двічі на день. Згідно з інструкцією,

вміст одного стіку розчиняли в 100 мл питної води. Курс прийому склав один місяць. Бетаргін (Фарматіс С.А.С., Франція) – АРГІНІН-БЕТАЇНОВИЙ КОМПЛЕКС у вигляді розчину в стіках та ампулах для перорального прийому. Кожний стік (10 мл) містить діючі речовини: аргініну цитрат – 1,0 г, бетаїну – 1,0 г та іони цитрату. Після закінчення курсу прийому проводилася оцінка ефективності за динамікою скарг, клінічних симптомів, показників ліпідного спектра сироватки крові.

Отримані результати наведені у вигляді середніх арифметичних значень (М) із середньою похибкою середньоарифметичного (m). Для оцінки достовірності відмінностей у групах використовувався критерій Вілкоксона–Манна–Вітні (u). Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл пацієнтів за статтю та віком свідчив про незначне переважання дівчат (Д – 56,7%, М – 43,3%) і підлітків старше 12 років (63,3%) серед обстежених з ФРБТ. Основні клінічні прояви у дітей з ФРБТ були представлені больовим абдомінальним та диспептичним синдромами. У більшості хворих були скарги на біль у животі, що локалізувався в правому підребер'ї (60%), рідше – у навколупупкової ділянки та/або іншої локалізації (20% та 10%).

За характером біль у животі був частіше ниючим – 71,4 (66,7%), рідше – спастичним – 28,6 (26,7%). У 6,6% випадків больового синдрому не було. Диспептичні розлади були представлені як ізольовано, так і в комбінації: відрижка повітрям (56,7%), печія (20%), відчуття гіркоти в роті (36,7%) та нудота (30%).

Найчастішим варіантом при об'єктивному дослідженні була болючість у правому підребер'ї (43,3%), поєднання болючості в епігастрії та правому підребер'ї – 33,3%, в епігастрії – 23,4%. Лише у 4% обстежених був відсутній больовий синдром.

За даними ультразвукового дослідження (УЗД) у всіх дітей були виявлені ФРБТ у поєднанні з неоднорідним вмістом у просвіті жовчного міхура. У більшості пацієнтів (70%) було виявлено варіант БС – густа неоднорідна жовч («ехогенний осад»). У меншій кількості дітей визначено змішаний тип БС – комбінація «замазкоподібної жовчі», «ехогенного осаду» та варіант з формуванням «замазкоподібної жовчі» (рис. 1).

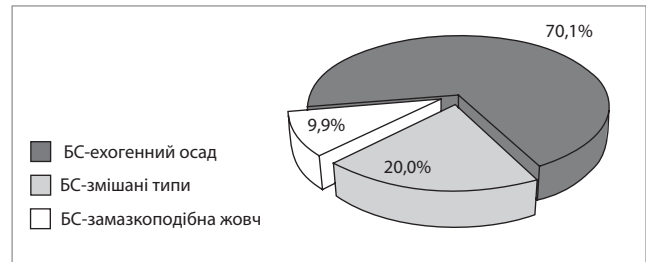


Рис. 1. Ехографічні варіанти біліарного складжу

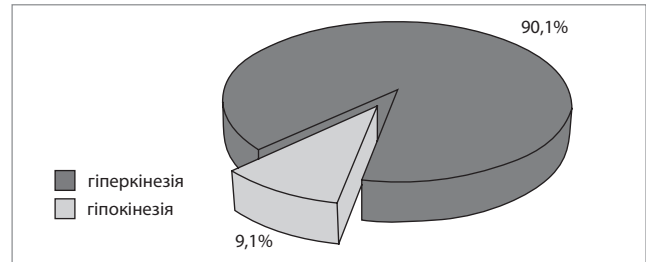


Рис. 2. Характер порушення кінетики жовчного міхура у дітей з групи спостереження

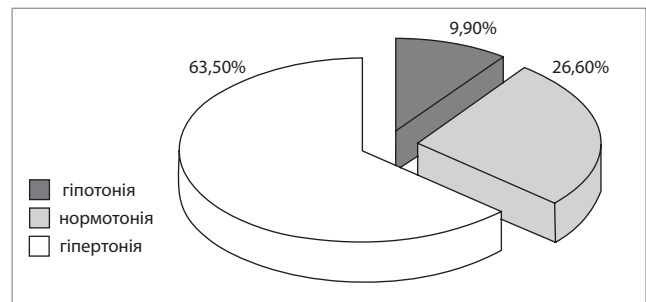


Рис. 3. Характер порушення тону сфінктера Одді у дітей з групи спостереження

При проведенні УЗД у всіх обстежених діагностовані ФР ЖМ. При цьому виділені два типи порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ: гіпокінезія у переважній більшості хворих (90,1%) та значно рідше (9,9%) – гіперкінезія (рис. 2).

Функціональний стан СФО серед дітей з ФР ЖВШ характеризувався переважанням клінічних варіантів зі збереженим тонусом СФО (63,5%). Гіпертонус СФО виявлений приблизно у чверті пацієнтів (26,6%); у 9,9% спостерігався найрідкий серед обстежених варіант – зниження тону СФО (рис. 3).

Таким чином, УЗД у дітей з групи спостереження виявило переважання гіпокінетичного типу ФР ЖМ у поєднанні зі збереженим тонусом СФО та варіанту БС «ехогенний осад».

За результатами біохімічного дослідження сироватки крові у дітей було виявлено підвищення рівня лужної фосфатази (23,3%), АЛАТ (13,3%), АсАТ (6,7%), загального білірубину (6,7%) за рахунок прямої фракції, тимолової проби (3,3%).

Аналіз показників ліпідного профілю показав наступне. Рівні загального ХС у 86,8% хво-

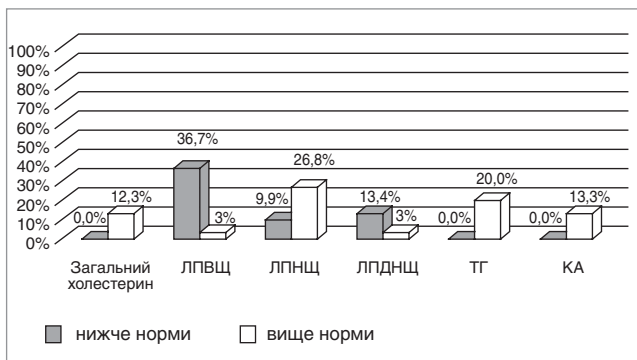


Рис. 4. Частка дітей з показниками ліпідного профілю, що виходили за межі нормальних значень (до лікування)

рих не перевищували норми, у 13,2% дітей вони були вищими за норму. Рівень ТГ перевищував показники норми у 20% випадків; у 80% дітей зберігався нормальний рівень ТГ. Показники ЛПВЩ були меншими за нормальні значення у 36,7% хворих, відповідали нормальним значенням у 60,0%; у 3,3% зареєстровані вищі за норму показники. Показники ЛПНЩ були підвищені у 26,8%, знижені – у 9,9%, у межах норми – у 63,3% випадків. Показники ЛПДНЩ були підвищені у 3,3%, знижені – у 13,4%, у межах норми – у 83,3% випадків (рис. 4). Коефіцієнт атерогенності був підвищеним у 13,3% обстежених, у 86,7% – не перевищував норми. Таким чином, в обстежених дітей виявлено дисліпідемію за рахунок підвищення в сироватці крові рівня ТГ, ЛПНЩ та зниження вмісту ЛПВЩ та ЛПДНЩ.

Спостереження у динаміці лікування показало зменшення проявів клінічних симптомів: батьки відмічали поліпшення апетиту, зменшення нудоти, відрижки у дітей. Позитивна динаміка диспептичного синдрому зареєстрована у 36,7% випадків. Відзначалася також позитивна динаміка больового синдрому у 63,5%: зменшились важкість і біль у правому підребер'ї та в навколосерцевій ділянці; зменшилася інтенсивність больового синдрому.

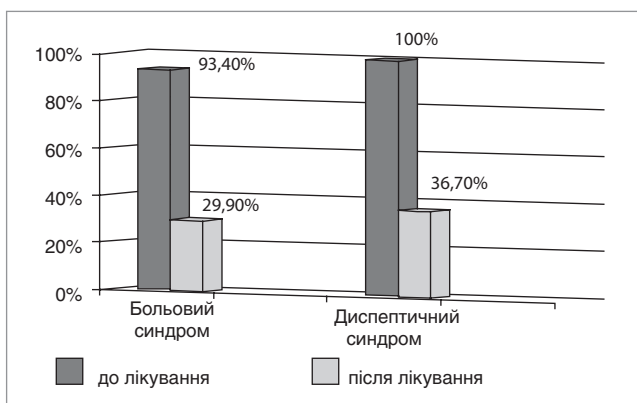


Рис. 5. Характеристика динаміки клінічних синдромів

На момент закінчення курсу терапії лише у невеликої кількості дітей зберігалися скарги та клінічні прояви захворювання: зниження апетиту – 6,7%, запор – 3,3%, важкість у правому підребер'ї – 3,3% (рис.5).

За даними УЗД у динаміці спостерігалися позитивні зміни у 53,8% обстежених: у 26,9% пацієнтів не було виявлено БС; у меншій кількості дітей визначено варіант БС «ехогенний осад» – 53,3%; варіант з формуванням «замазкоподібної жовчі» – 6,6%; змішаний тип БС визначено у 13,2% обстежених.

За результатами біохімічного дослідження сироватки крові серед усіх обстежених дітей позитивна динаміка відмічалась за основними показниками: зменшення рівня ЛФ у 16,6%, АлАТ – 10%, АсАТ – 6,7%, загального білірубіну – 6,7%, тимолової проби – 3,3%. Після закінчення курсу терапії підвищення рівня лужної фосфатази зареєстровано у 6,7%; показники АлАТ – у 10; у межах нормальних значень – показники АсАТ, загального білірубіну, тимолової проби (рис. 6).

Аналіз показників ліпідного профілю свідчив про позитивні тенденції змін, корекцію основних показників ліпідного обміну: підвищилися показники ЛПВЩ – 13,3%; знизилися показники ЛПНЩ – 13,6% та КА – 10%,

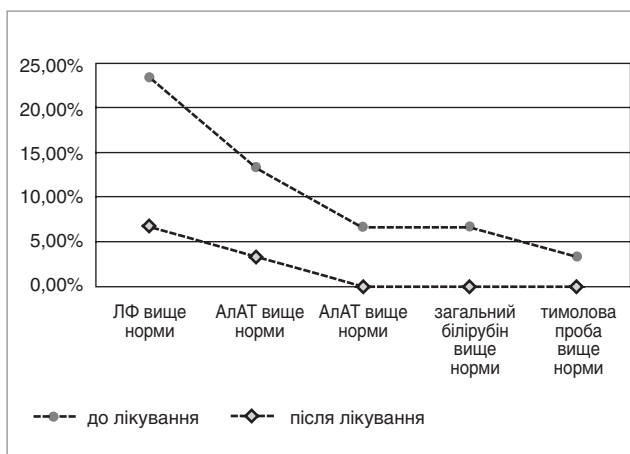


Рис. 6. Характеристика динаміки біохімічних показників

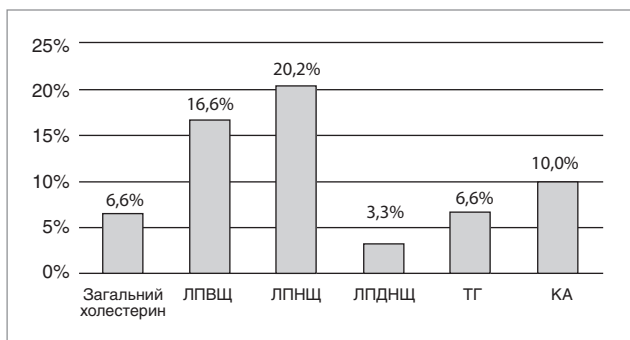


Рис. 7. Частка дітей, у яких нормалізувалися показники ліпідного профілю після лікування

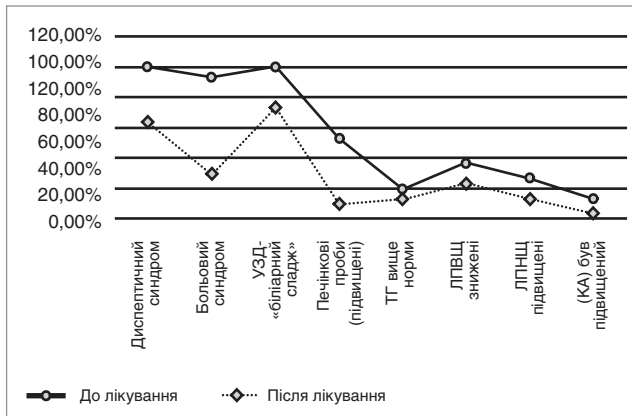


Рис. 8. Ефективність терапії (клінічна, лабораторно-інструментальна)

загального ХС — 6,6%; нормалізувалися ЛПДНЩ — 3,3% (рис. 7). Показники загального ХС у 93,4% хворих відповідали нормальним значенням, у 6,6% були вищими за норму. Показники ЛПВЩ знижені у 23,4% хворих, відповідали нормальним значенням у 76,6% хворих; показники ЛПНЩ були підвищеними у 13,2% дітей, зниженими — у 3,3%, у межах норми — у 83,5% випадків; показники ЛПДНЩ

були підвищеними у 3,3% дітей, зниженими — у 9,9%, у межах норми — у 86,8% випадків. Рівень ТГ перевищував норму у 13,2% випадків. Коефіцієнт атерогенності залишався підвищеним у 3,3% обстежених.

Ефективність терапії за клінічними ознаками, даними УЗД та біохімічними параметрами відображена на рис. 8.

Висновки

1. Патогенетичні механізми формування БС при гепатобіліарній патології пов'язані з порушеннями обміну ліпідів жовчі, що корелює з дисліпідемією сироватки крові.

2. Введення до схеми застосування Бетаргіну в дозі 1 стік на день дітям віком до 7 років сприяло корекції дисліпідемічних змін та зменшенню БС.

3. Переносимість засобу була доброю, алергічних та інших патологічних реакцій не відмічалось.

4. Рекомендовано застосування Бетаргіну додатково до стандартної терапії при патології гепатобіліарної системи, що супроводжуються дисліпідемією та БС.

ЛІТЕРАТУРА

- Алмакаева ЛГ, Литвнова ЕВ. (2011). Аргинин и его применение в медицине и фармации. Ліки України. 1.5:23—26.
- Березенко ВС, Михайлюк ХЗ, Дибя МБ, Ткалик ОМ. (2014). Причины развития, диагностика та підходи до лікування стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту у дітей. Современная педиатрия. 4.60:1—7.
- Гаценко ВП, Атькова ЕР, Иванченкова РА. (2011). Целесообразность комплексного подхода при коррекции липидных нарушений у больных желчнокаменной болезнью и холестерозом желчного пузыря. Лечащий врач. 7:15—19.
- Денисова МФ, Чернега НВ, Музыка НН. (2014). Бетаргин® в комплексном лечении ацетонемического синдрома у детей. Современная педиатрия. 8.64:1—6. doi 10.15574/PP.2014.57.12
- Лаврова АЕ, Варначёва ЛН, Шабунина ЕИ, Колесов СА, Коркоташвили ЛВ, Быстранова ДВ, Дмитриева ГВ. (2014). Особенности нарушения липидного обмена у детей с гепатобилиарной патологией. Вопросы современной педиатрии. 13.2:107—111.
- Тюрюмин ЯЛ, Шантуров ВА, Тюрюмина ЕЭ. (2012). Физиология обмена холестерина (обзор). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2.84. ч.1:153—158.
- Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 (2013). http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59_2_2013.pdf.
- Шадрин ОГ, Шутова ЕВ. (2015). Оценка показателей аполипопротеинов АРО-А1, АРО-В, АРО-Е и их взаимосвязь с фенотипом АРО-Е у детей с желчнокаменной болезнью. East European Scientific Journal. 4.ч.1:149—153.
- Шутова ЕВ. (2012). Современные направления совершенствования диагностики, профилактики, патогенетической коррекции холестеринового холелитиаза в детском возрасте. Современная педиатрия. 1.41:110—113.
- Щербинина МБ. (2012). Желчнокаменная болезнь: терапевтические аспекты: монография. Киев: Медкнига.
- Banim PJ, Luben RN, Bulluck H et al. (2011). The aetiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk). Eur J Gastroenterol Hepatol. 23.8:733—740.
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. European Association for the Study of the Liver (EASL) (2016). J Hepatol. 65.1:146—181. doi 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
- Espinosa-Saavedra D, Flores-Calderon J, Gonzalez-Ortiz B, Rodriguez-Gonzalez P. (2014). Characteristics of pediatric patients with biliary lithiasis. Immediate post-operative evolution. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 52.2:74—77.
- Jolliffe CJ, Janssen I. (2007). Development of agespecific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. J Am Coll Cardiol. 49.8:891-898. doi 10.1016/j.jacc.2006.08.065.
- Kim SK, Seo JM, Chae YR, Jung YS, Park JH, Kim YC. (2009). Alleviation of dimethylnitrosamine-induced liver injury and fibrosis by betaine sup-

- plementation in rats. Chem. Biol. Interact. 177.3:204-11. doi 10.1016/j.cbi.2008.09.021.
16. Manal F Abdelmalek, Schuyler O Sanderson, Paul Angulo et al. (2009). Betaine for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results of a Randomized Placebo Controlled Trial. Hepatology. 50:1818–1826.
17. Nissinen MJ, Pakarinen MP, Gylling H, Koivusalo A. (2013). Cholesterol and non-cholesterol sterols in serum and gallstones interfere with pathogenesis of pediatric gallstone disease: poster presentations 1310. Abstracts of the 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: the Liver Meeting 2013, November 1–2, 2013, Washington, D.C., US. Hepatology. 58.4.1:844A.
18. Rahilly-Tierney CR, Arnett DK, North KE et al. (2011). Apolipoprotein ε4 polymorphism does not modify the association between body mass index and high-density lipoprotein cholesterol: a cross-sectional cohort study. Lipids Health Dis. 10. doi 10.1186/1476-511X-10-167.
19. Stinton LM, Shaffer EA. (2012). Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 6.2:172–187.
20. Svensson J, Makin E. (2012). Gallstone disease in children. Semin Pediatr Surg. 21.3:255–265.
21. Ueland PM. (2011). Choline and betaine in health and disease. J Inherit Metab Dis. 34:3–15. doi 10.1007/s10545-010-9088-4.

Сведения об авторах:

Шадрин Олег Геннадьевич — д.мед.н., проф., руководитель отделения проблем питания и соматических болезней детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

Шугова Елена Валентиновна — к.мед.н., доц. каф. педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской МАПО. Адрес: г. Харьков, ул. Амосова, 58.

Статья поступила в редакцию 02.12.2017 г.



The 7th Congress of the
EUROPEAN ACADEMY OF PAEDIATRIC SOCIETIES
October 30 – November 3, 2018, Paris, France

A Joint Scientific and Educational Event of
EAP, ESPNIC and ESPR

WELCOME TO EAPS 2018

Serving as a nexus for the wealth of knowledge provided by three leading paediatric societies, the 7th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2018) promises to build on the reputation of previous highly successful meetings. Paediatric professionals from around the world will gain unparalleled access to the best scientific research programmes.

Firmly established yet dedicated to thinking outside the box, EAPS 2018 aims to engage the world's best in a hearty exchange of experiences and expertise in research and clinical care. Europe's foremost paediatrics subspecialty societies EAP, ESPNIC and ESPR have dedicated their time and formidable talents into organizing an stellar educational/research forum that will celebrate outstanding science in all areas of paediatrics.

VENUE

Palais des congrès de Paris
2 Place de la Porte Maillot, 75017 Paris, France

LANGUAGE

The official language of the Congress is English.

VISA INFORMATION

Most Europeans do not require an entry visa for France. Please consult the French Embassy or Consulate nearest to you for specific details relating to visas.

AGENT FOR ITALIAN PARTICIPANTS AND SPONSORS

As Organizers of the 7th Congress of the European Academy of Paediatric Societies taking place in Paris, France from October 30-November 3, 2018, we entrusted TWT srl, Rome, to collect the applications from the Italian Pharmaceutical Companies and file them with the Italian Ministry of Health agency AIFA, in compliance with the instructions given by the Legislative Order 219 of the 24th April 2006 – art. 124.

Please contact TWT srl latest 70 days before the congress.

УДК 616.311.2-002-022::616.52]-053.2:579.864

І.О. Трубка, Н.О. Савичук, І.Р. Циганко

Обґрунтування використання пробіотика, який містить штами *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 та ATCC PTA 5289, у дітей із хронічним генералізованим катаральним гінгівітом

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):119-125; doi 10.15574/SP.2018.91.119

Мета: дослідити вплив пробіотичного препарату, який містить *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 і *Lactobacillus Reuteri* ATCC PTA 5289 на частоту виявлення пародонтопатогенів та біохімічні показники ротової рідини у дітей шкільного віку з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом (ХГКГ).

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 84 дитини віком 7–15 років з ХГКГ легкого та середнього ступеня важкості, які були розподілені на дві групи: I – 7–11 років, II – 12–15 років. Залежно від застосування пробіотичного препарату, виділили дві підгрупи: контрольна лікувальна група (КЛГ) та основна лікувальна група (ОЛГ), у якій призначали пробіотичний препарат, що містить штами *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 та *Lactobacillus Reuteri* ATCC PTA 5289. Біохімічний аналіз ротової рідини включав показники вмісту Са, Р, кислоти і лужної фосфатази, МДА, каталази. Молекулярно-генетичне дослідження ґрунтувалося на виділенні геномної ДНК з ясенної рідини найбільш значущих пародонтопатогенних бактерій — *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porphyromonas gingivalis*.

Результати. Встановлено значну частоту виявлення пародонтопатогенів у дітей ОЛГ, що обумовлює підвищену активність кислоти та лужної фосфатази, МДА та зниження каталази. Проведення двох курсів лікування з використанням пробіотичного препарату локальної дії BioGaia ProDentis в обох вікових групах істотно зменшило частоту виявлення пародонтопатогенів у дітей ОЛГ і, як наслідок, покращило біохімічні показники ротової рідини. Результати клінічних досліджень свідчать, що проведення 2 курсів лікування з використанням пробіотичного препарату локальної дії на основі *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 і *Lactobacillus Reuteri* ATCC PTA 5289 істотно зменшило частоту виявлення пародонтопатогенів у дітей ОЛГ, як наслідок, покращило біохімічні показники ротової рідини. Клінічно ми спостерігали зниження показників гігієнічних та пародонтальних індексів, усунення клінічних проявів хронічного катарального гінгівіту, а саме ознак запалення і кровоточивості ясен, та дало змогу досягти тривалої ремісії.

Висновки. Клінічно підтверджено необхідність включення пробіотичного препарату локальної дії BioGaia ProDentis до лікувально-профілактичних комплексів при ХГКГ у дітей шкільного віку.

Ключові слова: пробіотики, *Lactobacillus reuteri*, пародонтопатогени, діти, хронічний генералізований катаральний гінгівіт.

Rationale for using probiotic, containing strains of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and ATCC PTA 5289, in children with chronic generalized catarrhal gingivitis

I.A. Trubka, N.O. Savichuk, I.R. Tsyhanko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Objective: to investigate the influence of the probiotic that contains *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289 on the detection rate of periodontopathogens and biochemical indicators of oral fluid in school-aged children with chronic generalized catarrhal gingivitis (CGCG).

Material and methods. Clinical trial included 84 children aged 7–15 years with mild-to-moderate CGCG, who were divided into two groups according to age: group I — 7–11 years, group II — 12–15 years. Depending on the use of the probiotic preparation, there were two subgroups: the control treatment group (CTG) and main treatment group (MTG); the latter included children who were administered probiotic containing strains of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289. The oral fluid was assayed for such biochemical parameters and electrolytes as Ca, P, acid and alkaline phosphatase, MDA, catalase. The molecular genetic study was based on the genomic DNA extraction from the major periodontopathogenic bacteria in crevicular fluid: *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porphyromonas gingivalis*.

Results. A significant detection rates of periodontopathogens in MTG was established, which caused the increased levels of acid and alkaline phosphatase, MDA and decreased level of catalase. Providing 2 courses of treatment with the topical probiotic preparation BioGaia ProDentis in both age groups significantly reduced the detection rates of periodontopathogens in MTG and, as a result, improved the biochemical markers and electrolytes in the oral fluid. Clinical findings indicate that carrying out two treatment courses using topical probiotic preparation with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289 significantly reduced the detection rates of periodontopathogens in children of MTG that, as a result, improved the biochemical parameters of their oral fluid. Clinically, we observed the decrease of hygienical and dental plaque indices, amelioration of clinical signs of chronic catarrhal gingivitis, namely, signs of inflammation and gingival bleeding, which resulting in prolonged remission.

Conclusions. The obtained positive results of clinical study confirm the necessity of inclusion of the topical probiotic preparation BioGaia ProDentis in the complex of therapeutic and preventive measures in school-aged children with chronic catarrhal gingivitis.

Key words: probiotics, *Lactobacillus reuteri*, periodontopathogens, children, chronic generalized catarrhal gingivitis.

Обоснование использования пробиотика, содержащего штаммы *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и ATCC PTA 5289, у детей с хроническим генерализованным катаральным гингивитом

И.А. Трубка, Н.О. Савичук, И.Р. Циганко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

Цель: изучить влияние пробиотического препарата, содержащего *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 и *Lactobacillus Reuteri* ATCC PTA 5289, на частоту выявления пародонтопатогенов и биохимические показатели ротовой жидкости у детей школьного возраста с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (ХГКГ).

Материалы и методы. В исследовании участвовали 84 ребенка 7–15 лет с ХГКГ легкой и средней степени тяжести, которые были разделены на две группы: I – 7–11 лет, II – 12–15 лет. В зависимости от применения пробиотического препарата выделили две подгруппы: контрольная лечебная группа (КЛГ) и основная лечебная группа (ОЛГ), в которой назначали пробиотический препарат, содержащий штаммы *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 и *Lactobacillus Reuteri* ATCC PTA 5289. Биохимический анализ ротовой жидкости включал показатели содержания Са, Р, кислотной и щелочной фосфатазы, МДА, каталазы. Молекулярно-генетическое исследование базировалось на выделении геномной ДНК из десневой жидкости наиболее значимых пародонтопатогенных бактерий: *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porphyromonas gingivalis*.

Результаты. Определена значительная частота выделения пародонтопатогенов у детей ОЛГ, что обуславливает повышенную активность кислой и щелочной фосфатаз, МДА и снижение каталазы. Проведение двух курсов лечения с использованием пробиотического препарата локального действия BioGaia ProDentis в обеих возрастных группах существенно уменьшило частоту выявления пародонтопатогенов у детей ОЛГ и, как следствие, улучшило биохимические показатели ротовой жидкости.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что проведение 2 курсов лечения с использованием пробиотического препарата локального действия на основе *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 и *Lactobacillus Reuteri* ATCC PTA 5289 существенно уменьшило частоту выявления пародонтопатогенов у детей ОЛГ, как следствие, улучшило биохимические показатели ротовой жидкости. Клинически наблюдалось снижение показателей гигиенических и пародонтальных индексов, устранение клинических проявлений хронического катарального гингивита, а именно признаков воспаления и кровоточивости десен, и помогло достичь длительной ремиссии.

Выводы. Клинически подтверждена необходимость включения пробиотического препарата локального действия BioGaia ProDentis в лечебно-профилактические комплексы при ХКГВ у детей школьного возраста.

Ключевые слова: пробиотики, *Lactobacillus reuteri*, пародонтопатогены, дети, хронический генерализованный катаральный гингивит.

Вступ

Захворювання тканин пародонта стабільно посідають друге місце серед стоматологічних захворювань у дітей. Під час клінічного обстеження дітей 9–15 років захворювання тканин пародонта визначається у середньому в 46,7–74,3% випадків. З них майже у 90–96,3% випадків реєструється хронічний катаральний гінгівіт, в основі якого лежить запальний процес як відповідна реакція на вплив мікроорганізмів (пародонтопатогенів) зубного нальоту, без пошкодження зубо-ясенного з'єднання [5,8].

При захворюваннях тканин пародонта в якості бактерій-маркерів доведено значення певних видів мікроорганізмів — *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Tannerella forsythia* (Tf) (інша назва *Bacteroides forsythus*), *Treponema dentolika* (Td), *Prevotella intermedia* (Pi) [16], виявлення яких є несприятливим прогностичним критерієм порушень локального дисбіозу, розвитку та прогресування захворювань тканин пародонта, як у дорослих, так і у дітей [2,4,11,14]. З огляду на це, сучасна система профілактики розвитку захворювань тканин пародонта, особливо у дитячому віці, повинна включати ранню діагностику маркерних пародонтопатогенних бактерій з наступною корекцією порушень мікробіоценозу порожнини рота [4,11,14].

Одним з перспективних напрямків корекції порушень мікробіоценозу порожнини рота, профілактики і лікування захворювань пародонта у дітей є використання пробіотиків. Експериментальні та клінічні дослідження щодо алгоритмів використання різних пробіотичних штамів, таких як *L. reuteri*, *L. brevis* (CD2), *L. casei* Shirota, *L. salivarius* WB2, *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus rhamnosus* R0011 та *Lactobacillus acidophilus* R0052, для корекції локального дисбіозу при захворюваннях тканин пародонта у дітей і підлітків відображені у багатьох роботах [6,7,9,12,15,18].

Доволі високі конкурентні властивості щодо пародонтопатогенної мікрофлори були виявлені у *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 і *Lactobacillus Reuteri* ATCC PTA 5289 (BioGaia ProDentis), які були виділені з людського грудного молока і слини. Вони мають виняткові властивості колонізації порожнини рота, фіксації у муцині та біоплівці, високий протизапальний ефект [9,10]. *Lactobacillus Reuteri* колонізують клітини епітелію (прикріплюються до них), що вистилають весь шлунково-кишковий тракт — ротову порожнину, шлунок, кишечник. Унікальність механізму дії пробіотичного препарату BioGaia ProDentis, який містить *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 і *Lactobacillus Reuteri* ATCC PTA 5289, полягає у секреції натуральних інгібіторів росту широкого спектра патогенних мікроорганізмів, у тому числі пародонтопатогенів, зниження активності прозапальних цитокінів IL-1 β , TNF α і IL-8 у ясенній рідині, тим самими зменшує клінічні прояви запальних захворювань пародонта [17,19].

Мета дослідження: дослідити вплив пробіотичного препарату BioGaia ProDentis, який містить *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 і *Lactobacillus Reuteri* ATCC PTA 5289, на частоту виявлення пародонтопатогенів та біохімічні показники ротової рідини у дітей шкільного віку з хронічним генералізованим катаральним гінгівітом.

Матеріал і методи дослідження

У проведенні клінічних досліджень брали участь 84 дитини шкільного віку (від 7 до 15 років), які були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 42 дитини віком 7–11 років, до другої — 42 дитини віком 12–15 років. Стоматологічне обстеження дітей проводили за загальноприйнятою методикою: скарги, дані анамнезу, стоматологічний статус. Гігієнічні та пародонтальні індекси визначали відповідно до віку дитини. Поширеність та інтенсивність ураження тканин пародонта —

Таблиця 1

Частота виявлення пародонтопатогенів у дітей віком 7–11 років із хронічним генералізованим катаральним гінгівітом легкого та середнього ступеня до і після лікування

Збудник	Група	ОЛГ				КЛГ			
		до лікування (n=22)		після лікування (n=13)		до лікування (n=20)		після лікування (n=14)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Prevotella intermedia</i>		4	18,2	0	0	0	0	2	14,3
<i>Bacteroides forsythus</i>		7	31,8	1	7,69	4	20,0	3	21,4
<i>Treponema denticola</i>		3	13,6	0	0	0	0	0	0
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>		18	81,8	2	15,38	14	70,0	6	42,9
<i>Porphyromonas gingivalis</i>		7	31,8	1	7,69	1	5,0	1	7,14
Асоціації з двох видів мікроорганізмів		5	22,7	1	7,69	2	10	2	14,3
Асоціації з трьох і більше видів мікроорганізмів		4	18,18	0	0	0	0	0	0

індекс РМА, для характеристики тканин пародонта і необхідності в лікуванні проводили базове пародонтальне обстеження за допомогою індексу Basic Periodontal Examination-Simplified BPE [13]. Кожну групу дітей розділили на дві підгрупи: контрольна лікувальна група (КЛГ), у якій проводили стандартне лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту (ХГКГ); основна лікувальна група (ОЛГ), дітям якої при проведенні лікувальних заходів надавали пробіотичний препарат BioGaia ProDentis, до складу якого входять штами *Lactobacillus Reuteri DSM 17938* та *Lactobacillus Reuteri ATCC PTA 5289*. Пробіотичний препарат призначали за схемою: розсмоктування у порожнині рота по 1 пастилки 1 раз на день, ввечері після чищення зубів, курсом 20 днів двічі на рік. Обов'язковою умовою є заборона прийому їжі після розсмоктування препарату.

Біохімічний аналіз ротової рідини включав показники вмісту Са, Р, кислоти і лужної фосфатази, МДА, каталази [1,3]. Ротову рідину збирали в стерильні одноразові ємності (30–50 мл) у стані спокою протягом 7–10 хвилин в обсязі 5–10 мл, поміщали в термоконтейнер з охолоджуючими елементами і доставляли у лабораторію протягом 3-х годин після забору матеріалу.

Молекулярно-генетичне дослідження ґрунтувалося на виділенні геномної ДНК найбільш значущих пародонтопатогенних бактерій: *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* (*Tannerella forsythensis*), *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Porphyromonas gingivalis*. Забір матеріалу проводили наступним чином: за допомогою стерильного пінцета вводили стандартний стерильний паперовий ендодонтичний штифт в ясенну борозну. Через 10 секунд штифт, насичений ясенною рідиною, переміща-

ли в стерильну пробірку Еппендорф та доставляли в лабораторію протягом двох годин. Для молекулярно-біологічної діагностики використовували комерційну тест-систему inpu PREP Blood DNA Mini Kit (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів.

Біохімічні дослідження ротової рідини та молекулярно-генетичне дослідження проводили на початку дослідження та через два місяці після останнього застосування орального пробіотичного препарату в ЦНДЛ НМАПО імені П.Л. Шупика. Проведення лабораторних досліджень та лікувально-профілактичного комплексу здійснювали за інформованою згодою дітей та батьків. Статистична обробка отриманих даних виконувалася з використанням програмних пакетів Statistica 17.0 та Excel 2010. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз частоти виявлення пародонтопатогенів в обох лікувальних підгрупах у дітей віком 7–11 років з ХГКГ легкого та середнього ступеня важкості до лікування показав наявність в ОЛГ усіх п'яти пародонтопатогенів (табл. 1).

Найчастіше виявляли *Actinobacillus actinomycetem comitans* — 81,8% випадків. Частота виявлення *Bacteroides forsythus* і *Porphyromonas gingivalis* становить по 31,8%. *Prevotella intermedia* ідентифікували у 18,2% дітей. Найменша частота виявлення була у *Treponema denticola* (13,6%). Асоціацію з двох видів мікроорганізмів виявили у 22,7% випадків, з трьох і більше видів — у 18,18% випадків.

У КЛГ на початку дослідження ідентифікували три види пародонтопатогенів. Як і в ОЛГ, найчастіше визначався *Actinobacillus actinomycetem comitans* — 70,0%. Питома вага *Bacteroides*

Таблиця 2

Вміст каталази та МДА у дітей віком 7–11 років із хронічним генералізованим катаральним гінгівітом легкого та середнього ступеня важкості до та після лікування

Показник	Група	ОЛГ		КЛГ	
		до лікування (n=22)	після лікування (n=13)	до лікування (n=20)	після лікування (n=14)
Каталаза, мкат/г білка		5,71±1,38*	17,22±4,58	7,82±1,72*	12,29±1,29
МДА, мкмоль/л		0,81±0,13*	0,43±0,07**	0,61±0,06	0,68±0,11
Кисла фосфатаза, ммкат/л		0,45±0,07*	0,10±0,02**	0,34±0,07	0,22±0,02
Лужна фосфатаза, ммкат/л		0,53±0,05*	0,36±0,04	0,42±0,05	0,49±0,07

Примітка: * – достовірність відмінностей показників до та після лікування у ОЛГ та КЛГ (p<0,05); ** – достовірність відмінностей між показниками у ОЛГ та КЛГ після лікування (p<0,05).

forsithus склала 20,0%, *Porphyromonas gingivalis* – 5%. У даній групі дітей виявлено тільки асоціацію з двох видів мікроорганізмів – 10,0% випадків.

Проведення двох курсів лікування з використанням пробіотичного препарату BioGaia Pro-Dentis на основі *Lactobacillus Reuteri* DSM 17938 та *Lactobacillus Reuteri* ATCC PTA 5289 істотно зменшило частоту виявлення пародонтопатогенів у дітей ОЛГ. Серед п'яти пародонтопатогенів ідентифікували тільки три. Частота виявлення *Actinobacillus actinomycetem comitans* знизилась майже у п'ять разів: з 81,8% до лікування до 15,38% після. Майже у чотири рази – до 7,69% випадків – зменшилося виявлення *Bacteroides forsithus* і *Porphyromonas gingivalis*. Асоціацію з двох видів мікроорганізмів виявили лише в одному випадку (7,69%), з трьох і більше видів – у жодному випадку (табл.1).

Натомість в КЛГ, де не застосовували пробіотичний препарат, через 12 місяців після лікування вже було визначено чотири види пародонтопатогенів (табл. 1). У цій групі

пацієнтів було ідентифіковано 14,3% випадків *Prevotella intermedia*, який не визначався на початок дослідження. Спостерігалось зниження частоти виявлення *Actinobacillus actinomycetem comitans* у дітей КЛГ: від 70,0% до лікування та 42,9% після лікування. Частота виявлення *Bacteroides forsithus* і *Porphyromonas gingivalis* залишилась майже на попередньому рівні.

Порівняльний аналіз виявлення пародонтопатогенів у ОЛГ та КЛГ після лікування показав істотно меншу частоту виявлення *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Prevotella intermedia* *Bacteroides forsithus* у пацієнтів ОЛГ (після застосування орального пробіотичного препарату).

У дітей віком 7–11 років дослідження біохімічних показників ротової рідини показало зниження активності каталази, підвищення рівня МДА та активності кислої і лужної фосфатаз як у дітей основної, так і контрольної лікувальних підгруп (табл. 2). Біохімічні показники у дітей ОЛГ, а саме вміст каталази, рівень МДА, активність фосфатаз, на початок викори-

Таблиця 3

Частота виявлення пародонтопатогенів у дітей віком 12–15 років з ХГКГ легкого та середнього ступеня важкості до та після лікування

Збудник	Група	ОЛГ				КЛГ			
		до лікування (n=27)		після лікування (n=21)		до лікування (n=15)		після лікування (n=12)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Prevotella intermedia</i>		4	14,8	1	4,7	0	0	0	0
<i>Bacteroides forsithus</i>		10	37,03	0	0	1	6,67	1	8,33
<i>Treponema denticola</i>		9	33,3	0	0	0	0	0	0
<i>Actinobacillusactinomycetem comitans</i>		25	92,6	2	9,5	14	93,3	8	66,7
<i>Porphyromonas gingivalis</i>		12	44,4	0	0	0	0	0	0
Асоціації з двох видів мікроорганізмів		4	14,8	0	0	1	6,67	0	0
Асоціації з трьох і більше видів мікроорганізмів		12	44,4	0	0	0	0	0	0

Таблиця 4

Вміст каталази та МДА у дітей віком 12–15 років із хронічним генералізованим катаральним гінгівітом легкого та середнього ступеня важкості до та після лікування

Показник	ОЛГ		КЛГ	
	до лікування (n=27)	після лікування (n=21)	до лікування (n=15)	після лікування (n=12)
Каталаза, мкат/г білка	5,44±0,64*	13,64±2,76	8,08±1,29	9,27±1,97
МДА, мкмоль/л	0,73±0,15*	0,39±0,05**	0,60±0,05	0,66±0,08
Кисла фосфатаза, ммкат/л	0,65±0,08*	0,15±0,02**	0,39±0,04	0,27±0,04
Лужна фосфатаза, ммкат/л	0,59±0,08*	0,33±0,04	0,48±0,07	0,40±0,04

Примітка: * – достовірність відмінностей показників до та після лікування у ОЛГ та КЛГ ($p < 0,05$); ** – достовірність відмінностей між показниками у ОЛГ та КЛГ після лікування ($p < 0,05$).

стання пробіотичного препарату були гіршими порівняно з показниками дітей КЛГ, що, на нашу думку, обумовлено як наявністю більшого виявлення видів пародонтопатогенів (5 у дітей ОЛГ та 3 у дітей КЛГ), так і більшої частоти виявлення пародонтопатогенів у цих групах відповідно (див. табл. 1). Після лікування ми визначили покращання біохімічних показників ротової рідини в обох лікувальних групах, що говорить про зменшення запальних явищ у тканинах ясен при зменшенні видів та частоти виявлення основних пародонтопатогенів. Однак у дітей ОЛГ відмінності на початок лікування та після мали достовірний характер за всіма показниками, що ми не визначили у дітей КЛГ. Також при порівнянні біохімічних показників після лікування у дітей ОЛГ ми досягли кращих результатів, ніж у дітей КЛГ, а за показниками МДА та кислоти фосфатази вони мали достовірні відмінності (табл.2).

У дітей віком 12–15 років з ХГКГ легкого та середнього ступеня важкості на початок лікування в ОЛГ серед виявлених п'яти пародонтопатогенів найчастіше ідентифікували *Actinobacillus actinomycetem comitans* (92,6%), найменше виявлялася *Prevotella intermedia* (14,8%). Частота виявлення *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola* і *Porphyromonas gingivalis* становила 37,03%, 33,3% і 44,4% випадків відповідно. Після лікування із застосуванням пробіотичного препарату BioGaia ProDentis на основі *Lactobacillus Reuteri DSM 17938* та *Lactobacillus Reuteri ATCC PTA 5289* визначалося достовірне зменшення частоти виявлення *Actinobacillus actinomycetem comitans* до 9,5% і *Prevotella intermedia* до 4,7%. У жодному випадку не були виявлені *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola* і *Porphyromonas gingivalis*.

У КЛГ (діти 12–15 років) на початок дослідження були ідентифіковані два пародонтопа-

тогени – *Actinobacillus actinomycetem comitans* (93,3%) та *Bacteroides forsythus* (6,67%). Після лікування частота виявлення *Actinobacillus actinomycetem comitans* склала 66,7%, для *Bacteroides forsythus* частота виявлення залишилась практично на тому самому рівні.

Дані біохімічних показників ротової рідини у дітей віком 12–15 років до та після застосування BioGaia ProDentis мають чітку відповідність з результатами, отриманими після визначення пародонтопатогенів. Висока частота визначення пародонтопатогенів обумовлює підвищену активність кислоти та лужної фосфатази, підвищення МДА та зниження каталази; і навпаки – при зменшенні видів та частоти визначення пародонтопатогенів спостерігалось достовірне покращання біохімічних показників ротової рідини (табл. 4).

Висновки

Значний відсоток частоти визначення пародонтопатогенів обумовлює підвищену активність кислоти та лужної фосфатази, підвищення МДА та зниження каталази; і навпаки – при зменшенні видів та частоти визначення пародонтопатогенів спостерігається достовірне покращання біохімічних показників ротової рідини.

Результати клінічних досліджень свідчать, що проведення двох курсів лікування з використанням пробіотичного препарату BioGaia ProDentis локальної дії на основі *Lactobacillus Reuteri DSM 17938* та *Lactobacillus Reuteri ATCC PTA 5289* істотно зменшило частоту виявлення пародонтопатогенів у дітей ОЛГ і, як наслідок, покращило біохімічні показники ротової рідини.

Клінічно ми спостерігали зниження показників гігієнічних та пародонтальних індексів, усунення клінічних проявів хронічного ката-

рального гінгівіту, а саме ознак запалення і кровоточивості ясен, та дало змогу досягти тривалої ремісії.

Отримані позитивні результати клінічних досліджень підтверджують необхідність включення BioGaia ProDentis на основі *Lactobacillus Reuteri DSM 17938* та *Lactobacillus Reuteri ATCC*

PTA 5289 до лікувально-профілактичних комплексів при ХКГ у дітей шкільного віку.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні ефективності застосування BioGaia ProDentis у дітей з поєднаним перебігом карієсу та ХКГ при проведенні запропонованих лікувально-профілактичних комплексів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горячковский АМ. (2005). Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. (3-е изд., испр. и доп.). Одесса: Экология.
2. Доменюк ДА, Зеленский ВА, Карслиева АГ, Базиков ИА. (2014). Оценка микробиологического статуса у детей с аномалиями зубочелюстной системы по результатам бактериологических и молекулярно-генетических исследований. Медицинский вестник Северного Кавказа. 9.4:344—348.
3. Коробейникова ЭН. (1989). Модификация определения продуктов ПОЛ в рекции с ТБК. Лабораторное дело. 7:8—10.
4. Макаренко МВ, Ковач ІВ. (2014). Роль мікроекології порожнини рота в етіопатогенезі запальних захворювань пародонту в осіб молодого віку. Современная стоматология. 3:28—33.
5. Марченко ОА. (2015). Клініко-мікробіологічне обґрунтування диференційованих підходів до лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей шкільного віку. Київ.
6. Непорада КС, Берегова ТВ, Янковський ДС та ін. (2010). Застосування пробіотиків у комплексній терапії захворювань тканин пародонту. Методичні рекомендації. Київ: МОЗ України, Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи.
7. Поліщук ТВ. (2013). Клінічна ефективність комплексу пре- і пробіотику у лікуванні хронічного генералізованого катарального гінгівіту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини. 13.2.42:52—56.
8. Попович ЗБ, Кіндрат ГВ, Трушик ГО. (2010). Поширеність захворювань пародонту у дітей, які проживають на екологічно забруднених територіях. Вісник стоматології. 2:32—33.
9. Савичук НО, Марченко ОА. (2015). Дисбиоз и воспаление в комплексной терапии хронического генерализованного катарального гингивита у детей школьного возраста. Современная стоматология. 3:46—50.
10. Савичук НО. (2013). Інноваційні підходи до профілактики карієсу зубів у дітей і вагітних жінок. Современная стоматология. 5:46—50.
11. Тимофєєва ОО. (2011). Визначення вагомості факторів ризику виникнення хронічного катарального гінгівіту у дітей. Профілактична та дитяча стоматологія. 2:34—40.
12. Трубка ІА, Савичук НО. (2016). Обоснование использования пробиотика, содержащего *Lactobacillus reuteri*, при экспериментальном кариесе у крыс. Рецепт. 19.3:322—328.
13. Хоменко ЛО, Голубева ІМ, Остапко ОІ. (2015). Терапевтична стоматологія дитячого віку. 2. Київ: Книга плюс.
14. Шинчуковська ЮО. (2013). Характеристика видового складу пародонтопатогенної мікрофлори в ротовій рідині при хронічному катаральному гінгівіті у підлітків. Вісник проблем біології і медицини. 1.1:261—264.
15. Anna Haukioja. (2010). Probiotics and Oral Health. Eur J Dent. 4.3: 348—355.
16. Lin GH, Boynton JR. (2015). Periodontal considerations for the child and adolescent. A literature review. J Mich Dent Assoc. 97.1:36—40.
17. Ma D, Forsythe P, Bienenstock J. (2004). Live *Lactobacillus reuteri* is essential for the inhibitory effect on tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 expression. Infect Immunol. 72:5308—14.
18. Stamatova I, Kari K, Vladimirov S, Meurman JH. (2009). In vitro evaluation of yoghurt starter lactobacilli and *Lactobacillus rhamnosus* GG adhesion to saliva-coated surfaces. Oral Microbiol Immunol. 24.3:218—223.
19. Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Steckslen-Blicks C. (2009). Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. Acta Odontol Scand. 67:19—24.

Сведения об авторах:

Трубка Ирина Александровна — к.мед.н., доц., зав. каф. стоматологии детского возраста НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Савичук Наталья Олеговна — д.мед.н., проф., проф. каф. стоматологии детского возраста, проректор по научной работе НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Циганко Ирина Романовна — аспирант, ассистент каф. стоматологии детского возраста НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 19.11.2017 г.

БіоГая ПроДентіс

Експерт серед пробіотиків
для здоров'я ротоглотки*



Зменшує кількість патогенних мікроорганізмів в ротоглотці

Сприяє зменшенню запалення та кровоточивості слизової оболонки

Відновлює здорову мікрофлору травного тракту, починаючи з ротоглотки

Дітям віком від 3-х років та дорослим



1 пастилка для розсмоктування на добу



Багато після чищення зубів



БіоГая ПроДентіс – запатентована комбінація 2-х штамів *L. reuteri* DSM 17938 та *L. reuteri* ATCC PTA 5289

* Клінічно підтверджена ефективність *L. reuteri* Protectis ma *L. reuteri* Prodentis – 174 міжнародних рандомізованих, подвійних, сліпих, плацебо-контрольованих, багатокентрових дослідження.

1. Krasse P, Carlson B. et al. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri* // Swed. Dent. J. – 2006. – V. 30. – P. 55–60. 2. Caglar E, Cildir S.K. et al. Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws or tablets // Acta. Odontol. Scand. – 2006. – V. 64. – P. 314–318. 3. Nikawa H., Makihira S. et al. *Lactobacillus reuteri* in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci // Int. J. Food Microbiol. – 2004. – V. 95. – P. 219–223. 4. Patent WO 2005/120527-PCT/SE 2005/000897. 5. Meurman J. H., Stamatova I. Probiotic applications in the oral cavity // Int. J. of Probiotics and Prebiotics. – 2007. – V. 2, N1. – P. 1–8. 6. Tivettman S., Derawi B., Keller M., Ekstrand K., Yuze-Lindberg T., Stecksén-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid // Acta Odontol. Scand. – 2009. – V. 67. – P. 19–24.

Виробник: «БіоГая АБ», Швеція. - Телефон гарячої лінії: 0 (800) 309-901 (дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні). Не є лікарським засобом. На правах реклами. Існують протипоказання. Перед застосуванням ознайомтеся з інформацією, що на листку-вкладіші. Звіти ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. Л. І. Медведя» МОЗ України. БіоГая ПроДентіс, пастилки №30: 3/8-3752-64746 від 17.07.17. DMUA.BG.18.01.01.

www.biogaia.com.ua

УДК 616.284-002-08-031.84:615.216.85

Ю.В. Гавриленко

Клінічна ефективність та безпечність застосування препарату «Ототон» у педіатричній практиці при лікуванні гострого середнього отиту

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):126-131; doi 10.15574/SP.2018.91.126

Гострий середній отит (ГСО) належить до найпоширеніших захворювань органів слуху. При несвоєчасному лікуванні або блискавичному перебігу хвороби ГСО може призвести до розвитку серйозних ускладнень, у тому числі системних. Вушні краплі «Ототон» є комбінованим лікарським засобом для місцевого застосування при отитах у дітей. Доведена ефективність та безпечність препарату.

Ключові слова: гострий середній отит, лікування, вушні краплі, Ототон.

Clinical efficacy and safety of the medication «Ototon» in pediatric practice in treatment of acute otitis media

Yu.V. Gavrylenko

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Acute otitis media (AOM) is one of the most common diseases of the hearing organs. The untimely treatment or fulminant course of AOM may lead to the development of serious complications, including systemic ones. The ear drops "Ototon" are a combination drug for topical use in children with otitis. The efficacy and safety of the drug have been clinically proved.

Key words: acute otitis media, treatment, ear drops, Ototon.

Клиническая эффективность и безопасность применения препарата «Ототон» в педиатрической практике при лечении острого среднего отита

Ю.В. Гавриленко

Національна медична академія післядипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Острый средний отит (ОСО) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов слуха. При несвоевременном лечении или молниеносном течении заболевания ОСО может привести к развитию серьезных осложнений, в том числе системных. Ушные капли «Ототон» являются комбинированным лекарственным средством для местного применения при отитах у детей. Доказана эффективность и безопасность препарата.

Ключевые слова: острый средний отит, лечение, ушные капли, Ототон.

Вступ

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) — найпоширеніші інфекційні захворювання в педіатрії, що обумовлено високою сприйнятливістю дітей, особливо раннього віку, до збудників даних інфекцій, великим різноманіттям етіологічних агентів, а також повітряно-краплинним шляхом передачі [5]. «Вхідними воротами» для збудників ГРВІ є слизові оболонки верхніх дихальних шляхів (ніс, глотка, гортань). Респіраторні віруси, проникаючи у клітини епітелію верхніх відділів респіраторного тракту, починають активно розмножуватися; при цьому виникає запалення, що супроводжується вазодилатацією зі збільшенням проникності судинної стінки і посиленою ексудацією. Клінічними проявами цих процесів є катаральні симптоми (нежить, кашель, гіперемія слизових оболонок піднебінних мигдаликів, глотки тощо).

Нежить — найбільш частий симптом ГРВІ, що відображає запалення слизової оболонки

носа. При нежиті розвиваються гіперсекреція і набряк слизової, у результаті чого зменшується просвіт носових ходів і виникає відчуття «закладеності» та утруднення носового дихання. Набряк слизової носа призводить до порушення дренажу приносних синусів, що сприяє підвищенню в них тиску. Створюються умови для активізації умовно-патогенної флори, що зумовлює ризик розвитку ускладнень. Крім того, виразний набряк слизової носоглотки може призвести до обструкції слухової труби з подальшим виникненням гострого середнього отиту.

У зв'язку з цим важливе значення на початкових етапах лікування нежитю при ГРВІ мають препарати, що викликають вазоконстрикцію судин слизових носа (назальні деконгестанти). Перед застосуванням деконгестантів, за необхідності, потрібно звільнити носові ходи від слизу за допомогою спеціальних назальних аспіраторів (або відсмоктувача-груші). Дитині потрібно пояснити, що не можна шморгати носом, а слід обережно сякати.

А ще краще робити це після попереднього зволоження слизової оболонки носа ізотонічним розчином, наприклад таким, як «ПШИК».

У своїй щоденній практиці педіатру доводиться стикатися з різними хворобами, у тому числі оториноларингологічними, які часто є ускладненнями ГРВІ, саме тому він повинен володіти методикою отоскопії та призначати відповідне лікування у випадках, коли консультація отоларинголога не є обов'язковою.

Що важливо пам'ятати педіатру? По-перше, що до найпоширеніших захворювань органів слуху належить гострий середній отит (ГСО). По-друге, що він виникає найчастіше на тлі ГРВІ (як його ускладнення) у дітей з ослабленим імунітетом, недоношених, а також у тих, що знаходяться на штучному вигодовуванні і тому позбавлені материнських антитіл, що передаються з грудним молоком. При цьому інфекційний процес поширюється із запаленої носоглотки в середнє вухо по слуховій трубці. По-третє, у дітей раннього віку (до 3-х років) слухова труба широка і коротка, що значно полегшує шлях мікробам [3]. До того ж на першому році життя малюки переважно знаходяться в горизонтальному положенні, що утруднює відтік слизу назовні, сприяє його застою в носоглотці і виникненню ГСО. По-четверте, потрібно не забувати, що у немовлят причиною отиту може стати і потраплення суміші або грудного молока з носоглотки в середнє вухо.

Основним проявом ГСО є біль у вусі, про який дитина раннього віку сказати не може. Вона пронизливо кричить, треться об подушку головою, може «скреготати» зубами. При односторонньому ураженні малюк прагне зайняти вимушене положення, лежачи на хворому вусі, часто тягнеться до нього рукою, відмовляється від їжі, оскільки смокання і ковтання посилює больові відчуття. Встановити сторону ураження педіатр може при натисканні на козелок. На ураженій стороні буде виникати больова реакція, дитина заплаче і спробує відвернутися від подразника. Щоб краще оцінити цю пробу, можна провести її, коли дитина спить. Однак дана проба не є абсолютно достовірною для підтвердження ГСО у дітей.

Гострий середній катаральний отит може дуже швидко (вже в першу добу від початку захворювання) перейти в гнійний, що характеризується виділенням гною з вуха, що вказує на розрив барабанної перетинки (при цьому біль у вусі, як правило, стихає) і є показанням до

надання термінової медичної допомоги (дитині необхідно закласти в зовнішній слуховий прохід суху ватну турунду, одягнути шапочку і забезпечити термінову консультацію оториноларинголога для вирішення питання про подальшу тактику лікування дитини).

Для проведення диференціальної діагностики катарального і гнійного середнього отиту педіатру допомагають «орієнтовні» критерії. Якщо біль помірний (або дитина скаржиться на тріск, шурхіт у вусі), температура нормальна або субфебрильна (до 38 °С), загальний стан дитини задовільний, швидше за все, у дитини катаральний отит. Якщо біль у вусі сильний, стріляючий, супроводжується високою лихоманкою та інтоксикацією, отит потрібно лікувати, як гнійний. І, очевидно, що отит гнійний, якщо з вуха витікає гній.

Небезпека ГСО у дітей полягає в імовірності розвитку серйозних ускладнень при несвоєчасно розпочатому лікуванні або блискавичному перебігу хвороби. Найчастішим є мастоїдит — гостре запалення соскоподібного відростка скроневої кістки. З'являється біль у завушній ділянці, шкіра може червоніти і набрякати, при цьому вушна раковина відстовбурчується наперед і донизу, дитина нахилиє голову в бік ураження. Іншим станом, який також розглядають як ускладнення, є синдром подразнення оболонок головного мозку (менінгеальний синдром). Він виникає через недорозвиненість структур середнього вуха, коли відсутні перешкоди для поширення запалення за його межі, а також за рахунок рясної судинної мережі і зв'язку з порожниною черепа. При цьому виникають судоми, блювота, сплутаність свідомості і зниження рухової активності. Дитина для полегшення свого стану рефлекторно закидає голову. Крім того, можливі внутрішньочерепні ускладнення: менінгіт, абсцес мозку, тромбоз сигмовидного синуса, лабіринтит, парез лицьового нерва і навіть сепсис.

Таким чином, проблема ГСО є певною мірою медико-соціальною, оскільки запалення середнього вуха завжди перебігає з порушенням слухової функції змішаного характеру і може перейти в хронічну форму: адгезивний середній отит, хронічний гнійний середній отит. Соціальний аспект тим гостріший, чим виразніші порушення слуху у дитини та більш віддалені строки після перенесеного ГСО.

При своєчасному та правильному лікуванні вдається уникнути будь-яких неприємних наслідків. Наприклад, при ГСО найчастіше

достатньо консервативного лікування. З метою попередження ускладнень обов'язково призначають антибіотики у таблетованій солітабній формі або у вигляді ін'єкцій (при гнійному середньому отиті) курсом не менше 5–7 днів, особливо дітям віком до двох років. Крім того (як уже зазначалося вище), необхідно застосувати судинозвужувальні препарати (наприклад, «Мілт»), що підтримують прохідність та зменшують набряк слухової труби. Місцеве лікування при ГСО включає сухі теплові процедури у ділянці вуха (прогрівання синьою лампою (рефлектором), сухе тепло, зігрівальні компреси), оскільки тепло активізує крові і лімфообіг у вогнищі запалення, а також додаткове вироблення захисних факторів у крові. При гострому середньому гнійному отиті необхідне ретельне і систематичне видалення гною ваткою або турундами, туалет вуха дезінфікуючими розчинами (наприклад, 3% розчином перекису водню) тощо. Вибір препарату залежить від фази запального процесу, антибіотики повинні призначатися з обов'язковим урахуванням чутливості до них мікроорганізмів, у разі неефективності лікування потрібна заміна препарату [2,4].

Важливо оглянути вухо так, щоб уточнити характер запалення і вирішити питання про наявність пошкодження барабанної перетинки. Дана маніпуляція є найбільш точною при проведенні мікроотоскопії. Якщо є розрив барабанної перетинки, то деякі вушні краплі при потрапленні у порожнину середнього вуха можуть викликати небажані ефекти (пошкодження слухових кісточок, ураження слухового нерва). Тому замість прямого закапування крапель батькам необхідно рекомендувати робити турунду, яку треба акуратно вставити у зовнішній слуховий прохід і капати на неї теплі ліки 3–4 рази на день. Порція крапель повинна бути нагріта до температури тіла (36,6 °С). Можна, наприклад, нагріти піпетку в теплій воді, а потім набрати в неї ліки або виконати процедуру у зворотній послідовності. У домашній аптечці обов'язково повинні бути вушні краплі для дітей з протизапальним і знеболювальним ефектами, наприклад «Ототон».

«Ототон» — вушні краплі, що складаються з комбінації препаратів феназону і лідокаїну гідрохлориду. Феназон належить до нестероїдних протизапальних лікарських засобів і чинить відповідну дію, властиву неселективним інгібіторам циклооксигенази, а лідокаїн, як сильний місцевий анестетичний засіб, дає міс-

цевий знеболювальний ефект. Наповнювач включає 95% етиловий спирт, гліцерин, тіосульфат натрію.

Таким чином, «Ототон» — це комбінований препарат для місцевого застосування в отології з виразним знеболювальним і протизапальним ефектом, обумовленим синергізмом дії його компонентів. Одночасне застосування феназону і лідокаїну скорочує час настання анестезуючого ефекту, збільшуючи при цьому його виразність і тривалість, що дозволяє швидко усувати больовий синдром при отиті. Зниження проявів болю і запалення барабанної перетинки відзначають приблизно через 2–3 хвилини після закапування, майже повне усунення больового синдрому — через 15–30 хвилин [1]. При закапуванні у вухо компоненти препарату «Ототон» діють локально, не всмоктуються і не чинять системної дії на організм дитини. При місцевому застосуванні активні компоненти препарату та їхні метаболіти не визначаються сучасними методами дослідження в крові та інших біологічних середовищах організму. Ефективність та безпечність даної комбінації було підтверджено в опублікованих раніше зарубіжних клінічних дослідженнях [6–8], що дає підстави для застосування препарату у дитячому віці.

Матеріал і методи дослідження

У ЛОР-відділенні Київської міської дитячої клінічної лікарні №1, яка є базою кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Ототон застосовувався з **метою** купірування патологічного процесу на ранніх стадіях ГСО 28 дітям (15 хлопчиків, 13 дівчаток) віком від 1 року до 12 років, по 4 краплі 2–3 рази на день, а в більш важких випадках — у складі комплексної терапії з антибіотиками. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення дослідження було отримано поінформовану згоду дітей і батьків. Практично у всіх дітей (у 26 з 28) протягом 3–4 днів були явища ГРВІ. У половини дітей лихоманка мала фебрильний характер, у решти температура коливалася в межах субфебрильних цифр. Виразний отологічний (больовий) синдром спостерігали у 23 хворих дітей, у 5 больовий синдром був помірним. Найчастіше біль

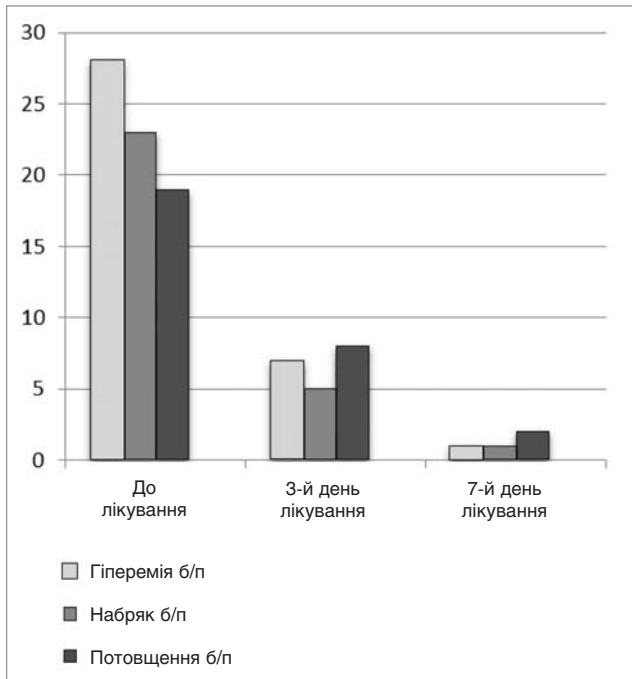


Рис. Стан барабанної перетинки у дітей з гострим середнім отитом при місцевому лікуванні із застосуванням Ототону

відзначали під час прийому їжі (смоктання), у нічний час. Діти, у яких отит призвів до скупчення гною або перфорації барабанної перетинки, були виключені з дослідження, оскільки на момент обстеження Ототон їм був протипоказаний.

Результати дослідження та їх обговорення

Отоскопічна картина характеризувалася набряком і набуханням барабанної перетинки у 23 дітей, гіперемією — у 28 дітей, її потовщенням — у 19 дітей. Динаміка змін отоскопічної картини показана на рисунку.

Дітям з проявами зовнішнього отиту (11 пацієнтів) були проведені мікробіологічні дослідження із зовнішнього слухового ходу (ЗСХ) на стороні ураженого вуха. Особливості мікробіоценозу ЗСХ полягали в тому, що патогенні мікроорганізми практично не висівалися у вигляді монокультур. Виявлення комбінованої патогенної мікрофлори із ЗСХ у дітей, хворих на

Таблиця

Результати дослідження мікрофлори із зовнішнього слухового ходу дітей до і після лікування гострого середнього отиту

Мікрофлора	До лікування, кількість хворих	Після лікування, кількість хворих
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	2
<i>Candida</i>	6	2

ГСО вказувало на значне порушення стану колонізаційної резистентності у таких пацієнтів.

Включення вушних крапель «Ототон» у склад комплексного лікування пацієнтів групи спостереження сприяло суттєвому покращанню мікробіоценозу ЗСХ в динаміці, причому це стосувалося не лише бактерій *Staphylococcus aureus*, але й грибів роду *Candida* (табл.).

Мікробіологічні дослідження із ЗСХ показали, що у дітей, хворих на ГСО, переважно висівалися грамозитивні коки сімейства *Micrococcaceae* (*S. aureus* — 9 зразків від хворих з ростом III–IV ст. і *S. epidermidis* — 7 зразків від хворих з ростом II–III ст.); у 6 пацієнтів були висіяні гриби роду *Candida*. Після проведеного лікування у дітей, хворих на ГСО, висівали I і II ступені росту етіологічно значущих мікроорганізмів, що можна було розцінювати як носійство.

Ефективність дії препарату «Ототон» оцінювалась за бальною системою на підставі зміни виразності больових явищ: від 0 (відсутність болю) до 4 балів (інтенсивний біль); зміни кольору барабанної перетинки (1 — сіра, 2 — коричнева, 3 — гіперемована); ступеня гіперваскуляризації барабанної перетинки (1 — посилення кровонаповнення тільки у ділянці рукоятки молоточка, 2 — на периферії, 3 — загальна).

Зменшення больових відчуттів оцінювалось у дітей старшого віку: воно відбувалося досить швидко — менше ніж через 5 хвилин після введення препарату у зовнішній слуховий прохід. Ці дані, що реєструються протягом 30 хвилин спостереження, були статистично значущими ($p < 0,05$). Протизапальну дію препарату оцінювали на підставі зміни кольору барабанної перетинки і ступеня гіперваскуляризації. Зменшення гіперемії барабанної перетинки було зареєстровано через 10 хвилин після закапування препарату ($p < 0,05$) при подальшій позитивній тенденції до 20-ї та 30-ї хвилин від моменту введення ($p < 0,01$). Але на тлі продовження лікування відзначали зникнення болю, який купірувався протягом 1–3 діб. У всіх хворих ліквідовувалися отоскопічні зміни до 5–7-го дня спостереження. У жодного з досліджуваних пацієнтів не відзначено переходу захворювання в гнійний процес і розвитку ускладнень, що підтверджує високу ефективність препарату «Ототон» як протизапального засобу. Хоча курс лікування ГСО зазвичай розрахований на 10 днів, у дітей даної групи він коливався від 3 до 9 днів і становив у середньому 6,2 дня. Алергічних проявів у дітей групи спостереження не зареєстровано.

Висновки

Таким чином, вушні краплі «Ототон» є терапією першого вибору при ГСО у дітей. До переваг препарату можна віднести: швидке і гарантоване усунення болю; потужну протизапальну дію; простоту застосування; хорошу переносимість дітьми.

Застосування Ототону має позитивний ефект і при поєднанні ГСО із запаленням зовнішнього слухового ходу, про що свідчать отримані дані. Зменшення росту патогенної мікрофлори при повторному дослідженні мазків із

ЗСХ на 7 добу вказує на непрямую бактерицидну дію Ототону, яка може бути обумовлена складом препарату.

Своєчасне призначення препарату «Ототон» у комплексній терапії отиту дозволяє попередити розвиток гнійних ускладнень та уникнути перфорації барабанної перетинки. Вушні краплі «Ототон», як ефективний лікарський засіб для місцевого застосування, повинні допомогти педіатру в лікуванні ГСО та профілактиці рецидивних і хронічних форм середнього отиту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гавриленко ЮВ. (2016). Рациональная терапия: местное лечение острого среднего отита. Современная педиатрия.6(78):19—23.
2. Лайко АА, Гавриленко ЮВ, Ткаліна АВ, Шух ЛА. (2016). Діагностика та лікування хвороб зовнішнього вуха у дітей. Київ: Логос.
3. Лайко АА, Заболотний ДІ, Мельников ОФ, Гавриленко ЮВ та ін. (2009). Запалення слухової труби у дітей. Київ: Логос.
4. Лайко АА, Косаковський АЛ, Заболотна ДД та ін. (2013). Дитяча оториноларингологія. Київ: Логос.
5. Самсыгина ГА, Фитилев СБ, Левин АМ. (2006). Новые подходы к лечению острых респираторных инфекций у часто болеющих детей (результаты многоцентрового исследования по программе ЧИБИС). Педиатрия.1: 24—27.
6. Francois M. (1993). Efficacy and safety of phenasone-lidocaine eardrops in infants and children with congestive otitis. Ann Pediatr.7:481—484.
7. Frist JM. (1987). Les soins locaux en otologie. Que peut-on mettre dans une oreille? Est. Medecine.7:135—136.
8. Verleye M, Girard P, Gillardin JM. (1993). Potentiation of local anesthetic action of lidocaine by phenasone. J of neurochemistry. 61:225—227.

Сведения об авторах:

Гавриленко Юрий Владимирович — к.мед.н., ассистент каф. детской оториноларингологии, аудиологии и фонологии НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

Статья поступила в редакцию 14.11.2017 г.

ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua** / или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж.
Подписной индекс журнала «СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ» — **09850**



ОТОТОН®

вгамовує вушний біль!

Фармак

1- Інструкція для медичного застосування препарату

Назва препарату: Ототон.

Діючі речовини: феназон, лідокаїну гідрохлорид. Код АТХ S02D A30. **Показання:** Місцеве симптоматичне лікування та знеболювання при захворюваннях середнього вуха з інтактною барабанною перетинкою. **Спосіб застосування:** Дорослим та дітям грудного віку закапувати у зовнішній слуховий прохід 2-3 рази на добу по 4 краплі. **Протипоказання:** Гіперчутливість до компонентів препарату. Побічні ефекти: Дуже рідко можуть виникати місцеві алергічні реакції. При виникненні будь-яких небажаних реакцій слід припинити застосування препарату. З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться інструкцію для медичного застосування.

РП№UA/13775/01/01 від 01.08.2014

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

УКР/ПРОМО/10/2016/ОТО/Прек/002

Виробник ПАТ "Фармак", вул. Фрунзе 63, Київ, 04080, Україна

Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua



Піковіт®

Вітаміни та мінерали
для успіху Вашої дитини.

- Піковіт Юнік містить 11 вітамінів та 5 мінералів.
- Піковіт Юнік без консервантів, барвників, підсолоджувачів та ароматизаторів.
- Піковіт – вітаміни та мінерали, які підібрані з урахуванням дитячого віку.

Піковіт сироп, Піковіт Форте, Піковіт РП МОЗ України UA/8268/01/01 від 04.09.2017р., UA/8268/02/02 від 29.03.2017р., UA/8268/02/01 від 30.06.2017. реклама лікарського засобу. *Дієтична добавка.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними, фармацевтичними працівниками.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, п/с 42, 01015, м. Київ, тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: info.ua@krka.biz

www.krka.ua



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

УДК 612.015.6+612.126:616-053.2

В.В. Бережной

Влияние витаминно-минерального обеспечения на рост и развитие детей. Современные способы коррекции витаминodefицитов*

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Показана роль витаминов и минералов в организме человека. Несбалансированное питание детей Украины, значительный дефицит в продуктах питания витаминов и микроэлементов диктуют необходимость применения витаминно-минеральных комплексов с целью коррекции патологических состояний, связанных с витаминodefицитом.

Ключевые слова: витамины, минералы, витаминodefицит, витаминно-минеральный комплекс.

Influence of vitamin and mineral support on growth and development of children. Modern ways to correct vitamin deficiencies

V.V. Berezhniy

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The role of vitamins and minerals in the human body is shown in the article. Unbalanced diet of Ukrainian children, a substantial deficit of vitamins and micronutrients in food items necessitate the administration of vitamin-mineral complexes to correct the pathological conditions associated with vitamin deficiency.

Key words: vitamins, minerals, vitamin deficiency, vitamin-mineral complex.

Вплив вітамінно-мінерального забезпечення на ріст і розвиток дітей. Сучасні способи корекції вітамінodefицитів

В.В. Бережний

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Показана роль вітамінів і мінералів в організмі людини. Незбалансоване харчування дітей України, значний дефіцит у продуктах харчування вітамінів і мікроелементів диктують необхідність застосування вітамінно-мінеральних комплексів з метою корекції патологічних станів, пов'язаних із вітамінodefицитом.

Ключові слова: вітаміни, мінерали, вітамінodefицит, вітамінно-мінеральний комплекс.

Витамины и микроэлементы необходимы для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма, поддержания иммунитета, роста и развития ребенка.

Дефицит микронутриентов может быть связан как с недостаточным их поступлением с продуктами питания (нехватка в рационе мясных, молочных продуктов, свежих овощей и фруктов в зимне-весенний период, низкое потребление морепродуктов), так и с пищевыми привычками — употребление высокорафинированных (подсолнечное масло, белый рис, сахар, просеянная белая мука) и консервированных продуктов, длительная кулинарная обработка, при которой утрачивается значительная часть витаминов, и т.д. Ситуацию усугубляет плохая организация питания во многих учебных заведениях, а также пристрастие современных детей к фастфуду и сладким газированным напиткам. В свою очередь, последствиями неадекватного питания могут стать нарушение физического развития (избыточный вес) и повышенная инфекционная

заболеваемость (инфекции дыхательной системы, кишечные инфекции, аллергические заболевания).

Современные методы культивирования овощей и фруктов в сельском хозяйстве приводят к снижению содержания витаминов А, В₁, В₂, С. Использование минеральных удобрений, пестицидов, гербицидов блокирует всасывание микроэлементов корнями растений.

По данным мультицентрового исследования, проведенного в Украине в 2013 г. (С.Л. Няньковский и соавт., Заец В.В. и соавт., Клименко В.А. и соавт.), у детей в возрасте от 9 мес. до 3 лет жизни установлен пищевой дефицит цинка, железа, кальция, витаминов А, D, E, В₁, В₆, В₁₂. Авторами установлено, что современный пищевой рацион детей раннего возраста несбалансирован, содержит избыток энергии (ккал/сут) и белков (г/сут) и недостаток указанных выше микроэлементов.

Ниже рассмотрим основные микронутриенты и последствия их нехватки для организма ребенка.

*Опубликовано: Современная педиатрия. — 2017. — № 8(88).

Наиболее распространённой проблемой, влияющей на здоровье детей, является дефицит железа (охватывает около 40% детей школьного возраста), который является этиологическим фактором гипохромной анемии и железодефицитных состояний. Часто перенесённая в грудном возрасте анемия приводит к нарушению психомоторного развития и интеллекта ребенка (снижение способности к обучению, внимания, сосредоточенности, поведенческие нарушения). Отдаленные последствия отмечаются также у детей подросткового возраста [12]. Явный или скрытый дефицит железа имеет негативные последствия для здоровья ребенка: задержка физического, нервно-психического и полового развития; формирование синдрома хронической усталости, иммунологической недостаточности; увеличение всасывания тяжелых металлов, особенно свинца [9,13,21].

Клинические проявления дефицита железа у детей характеризуются бледностью кожных покровов и слизистых оболочек, головной болью, головокружением, обмороками, нарушениями трофики волос и ногтей, развитием себорейного дерматита, гиперкератоза, стоматита, мышечной слабостью, утомляемостью, депрессией, извращением вкуса, симптомами нарушения когнитивных и психических функций [2,15].

Одними из ключевых микроэлементов, метаболизм которых в организме человека тесно взаимосвязан, являются кальций и фосфор. Ионы кальция имеют большое значение в процессах сокращения и расслабления сердечной и скелетной мускулатуры, отвечают за рост и укрепление костной ткани и зубов. При этом кальций с фосфором являются составной частью основного минерального вещества костей оксиапатита и дентина зубов. Процессы нервно-мышечной проводимости и сокращения мышц зависят от концентрации Ca^{2+} в крови. При гипокальциемии возникает тетания, а при гиперкальциемии — нарушение ритма сердца. Модуляция потребления кальция костной тканью зависит от физической активности. Ионы кальция играют большую роль при свертывании крови, обеспечении кислотно-щелочного равновесия крови, активации действия вазопрессина и гормонов, которые регулируют тонус сосудов, уменьшая их проницаемость, модуляции активности рецепторов к ацетилхолину, катехоламинам, серотонину и др.

Гомеостаз кальция зависит от участия паратгормона (ПТГ), кальцитонина и метаболита витамина D 1,25-дигидроксиголекальциферола. Паратгормон стимулирует резорбцию Ca^{2+} из костей, увеличивая его концентрацию в жидкостях организма. Кальцитонин ингибирует резорбцию костей, а 1,25(OH)₂D₃ повышает всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте.

Основными источниками кальция являются молоко и молочные продукты, твердый сыр, продукты моря, вяленая рыба и сардины с костями, лосось [7,11]. Дефицит кальция приводит к развитию рахита, плохому росту зубов, склонности к переломам и судорогам, мышечным болям, нарушению роста костей.

Транспорт кальция из просвета кишечника осуществляется активным метаболитом 1,25-дигидрокси-витамина D (кальцитриол).

Регуляция фосфорно-кальциевого обмена происходит в организме человека с участием витамина D, который поступает в форме эргокальциферола (D₂) с растительной пищей (хлеб и др.) и холекальциферола (D₃), который содержится в продуктах животного происхождения (печень трески, скумбрия, молоко, яйца и др.) и синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в клетках кожи из провитамина 7-дигидрохолестерола [23].

Неспецифическими эффектами витамина D являются: регуляция обмена веществ — минерального, синтеза липидов, белков, ферментов, гормонов, стимуляция синтеза инсулина, угнетение синтеза ренина, повышение синтеза кателицидина в макрофагах, контроль функций практически всех систем организма (иммунной, сердечно-сосудистой, нервной, мышечной, мочевыделительной, пищеварительной и др.) [23].

Важная роль принадлежит дефициту витамина D₃ в развитии атопического дерматита, бронхиальной астмы у детей [20,25,27].

Показаниями для назначения витамина D является профилактика и лечение гиповитаминоза D, рахита, заболевания костей (остеопороз, остеомалация), тетания, туберкулез кожи и костей, псориаз, СКВ кожи и слизистых оболочек.

Суточная норма витамина D составляет от 400 (детям до 1 года) до 600 МЕ (детям старше года).

Одним из важных микроэлементов, входящим в состав более 300 ферментов и гормонов, является цинк. Цинк содержится преимущественно в мышцах, печени, поджелудочной

железе, является кофактором тимулина — гормона тимуса, стимулирующего созревание Т-лимфоцитов, повышает активность моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, цитотоксическую активность клеток-киллеров. Восстанавливает целостность эпителиального барьера кожи и слизистых, улучшает психомоторное развитие, важен для нормальной деятельности простаты, продукции спермы и мужских гормонов, метаболизма витамина Е, синтеза анаболических гормонов, включая инсулин, тестостерон и гормон роста [22].

Основные проявления дефицита цинка — диарея, аллопеция, задержка роста, хейлит, язвенный стоматит, анемия, атопический дерматит, развитие вторичного иммунодефицита, нарушение синтеза инсулина, нарушение кальцификации костей, вирусно-бактериальные длительные инфекции, половые дисфункции, особенно у мальчиков. Дефицит цинка способствует развитию гидроцефалии, расщеплению неба, фиброзу кистозу поджелудочной железы, медленному заживлению ран.

Основными пищевыми источниками содержания цинка являются: рыба и морепродукты (устрицы — 16–40 мг); орехи и тыквенные семечки (10 мг), семена подсолнечника (5,5 мг); твердый сыр (3–4 мг); злаки и хлеб — овес (3,97 мг), пшеница (3,46 мг).

Селен входит в состав 20 белков — селенопротеинов, аминокислот — селеноцистеин. Большая часть селена находится в печени, почках, селезенке, сердце, яичках и семенных канатиках у мужчин. Селен участвует в регуляции обмена жиров, белков и углеводов, обладает антиоксидантным, мембранотропным действием, иммуномодуляторной, антиканцерогенной, антиишемической активностью, является синергистом витамина Е и йода. Входит в состав белков миокарда, является кофактором фермента глутатионпероксидазы, йодтиронин дейодиназы и др. [26]. Способствует образованию трийодтиронина. Антагонист нейротоксических металлов (кадмия, ртути, свинца). Иммуномодулятор, ингибитор апоптоза клеток ЦНС, обладает противоаллергическим действием за счет подавления гистамина малыми концентрациями селена, используется для лечения йоддефицитных состояний в комплексе с йодом.

Дефицит селена приводит к нарушению функции щитовидной железы, раку желудка, простаты, толстого кишечника, молочной железы, атеросклерозу, деформирующему остеопорозу, ранней смерти новорожденных.

При дефиците селена наблюдается увеличение объема щитовидной железы, возникновение узловых образований, лимфоидная инфильтрация [10].

В продуктах питания больше всего селена содержится в печени свиньи, курицы, утки, индейки, в яйцах, кукурузе, рисе, фасоли — от 24,9 мкг до 71 мкг на 100 г продукта. Высокое содержание селена в сушеных белых грибах (100 мкг на 100 г).

Одним из наиболее важных микроэлементов является магний. Биологическая роль магния многогранна. Он необходим для превращения кератинфосфата в АТФ, поставляющей энергию в клетки организма. Благоприятно влияет на работу сердца, улучшая обменные процессы в кардиомиоцитах, обладает гипотензивным эффектом, регулирует содержание сахара в крови, является синергистом калия, поддерживает нормальный уровень кальция в костной системе, оказывает антистрессовый эффект, снимает утомляемость, раздражительность, нормализует сон, уменьшает проявления стресса, регулирует работу пищеварительной системы (улучшает перистальтику кишечника, снимает спазм), нормализует работу мочеполовой системы, препятствует отложению камней в почках и желчном пузыре.

К продуктам, которые богаты магнием, относятся свежие овощи, пшеничные отрубы, орехи, тыквенные семечки, миндаль, крупы, арахис.

Клинические проявления дефицита магния разнообразны. Это, прежде всего, сердечно-сосудистые, аритмии, синдром хронической усталости, астено-неврологические проявления, бронхо- и ларингоспазм, артрит, судороги и др.

Уменьшение всасывания магния, как и других микроэлементов, происходит при заболеваниях кишечника (диарея, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, дисбиоз и др.). Дефицит магния характерен для метаболического синдрома, стресс-зависимых заболеваний, нефропатий, тетании, выпадения волос (аллопеции), энуреза и др. [10].

Большое значение для жизнедеятельности организма детей имеет йод, который участвует в синтезе основных гормонов щитовидной железы (тироксина, трийодтиронина), которые, в свою очередь, регулируют обмен веществ (белковый, липидный, углеводный), влияют на рост и развитие ребенка, функциональную активность всех органов и систем.

Недостаток йода в рационе питания детей приводит к развитию зоба, гипотиреоза. Един-

ственным полноценным источником йода в питании человека являются морепродукты (морская капуста, рыба, креветки и др.), хотя в небольших количествах йод содержится практически во всех продуктах питания растительного и животного происхождения. Эксперты ВОЗ считают, что население 130 континентальных стран мира, в том числе всей территории Украины, страдает от дефицита йода в питании и имеет высокую вероятность развития йододефицитных заболеваний. Последние по распространенности занимают третье место среди неинфекционных заболеваний человека.

Одним из важных микроэлементов, участвующих в биохимических процессах в организме, является медь. Медь улучшает усвоение железа, стимулирует кроветворение (синтез гемоглобина, превращение ретикулоцитов в эритроциты), потенцирует окисление глюкозы, препятствуя распаду гликогена в печени, потенцирует гипогликемический эффект инсулина, участвует в регенерации костной ткани. Вместе с витамином С обладает противомикробным и противовоспалительным действием, укрепляет стенки сосудов, участвует в синтезе коллагена и эластина.

Медь содержится в морепродуктах, капусте, белых грибах, семенах подсолнечника, тыквы, льна и др.

При дефиците меди волосы становятся сухими, выпадают, нарушается пигментация кожи, страдает развитие мозга, синтез коллагена, развивается анемия, нейтропения, долго заживают раны, появляются синяки.

Кроме минералов для нормальной жизнедеятельности организма необходимы витамины.

Витамины делятся на: жирорастворимые — витамин А (ретинол), D (кальциферол), E (токоферол), K (менадиол), которые накапливаются в жировой ткани и печени организма; и водорастворимые — витамины B1 (тиамин), B2 (рибофлавин), B3, B3 (никотинамид), B5 (пантотеновая кислота), B6 (пиридоксин), B7 (биотин), B9 (фолиевая кислота), витамин K, Z, U, B16 и B17.

Водорастворимые витамины не имеют депо и лишь немногие из них синтезируются в организме детей, поэтому основным источником витаминов является пища. Тем не менее, поступление витаминов с пищей — разное и зависит от характера питания, видов продуктов, сроков и способов хранения, характера кулинарной обработки пищи, употребления рафинированных и консервированных продуктов. Немалое значение имеют

сбалансированное питание, устоявшиеся привычки и традиции, материальное положение семьи. Учитывая недостаточное поступление витаминов с пищей, у детей может возникать гиповитаминоз с субклинической картиной. При этом следует также учесть возрастные периоды. В грудном и пубертатном периоде, при высоких темпах физического развития, умственном напряжении, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в том числе болезнях печени, поджелудочной железы, при наличии дисбиотических нарушений и др. нарушается обеспечение организма детей витаминами.

При гиповитаминозе возникают такие симптомы, как утомляемость, нарушение роста и физического развития, ухудшаются показатели иммунологической реактивности, состояния кожи, снижается успеваемость в школе.

Последствиями дефицита витаминов являются: витамин А — нарушение зрения, сухость кожи, анемия, развитие гастрита, диареи, медленный рост и др.; витамин B1 — расстройство памяти, головные боли, усталость, раздражительность, запоры, тахикардия, анемия, кардиалгии и др.; витамин B2 — развитие хейлоза, стоматита ангулярного, нарушения зрения, конъюнктивит, анемия, нарушение способности к нормальному росту и прибавке веса и др.; витамин B3 — при повышенной чувствительности к солнечным лучам возникает пигментный дерматит, нарушение метаболизма углеводов и белков, возникает метеоризм, рвота, диарея, изменяется уровень холестерина и липопротеинов крови, психоневрологические расстройства и др.; витамин B6 — усталость, раздражительность, бессонница, дерматит, анемия, снижение иммунной защиты Т-звена иммунитета; витамин B12 — играет большую роль в кроветворении и работе ЦНС. При его снижении возникает анемия мегалобластическая, парестезии, нейропатии и др. симптомы; витамин B9 — снижение запоминания, раздражительность, бессонница, анемия, развитие гастрита, энтерита, стоматита, глоссита, возникновение пороков развития ЦНС у плода (спинальной трубки); витамин С — влияние на организм разностороннее, нарушение содержания влияет на состояние кровеносных сосудов (кровоточивость десен), вызывает анемию, утомляемость, слабость, раздражительность, депрессии и др.; витамин E — действие на организм разнообразное, обладает антиоксидантным эффектом, улучшает работу половых и других эндокринных желез. Недостаточность

его способствует развитию бесплодия, мышечной слабости, гемолизу эритроцитов, анемии, способствует развитию сердечной недостаточности, дистрофии миокарда [3,4].

Учитывая несбалансированный по основным микронутриентам рацион, снижение нутритивной ценности продуктов питания, высокую частоту заболеваний, повышающих риск развития витаминной недостаточности, вредные пищевые привычки, у современных детей велик риск развития витаминodefицита.

Эту проблему возможно решить при помощи витаминно-минеральных комплексов. Одним из препаратов выбора являются витаминно-минеральные комплексы для детей «Пиковит» (КРКА, Словения). Линейка Пиковит состоит из 4 форм:

- сироп Пиковит содержит 9 витаминов и рекомендован детям старше года. Сироп можно давать в чистом виде или добавлять в чай, соки, фруктовое пюре;
- жевательные таблетки Пиковит Юник содержат 11 витаминов и 5 минералов (кальций, цинк, медь, селен, железо). Особенностью этого комплекса является отсутствие искусственных красителей, подсластителей. Пиковит Юник рекомендован детям старше 3 лет;
- пастилки Пиковит представляют собой комплекс из 10 витаминов и 2 минералов (кальций и фосфор). Они предназначены для детей старше 4 лет;
- в состав пастилок Пиковит Форте входит 11 витаминов. Они предназначены для детей школьного возраста. Для обеспечения суточной нормы витаминов ребенку достаточно принять 1 пастилку в день.

Таким образом, серия Пиковит представлена удобными для употребления детьми лекарственными формами, каждая из которых предназначена для детей определенного возраста. Эффективность Пиковита подтверждена рядом клинических исследований.

В исследовании О.А. Громовой и соавт. (2012) показан положительный эффект у детей 3–6 лет витаминно-минерального комплекса

«Пиковит Юник» в форме жевательных таблеток для поддержания местного иммунитета ротовой полости и соматического здоровья детей с повышением антиоксидантной активности слюны.

Значительный интерес представляют данные В.Ф. Лапшина, Т.Г. Уманец (2009) об использовании поливитаминного препарата «Пиковит Форте» в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой или коморбидной патологией (атопический дерматит, аллергический ринит). При этом продемонстрировано повышение эффективности патогенетического лечения, коррекция симптомов гиповитаминоза, улучшение качества жизни детей.

Положительное влияние применения поливитаминов Пиковит у детей с аллергическими заболеваниями продемонстрировано в исследованиях Л.С. Намазовой (2008).

Опыт применения сиропа Пиковит у детей раннего возраста с органическими заболеваниями кишечника (затяжные энтероколиты) показан в исследованиях О.Г. Шадрина и соавт. (2012). Установлено значительное уменьшение проявлений интоксикационного, диспептического, абдоминального синдромов уже через две недели после приема препарата и исчезновение к концу лечения.

Авторами также показан положительный эффект витаминного комплекса Пиковит у детей раннего возраста (1–3 года), больных внебольничной очаговой пневмонией средней степени тяжести.

Пиковит (КРКА, Словения) – витаминно-минеральные комплексы, рекомендованные Ассоциацией педиатров Украины (2007–2011) с целью профилактики и устранения гиповитаминоза, а также в комплексном лечении различных заболеваний у детей.

В заключение следует сказать, что значительный дефицит витаминов и микроэлементов у детей Украины, несбалансированное питание диктуют необходимость постоянного применения этих витаминно-минеральных комплексов в осенне-зимний и весенний периоды года.

Материал подготовлен при поддержке компании КРКА (Словения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережний В.В. Вплив комплексного лікування з включенням препарату Омега-3 ПНЖК на стан судин хворих на ЮРА / В.В. Бережний, Т.В. Марушко, Ю.Є. Марушко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2014. — №2(14). — С. 7—9.
2. Бережний В.В. Феротерапія залізодефіцитних анемії у дітей / В.В. Бережний, В.В. Корнева // Современная педиатрия. — 2016. — №3(75). — С.58—64.
3. Бережний В.В. Комплексные подходы в терапии дефицита железа, цинка, витаминов группы В у детей школьного возраста / В.В. Бережний, В.В. Корнева // Современная педиатрия. — 2016. — №3(75). — С. 45—50.
4. Громова О.А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков / О.А. Громова // Педиатрическая фармакол. — 2014. — №1. — С. 20—30.
5. Громова О.А. Омега-3 ПНЖК и когнитивное развитие детей / О.А. Громова, И.О. Торшин, Е. Ю. Егорова // Практическая медицина. — 2012. — №2. — С. 12—17.
6. Ершова А.К. Роль витаминной недостаточности у детей и методы коррекции / А.К. Ершова // Перинатология и педиатрия. — 2009. — №1. — С. 92—94.
7. Живило Л.М. Минимальные дисфункции мозга: актуальность проблемы, оптимизация лечения / Л.М. Живило // Современная педиатрия. — 2016. — №2(42). — С. 1—3.
8. Жорносок В.Ф. Дефицит витаминов и минералов у детей и способы его коррекции / В.Ф. Жорносок // Медицинские новости. — 2015. — №9. — С. 27—31.
9. Захарова И.Н. Дефицит железа у подростков и его коррекция препаратами железа / И.Н. Захарова, Е.Б. Мачнева // Современная педиатрия. — 2016. — №1(73). — С. 11—16.
10. Зелінська Н.Б. Роль йоду та селену у функціонуванні щитоподібної залози / Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко // Український журн. дитячої ендокринології. — 2017. — №2(22). — С. 62—65.
11. Квашнина Л.В. Алиментарный дефицит кальция у детей и подходы к его коррекции / Л.В. Квашнина // Современная педиатрия. — 2016. — №7(79). — С. 26—32.
12. Коровина Н.А. Дефицит железа и когнитивные расстройства у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, В.И. Свинцицкая // Лечащий врач. — 2006. — №5. — С. 69—71.
13. Красильникова М.В. Железодефицитные состояния у подростков: частотные характеристики, структура и вторичная профилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Красильникова. — М., 2006. — 92 с.
14. Лалшин В.Ф. Эффективность применения поливитаминного комплекса «Пиковит форте» у детей с аллергическими заболеваниями / В.Ф. Лалшин, Т.Р. Уманец // Перинатология и педиатрия. — 2009. — №2(38). — С. 1—4.
15. Мокія-Сербіна С.О. Шляхи оптимізації підготовки до систематичного шкільного навчання дітей шестирічного віку з дефіцитом заліза / С.О. Мокія-Сербіна, В.В. Чечель // Современная педиатрия. — 2015. — №4(68). — С. 41—44.
16. Опыт применения сиропа Пиковит у детей раннего возраста с органическими заболеваниями кишечника / Шадрин О.Г., Дюкарева-Безденежных С.В. [и др.] // Современная педиатрия. — 2012. — №3(43). — С. 1—3.
17. Подходы к лечению вегетативных дисфункций у детей, протекающих с нарушениями липидного обмена и эндотелиальной дисфункцией / Квашнина Л.В., Игнатова Т.Б., Родионов В.П., Маковкина Ю.А. // Современная педиатрия. — 2013. — №8(56). — С. 102—108.
18. Полиненасыщенные жирные кислоты: влияние на иммунитет и возможности клинического применения / Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. [и др.] // Современная педиатрия. — 2015. — №8(72). — С. 45—48.
19. Применение поливитаминов у детей с аллергическими болезнями / Намазова Л.С. [и др.] // Современная педиатрия. — 2008. — №2(13). — С.166—168.
20. Сельська З.В. Досвід застосування вітаміну D3 у комплексній терапії atopічного дерматиту у дітей / З.В. Сельська // Современная педиатрия. — 2016. — №3(75). — С. 94—96.
21. Синдром хронической усталости у детей и подростков: как им помочь и чем / Захарова И.Н., Громова О.А., Творогова Т.М. [и др.] // Педиатрия. — 2016. — №3. — С. 83—87.
22. Скальний А.В. Цинк и здоровье человека — РИКГОУОГУ — 2003.
23. Фармакологія вітаміну D / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Бережний В.В. [та ін.] // Современная педиатрия. — 2017. — №2(82). — С. 28—36.
24. Шадрин О.Г. Пути повышения эффективности лечения бронхолегочных заболеваний у детей раннего возраста / О.Г. Шадрин, С.В. Дюкарева-Безденежных // Здоровье ребенка. — 2011. — №1(28). — С. 118—121.
25. Chinellato I. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children / I. Chinellato, M. Piazza // J. Pediatr. — 2011. — Vol.158(3). — P. 437—441.
26. Gartner R. Selenium in the treatment of autoimmune thyroiditis / R. Gartner, B.C. Gacsiner // Biofactors. — 2003. — Vol.19. — P. 165—170.
27. Searing D.A. Decreased serum Vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use / D.A. Searing, V. Zhang // J. Allergy Clin. Immunology. — 2010. — Vol. 125(5). — P. 995—1000.

Сведения об авторах:

Бережний Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70.
Статья поступила в редакцию 08.08.2017 г.



27 Международная медицинская выставка

PUBLIC HEALTH

2-4

октября

2018

Киев, МВЦ, Броварской пр-т, 15

Ⓜ Левобережная



Билет на сайте
www.publichealth.com.ua

У рамках выставки состоится:

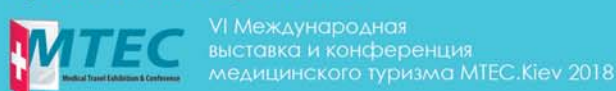
Всеукраинское награждение

«ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ГОДА – 2018»

Организаторы:



Проходит одновременно:



Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основным разделам и должен быть понятен без самой публикации. Его объем не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат к **оригинальной статье** должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

Например: «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel; фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (300 dpi).

Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

Первый вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

Второй вариант полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повышения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Название статьи. Название журнала. 10(2); 3: 49–53.

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название книги. Город: Издательство: 256.

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным**.

Пример: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

Статья заканчивается сведениями обо **всех авторах**. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия



ІНСПІРОН®

Діюча речовина: фенспірид.

1) **Інспірон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг:** 1 таблетка містить фенспіриду гідрохлориду, у перерахуванні на 100% речовину, 80 мг.

2) **Інспірон®, сироп, 2 мг/мл:** 1 мл сиропу містить фенспіриду гідрохлориду у перерахуванні на суху речовину 2 мг.

3) **Інспірон®, сироп, 4 мг/мл:** 1 мл лікарського засобу містить фенспіриду гідрохлориду у перерахуванні на суху речовину 4 мг.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на респіраторну систему. Інші засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Код АТС R03D X03.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування гострих та хронічних запальних процесів ЛОР-органів та дихальних шляхів, у складі комплексної терапії бронхіальної астми.
- Сезонний та цілорічний алергічний риніт та інші прояви алергії з боку респіраторної системи та ЛОР-органів.
- Респіраторні прояви кору, грипу.
- Симптоматичне лікування коклюшу.

Противпоказання.

Підвищена чутливість до фенспіриду гідрохлориду та/або до інших компонентів препарату.

Побічні реакції.

Помірна тахікардія, розлади травлення, нудота, біль у шлунку, діарея, блювання, еритема, висип, кропив'янка, свербіж, сонливість, астения та ін.

Фармакологічні властивості.

Проявляє антибронхоконстрикторні та протизапальні властивості, зумовлені взаємодією кількох взаємопов'язаних механізмів:

- блокує H1-гістамінові рецептори та чинить спазмолітичну дію на гладку мускулатуру бронхів;
- чинить протизапальну дію;
- інгібує $\alpha 1$ -адренорецептори, які стимулюють секрецію в'язкого слизу.

Дітям препарат застосовують тільки з 2-х років і у вигляді сиропу.

¹ на підставі Інструкцій для медичного застосування лікарських засобів Інспірон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг; Інспірон®, сироп, 2 мг/мл та 4 мг/мл.

² дітям препарат застосовують тільки у вигляді сиропу.

* Перший зареєстрований генеричний препарат фенспіриду в Україні.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Інспірон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 мг; Інспірон®, сироп, 2 мг/мл та 4 мг/мл. Міжнародна непатентована назва: Fenспиride. Виробники: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сахаранського, 139); ПАТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 25.04.2018 р.

Р.Л.: № UA1143501/01 від 16.03.16 до 16.03.21;
№ UA992201/01 від 10.07.14 до 10.07.19;
№ UA992201/02 від 15.05.15 до 15.05.20.



Інспірон® – перший генеричний фенспірид в Україні*

- цілеспрямована комплексна протизапальна дія по відношенню до дихальних шляхів¹
- дозволене застосування у дітей з 2-х років²

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



ЛІСОБАКТ®

ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ
І ДІТЕЙ
ВІД 3-Х РОКІВ

Коли біль у горлі нас турбує,
Мама всім нам Лісобакт® купує!



Малюку і тату Горло лікувати!

-  Усуває запалення та біль у горлі
-  Широкий спектр дії: віруси, бактерії, гриби
-  Підвищує місцевий захист організму

ЛІСОБАКТ® (LYSOBACT®) Л'одяники пресовані №30. Склад: один л'одяник містить лізоциму гідрохлориду 20 мг, піридоксину гідрохлориду 10 мг. Фармакогруппа: АТХ R02A A20. Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла. Антибіотики. Показання: супутнє місцеве лікування захворювань: слизової оболонки рота, у тому числі афтозного стоматиту; горла: гострий тонзиліт (ангіна), хронічний тонзиліт, фарингіт; у післяопераційний період (після тонзилектомії, криодеструкції піднебінних мигдаликів). Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Застосування у період вагітності або годування груддю: не рекомендується. Спосіб застосування та дози: препарат застосовувати дорослим та дітям віком від 3 років. Дорослі та діти віком від 12 років: по 2 л'одяники 3-4 рази на добу. Діти віком від 3 до 7 років: по 1 л'одянику не частіше 3 разів на добу. Діти від 7 до 12 років: по 1 л'одянику не частіше 4 разів на добу. Повільно розсмоктувати л'одяники, утримуючи деякий час утворений розчин у роті. Інтервал між прийомами – не менше 1 години. Тривалість лікування – 5 днів. Категорія відпуску: без рецепта. Рп.: UA/2790/01/01 від 15.07.2015. Виробник: Босналек д.д./Bosnalijek d.d. Перед призначенням та застосуванням необхідно ознайомитись з інструкцією по використанню, яка додається до лікарського засобу. Повна інформація наведена в інструкції для медичного застосування. Інформація про безрецептурний лікарський засіб призначена виключно для спеціалістів у сфері охорони здоров'я, для розповсюдження у спеціалізованій медичній пресі та на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою або телефоном: 04050 м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, ас 14; тел/факс +38 (044) 594 70 00; +38 (044) 569 57 03. office@bosnalijek.com.ua Не для продажу. КМ 02-12-LYSOBACT-0318.

 BOSNALIJEK