

Зміст

Погляд фахівця

Синдром бронхіальної обструкції у дітей:
 вопросы дифференциальной диагностики и лечения
 С.П. Кривоустов, Е.Ф. Черний, И.А. Логинова и др. 5

Лекція

Особенности современного течения ветряной оспы в детей
 С.О. Крамарев 12

Школа педіатра

Інфекції сечової системи в дітей: оновлення 2011 р.
 Д.Д. Іванов, С.В. Кушніренко 16

Проблема антимикробной резистентности
 в терапии острых респираторных заболеваний у детей
 Л.Р. Шостакович-Корецкая. 21

Огляд

Уроджене та раннє постнатальне інфікування плоду
 й новонародженого цитомегаловірусом:
 особливості перебігу, проблеми діагностики, лікування
 та профілактики
 Г.О. Леженко, О.В. Усачова 26

Біоарон С: клінічна ефективність,
 безпека та особливості імуномодулювальної дії 37

Фитогепатопротекторы в коррекции
 нарушенной антиоксидантной защиты
 Г.В. Бекетова. 43

Рекомендації

Лихоманка та використання
 жарознижувальних засобів у дітей
 Рекомендації Американської академії педіатрії
 (2011 р.) 48

Події

Сучасні підходи до антибіотикотерапії при інфекціях
 дихальних шляхів у педіатричній практиці 53

Хронічний тонзиліт у дітей:
 актуальні питання лікування та профілактики 62

Обучающий симпозиум-тренинг для украинских неонатологов
 «Обмен опытом. Европа-Украина» 88

Клінічні дослідження

Вплив перорального прийому *Lactobacillus acidophilus*
 на симптоми та сироваткові маркери
 atopічного дерматиту в дітей 66

Основы реабилитации и подходы к терапии
 в остром периоде развития перинатальной
 церебральной патологии
 Т.В. Белоусова, Л.А. Рязина 73

Гастрокинд в коррекции донозологических состояний
 пищеварительной системы у детей младшего возраста
 Ю.В. Белоусов 78

Використання експрес-тестів для визначення
 маркерів вірусних гепатитів В, С та стул-тесту
 на *Helicobacter pylori*
 Ю.М. Степанов, С.В. Косинська. 82

Бонджигар в комплексной терапии хронических
 заболеваний гепатобилиарной системы у детей
 Ю.В. Белоусов, Е.В. Шутова. 89

Медицинские журналы для врача-практика

Рациональная
 фармакотерапия
96488
<http://rpht.com.ua>



Нейро News:
 психоневрология
 и нейропсихиатрия
96489
<http://neuro.health-ua.com>



Практична
 ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна
 імунологія,
 Алергологія,
 Інфектологія
94977
<http://kiail.com.ua>

Острые
 и неотложные
 состояния
 в практике врача
95403
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар
37812
<http://d-l.com.ua>

Медицинские
 аспекты
 здоровья женщины
95404
<http://mazg.com.ua>



Медицинские
 аспекты
 здоровья мужчины
89519

Адреса:
 вул. Світлицького, 35а,
 м. Київ, 04123
 Тел.: 044 391-31-40

Редакційна колегія

Антипкін Юрій Геннадійович

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

Бережний В'ячеслав Володимирович

д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 2
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ –
координатор групи за спеціальністю педіатрія

Беш Леся Василівна

д.м.н., професор, кафедра факультетської та шпитальної
педіатрії Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького, Львівський міський дитячий
алергологічний центр

Волосовець Олександр Петрович

член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор,
завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця, головний позаштатний
спеціаліст МОЗ з дитячої кардіоревматології

Єршова Ірина Борисівна

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

Іванов Дмитро Дмитрович

д.м.н., професор, кафедра нефрології Національної
медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Корень Микола Михайлович

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

Костроміна Вікторія Павлівна

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

Крамарєв Сергій Олександрович

д.м.н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних
хвороб Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця

Кривопустов Сергій Петрович

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

Леженко Геннадій Олександрович

д.м.н., професор, завідувач кафедри госпітальної педіатрії
і дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного
медичного університету

Марушко Юрій Володимирович

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

Омельченко Людмила Іванівна

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

Охотнікова Олена Миколаївна

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

Подольський Василь Васильович

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

Сенаторова Ганна Сергіївна

д.м.н., професор, завідувач кафедри госпітальної педіатрії
Харківського державного медичного університету

Третьякова Ольга Степанівна

д.м.н., професор, кафедра педіатрії з курсом дитячих
інфекційних хвороб Кримського державного медичного
університету імені С.І. Георгієвського

Шадрін Олег Геннадійович

д.м.н., керівник відділення проблем харчування та
соматичних захворювань дітей раннього віку Інституту
педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України,
головний позаштатний спеціаліст МОЗ з дитячої
гастроентерології

Засновник

Ігор Іванченко

Видавець

ТОВ «Медіа-Агентство «Інфомедіа»

Генеральний директор

Тетяна Артюніна

Медичний директор

Валерій Кідонь

Шеф-редактор

Наталія Ткаченко
natalia_tkachenko@yahoo.com
Tkachenko@id-zu.com

Медичний редактор

Наталія Купко

Літературний редактор, коректор

Галина Занько

Дизайн/верстка

Олександр Ждан

Начальник відділу реклами

Анастасія Чаплиженко

Менеджер з реклами

Юрій Шумило
(044) 391-31-42
Shumilo@id-zu.com

Відділ передплати та розповсюдження

(044) 585-61-21
Parubec@id-zu.com

Свідоцтво про державну реєстрацію
№ 14097-3068Р від 19.05.2008 р.

Передплатний індекс 37812
Журнал видається 6 разів на рік.

Підписано до друку 20.12.2011 р.
Надруковано ТОВ
«Видавничий дім «Аванпост-Прим»,
вул. Сурикова, 3,
м. Київ, 03035

Наклад 10 000 примірників

Редакція може публікувати матеріали,
не поділяючи поглядів автора. За
достовірність фактів, цитат, імен та інших
відомостей відповідають автори. Редакція
залишає за собою право редагувати та
скорочувати надані матеріали.
Статті з позначкою © публікуються на
правах реклами. Відповідальність за зміст
рекламних матеріалів несе рекламода-
вець.

Повне або часткове відтворення та роз-
множення в будь-який спосіб матеріалів,
опублікованих у цьому виданні,
допускається тільки з письмового дозво-
лу редакції та з посиланням на джерело.
Рукописи не повертаються і не рецен-
зуються.

Адреса редакції:
вул. Світлицького, 35а,
м. Київ, 04123
Тел.: (044) 391-31-46

Синдром бронхиальной обструкции у детей: вопросы дифференциальной диагностики и лечения

С.П. Кривопустов, Е.Ф. Черний,
И.А. Логинова, Е.Н. Щербинская, О.В. Волинец,
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев



Д.м.н., профессор
С.П. Кривопустов

Синдром бронхиальной обструкции, или бронхообструктивный синдром (БОС), — это клинический симптомокомплекс, связанный с нарушением бронхиальной проходимости. В генезе БОС лежат самые различные патогенетические механизмы, он может быть результатом избыточного скопления секретируемого материала в просвете бронхов, повышенной вязкости секрета, утолщения и отека стенок бронхов, бронхоспазма, уменьшения силы ретракции легких во время выдоха, мукоцилиарной недостаточности, компрессии дыхательных путей, облитерации бронхов, попадания в дыхательные пути инородных тел.

Основными признаками БОС у детей являются: одышка (характерна экспираторная одышка), эмфизематозное вздутие грудной клетки, коробочный перкуторный звук, ослабленное дыхание и сухие свистящие (могут быть и влажные, особенно у грудных детей) рассеянные хрипы, рентгенологически — повышенная прозрачность легочной ткани легких, горизонтальное положение ребер и низкое расположение диафрагмы.

Основными патофизиологическими механизмами формирования БОС являются:

- воспаление в бронхах;
- бронхоспазм;
- окклюзия бронхов;
- сдавление бронхов.

В генезе бронхиальной обструкции лежат различные патогенетические механизмы, которые условно можно разделить на функциональные, или обратимые (бронхоспазм, воспалительная инфильтрация, отек, мукоцилиарная недостаточность, гиперсекреция вязкой слизи), и необратимые (врожденные стенозы бронхов и др.).

Клинически БОС проявляется шумным дыханием со свистящим выдохом и дистанционными хрипами. Свистящее дыхание у детей в настоящее время принято называть wheezing. Генез свистящего дыхания связывают как с турбулентным движением воздуха против препятствия в дыхательных путях, так и с быстрыми осцилляциями просвета долевых и сегментарных бронхов. При этом происходит повышение внутригрудного давления, колебания скорости потока воздуха при выдохе, сдав-

ление бронхов и их вибрация, а конечным результатом является возникновение свистящих хрипов.

В развитии бронхиальной обструкции определенную роль играют *возрастные особенности*, свойственные детям первых лет жизни. Узость просветов дыхательного аппарата обуславливает значительное увеличение аэродинамического сопротивления. Так, уменьшение просвета бронхов из-за отека слизистой всего на 1 мм вызывает повышение сопротивления току воздуха в трахее более чем на 50%. Для детей раннего возраста характерны податливость хрящей бронхиального тракта, недостаточная ригидность костной структуры грудной клетки, свободно реагирующей втяжением уступчивых мест на повышение сопротивления в воздухоносных путях, а также особенности положения и строения диафрагмы. Значительно отягощать течение БОС у детей могут структурные особенности бронхиальной стенки, такие как большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь, повышенная вязкость бронхиального секрета, связанная с высоким уровнем сиаловой кислоты.

Среди *инфекционных факторов* БОС доминируют вирусы. К числу наиболее часто вызывающих БОС (около 50%) относят респираторно-синцитиальный вирус, а также вирусы парагриппа, гриппа и аденовирусы. В последнее время в развитии БОС немалая роль отводится внутриклеточным возбудителям (хламидийная и микоплазменная инфекции). Особенно велика частота БОС как проявления острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) у детей раннего возраста. Кроме указанного выше, это обусловлено еще и тем, что в первые полтора года жизни 80% всей поверхности легких ребенка приходится на мелкие бронхи диаметром менее 2 мм, тогда как в 6 лет — лишь 20%. Согласно правилу Пуазеля, резистентность воздухоносных путей обратно пропорциональна их радиусу в 4-й степени, а обструктивный синдром тем более вероятен, чем дистальнее находятся пораженные отделы бронхов.

Регуляция тонуса бронхов контролируется несколькими физиологическими механизмами, включающими сложные взаимодействия рецепторно-клеточного звена и системы медиаторов. К ним относятся холинергическая, адренергическая, нейрогуморальная системы регуляции и, конечно же, развитие воспаления. Интер-

лейкин-1 является основным медиатором, инициирующим острую фазу воспаления. Он активирует каскад иммунных реакций, способствующих выходу в периферический кровоток медиаторов 1 типа (гистамина, серотонина и др.). Гистамин высвобождается в ходе аллергической реакции при взаимодействии аллергена с аллергенспецифическими IgE. Помимо гистамина, важную роль в патогенезе воспаления играют медиаторы 2 типа — эйкозаноиды. Под действием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты синтезируются простагландины, тромбоксан и простаглицлин, а под действием липоксигеназы — лейкотриены. В результате происходит увеличение проницаемости сосудов, появление отека слизистой оболочки бронхов, гиперсекреция вязкой слизи, развитие бронхоспазма. Важным фактором в патогенезе бронхоспазма является активация холинергических нервных волокон, приводящая к увеличению продукции ацетилхолина и повышению концентрации гуанилатциклазы, которая способствует поступлению ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток, тем самым стимулируя бронхоконстрикцию.

Инфекционный воспалительный процесс в бронхах сопровождается выраженным экссудативным компонентом со слизистыми наложениями на эпителий, его разрыхлением и отторжением. Бронхиальный секрет при этом нередко бывает густым и вязким, что приводит к угнетению мукоцилиарной активности, застою бронхиального содержимого. Отек, гиперплазия слизистой бронхов, угнетение мукоцилиарной активности, сопровождающие инфекционный воспалительный процесс в бронхах, приводят к развитию бронхиальной обструкции и в результате — к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких.

Клиническая картина БОС у детей определяется в первую очередь факторами, ее вызвавшими. Как отмечалось выше, в большинстве случаев БОС связан с проявлениями острой респираторной вирусной инфекции (острый обструктивный бронхит). В начале болезни обычно отмечается подъем температуры тела, катаральные изменения со стороны верхних дыхательных путей, нарушение общего состояния ребенка, но их выраженность и характер во многом варьируют в зависимости от того, какой возбудитель привел к болезни. Признаки экспираторного затруднения дыхания могут появиться как в первый день заболевания, так и в процессе течения вирусной инфекции (например, на 3-5 день болезни). Постепенно увеличивается частота дыхания и продолжительность выдоха. Дыхание становится шумным и свистящим, это связано с тем, что по мере развития гиперсекреции, накопления секрета в просвете бронхов из-за одышки и лихорадки происходит изменение вязкостных свойств секрета — он «подсыхает», что и ведет к появлению жужжащих (низких) и свистящих (высоких) сухих хрипов.

Поражение бронхов при обструктивном бронхите обычно носит распространенный характер, а потому жесткое дыхание с сухими свистящими и жужжащими хрипами прослушивается одинаково над всей поверхностью грудной клетки. Хрипы нередко слышны и на расстоянии. Чем младше ребенок, тем чаще у него, помимо сухих, могут быть выслушаны и влажные, чаще

среднепузырчатые, хрипы. Если в генезе обструкции бронхов ведущую роль играет спастический компонент, то аускультативные данные более лабильны в течение дня. По мере увеличения выраженности одышки становится все большим участие вспомогательной мускулатуры — втяжение межреберий, эпигастрия и надключичных ямок, раздувание крыльев носа. Нередко выявляют периоральный цианоз, бледность кожи, а ребенок становится беспокойным и старается принять сидячее положение с опорой на руки.

Дыхательная недостаточность обычно тем более выражена, чем младше ребенок, но чаще всего при обструктивном бронхите она не превышает II степени. При физикальном обследовании, помимо рассеянных сухих хрипов и жесткого дыхания, обнаруживают признак вздутия легких: коробочный оттенок перкуторного тона. Вздутие легких — следствие так называемой вентиляционной эмфиземы. Грудная клетка визуально находится как бы постоянно в состоянии вдоха, то есть увеличена в передне-заднем размере. Изменения в периферической крови соответствуют характеру вирусной инфекции. Возможно присоединение бактериальной флоры. Рентгенологически, помимо двустороннего усиления легочного рисунка и расширения корней легких, выявляют низкое стояние уплощенных куполов диафрагмы, повышение прозрачности и удлинение легочных полей, горизонтальное расположение ребер.

Относительно **дифференциальной диагностики** — существует более 100 заболеваний в детском возрасте, сопровождающихся БОС, но чаще всего в практической работе семейного врача и педиатра встречаются вирусная инфекция или бронхиальная астма (БА).

В развитии аллергического воспаления ключевую роль играют интерлейкины (ИЛ-4 и ИЛ-5). ИЛ-4 является основным цитокином, обеспечивающим переключение В-лимфоцита на синтез IgE. Под влиянием ИЛ-4 В-лимфоцит превращается в зрелый иммуноцит и продуцирует преимущественно IgE, усиливается пролиферация базофилов и тучных клеток. ИЛ-5 избирательно активирует эозинофилы. Активированные воспалительные клетки (тучные клетки, эозинофилы) поддерживают воспалительный процесс в слизистой оболочке дыхательных путей своими биологически активными веществами (гистамин, серотонин и др.). Определенную роль играют эйкозаноиды (лейкотриены, простагландины, тромбоксаны), которые продуцируются при метаболизме арахидоновой кислоты. Указанные выше медиаторы воспаления усиливают проницаемость сосудов, вызывают отек слизистой бронхов, способствуют повышенной секреции вязкой слизи, вызывают бронхоспазм, что клинически проявляется бронхиальной обструкцией.

На сегодняшний день изучено несколько механизмов бронхоспазма. Известно, что холинергическая регуляция просвета бронхов осуществляется непосредственным воздействием на рецепторы гладкой мускулатуры бронхиального дерева. Но гладкие мышцы имеют не только холинергические рецепторы, но и гистаминовые рецепторы, β_2 -адренорецепторы, а также рецепторы нейропептидов. Некоторые исследователи указывают на функциональную незрелость β_2 -адренорецепторов

у детей первых месяцев жизни. М-холинорецепторы у грудных детей развиты достаточно хорошо. Активация холинергических нервных окончаний приводит к увеличению продукции ацетилхолина и к повышению концентрации гуанилатциклазы, которая, в свою очередь, способствует поступлению ионов кальция внутрь клеток гладкой мускулатуры, тем самым стимулируя бронхоконстрикцию.

Помимо классических холинергических и адренергических механизмов иннервации дыхательных путей, описан и неадренергический нехолинергический (НАНХ) путь нервной регуляции просвета бронхов. НАНХ-волокна выделяют нейропептидазы: субстанция Р (SP), нейрокинины А и В, вазоактивный интестинальный пептид (VIP). Указанные нейропептидазы имеют определенное отношение к бронхоспазму, гиперсекреции слизи, активации воспалительных клеток. Так, инфекционные агенты, аллергены или поллютанты, помимо вагусобусловленной бронхоконстрикции, стимулируют сенсорные нервы и, соответственно, выброс SP, усиливающей бронхоспазм.

Перечень основных заболеваний, сопровождающихся БОС:

- заболевания органов дыхания инфекционного характера;
- БА;
- бронхолегочная дисплазия;
- пороки развития бронхолегочной системы;
- опухоли трахеи и бронхов;
- инородные тела трахеи, бронхов, пищевода;
- заболевания аспирационного генеза — гастроэзофагеальный рефлюкс, трахеопищеводный свищ, диафрагмальная грыжа и др.;
- заболевания сердечно-сосудистой системы врожденного и приобретенного характера (врожденные пороки сердца, аномалии сосудов, др.);
- заболевания нервной системы (родовая травма, миопатии и др.);
- сдавливание трахеи и бронхов внелегочного происхождения (опухоли, лимфогранулематоз);
- наследственные аномалии обмена веществ (муковисцидоз, дефицит α_1 -антитрипсина и др.);
- врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния;
- редкие наследственные заболевания;
- травмы, ожоги, отравления, воздействия различных физических и химических факторов внешней среды.

Наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику бронхообструктивного синдрома у детей среди заболеваний бронхолегочной системы. Например, для *пневмонии* обычно характерна асимметрия физикальных данных (очаги крепитации, локальные мелкие звучные влажные хрипы), соответствующие перкуторные данные. При *остром бронхолите* отмечается прогрессирующая выраженная дыхательная недостаточность, большое количество мелких влажных хрипов с обеих сторон — «влажное» легкое. Окончательный диагноз устанавливается после проведения рентгенографии органов грудной клетки.

За симптомы бронхиальной обструкции нередко ошибочно принимают внелегочные причины шумного

дыхания (врожденный стридор, стенозирующий ларингит, аспирация пищей, внутригрудное образование). Всегда нужно помнить, что нарушение бронхиальной проходимости может быть вызвано сдавливанием дыхательных путей: тимомегалией, увеличением внутригрудных лимфатических узлов, опухолью. Показано радиологическое исследование и консультация соответствующих специалистов.

В последнее время все большую актуальность приобретает *бронхолегочная дисплазия* (БЛД). БЛД — приобретенное хроническое обструктивное заболевание легких, развивающееся вследствие респираторного дистресс-синдрома новорожденных и/или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высокими концентрациями кислорода, сопровождающееся гипоксемией, измененной реактивностью бронхов с гиперчувствительностью дыхательных путей и характерными рентгенологическими изменениями. В диагностике БЛД существенное значение имеют данные анамнеза: преждевременные роды, масса при рождении менее 1500 г, синдром дыхательных расстройств с первых часов жизни, ИВЛ с жесткими параметрами более 6 суток, кислородозависимость не менее 1 мес. Окончательно диагноз устанавливается после проведения рентгенологического исследования при наличии признаков фиброза в виде деформации и локального усиления легочного рисунка или легкой завуалированности легочных полей в средне-медиальных отделах, чередующейся с участками вздутия легочной ткани, преимущественно в нижнелатеральных отделах у детей старше 1 мес.

Актуальна своевременная диагностика *пороков развития бронхолегочной системы*. Наиболее часто встречаются стенозы трахеи, аномалии ветвления бронхов, синдром Вильямса — Кемпбелла, бронхоэктатическая эмфизема Лешке. В патогенезе развития БОС при данных состояниях ведущее место занимает изменяющееся аэродинамическое сопротивление дыхательных путей, развивающаяся дискинезия трахеобронхиального дерева. Резкие изменения просвета бронхов во время дыхания приводят к задержке воздуха и мокроты в участках бронхов, дистальных по отношению к месту обструкции, что создает условия для развития эмфиземы и воспалительного процесса. При этом БОС носит затяжной характер, отмечается отсутствие эффекта бронходилататоров, в аускультативной картине преобладают влажные хрипы. Основным методом, помогающим при постановке диагноза, является проведение лечебно-диагностической бронхоскопии.

Большую группу заболеваний, протекающих с проявлениями БОС, составляют *наследственные нарушения обмена*. Наиболее часто при рецидивирующем БОС возникает необходимость исключения муковисцидоза, его легочной и смешанной форм. Решающее значение имеет проведение пилокарпиновой пробы, в которой определяется содержание натрия и хлора свыше 40 ммоль/л у детей до года, свыше 60 ммоль/л — старше года, а также наличие кишечного синдрома со стеатореей и креатореей при смешанной форме муковисцидоза. Показана консультация генетика.

Наследственный дефицит α_1 -антитрипсина (α_1 -ингибитора протеаз) является сравнительно редкой

патологией, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу. Самой ранней жалобой является одышка, возникающая без кашля и отделения мокроты, которые, однако, могут присоединиться позднее. Возникают перкуторные, аускультативные и рентгенологические данные, типичные для эмфиземы легких: вздутие грудной клетки, коробочный тон над легкими, ослабленное дыхание, повышенная пневматизация легочной тени. При дефиците α_1 -антитрипсина обструкция наступает вследствие потери эластичности, а не в результате бронхоспазма. Диагноз дефицита α_1 -антитрипсина подтверждается снижением его содержания в крови (норма 20-30 МЕ/мл), генетическим обследованием.

К редким наследственным заболеваниям относится синдром Картагенера, который может протекать с выраженными проявлениями бронхообструкции. В основе последнего лежит аномалия строения ворсинок дыхательных путей, а также всех органов, имеющих ворсинчатый эпителий. Для синдрома Картагенера характерно сочетание обратного расположения внутренних органов, бронхоэктазов и синуситов. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В клинической картине первыми обнаруживаются изменения со стороны бронхолегочной системы. Появляется кашель с отделением гнойной мокроты, разнокалиберные влажные хрипы, одышка смешанного характера. Тоны сердца прослушиваются в правой половине грудной клетки, печень пальпируется слева. Дети отстают в физическом развитии. Большое диагностическое значение имеет поражение носоглотки. Наличие бронхоэктазов подтверждается радиологическими методами.

Немотивированный кашель, длительное течение БОС могут быть вызваны *аспирацией инородного тела*. При этом кашель носит приступообразный характер с элементами диспноэ, клиническая картина имеет односторонний характер, происходит увеличение объема половины грудной клетки, отмечается коробочный перкуторный звук, смещение средостения в противоположную сторону, ослабление дыхания на стороне поражения. При рентгенографии органов грудной клетки определяется ателектаз, вентиляционная эмфизема со смещением средостения. Решающее значение имеет проведение бронхоскопического исследования.

Приступообразный кашель в вечернее время следует дифференцировать с кашлем в результате патологии гастроэзофагеальной зоны. При этом в анамнезе отмечается склонность к срыгиванию, рвоте, дискинезии кишечника. Если дети возбудимы, эмоционально лабильны, рекомендуется проведение фиброгастроэноскопии для выявления гастроэзофагеального рефлюкса, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточности кардиального отдела желудка, врожденной аномалии желудка и пищевода.

Определенное сходство с острым обструктивным бронхитом имеют клинические проявления при некоторых врожденных пороках развития сердца и сосудов. Главным механизмом развития БОС при этом является компрессионная или окклюзионная обструкция бронхов. Решающее значение имеет проведение тщательно клинико-инструментального исследования органов сердечно-сосудистой системы с обязательным прове-

дением эхокардиографического исследования и других методов, используемых в кардиологии и кардиохирургии детского возраста.

Актуальной остается проблема распространения среди детского населения *туберкулеза*, который может протекать под маской обструктивного бронхита. При этом возможны длительные симптомы интоксикации. При проведении рентгенографии органов грудной клетки возможны сужение просвета бронхов, участки ателектазов, эмфизема, наличие свищей с выделением казеозных масс. Для постановки правильного диагноза главенствующее значение имеет туберкулинодиагностика, а также определение возбудителя в промывных водах.

Зачастую БОС может выявляться при *заболеваниях центральной и периферической нервной системы*. У детей с родовой травмой, повреждениями ЦНС, гипертензионно-гидроцефальным синдромом, при грубых пороках развития головного мозга может быть нарушена координация акта глотания и сосания, в результате которой возможна аспирация пищи (преимущественно жидкой) с развитием БОС. При миопатиях (амиотрофия Вердника — Гоффмана, болезнь Оппенгейма) развивается дисфагия, связанная с парезом глотательных мышц и последующим развитием аспирационного бронхита. Нарушения глотания при данных заболеваниях носят волнообразный характер: периоды улучшения сменяются усилением аспирационных процессов. Прямое влияние вирусной инфекции на нервно-мышечный аппарат может усугублять нарушения глотания, дискинезию бронхиального дерева с развитием выраженной бронхоконстрикции.

Немалые трудности представляет *дифференциальная диагностика остро го обструктивного бронхита с БА (табл. 1)*. БА характеризуется приступообразным развитием обструкции, у больных прослеживается отягощенный аллергологический анамнез. Эпизоды сухого кашля чаще всего возникают в ночное время и сочетаются с приступами удушья. При лабораторном исследовании отмечается увеличение уровня IgE.

Таким образом, дифференциальная диагностика синдрома бронхиальной обструкции у детей является чрезвычайно важной проблемой. От своевременного установления причин развития бронхообструкции зависит тактика ведения больного, эффективность проведения лечебных мероприятий, что в свою очередь определяет прогноз. И все же, чаще педиатру и семейному врачу приходится сталкиваться с БОС на фоне ОРВИ или с БА.

Лечение БОС должно быть направлено на ликвидацию причины заболевания, приведшего к развитию обструкции.

Однако далеко не всегда удается сразу установить причину БОС. Бронхиальная обструкция является urgentным состоянием и требует оказания неотложной помощи. Для улучшения проходимости дыхательных путей используется бронхолитическая терапия. Препаратами выбора являются β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол).

Сальбутамол — селективный агонист β_2 -адренорецепторов мускулатуры бронхов. Начало действия

Таблиця 1. Дифференціальна діагностика бронхіальної астми і симптомів обструкції на фоні гострої респіраторної інфекції (ОРИ) у дітей раннього віку (по Л.Д. Горячкиной, Н.И. Ильиной, Л.С. Намазовой с соавт., 2008)

Признаки	БА	Симптомы обструкции при ОРИ
Возраст	Старше 1,5 лет	Младше года
Появление бронхообструктивного синдрома	При контакте с аллергеном и/или в 1-е сутки ОРИ	Отсутствие взаимосвязи с контактом с аллергенами, появление симптомов на 3-й день ОРИ и позднее
Длительность эпизодов бронхообструктивного синдрома на фоне ОРЗ	1-2 дня	3-4 и более дней
Повторность бронхообструктивного синдрома	2 и более раз	Впервые
Наследственная отягощенность аллергическими болезнями	Имеется	Нет
В том числе наличие БА по материнской линии	Имеется	Нет
Наличие в анамнезе немедленных аллергических реакций на пищевые продукты, медикаменты, профилактические прививки	Отмечено	Нет
Избыточная бытовая антигенная нагрузка, наличие сырости, плесени в жилом помещении	Имеется	Нет

Примечания: ОРИ – острая респираторная инфекция; БА – бронхиальная астма.

препарата приходится на 4-5 мин после ингаляции, продолжительность действия составляет 4-6 ч. Назначают в виде ингаляций для вдыхания. Детям младшего возраста для ингаляций целесообразно использовать соответствующие доставочные устройства. Частота его применения «по требованию» не должна превышать 4 раза в сутки.

Сальбутамол в виде небул предназначен для ингаляционного применения путем вдыхания с помощью небулайзера. Обычно применяют в неразведенном виде, однако если ингаляции нужно проводить на протяжении продолжительного времени (10 мин), содержимое небул может быть разбавлено изотоническим раствором натрия хлорида. Ингаляции могут проводиться с помощью специальной маски или мундштука. Повторять ингаляцию можно 4 раза в сутки.

Возможно также применение антихолинергических препаратов – ипратропиума бромидом. У детей младшего возраста данные лекарственные средства вводятся через специальные доставочные устройства. Из других бронхоспазмолитиков следует отметить комбинированный препарат фенотерола гидробромида + ипратропиума бромидом в одной дозе. Применение эуфиллина менее желательно из-за его побочных действий. При тяжелом течении БОС рекомендуется применять как топические ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), так и системные ГКС.

Антибиотики назначаются строго по показаниям. Возможно использование антимикробных препаратов в схеме ступенчатой терапии.

Для улучшения дренажной функции бронхов детям назначают отхаркивающие препараты: современные препараты на основе растительного сырья (тимьян, плющ, первоцвет), а также такие лекарственные средства, как ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол, бромгексин и др. Муколитическая терапия должна сопровождаться активной кинезитерапией (лечебная гимнастика, массаж, дренаж), которая обеспечивает эффективную эвакуацию секрета из трахеобронхиального

дерева. Необходимо уделять внимание достаточной гидратации больного и качеству воздуха в помещении, где он находится. Поскольку кашель является важным защитным механизмом, у этих больных применение противокашлевых препаратов не показано.

Бронхоскопия используется по строгим показаниям и в педиатрии применяется нечасто, обычно с лечебно-диагностической целью. В целом же, как лечебная процедура при БОС, она используется при выраженном нарушении дренажа бронхиального секрета, недостаточной эффективности кинезитерапии и прогрессирующей дыхательной недостаточности, связанной с обструкцией бронхов вязким секретом. Она не является самостоятельным или приоритетным видом лечения и оправдана лишь при выраженном нарушении оттока мокроты и стойком сохранении гнойного эндобронхита. Методика бронхоскопии заключается в аспирации мокроты из бронхов и их промывании физиологическим раствором или растворами муколитиков с последующим местным введением антибиотиков. При тяжелой обструкции возможно проведение процедуры бронхоальвеолярного лаважа – промывания периферических отделов бронхов большим количеством жидкости.

Очень важно своевременно диагностировать *бронхиальную астму*, определить ее тяжесть. Вообще, всем детям старше 5 лет с рецидивирующими свистящими хрипами в качестве скрининговых мероприятий необходимо проводить спирометрию, пробу с бронхолитиком и пикфлоуметрию с ведением дневника самоконтроля. Признаки, по которым определяют степень тяжести обострений БА, приведены в **таблице 2**.

Для лечения БА у детей используют препараты, которые можно разделить на две большие группы: 1) средства базисной (поддерживающей, противовоспалительной) терапии; 2) симптоматические средства.

К препаратам базисной терапии относятся лекарственные средства с противовоспалительным и/или профилактическим эффектом (ГКС, антилейкотриеновые препараты, кромоны, анти-IgE-препараты);

Таблиця 2. Определение тяжести обострений бронхиальной астмы (по Л.Д. Горячкиной, Н.И. Ильиной, Л.С. Намазовой и др., 2008)

Показатель	Легкое обострение	Среднетяжелое обострение	Тяжелое обострение	Остановка дыхания неизбежна
Одышка	При ходьбе. Ребенок может лежать	При разговоре. Плач тише и короче, трудности при кормлении. Предпочитает сидеть	В покое. Прекращает принимать пищу. Сидит, наклоняясь вперед	
Речь	Предложения	Отдельные фразы	Отдельные слова	
Уровень бодрствования	Может быть возбужден	Обычно возбужден	Обычно возбужден	Заторможен или в состоянии спутанного сознания
Частота дыхания*	Повышена	Повышена	Высокая (> 30/мин)	Парадоксальное дыхание
Участие вспомогательных мышц в акте дыхания, втяжение надключичных ямок	Обычно нет	Обычно есть	Обычно есть	Парадоксальные движения грудной клетки и брюшной стенки
Свистящие хрипы	Умеренные	Громкие	Обычно громкие	Отсутствуют
ЧСС*	< 100/мин	100-120/мин	> 120/мин	Брадикардия
ПСВ	> 80%	60-80%	< 60%	
PaO ₂	Обычно нет необходимости измерять	> 60 мм рт. ст.	< 60 мм рт. ст.	
PaCO ₂	< 45 мм рт. ст.	< 45 мм рт. ст.	> 45 мм рт. ст.	
SaO ₂	> 95%	91-95%	< 90%	

Примечания: * Указаны показатели для детей школьного возраста и подростков, в каждом конкретном случае необходимо ориентироваться на возрастную норму. Нормальная частота дыхания у детей: < 2 месяцев – < 60 в минуту; 2-12 месяцев – < 50 в минуту; 1-5 лет – < 40 в минуту; 6-8 лет – < 30 в минуту. Нормальная ЧСС (частота сердечных сокращений) у детей: 2-12 месяцев – < 160 в минуту; 1-2 года – < 120 в минуту; 2-8 лет – < 110 в минуту. ПСВ – пиковая скорость выдоха; PaO₂ – парциальное давление кислорода в крови; PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в крови; SaO₂ – сатурация артериальной крови кислородом.

длительно действующие бронходилататоры (длительно действующие β₂-адреномиметики, препараты теофиллина с медленным высвобождением). Наибольшая эффективность показана при использовании ИГКС. Все средства базисной противовоспалительной терапии принимаются длительно. Принцип регулярности использования базисных препаратов позволяет достигать контроля над болезнью.

К симптоматическим средствам относятся: ингаляционные короткодействующие β₂-адреномиметики; антихолинергические препараты; препараты теофиллина с немедленным высвобождением; пероральные короткодействующие β₂-адреномиметики. Симптоматические препараты также называют средствами «скорой помощи». Данный режим применения лекарственных средств называется «по требованию».

В целом, β₂-агонисты делят на: 1) короткодействующие и быстродействующие (сальбутамол); 2) длительнодействующие (сальметерол); 3) длительнодействующие и быстродействующие (формотерол).

Препараты для лечения БА вводят различными путями: перорально, парентерально и ингаляционно (последнее предпочтительней). При выборе устройства для ингаляции учитывают эффективность доставки лекарственного средства, стоимость/эффективность, удобство применения и возраст пациента. У детей для ингаляций используются небулайзеры, дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ) и порошковые ингаляторы (табл. 3).

В настоящее время ИГКС являются самыми эффективными препаратами для контроля БА. У детей школьного возраста, страдающих БА, поддерживающая терапия ИГКС позволяет контролировать симптомы БА, уменьшает частоту обострений и количество госпитализаций, повышает качество жизни, улучшает функцию внешнего дыхания, снижает гиперреактивность бронхов и уменьшает бронхоконстрикцию при физической нагрузке. Применение ИГКС у детей дошкольного возраста, страдающих БА, приводит к клинически значимому улучшению состояния, включая балльную оценку дневного и ночного кашля, свистящего дыхания и одышки, физической активности, применения препаратов неотложного действия и использования ресурсов системы здравоохранения.

Применяют следующие ИГКС: беклометазон, флутиказон, будесонид, мометазон. Дозы препаратов, используемых для базисной терапии, разделяют на низкие, средние и высокие. Прием ИГКС в низких дозах является безопасным, при назначении более высоких доз необходимо помнить о возможности развития побочных эффектов. Эквивалентные дозы ИГКС выработаны эмпирически, поэтому при выборе и смене ИГКС следует учитывать индивидуальные особенности пациента (ответ на терапию) (табл. 4).

ИГКС также входят в состав комбинированных препаратов для лечения БА, например, сальметерол + флутиказона пропионат, формотерол + будесонид. Во мно-

Таблица 3. Средства доставки лекарств при бронхиальной астме у детей различного возраста

Средство	Возрастная группа, для которой оно рекомендовано
Дозирующий аэрозольный ингалятор	> 5 лет
Дозирующий аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом	> 5 лет
Порошковый ингалятор	≥ 5 лет
Спейсер	> 4 лет < 4 лет при применении лицевой маски
Небулайзер	< 2 лет (пациенты любого возраста, которые не могут использовать спейсер или спейсер/лицевую маску)

Таблица 4. Эквивалентные суточные дозы ИГКС

Препарат	Низкие суточные дозы (мкг)	Средние суточные дозы (мкг)	Высокие суточные дозы (мкг)
Дозы для детей младше 12 лет			
Беклометазона дипропионат	100-200	> 200-400	> 400
Будесонид	100-200	> 200-400	> 400
Флутиказон	100-200	> 200-500	> 500
Дозы для детей старше 12 лет			
Беклометазона дипропионат	200-500	> 500-1000	> 1000-2000
Будесонид	200-400	> 400-800	> 800-1600
Флутиказон	100-250	> 250-500	> 500-1000

гих клинических исследованиях показано, что комбинация длительно действующих β_2 -адреномиметиков и ИГКС в низкой дозе более эффективна, чем увеличенные дозы последнего.

Антилейкотриеновые препараты (монтелукаст, зафирлукаст) все шире используются в последние годы. Цистеинил-лейкотриены (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4), которые выделяются разными клетками, в том числе тучными клетками и эозинофилами, являются мощными воспалительными эйкозаноидами. Эти важные проагмагические медиаторы связываются с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами ($CysLT$), присутствующими в дыхательных путях человека (включая миоциты гладких мышц и макрофаги) и другими клетками воспаления (включая эозинофилы и некоторые миелоидные стволовые клетки). $CysLT$ имеют отношение к патофизиологии астмы. При астме лейкотриенопосредованные эффекты включают бронхоспазм, выделение мокроты, проницаемость сосудов и увеличение количества эозинофилов.

Монтелукаст является активным соединением, которое с высокой избирательностью и химическим средством связывается с $CysLT_1$ -рецепторами. Монтелукаст является причиной значительного блокирования цистеинил-лейкотриеновых рецепторов дыхательных путей, что было подтверждено его способностью ингибировать бронхоконстрикцию у пациентов с БА, вызванную вдыханием LTD_4 . Монтелукаст вызывает брон-

ходилатацию на протяжении 2 ч после перорального назначения; этот эффект был аддитивным к бронходилатации, вызванной агонистами β -адренорецепторов. Лечение монтелукастом подавляет бронхоспазм как на ранней, так и на поздней стадии, снижая реакцию на антигены.

Что касается ксантинов, то следует указать, что в последние годы применение аминофиллина (эуфиллина) и теофиллина значительно уменьшилось в связи с наличием у них ряда потенциально неблагоприятных свойств и с появлением новых, более безопасных эффективных терапевтических схем. Относительно новым представителем метилксантинов является

доксофиллин – синтетическое производное теофиллина. Важным его отличием от теофиллина является значительно менее выраженное взаимодействие с аденозиновыми рецепторами и практически полное отсутствие влияния на кальциевые каналы (именно эти эффекты и обуславливают развитие большинства обсуждавшихся выше негативных эффектов теофиллина).

В силу этого доксофиллин характеризуется сравнимыми с теофиллином степенью бронходилатации, степенью уменьшения приступов удушья, степенью уменьшения частоты применения ингаляционных β_2 -агонистов, но значительно более низкими прямыми эффектами на сердечно-сосудистую систему (F.L. Dini, R. Cogo, 2001; M.F. Goldstein, P. Chervinsky, 2002). Он действует исключительно на гладкие мышцы бронхов и легочных сосудов, что приводит к бронходилатации, и не имеет стимулирующего действия на ЦНС, не влияет на работу сердца, сосудов и почек.

Таким образом, дифференциальная диагностика и лечение синдрома бронхиальной обструкции у детей различного возраста нередко сложны, они требуют от врача хорошего клинического мышления и современных знаний в области клинической фармакологии.

Литература

1. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей с острыми респираторными заболеваниями: современные аспекты терапии // *Consilium Medicum*. – 2003. – 5 (9).
2. Кривопустов С.П., Щербинська К.М. Кашель у дітей: причини, діагностика, лікування // *Дитячий лікар*. – 2009. – № 2 (2).
3. Ласица О.Л., Ласица Т.С., Недельская С.М. Аллергология детского возраста. – К.: «Книга плюс». – 2004.
4. Мизерницкий Ю.Л. Диагностика и принципы терапии острой бронхиальной обструкции у детей // *Consilium medicum*. Педиатрия. – 2008. – № 1.
5. Охотникова Е.Н. Синдром бронхиальной обструкции инфекционного и аллергического генеза у детей раннего возраста и муколитическая терапия // *Здоровье ребенка*. – 2007. – № 3 (6).
6. Сенаторова А.С. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей // *Здоров'я України*. – 2007. – № 18/1.
7. Nelson Textbook of Pediatrics. Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Bonita F. Stanton, 18th edition, Saunders, 2007.
8. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. <http://www.ginasthma.org>.

Особливості сучасного перебігу вітряної віспи в дітей



Д.м.н., професор
С.О. Крамарєв

С.О. Крамарєв,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Щороку в світі реєструється 80-90 мільйонів випадків вітряної віспи. В Україні щороку хворіє на вітряну віспу 120-150 тис. дітей. Найчастіше захворювання перебігає доброякісно, але в 1 із 50 випадків захворювання спостерігаються ускладнення, серед яких найбільш тяжкими є пневмонія та енцефаліт. Частота енцефаліту, який переважно проявляється церебелярною атаксією, становить близько 1 на 4000 випадків вітряної віспи. Пневмонія може бути як первинної вірусної, так і бактеріальної природи.

Збудником інфекції є вірус Варицела-зостер (*Varicella-zoster*), який належить до сімейства герпесвірусів (*Herpesviridae*), підсімейства α -вірусів 3 типу, роду Варицелавірус. Вірус вітряної віспи має тропність до епітелію шкіри та слизових оболонок і, меншою мірою, до клітин нервової системи.

Джерелом інфекції при вітряній віспі може бути тільки людина, хвора на вітряну віспу чи оперізувальний герпес. Вхідними воротами для збудника є слизова оболонка верхніх дихальних шляхів. У генезі поширення інфекції основною слід вважати локалізацію вірусу на слизових оболонках.

Джерелом інфекції при вітряній віспі людина стає в останні 24-48 годин інкубаційного періоду. Реконвалесценти вітряної віспи залишаються заразними протягом 3-5 днів після припинення висипань на шкірі. Через третю особу захворювання не передається. Можливе внутрішньоутробне зараження на вітряну віспу в разі захворювання на неї вагітної.

Інкубаційний період при вітряній віспі становить 11-21 день. Максимум захворювань припадає на 15 день з моменту контакту.

Висипання при вітряній віспі частіше з'являються одразу, без передвісників. Рідше через 1-5 днів до появи висипу відзначаються субфебрильна температура тіла, в'ялість, неспокій, відсутність апетиту, іноді блювання, пронос. Також серед продромальних симптомів розрізняють судоми та скарлатиноподібний висип, так званий «реш-висип».

Поява елементів висипу при вітряній віспі відбувається одночасно з підвищенням температури тіла чи на декілька годин пізніше. Елементи висипу спочатку

з'являються у вигляді плям, часто зовсім невеликих, як крапки. Вони швидко збільшуються в розмірі, середня частина здійснюється над поверхнею шкіри – утворюється папула. Згодом у центрі елементів з'являються пухирці. Пухирець, який щойно утворився, має вигляд краплі роси. Він досить великий, круглий, із прозорим умістом і тонкою блискучою покривкою. Червоне забарвлення навколо нього може бути відсутнє. Пухирець розміщується на інфільтрованій основі. Пізніше пухирці набувають неправильної форми, їхні краї стають фестончатими. Це особливо помітно, коли пухирець починає підсихати і стає більш плоским. Уміст пухирця стає мутним. Пухирці ніжні, м'які на дотик, їхня покривка легко руйнується. При проколі пухирець досить легко спорожнюється, оскільки має одну камеру. Пухирці підсихають через 1-2 дні. Підсихання починається з центру, середина його западає, темнішає й поступово весь пухирець перетворюється на щільну буро-коричневу кірочку.

Перші елементи висипу можуть з'являтися на будь-якій ділянці шкіри. Проте в більшості хворих вони з'являються на тулубі та волосистій частині голови. Спочатку може з'явитися лише один пухирець. Після визрівання одних елементів висипу відбувається висипання нових. У типових випадках після висипання окремих розрізнених елементів починається нове масове висипання. Воно звичайно супроводжується підвищенням температури тіла, свербінням. Масове висипання може мати вигляд досить густого, рівномірного висипу, який захоплює волосисту частину голови, тулуб. На обличчі, дистальних відділах кінцівок висип набагато менш яскравий. Поява висипу відбувається не одночасно, а немовби «поштовхами» з інтервалом 1-2 дні. Перші елементи висипу, як зазначалося вище, здебільшого проходять стадію плями-папули дуже швидко й виявляються, як правило, у вигляді пухирців. Розвиток елементів, які з'являються при подальших підсипаннях, проходить повільніше, за розмірами вони менші, еволюція відбувається в бік абортивних форм. Зазвичай підсипання при вітряній віспі тривають упродовж 2-4 днів. В окремих випадках пухирці продовжують з'являтися до 7-9 дня, а іноді й до 14 дня хвороби. Таке періодичне підсипання

зумовлює поліморфний характер висипу при вітряній віспі. На тій же ділянці тіла хворого можуть виявлятися і плями, і папули, і везикули, і кірочки. Такий поліморфізм називається хибним, бо різноманітні, на перший погляд, елементи висипу є різними стадіями розвитку одного й того ж процесу.

Час відторгнення кірок значною мірою залежить від догляду за шкірою. За умови правильного догляду шкіра очищується значно швидше. Частіше кірочки відторгаються між 12 та 22 днями хвороби. Кірочка має розміри пухирця, від якого вона утворилася. На час підсихання червоною обідок навколо пухирця зникає й кірочка стає оточеною незміненою шкірою. Її відторгнення відбувається з країв. Після цього можуть залишатися невеликі округлі знебарвлені плями з пігментованими краями. Іноді кірочки (частіше вони розташовані на обличчі) відторгаються з утворенням рубчика. Утворенню рубчиків після висипки може сприяти розчісування, приєднання вторинної бактеріальної флори.

Окрім шкіри, при вітряній віспі спостерігаються висипання також на слизових оболонках рота, носоглотки, рідше — гортані, кон'юнктиви, статевих органів. Зазвичай енантема з'являється одночасно з підйомом температури тіла й появою висипу на шкірі. Елементи висипу на слизовій оболонці рота не мають якоїсь вибіркової локалізації та можуть з'являтися на твердому й м'якому піднебіннях, на язичці, слизовій оболонці щік, губах, яснах. Розміри такого елемента зазвичай менші, еволюція його відбувається швидше, ніж на шкірі. Його рідко можна побачити у плямисто-папульозній стадії у вигляді маленької, чітко обмеженої червоної плямки. Пухирці на слизовій оболонці мають правильну округлу форму, швидко руйнуються й перетворюються на ерозії з жовтувато-сірим дном. Ці ерозії дуже схожі на ранки при афтозному стоматиті. Загоювання вітрянкових ерозій відбувається протягом 1-2 днів.

До рідких локалізацій енантеми при вітряній віспі належить висипання на слизовій оболонці гортані. Така локалізація висипу часто випереджає висипання на шкірі та проявляється хриплистю голосу, грубим гавкаючим кашлем. Іноді може розвинути стеноз гортані.

У переважній більшості хворих на вітряну віспу загальний стан майже не порушується. Навіть за рясного висипу та високої температури тіла хворий залишається активним і бадьорим. Порушення загального стану при вітряній віспі, по-перше, відзначається в немовлят і, по-друге, при дуже рясному висипі. У таких хворих спостерігаються в'ялість, сонливість, неспокій, порушення сну, відсутність апетиту, блювання, марення, втрата свідомості, судоми.

Вроджена вітряна віспа

Захворювання на вітряну віспу вагітної жінки може призвести до спонтанних абортів, передчасних пологів, уродженої вітряної віспи.

Найвищий ризик розвитку тяжкої ембріопатії у плода відзначається при захворюванні вагітної на вітряну віспу в перші 20 тижнів вагітності. Проявами вродженої вітряної віспи при цьому частіше бувають дефекти шкіри, рубці на шкірі, гіпопігментація, бульозний висип на шкірі. Також можуть спостерігатися гіпоплазія

кінцівок, м'язова атрофія та дегенерація, аномалії суглобів, відсутність усіх чи декількох пальців, хоріоретиніт, мікрофтальмія, анізокорія, енцефаліт з корковою атрофією, олігофренія, судоми, гідронефроз і гідроуретер, розширення стравоходу, тяжкий езофагальний рефлюкс із подальшою аспіраційною пневмонією.

Коли вагітна жінка хворіє на вітряну віспу в останні 2-4 дні перед пологами, то через 6-10 днів після них у дитини з'являється в'ялість, неспокій, відсутність апетиту, блювання, часті рідкі випорожнення, підвищення температури тіла. Висип на шкірі з'являється на 2-5 день. При цьому ще більше підвищується температура тіла, розвивається токсикоз, можливі судоми, втрата свідомості, приєднуються геморагічні прояви. Часто відбувається нашарування вторинної бактеріальної інфекції. Захворювання може перебігати в тяжкій генералізованій формі з ураженням внутрішніх органів, високою частотою летальних наслідків (30-50%).

Якщо жінка захворіє на вітряну віспу до 5-10 дня перед пологами, то вроджена вітряна віспа в новонародженої дитини перебігає відносно легко, оскільки інтервал у декілька днів до пологів забезпечує трансплацентарну передачу плоду материнських антитіл проти вітряної віспи. Захворювання в такому разі починається одразу після народження дитини.

Вітряна віспа в пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями та імунодефіцитними станами

У 30-50% дітей із лімфопроліферативними злоякісними новоутвореннями та солідними пухлинами без активної противірусної терапії розвивається дисемінована вісцеральна форма вітряної віспи, при якій летальність може перевищувати 20%. Перебіг захворювання в таких випадках характеризується розвитком у хворого пневмонії, гепатиту, енцефаліту, тяжкої коагулопатії, панкреатиту, езофагіту, некротичного спленіту та ентероколіту. Захворювання часто супроводжується сильним болем у животі та попереку.

Ризик виникнення вісцеральної форми вітряної віспи є високим, якщо хіміотерапія проводиться в інкубаційному періоді й у перші 5 днів від початку захворювання. Ці діти також високосприйнятливі до вторинних бактеріальних інфекцій, які виникають на фоні вітряної віспи.

Небезпеку виникнення генералізованої форми вітряної віспи мають також діти-реципієнти органів, кісткового мозку, хворі на Т-клітинні імунодефіцити та ВІЛ-інфекцію. Основними клінічними проявами хвороби в цих дітей частіше бувають гепатит і тромбоцитопенія. У літературі описані незвичайні клінічні прояви вітряної віспи в цієї категорії дітей у вигляді гіперкератиту та з ураженням внутрішніх органів, які з'являються протягом декількох тижнів чи місяців після контакту з хворими на вітряну віспу.

Ускладнення вітряної віспи

Вірогідність виникнення ускладнень при вітряній віспі становить 5%, а у хворих зі скомпрометованою імунною системою їхній рівень досягає 30-50%. Ускладнення при вітряній віспі можуть виникати в разі порушення ціліс-

ності стінок пухирців, які є вхідними воротами для бактеріальної інфекції. У результаті вторинного інфікування виникають абсцеси, флегмони, бешиха, бульозна стрептодермія, стоматити, лімфаденіти. Частіше їх спричиняють *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pyogenes*. Гнійні ускладнення виникають частіше в ослаблених дітей раннього віку, в реконвалесцентів — після гострих інфекційних захворювань. Інколи гематогенне поширення бактеріальних патогенів призводить до виникнення сепсису, пневмонії, артрити, остемієліту, нефриту.

Ураження нервової системи при вітряній віспі найчастіше виникають на 5-10 день захворювання. Інколи це може статися на 18-21 день хвороби. Вони трапляються в дітей віком від 1 до 5 років, частіше у хлопчиків. Частота виникнення цих ускладнень становить 1 на 4000 випадків захворювань на вітряну віспу. 90% всіх уражень нервової системи при вітряній віспі становлять енцефаліти. На їхню долю припадає 0,1-0,2% усіх пацієнтів із вітряною віспою та 13% усіх випадків енцефаліту встановленої етіології.

75% енцефалітів при вітряній віспі перебігають з ураженням мозочка і проявляються мозочковою атаксією. Клінічна картина при них наростає протягом 3-5 днів і триває в середньому 2-4 тижні. В інших 25% випадків енцефалітів при вітряній віспі виникає запальний процес із залученням інших структур головного мозку (півкулі, стовбур, базальні ганглії тощо). Симптоми захворювання виникають частіше на 5-7 день після появи висипу. При цих формах енцефалітів летальність може досягати 35%, а залишкові явища у вигляді паралічів, олігофренії, повторних судом можуть спостерігатися в 12-15% хворих.

Крім мозочкової атаксії та енцефаліту, при вітряній віспі можуть виникнути мієліт, енцефаломієліт, оптико-мієліт, полінейропатія, неврит зорового нерва, серозний менінгіт.

Особливе місце серед ускладнень вітряної віспи посідає демієлінізуюче захворювання нервової системи, яке опосередковане Т-клітинною імунною реакцією до основного білка мієліну. Ця реакція подібна до такої при алергічному енцефаломієліті. Інколи вважається, що можлива пряма дія вірусу на нервові клітини.

При захворюванні на вітряну віспу може розвинути синдром Рея, при несвочасній діагностиці та лікуванні якого летальність може досягати 50-80%. При синдромі Рея фактором ризику вважається вживання ацетилсаліцилової кислоти чи інших медикаментів під час хвороби.

При вітряній віспі в 49% хворих спостерігається помірне підвищення активності аланінамінотрансферази в крові, що пов'язано з реплікацією вірусу в печінці.

Гостра тромбоцитопенія з утворенням петехій на шкірі, крововиливів у пухирці, носовими кровотечами, гематурією та шлунково-кишковими кровотечами є відносно частим ускладненням вітряної віспи. Клінічні прояви цього ускладнення нетривалі, але кількість тромбоцитів може залишатися зниженою протягом декількох тижнів.

Ураження нирок при вітряній віспі виникає рідко. Нефрит з гематурією, набряками, гіпертонією може виникнути в перші 3 тижні після появи висипу. При вітряній віспі можливий також розвиток інтерстиціальної пневмонії, яка частіше буває в дорослих пацієнтів.

Лікування

Засобом етіотропної терапії вітряної віспи є ацикловір. Ацикловір при вітряній віспі показаний:

- пацієнтам із онкогематологічними захворюваннями;
- реципієнтам органів, кісткового мозку;
- хворим, які отримують кортикостероїдні препарати;
- дітям із вродженими Т-клітинними імунodefіцітaми;
- дітям із ВІЛ-інфекцією;
- пацієнтам із вродженою вітряною віспою;
- хворим на вітряну віспу, ускладнену ураженнями нервової системи, гепатитом, тромбоцитопенією, пневмонією;
- пацієнтам із тяжкими формами вітряної віспи.

Американська академія педіатрії також рекомендує терапію ацикловіром дітям із вітряною віспою, які мають хронічні захворювання шкіри та легень, і тим, які отримують короткотривалі курси лікування кортикостероїдними препаратами, зокрема аерозольними.

Противірусну терапію призначають з першого дня захворювання. Дітям із скомпрометованою імунною системою за наявності ускладнень із боку нервової системи ацикловір вводиться внутрішньовенно. Доза ацикловіру становить 10 мг/кг маси тіла або 500 мг/м² 3 рази на добу. Курс етіотропної терапії триває 7 днів чи 48 годин після появи останніх елементів висипу. Для імунокомпетентних дітей при тяжких, ускладнених формах захворювання та в дітей зі скомпрометованою імунною системою при середньотяжких та легких формах ацикловір застосовується перорально. Дітям віком до 2 років доза препарату становить 200 мг на один раз, дітям від 2 до 6 років — 400 мг на один раз і дітям старше 6 років — 800 мг на один раз. Зазначена доза приймається 4 рази на добу. Крім ацикловіру, при вітряній віспі ефективними є такі препарати, як валцикловір, фамцикловір, ганцикловір.

При тяжких, генералізованих формах вітряної віспи, особливо в новонароджених, дітей першого року життя, можливе використання внутрішньовенного полівалентного імуноглобуліну курсом 3-5 введень кожного дня в дозі 0,4 г/кг маси тіла чи специфічного варицелазостерного імуноглобуліну в дозі 0,2 мл/кг маси тіла.

При легких та середньотяжких формах вітряної віспи в імунокомпетентних пацієнтів терапія переважно спрямована на профілактику вторинних бактеріальних ускладнень. Вона включає заходи із запобігання порушенням цілісності пухирців на шкірі, утримання в чистоті постільної білизни та одяжі хворого, обробки елементів висипу розчинами анілінових барвників, 1% розчином перманганату калію.

З метою профілактики виникнення вторинної бактеріальної інфекції в ротовій порожнині після їди рекомендовані полоскання 5% розчином борної кислоти, слабкими розчинами перманганату калію, фурациліну чи просто кип'яченою водою.

Профілактика

Хворого на вітряну віспу ізолюють на термін до 5 днів з моменту появи останніх елементів висипу. У дитячих

колективах карантин при вітряній віспі має тривати з 11 по 21 день від моменту контакту з хворою дитиною.

На сьогодні розроблена жива вакцина проти вітряної віспи, яка використовується у 80 країнах світу. Європейське бюро ВООЗ рекомендує обов'язково проводити вибірково вакцинацію хворих на лейкоз у період ремісії та осіб, які очікують трансплантацію й не хворіли на вітряну віспу. У Національний календар щеплень України вакцинацію проти вітряної віспи введено як рекомендоване щеплення здоровим дітям, які досягли 12-місячного віку й не хворіли на вітряну віспу; дітям, які раніше не хворіли на вітряну віспу при вступі до школи (згідно з медичною документацією); працівникам охорони здоров'я та освіти, які мають високий ризик інфікування й не хворіли на вітряну віспу. Також щеплення проти вітряної віспи в Україні проводяться за станом здоров'я. Вони рекомендовані дітям із хронічною нирковою недостатністю, ВІЛ-інфекцією (при рівні $CD4+ \geq 25\%$ від вікової норми, CDC клас N1 або A1, двома дозами з 3-місячним інтервалом), при трансплантації кісткового мозку (не раніше ніж через 24 місяці та за відсутності імуносупресії), пацієнтам із первинними імунодефіцитами без ураження Т-клітин.

Можлива пасивна імунопрофілактика вітряної віспи імуноглобуліном із високим титром антитіл проти вірусу Варицела-зостер. Імуноглобулін вводиться внутрішньом'язово не пізніше ніж через 48-96 годин від моменту контакту, насамперед імунокомпрометованим дітям, вагітним жінкам, дітям, які народилися від матерів, у яких вітряна віспа виникла за 5-10 днів до пологів чи через 2 дні після них, недоношеним дітям, які народилися до 28 тижня вагітності та з масою тіла до

1000 г. Профілактика вітряної віспи звичайним імуноглобуліном без визначення в ньому рівня специфічних антитіл вважається неефективною.

Література

1. Крамарев С.О. Інфекційні хвороби. Клінічні лекції. – Київ: Моріон, 2003. – 480 с.
2. Таточенко В.К., Озерецкий Н.А. Имунопрофилактика – 2001. – М.: Остоженка инвест, 2001. – 168 с.
3. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 400 с.
4. Davies E.G., Eilman D.A., Hart C.A. Manual of Childhood Infections. – Edinburgh, London, New York, Oxford, Sidney, Toronto: Saunders, 2001. – 496 p.
5. Davis M.M., Patel M.S., Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States // Pediatrics. – 2004. – V. 114. – № 3. – P 786-792.
6. Galil K., Lee B., Strine T. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination // N. Engl. J. Med. – 2002. – № 24. – P. 1909-1915.
7. Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. Pediatric infectious diseases. – N.Y., London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo: Churchill Livingstone, 1997. – 1713 p.
8. Seward J.F., Watson B.M., Peterson C.L. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000 // JAMA – 2002. – № 5. – P. 606-611.
9. Vazquez M. Varicella zoster virus infections in children after the introduction of live attenuated varicella vaccine // Curr Opin Pediatr. – 2004. – V. 16 – № 1. – P. 80-84.
10. Lichenstein R. Pediatrics, Chicken Pox or Varicella // www.emedicine.com, June 13, 2006.
11. Parang N Mehta. Varicella // www.emedicine.com, July 26, 2006.

ДАЙДЖЕСТ

Вплив фізичних навантажень на відмову від куріння

У дослідження, проведене в Західній Вірджинії, включено понад 300 підлітків, які протягом останніх 30 днів викурили більше однієї цигарки. Підлітків було рандомізовано на три групи для застосування таких методик для боротьби з курінням: короткотривале втручання (КВ); стратегія «без тютюну» (БТ) (затверджена програма, метою якої є відмова від куріння серед підлітків), стратегія «без тютюну» з програмою фізичних навантажень (БТ + ФН).

Результати проведеного дослідження показали, що найефективнішою методикою у боротьбі з курінням виявилася БТ + ФН. У дівчаток БТ була ефективнішою за КВ (відносний ризик [ВР] $> \infty$) через 3 міс. після початку застосування методик, а у хлопчиків БТ + ФН була ефективніша, ніж КВ (ВР 2-3) або виключно БТ (ВР 1-2).

Загалом у групі, у якій застосовували БТ + ФН, імовірність відмови від куріння (ВР 1,48) була вищою порівняно з групою БТ і КВ через 6 міс. після початку застосування методик.

Таким чином, очевидно, що призначення фізичного навантаження додатково до стратегії «без тютюну» може підвищити ефективність застосування заходів, спрямованих на відмову від куріння. Цей ефект особливо був виражений серед хлопчиків.

Horn K., Dino G., Branstetter S.A., et al. Effects of physical activity on teen smoking cessation. Pediatrics 2011; 128 (4): e801-11

Інфекції сечової системи в дітей: оновлення 2011 р.

Д.Д. Іванов, С.В. Кушніренко,
кафедра нефрології й нирковозамісної терапії
Національної медичної академії післядипломної
освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ



Д.м.н., професор
Д.Д. Іванов



К.м.н., доцент
С.В. Кушніренко

У 2011 році вийшло 2 документи, які визначають сучасну політику в діагностиці та лікуванні інфекцій сечової системи (ІСС) в дітей: щорічне оновлення рекомендацій Європейської асоціації урологів (EAU, 2011) та рекомендації Американської асоціації педіатрів (AAP, 2011). Саме цими документами доповнені наші уявлення про лікування ІСС у дітей.

ІСС є найбільш поширеними інфекціями в дітей до 2 років та посідають третє місце серед усіх інфекцій дитячого віку, поступаючись захворюванням дихальних шляхів та кишковим інфекціям. У дітей до 2 років ІСС є найпоширенішою бактеріальною інфекцією (LE 2a). Згідно зі статистичними звітами МОЗ України, поширеність захворювань нирок і сечової системи в дітей за останні 5 років в Україні майже не змінилася (10,23-10,34), проте зменшилася поширеність хронічного пієлонефриту (6,58-6,05) та збільшилася – гострого циститу (2,33-2,62). Аналогічна тенденція спостерігалась і щодо захворюваності.

Згідно з європейськими даними, на першому році життя на ІСС частіше страждають хлопчики (3,7% проти 2% у дівчаток), потім спостерігається протилежне співвідношення. Проте у хлопчиків до 3 років ІСС є найбільш частою причиною лихоманки та нерідко розвиваються на тлі аномалій розвитку органів сечової системи. Рубцювання при хронічному пієлонефриті формується в дуже молодому віці через комбінацію ІСС, інтратренального рефлюксу та міхурово-сечовідного рефлюксу. Інколи рубцювання виникає внутрішньо-утробно в асептичних умовах при дисплазії. Внаслідок цього в подальшому можуть розвиватись артеріальна гіпертензія і хронічна ниркова недостатність.

Термінологія

Інфекції сечової системи – мікробно-запальне ураження органів сечових шляхів без уточнення топічного рівня ураження. Пієлонефрит – неспецифічне мікробне запалення нирки з переважним осередковим ушкод-

женням тубулоінтерстиціальної тканини, чашечок та миски.

Цистит – неспецифічне мікробне запалення слизової оболонки сечового міхура.

Фактори ризику

Чинники, які можуть провокувати розвиток ІСС, наведені в **таблиці 1**.

Класифікація

В Україні використовують класифікацію, затверджену в 2005 р. рішенням ІІ з'їзду нефрологів України (**рис. 1**).

За рівнем інфекції Європейська асоціація урологів з 2011 року визначає:

- уретрит;
- цистит;
- пієлонефрит;
- уросепсис.

За ступенем тяжкості Європейська асоціація урологів розрізняє тяжку та просту ІСС (**табл. 2**).

Пієлонефрит вважається гострим за тривалості його перебігу до 3 місяців.

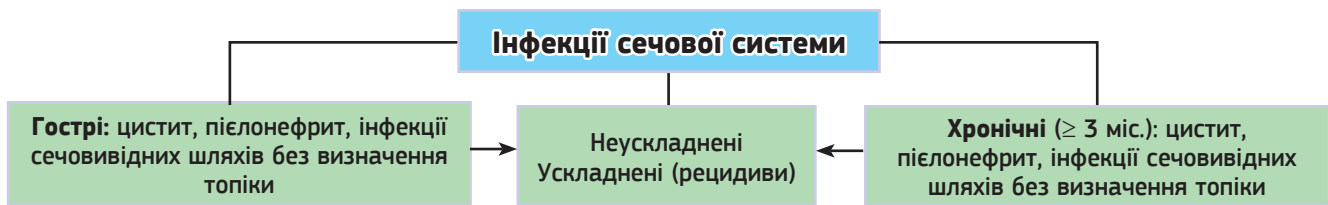
Ускладненою ІСС найчастіше є за наявності порушення уродинаміки (гіперактивний сечовий міхур, міхурово-сечовідний рефлюкс) або супутньої інфекції (уреаплазмоз, хламідіоз).

Етіологія ІСС

В етіології ІСС *E. coli* відповідальна за 90% випадків серед усіх уропатогенів, а грам-позитивні мікроорганізми становлять 5-7% випадків. Аномалії розвитку сечової сис-

Таблиця 1. Класифікація факторів ризику, які можуть бути використані для дітей (EAU, 2011)

Категорія фактора ризику	Приклад фактора ризику
Екстраурогенітальні фактори ризику, з ризиком або більш несприятливим закінченням	Чоловіча стать, захворювання сполучної тканини, мала вага при народженні, недоношеність
Хронічні хвороби нирок, з ризиком більш несприятливого закінчення	Ниркова недостатність, полікістоз нирок
Урологічні фактори ризику, з ризиком або більш несприятливим закінченням, які можуть бути ліквідовані при проведенні терапії	Уретральні обструкції (конкременти, стриктури), тимчасові катетери, асимптоматична бактеріурія, контрольована дисфункція сечового міхура, урологічні втручання
Постійний сечовий катетер та неусувні урологічні фактори ризику, з ризиком більш несприятливого закінчення	Тривала терапія за допомогою катетера, неусувна обструкція, погано контрольований нейрогенний сечовий міхур



Особливі форми в чоловіків: простатит, епідидиміт, орхіт (EAU, 2010)

Рисунок 1. Класифікація інфекцій сечової системи (II з'їзд нефрологів України, 2005 р.)

Таблиця 2. Ступені тяжкості інфекцій сечової системи (EAU)

Тяжка ІСС	Проста ІСС
• Лихоманка > 39°C	• Помірна лихоманка
• Бльовання	• Успішна регідратація перорально
• Виражена дегідратація	• Помірна дегідратація
• Низька реакція на терапію	• Позитивна реакція на терапію

теми створюють передумови для колонізації сечової системи висхідним шляхом. Дисбактеріози, закрепи уможливають гематогенний шлях потрапляння інфекції. Дисфункції сечового міхура сприяють повторним ІСС.

Наявність міхурово-сечовідного рефлюксу як у поєднанні з інфекційним агентом, так і без нього (наприклад, внутрішньоутробний) може призводити до розвитку обструктивної нефропатії, появи рубців і осередків склерозу ниркової тканини.

Діагностика

Критерії постановки діагнозу ІСС відповідно до настанов ЕУА 2011 року наведено в таблиці 3.

Разом з тим діагностичною бактеріурією в дівчаток прийнято вважати кількість колонієутворюючих одиниць понад 10^5 /мл для одного патогену, у хлопчиків – понад 10^4 /мл або $\geq 10^5$ /мл за відсутності симптомів та $\geq 10^4$ /мл за їхньої наявності в середній порції сечі. Кількістю лейкоцитів у полі зору, достатніх для верифікації ІСС, за різними рекомендаціями, також визнають понад 5-6 у полі зору.

У клінічній картині в дітей раннього віку переважають неспецифічні прояви запалення, і лише відсутність видимої причини для лихоманки нерідко є приводом

для дослідження сечі. У молодшому віці на тлі гіпертермії можуть відзначатися блювання і пронос, розлитий біль у животі. Диференціально-діагностичною ознакою циститу й пієлонефриту є наявність при останньому організмової реакції: гіпертермії, інтоксикації, лейкоцитозу зі зміщенням формули вліво, підвищенням ШОЕ і позитивним С-реактивним білком.

Для збору сечі рідко використовується катетеризація сечового міхура або надлобкова пункція.

Для маленьких дітей застосовують спеціальні пластикові сумки, які приклеюються до геніталій для збору загального аналізу. Сеча збирається повністю, за умови ризику контамінації і для посіву сечі використовують середню порцію сечі. Наявність більше 10 лейкоцитів у полі зору (для хлопчиків – більше 6) не потребує дублювання аналізу за Нечипоренком і вважається патогномонічною ознакою ІСС.

Наявність біохімічних маркерів сечі дає змогу підтвердити діагноз ІСС. Так, позитивна реакція на нітрити (окрім *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*) з чутливістю 45-60% і специфічністю 85-98% та наявність С-реактивного білка в концентрації вище 20 мкг/мл свідчать про пієлонефрит. Клінічне значення інтерлейкіну-6 нині остаточно не встановлено.

Методи візуалізації при ІСС включають обов'язкове проведення УЗД нирок і сечового міхура, мікційної цистограми після першого епізоду інфекції хлопчикам і другого – дівчаткам (ЕУА, 2011; ступінь рекомендацій В). Ця рекомендація збігається із такою від Американської академії педіатрів (2011 р.); обидві пропонують за наявності першого епізоду пієлонефриту мікційну цистограму не проводити за відсутності патологічних змін за даними УЗД.

Таблиця 3. Критерії діагностики інфекцій сечової системи відповідно до настанов EUA (2011 р.)

Нозологія	Клінічні симптоми	Лабораторні дані
Гострий цистит	Дизурія, часті болючі сечовипускання за відсутності таких проявів протягом останнього місяця	<ul style="list-style-type: none"> Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ Колонієутворюючих одиниць $\geq 10^{3-4}/\text{мл}$
Гострий неускладнений пієлонефрит	Лихоманка, біль у животі або попереку за відсутності інших діагнозів та вад розвитку	<ul style="list-style-type: none"> Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ Колонієутворюючих одиниць $\geq 10^4/\text{мл}$
Ускладнені інфекції сечових шляхів	Різноманітні комбінації вищезазначених симптомів за наявності факторів ризику	<ul style="list-style-type: none"> Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ Колонієутворюючих одиниць $\geq 10^{4-5}/\text{мл}$
Безсимптомна бактеріурія	Немає клінічних симптомів	<ul style="list-style-type: none"> Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ Колонієутворюючих одиниць $\geq 10^5/\text{мл}$ у 2-х культурах, взятих із інтервалом у 24 год
Рецидивуючі інфекції сечової системи (антибіотико-профілактика)	Як мінімум 3 епізоди неускладнених ІСС, які підтверджені посівами протягом останніх 12 місяців. Тільки для дівчаток, які не мають структурних або функціональних порушень	<ul style="list-style-type: none"> Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ Колонієутворюючих одиниць $\geq 10^4/\text{мл}$



Рисунок 2. Класифікація інфекцій сечової системи (ESIU – Європейська секція з інфекційних захворювань в урології при EAU, 2011 р.)

Виконання комп'ютерної томографії або екскреторної урографії показано тільки за підозри на обструктивний характер процесу. Для виявлення рубців і осередків склерозу виконується реносцинтиграфія з $\text{Tc}99\text{m DMSA}$ (специфічність 100% і чутливість 80%), для оцінки функціонального стану нирок за підозри на обструктивне ушкодження – з $\text{Tc}99\text{m DTPA/MAG}$ - 3.

У 2011 році в загальній частині рекомендацій Європейська асоціація урологів презентувала класифікаційну схему для ІСС (рис. 2).

Лікування ІСС

Лікування циститу

При першому епізоді циститу в дітей призначається протимікробна терапія протягом 5 діб уроантисептиком (наприклад, Солюсептол [триметоприм/сульфамето-

казол] або Фурадонін [нітрофурантоїн]) або протягом 3 днів антибіотиком (наприклад, цефуроксим) у поєднанні із симптоматичною терапією (наприклад, Ріабал [прифінію бромід]). У настановах Європейської асоціації урологів 2011 року в терапії неускладненої ІСС, до якої можна віднести цистит, рекомендується 5-7-денне лікування (рівень доказовості 1b). При цьому наголошується, що лікування доцільно проводити перорально, а з антибіотиків групою вибору є цефалоспорини 3 генерації. Гострий цистит слід лікувати негайно для того, щоб уникнути можливих ускладнень.

Слід відзначити, що згідно з даними Кохрановської бібліотеки (2010 р.), триметоприм/сульфаметаксазол демонструє однакову ефективність із фторхінолонами та β -лактамами в жінок у лікуванні гострої неускладненої ІСС.

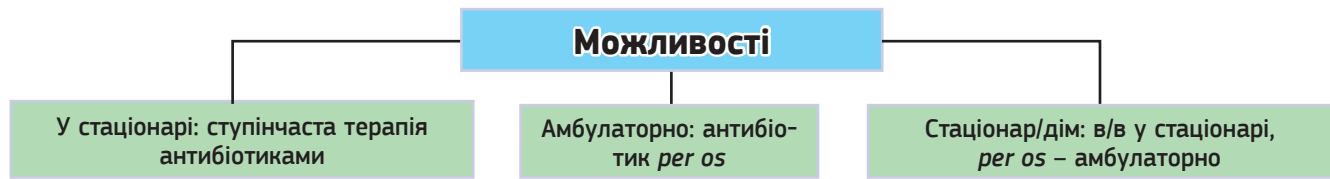


Рисунок 3. Лікування пієлонефриту

При рецидиві циститу показана консультація гінеколога або уролога, проведення рентгенологічного дослідження сечового міхура (дітям до одного року обов'язково), проведення дослідження крові на Ig до *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis* і *Trichomatis vaginalis*. Лікування триває 7 діб при застосуванні уроантисептика або 5 діб – антибіотика, потім показане профілактичне лікування 1/3-1/4 дози уроантисептика на ніч протягом 1-6 місяців, можливе поєднання із фітотерапією (Канефрон Н).

Супроводжувальна терапія при хронічному циститі передбачає проведення інстиляцій (за показаннями), лікування гіперактивності сечового міхура (за її наявності).

Показанням для профілактичної терапії є ризик розвитку пієлонефриту, повторних епізодів циститу, наявність дизуричних розладів або незакінчені діагностичні процедури після перенесеного гострого циститу (рівень доказовості 2a). Європейська асоціація урологів рекомендує використовувати для профілактичної терапії (один раз на ніч 1/3-1/4 добової дози) нітрофурантоїн, триметоприм, цефалексин, цефаклор, але наказом МОЗ України (№ 627 від 03.11.2008) визнані за доцільні та затверджені триметоприм/сульфаметоксазол або в повній дозі Канефрон Н.

Лікування пієлонефриту

За наявності важкої ІСС лікування здійснюється в умовах стаціонару, в інших випадках – амбулаторно (рис. 3). Основою лікування є індивідуальний підхід.

Антибактеріальна терапія триває 10 (14) діб. Призначати препарат доводиться на емпіричній основі, але режим лікування має бути скорегований якнайшвидше відповідно до результатів культурального дослідження.

Препаратами першого ряду є цефалоспорины переважно III покоління (цефуроксим, цефтріаксон (бажано з сульбактамом або тазобактамом, наприклад, Цефтазобак), цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефіксим, цефтібутен); антибактеріальні препарати першого вибору для ступінчастої терапії однієї групи: цефотаксим (наприклад, Клафоран), цефтріаксон, цефоперазон (наприклад, Цефобід), цефтазидим (наприклад, Фортум) 3-4 дні й потім цефуроксим або цефіксим 7-10 діб (за наявності вагітності – всього 14 діб).

Американська асоціація педіатрів пропонує такі антибактеріальні препарати для лікування пієлонефриту в дітей до 2 років (табл. 4). У цих рекомендаціях зазначено, що своєчасне призначення антибактеріальної терапії (12-48 годин) може знизити ризик ураження нирок.

Слід відзначити меншу ефективність пероральних цефтібутену й цефподоксиму, альтернативною цефіксиму може бути цефуроксим.

У пацієнтів, які мають алергію до цефалоспоринов, може бути використаний азтреонам або гентаміцин. Якщо передбачається грам-позитивна флора, доцільне застосування аміноглікозиду в комбінації з ампіциліном або з амоксициліном + клавулановою кислотою. Хлорамфеніколу, сульфонамідів, тетрацикліну, рифампіцину, амфотерицину В і фторхінолонів треба уникати. Використання цефтріаксону також слід уникати у зв'язку з його небажаною побічною дією на жовчовиділення.

Антибактеріальна терапія проводиться ступінчастим методом у стаціонарі (парентерально з переходом на пероральний прийом препаратів (можливо – в межах однієї групи) після нормалізації температури) або *per os* при амбулаторному лікуванні (з 2-3-го місяця життя).

Для вагітних підлітків препаратами вибору є цефалоспорины 2-3 генерації, захищені амінопеніциліни, макроліди, аміноглікозиди (до 7 діб). Тривалість лікування – 10 діб.

Профілактична терапія після лікування пієлонефриту застосовується на амбулаторному етапі дітям молодшого віку, що вже мали епізод пієлонефриту, за наявності ризику розвитку рубців, при інфікованій сечокам'яній хворобі, при ризику рецидивів ІСС, хронічних ІСС, за наявності вроджених вад сечовивідної системи, супутній уrogenітальній інфекції, нейрогенному сечовому міхурі, цукровому діабеті, тривалій імобілізації. Препаратами вибору є уроантисептики або Канефрон Н. Крім останнього, всі перелічені препарати використовують однократно на ніч, 1/3-1/4 від добової дози протягом 3-6 місяців кожний із загальною тривалістю прийому до 2 років. Вагітним профілактичне лікування призначається Фурадоніном (нітрофурантоїном) або Монуралом (фосфоміцину триметамолом) (один раз на 10 діб).

Посиндромна терапія

Лікування дегідратації здійснюється через водне навантаження, дезінтоксикація – через застосування

Таблиця 4. Антибактеріальні парентеральні препарати для дітей (ААР, 2011)

Антимікробний препарат	Добова доза
Цефтріаксон	75 мг/кг кожні 24 год
Цефотаксим	150 мг/кг/добу за 4 прийоми (кожні 6 год)
Цефтазидим	150 мг/кг/добу за 4 прийоми (кожні 6 год)
Цефазолін	50 мг/кг/добу за 3 прийоми (кожні 8 год)
Гентаміцин	7,5 мг/кг/добу за 3 прийоми (кожні 8 год)
Тобраміцин	5 мг/кг/добу за 3 прийоми (кожні 8 год)
Тикарцилін	300 мг/кг/добу за 4 прийоми (кожні 6 год)
Ампіцилін	100 мг/кг/добу за 4 прийоми (кожні 6 год)

дезінтоксикаційних препаратів (Реосорбілакт, Ксилат, Ліпін). При відмові від перорального прийому рідини, ознаках дегідратації, значному інтоксикаційному синдромі проводиться інфузійне введення 5% розчину глюкози або фізіологічного розчину натрію хлориду. Як альтернатива може бути використаний Стимол перорально.

При гіпертермії застосовуються жарознижувальні препарати: парацетамол, німесулід (із 12 років). У випадках болювого синдрому призначається Ріабал, у разі діареї (чи профілактично) – Ентерол. Біопрепарати й антигістамінні засоби рутинно не використовують. Фітотерапія рекомендована фітоніринговими препаратами (наприклад, Канефрон Н).

У періоді гіпертермії показаний ліжковий режим до зменшення симптомів інтоксикації, в подальшому – кімнатний режим, поступове включення лікувальної фізкультури. У період ремісії забезпечується загальний режим за віком, з обмеженням тривалого ортостатичного навантаження, уникненням переохолодження.

Дієтотерапія

Лікувальне харчування передбачає призначення дієти № 5, при порушенні функції нирок – дієт № 7а, 7.

Обмеження солі проводиться лише за наявності порушення функції нирок та/чи артеріальної гіпертензії, обмеження м'яса – при порушенні функції нирок.

Питний режим включає чай, лужну мінеральну воду, чисту воду, компоти (з сухофруктів), молочні продукти, фіточаї. При лужній реакції сечі показане збільшення кислих валентностей – морси, напої з журавлини, брусниці тощо.

Таким чином, **основа лікування пієлонефриту в стаціонарі проводиться за схемою «3+»**, наприклад:

1. Антибактеріальна терапія ступінчаста (наприклад, цефалоспорин II-III покоління (цефтріаксон/сульбактам 100 мг/кг/добу за 2 введення в/в 3 дні, потім цефіксим 8-12 мг/кг/добу перорально 7 діб).

2. Регідратація перорально та дезінтоксикація внутрішньовенно (Реосорбілакт 5 мл/кг/добу за два введення).

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

«+» – запобігання рецидиву: профілактичне лікування Солюсептолом 1/3-1/4 добової дози на ніч або Канефроном Н у віковій дозі 3-6 місяців.

Амбулаторно (нетяжкий перебіг, немає дегідратації й гіпертермії) лікування проводиться за схемою «2+», наприклад:

1. Цефіксим один раз на добу 10 діб або амоксицилін/клавуланат у суспензії двічі на добу 10 діб перорально.

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

«+» – запобігання рецидиву: профілактичне лікування на ніч 3-6 місяців.

Реабілітаційні заходи й диспансеризація

У разі досягнення ремісії хворого обстежують в умовах нефрологічного стаціонару (кабінету) щорічно, амбулаторно – оглядає педіатр 1-2 рази на місяць в пер-

ший рік та щоквартально в подальшому (за можливості – нефролог не рідше 1 разу на 6 місяців). Під час огляду звертають увагу на регулярність обстеження в оториноларинголога, стоматолога, гінеколога, уролога (бажано – 1 раз на 6 місяців); дотримання рекомендацій стаціонару; загальний стан та фізичний розвиток дитини; адекватність питного режиму; артеріальний тиск; наявність сечового синдрому; функціональний стан нирок; виникнення побічних ефектів та ускладнень терапії; усунення чинників, які провокують погіршення стану (хронічні осередки інфекції, інсоляції, ГРВІ, стреси, переохолодження); психологічну реабілітацію, профорієнтацію підлітків; профілактику небажаних статевих контактів.

Після завершення програми лікування розширюється режим – дозволяється відвідування школи (при хронічному пієлонефриті – в міжепідемічний період та за сприятливої метеобстановки) зі звільненням від фізкультури або обмеженням занять на снарядах, на вулиці в холодну пору року. Дошкільнятам не рекомендується постійне відвідування дитячих колективів у зв'язку з ризиком приєднання дитячих та вірусних інфекцій, що можуть спровокувати рецидив пієлонефриту та інтерстиційного нефриту.

Можливе лікування в умовах місцевих нефрологічних санаторіїв у період ремісії (загальнозміцнювальний ефект).

За необхідності лікування інтеркурентних інфекцій, соматичної патології слід пам'ятати про нефротоксичність препаратів і обмежуватися необхідним мінімумом медикаментів.

Вакцинація проводиться за графіком профілактичних щеплень, але не раніше ніж через місяць від початку ремісії з обов'язковим попереднім обстеженням (аналіз крові клінічний та біохімічний, аналіз сечі), на фоні гіпоалергенної дієти та в деяких випадках антигістамінних препаратів (5-7 днів напередодні й після вакцинації). Реакція Манту – за графіком.

Збереження стійкої ремісії протягом 1 року при циститі, 3 років при гострому пієлонефриті й 5 років при хронічному пієлонефриті дає змогу констатувати одужання.

Література

1. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом».
2. Guideline on urological infections. European Association of Urology. 2011.
3. Zalmanovici Trestioreanu A., Green H., Paul M., Yaphe J., Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6; 10: CD007182.
4. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 9.
5. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months (<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/08/24/peds.2011-1330>).
6. Ступінчаста терапія пієлонефриту / Пиріг Л.А., Іванов Д.Д., Кушніренко С.В. Інф. лист з проблеми «Педіатрія», 2011, вип. 2, № 246.

Проблема антимикробной резистентности в терапии острых респираторных заболеваний у детей

Л.Р. Шостакович-Корецкая,
Днепропетровская государственная медицинская академия

На протяжении двух последних десятилетий значительно увеличилась антимикробная резистентность среди многих возбудителей негоспитальной респираторной инфекции. В детской популяции эти инфекции включают острый средний отит, острый синусит, фарингит и пневмонию. Многие бактериальные респираторные патогены в разной степени резистентны почти ко всем классам антибиотиков (АБ). С течением времени АБ постепенно теряют свой терапевтический потенциал, что является серьезной угрозой для детской популяции и всего населения [1].

Драматическая статистика резистентности

В публикации Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention) в «Журнале Американской медицинской ассоциации» (от 17 октября 2007) представлены данные о том, что от заболеваний, вызванных MRSA (метициллин-резистентными штаммами *St. aureus*), ежегодно страдают более 94 тыс. людей и умирают около 19 тыс., что значительно больше, чем количество смертей, вызванных эмфиземой легких, ВИЧ/СПИДом, болезнью Паркинсона и др. Тревожат данные американского исследования о том, что у детей носительство MRSA в носоглотке выросло с 0,8% в 2001 году до 9,2% в 2004 году [2].

Рост резистентности микроорганизмов во всем мире обусловлен несколькими причинами. Одним из факторов распространения резистентных штаммов признано использование АБ в кормах сельскохозяйственных животных. Резистентный энтерококк был обнаружен, например, у 90% свиней, у 94% кур. При этом не всегда фактором риска является употребление в пищу мяса животных, в ряде случаев бактерии могут переноситься от животных к людям насекомыми [3].

В некоторых странах лекарственная устойчивость респираторных патогенов приобрела значительные масштабы. В опубликованном в конце 2010 года отчете о резистентности патогенов в странах Европы (Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2009) указано, что в пяти странах континента до 50% штаммов *S. pneumoniae* нечувствительны к пенициллину и макролидам [4].

Ситуация в России несколько лучше, однако и она постепенно ухудшается: пневмококк в основном сохраняет

чувствительность к пенициллину (90-95%) и амоксициллину (99-100%), что позволяет шире использовать эти препараты. Но за период с 1999 по 2005 год доля штаммов со сниженной чувствительностью повысилась с 11,5 до 18,2% в Южном округе, с 8,6 до 10% – в Центральном, с 7,1 до 22,3% – в Уральском, с 4,5 до 14% – в Москве. Много устойчивых штаммов циркулирует в детских дошкольных учреждениях, особенно в детских домах. Около 1/3 устойчивых к пенициллину штаммов имеют сниженную чувствительность к макролидам, 4-8% к цефтриаксону и цефотаксиму, а также до половины – к ампициллину [5].

Всегда ли антибиотики назначают по показаниям?

Ученые находят прямую зависимость между ростом устойчивости бактерий к АБ и нерациональной антибактериальной терапией. Одним из самых частых показаний к назначению антимикробных средств являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Общеизвестно, что ОРВИ в детском возрасте протекают преимущественно в виде ринита, катаральных форм назофарингита, ларингита, бронхита или трахеита, обусловленных вирусами, при которых антибиотикотерапия не показана. Но в реальной жизни АБ при этих заболеваниях часто применяются необоснованно, несмотря на полученные в клинических исследованиях доказательства отсутствия эффекта АБ как по отношению к продолжительности ОРВИ и выраженности симптоматики, так и по отношению к профилактике бактериальных осложнений. По данным ученых НИИ педиатрии РАМН, при ОРВИ у детей лечение АБ требуется всего в 6-8% случаев, а на практике их назначают в 48% случаев [6].

В исследовании А.С. Nyquist et al. проведен анализ частоты назначений АБ у 531 ребенка при таких заболеваниях, как назофарингит, острая респираторная инфекция, острый бронхит и бронхиолит. Антибиотики назначались чаще всего педиатрами (62%) и семейными врачами (20%), реже – врачами общей практики (11%), терапевтами (3%) и другими специалистами. Антибиотики были назначены в 44% случаев заболеваний, трактованных как простудные, в 46% случаев острых респираторных инфекций, в 72% случаев острого бронхита (не всегда подтвержденного) [7].

В Национальных обзорах амбулаторной и госпитальной помощи (NAMCS/NHAMCS) в США за 1995-2003 гг. отмечается, что хотя количество детей, получавших терапию АБ в течение 1995-2003 гг., имеет тенденцию к сокращению, врачи предпочитают необоснованное назначение АБ широкого спектра, что приводит к росту антибиотикорезистентных штаммов, повышает риск развития побочных эффектов у пациентов, а также увеличивает стоимость лечения [8].

В последние десятилетия, по данным ВОЗ (2009), ведущими бактериальными возбудителями респираторных инфекций у детей являются:

- *Streptococcus pneumoniae* – 50%;
- *Haemophilus influenzae* – 20-30%;
- *Moraxella catarrhalis* – 10-30%.

Реже встречаются *Staphylococcus aureus* и другие бактерии, *Klebsiella pneumoniae*, нетипируемые штаммы *Haemophilus influenzae* и другие микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*).

Резистентность пневмококков

Поскольку пневмококки являются основными возбудителями внебольничных респираторных заболеваний у детей, большой интерес представляет вопрос о темпах развития резистентности пневмококка к антибактериальным препаратам и возможности влиять на эти процессы.

Первое описание устойчивых к пенициллину пневмококков было сделано профессором Х. Корнхофом (Южная Африка) в 1978 г. За 25 лет резистентные штаммы получили широкое распространение, и почти нет на земле места, где можно было бы игнорировать проблему резистентности в лечении пневмококковой инфекции у детей и взрослых. У детей резистентность пневмококков к β -лактамам и макролидам встречается чаще, чем у взрослых, что отражает сравнительно более продолжительное их носительство в детском возрасте и более частое назначение детям АБ. Исключение составляют только фторхинолоны, которые назначаются детям крайне редко по жизненным показаниям [9].

На основании серологических реакций с различными капсульными полисахаридными антигенами пневмококки классифицируются в 21 группу, включающую 90 известных серотипов. Для выявления наиболее значимых для возникновения острого среднего отита серотипов пневмококков было проведено международное исследование, в котором проанализировали случаи отита у 3 232 детей из стран Европы и Америки. Чаще других у детей при остром среднем отите выделяли серотипы 19F, 23F, 14, 6B, 6A, 19A, 9V, независимо от возраста ребенка. У детей в возрасте < 6 мес. и \geq 60 мес. чаще, чем в других возрастных группах, встречались серотипы 1, 3 и 5 [10].

Так называемые «педиатрические» серотипы пневмококков, которые обычно встречаются у детей, характеризуются тенденцией к более длительному носительству в носоглотке, чем другие серотипы. Эти штаммы более резистентны к антибиотикам, чем те, которые можно встретить у взрослых, в виде носительства. Современными исследованиями было показано, что, хотя пневмококковые инфекции преобладают у лиц мужского пола (взрослое население), у женщин чаще встречаются резистентные пневмококки, что, вероятно, связано с их более частым заражением устойчивыми штаммами от детей.

Колонизация носоглотки новорожденных происходит быстро, в течение 1 месяца, через контакт со взрослыми и особенно с детьми. По мере роста и формирования индивидуального иммунного ответа к бактериям новые их серотипы колонизируют респираторный тракт. Этому способствуют условия скученности в детских учреждениях. Пик носительства пневмококка отмечается в раннем детском возрасте (до 2 лет), а у 20-40% здоровых детей – периодически на протяжении всей жизни. Носительство пневмококка в закрытых учреждениях достигает 60% у детей и 5-10% у взрослых. Преобладание резистентных штаммов среди детей раннего возраста делает данную популяцию опасным резервуаром инвазивной пневмококковой инфекции [11].

Отмечается зависимость между частотой выделения резистентных штаммов и предшествующей антибиотикотерапией. Однако для составления полной картины следует также анализировать правильность назначения антибиотика, его дозирование, длительность приема и выполнение рекомендаций врача.

Факторы риска возникновения и распространения резистентных штаммов пневмококков:

- Локализация в организме – резистентные штаммы пневмококков чаще встречаются среди изолятов из респираторного тракта.
- Госпитализация – пребывание в медицинском стационаре (доме ребенка) – фактор риска инфекции, вызванной госпитальным резистентным штаммом.
- Урбанизация – частота встречаемости резистентных штаммов выше в городах, чем в сельской местности.
- Возраст – резистентные штаммы чаще выделяют у детей до 5 лет, особенно в первые 2 года жизни.
- Использование антибиотиков – частое применение антибиотикотерапии без обдуманного подхода к выбору препарата и его дозированию; применение антибиотиков резерва при эмпирической терапии.
- Женский пол – женщины чаще подвержены инфицированию резистентными штаммами.
- Серотипы (педиатрические).
- Контакты с братьями и сестрами.
- Длительное носительство пневмококковой инфекции, повторные отиты и синуситы также могут стать причиной возникновения резистентных штаммов пневмококков.

Доступные в современной литературе данные обуславливают необходимость несколько изменить парадигму антибактериальной терапии в эпоху растущей резистентности к антибиотикам.

Парадигма (принципы) АБ терапии в эпоху резистентности

- Учет и оптимизация параметров фармакокинетики и фармакодинамики.
- Агрессивный подход – эффективная терапия, направленная на эрадикацию возбудителя, снижение заболеваемости и смертности, связанной с неадекватным назначением АБ.
- Деэскалация – оптимизация антибактериальной терапии при возможности определения чувствительности патогенов.
- Недопустимость необоснованной, профилактической терапии.

Таблиця. Рекомендації Американської академії сімейних лікарів (American Academy of Family Physicians) по ліченню внебольничної пневмонії у дітей [12]

Возраст	Амбулаторное лечение	Стационарное лечение	Отделение реанимации
4 мес. – 5 лет	Амоксициллин, 90 мг/кг/сутки перорально, 7-10 дней. Возможно цефтриаксон, 50 мг/кг/сутки в/м, до 1 г в день. Затем переход на пероральную терапию. Альтернатива: амоксициллин/клавуланат (Аугментин™), азитромицин, цефаклор, кларитромицин, эритромицин	Цефотаксим, 150 мг/кг/сутки в/в или цефуросксим, 150 мг/кг/сутки в/в. При пневмококковой инфекции – ампициллин, 200 мг/кг/сутки в/в	Цефуросксим, 150 мг/кг/сутки в/в + эритромицин, 40 мг/кг/сутки в/в, 10-14 дней или цефотаксим, 200 мг/кг/сутки + клоксациллин, 150-200 мг/кг/сутки в/в 10-14 дней

- Прогнозирование успеха/неуспеха терапии – экономическая эффективность.

Таким образом, вооружаясь современными данными, практический врач может прогнозировать эффективность антибактериальной терапии, которую он применяет.

Предикторы эффективности антибиотикотерапии

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и минимальная бактериостатическая концентрация (МБСК) до недавнего времени были основными параметрами, используемыми для количественной оценки антибактериальной активности препарата. Хотя эти показатели – хорошие предикторы воздействия препарата на бактерии, они не дают нам информацию о его метаболизме в организме человека и антимикробной активности. По фармакокинетическим (ФК) и фармакодинамическим (ФД) параметрам антибиотики делят на 2 группы: время- и дозозависимые. Для достижения эрадикации возбудителя необходимо, чтобы достаточная концентрация времязависимого антибиотика в месте инфекции поддерживалась на протяжении времени, составляющего более 40% интервала между дозами. Так, если антибиотик назначается два раза в сутки (интервал между дозами 12 часов), то время действия антибиотика (когда его концентрация превышает МИК для данного возбудителя) должно составлять больше 5 часов после каждого приема. Если время поддержания его эффективной концентрации будет меньшим, то не удастся достичь полной эрадикации микроорганизма, и субоптимальная концентрация будет индуцировать развитие его резистентности.

Анализируя доступные антибактериальные средства с позиций их ФК/ФД параметров, можно выбрать не просто активный в отношении предполагаемого возбудителя препарат (по данным *in vitro*), но такой, который обеспечит эрадикацию возбудителя без риска развития резистентности.

Именно ФК/ФД параметры используются для разработки международных рекомендаций по выбору антибактериальной терапии респираторной патологии, которая, как правило, проводится эмпирически. Достижения последних лет в изучении антибиотикорезистентности и возможности прогнозирования эффективности антибактериальной терапии с успехом используются в современных протоколах антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в Украине, рекомендациях профессиональных ассоциаций стран Европы, Канады, США (таблица).

С учетом этих параметров амоксициллин все еще является одним из самых активных пероральных антибактериальных средств в борьбе с пневмококком и не-β-лактамазопродуцирующими штаммами гемофильной

палочки. А для борьбы с β-лактамазопродуцирующими штаммами гемофильной палочки и моракселлы во всем мире широко используется амоксициллин, защищенный клавулановой кислотой.

Парентеральный цефтриаксон и фторхинолоны также активны в отношении данных возбудителей, однако фторхинолоны у детей должны применяться с особой осторожностью, принимая во внимание их токсичность и развитие резистентности.

Из приведенных схем лечения видно, что препаратом первой линии в лечении внебольничной пневмонии в подавляющем большинстве случаев является амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.

Несмотря на обилие рекомендаций и длительный опыт применения антибактериальной терапии, на практике врачи нередко сталкиваются с отсутствием эффекта от назначенного препарата. Резистентность может быть одной из причин неудач антибиотикотерапии. При разработке путей преодоления неуспеха терапии в связи с возможной резистентностью пневмококка существует несколько вариантов решения этой проблемы с использованием ФК/ФД профиля антибиотика и модификации дозы препарата.

Вместе с тем современные тенденции антибиотикорезистентности имеют не только негативные аспекты. Исследователями было установлено, что по мере все более широкого использования «новых» антибиотиков восстанавливается чувствительность к «старым» антибиотикам из-за их меньшего использования. Этот факт убедительно демонстрирует, что проблема снижения чувствительности к антимикробным средствам может и должна быть решена путем регулирования назначения и грамотного подхода к антибиотикотерапии. Резистентность можно прогнозировать и своевременно предупреждать, сохраняя активность антибиотиков для борьбы с серьезными инфекциями и эпидемиями.

В обычной практике педиатры нередко сталкиваются с рецидивирующими, трудно поддающимися лечению случаями респираторных инфекций. К сожалению, бактериологические исследования с целью подтверждения этиологии заболевания в рутинной практике не проводятся, тем более невозможно определить степень чувствительности выделенного штамма к АБ. Но, принимая во внимание факторы риска наличия резистентных штаммов пневмококков у детей, можно предположить их присутствие при тщательном сборе анамнеза и анализе истории, предшествующей данному случаю применения антибиотикотерапии.

Для детей из групп риска наличия резистентных пневмококков разработаны специальные дозировки препаратов (повышенные дозы амоксициллина), которые по-

звolyають преодолеть эту проблему и добиться эрадикации возбудителя.

В исследовании с участием детей – носителей резистентного пневмококка – было обнаружено, что применение высоких доз амоксициллина (90 мг/сутки) в течение пяти дней приводит к лучшему бактериологическим результатам по сравнению с применением 40 мг/сутки в течение 10 дней [13]. На основе этих данных была разработана форма амоксициллина/клавуланата с уникальным

соотношением компонентов (14:1) – Аугментин™ ES, применение которой при эмпирическом подходе позволяет достигать высокой бактериологической эффективности при лечении инфекций дыхательных путей, вызванных не только β-лактамазопродуцирующими микроорганизмами, но и резистентными штаммами пневмококка. Это подтверждает выводы о перспективах дальнейшего использования β-лактамных антибиотиков, которые не теряют своей актуальности в эру антибиотикорезистентности.

Случай из практики педиатра

Ребенок 6 лет из школы-интерната был доставлен к врачу с жалобами на высокую температуру, кашель, сопровождающийся болью в груди, одышкой.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок часто болеет ОРЗ, бронхитами, средним отитом, 3-4 раза в год получает антибиотики. Заболел 4 дня назад, когда повысилась температура до субфебрильной и появились катаральные симптомы (насморк, кашель). Ребенок получал парацетамол, анаферон детский, теплое питье с позитивной динамикой к 3 дню болезни. На 4 день болезни состояние ухудшилось, повысилась температура тела до 39°C, усилился кашель и одышка при общем относительно сохранном статусе (ребенок активен, сон и аппетит не нарушены). Физикально определялись крепитирующие хрипы в легких справа и укорочение перкуторного звука, частота дыхания 30 в мин., частота сердечных сокращений 120 в мин. При обследовании в общем анализе крови обнаружен лейкоцитоз (до 12 000 в мм³), нейтрофилез, рентгенологически диагностирована пневмония с локализацией в нижней доле справа.

Учитывая, что ребенок является воспитанником школы-интерната, часто болеет респираторными инфекциями, по поводу которых 3-4 раза в год принимает антибиотикотерапию, его можно отнести к группе риска наличия резистентного пневмококка. Поэтому ребенку сразу была назначена повышенная доза амоксициллина (90 мг/кг). Учитывая, что ребенок несколько раз переносил инфекции разной локализации, можно также предположить наличие β-лактамазопродуцирующих бактерий (гемофильной палочки или моракселлы). В условиях эмпирического назначения для обеспечения эрадикации всех возможных в данной ситуации патогенов выбор был сделан в пользу терапии высокодозовой формой амоксициллина, защищенного клавулановой кислотой (Аугментин™ ES, 90/6,4 мг/кг/сутки в два приема, курсом 10 дней). По окончании лечения было констатировано разрешение пневмонии, нормализация лабораторных показателей и состояния ребенка.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- Разработка эффективных антибиотиков была одним из основных достижений в медицине прошлого века. В то же время проблема бактериальной резистентности, возникшая в результате применения антибиотиков, может значительно ограничить наши возможности в лечении инфекционных заболеваний, особенно в педиатрии.
- Разумное использование антибиотиков (только для лечения бактериальных инфекций) может значительно уменьшить риск резистентности к антибиотикам.
- В случае, когда антибиотикотерапия является оправданной, для эрадикации возбудителя целесообразно использовать антибиотики узкого спектра действия в оптимальной дозе курсом оптимальной продолжи-

тельности с учетом ФК/ФД параметров и чувствительности возбудителя.

- Субингибирующая концентрация антибиотика, которая не приводит к эрадикации, способствует развитию устойчивости возбудителя.
- β-Лактамные антибиотики остаются первой линией терапии бактериальных инфекций респираторного тракта у детей. Применение высокодозовых форм амоксициллина/клавулатата (Аугментин™ ES) позволяет успешно лечить респираторные заболевания, вызванные штаммами возбудителей с различными механизмами резистентности.
- Необходимы дальнейшие исследования для определения наилучших антимикробных режимов и разработки новых антибиотиков для педиатрической практики.

Литература

1. Jacobs M.R., Dagan R. Seminars in Pediatric Infectious Diseases. 2004; 15 (1): 5-20.
2. Facts about Antibiotic Resistance // Infectious Diseases Society of America; Revised: May 21, 2009; <http://www.idsociety.org/Content.aspx?id=5650>
3. Ahmad A., Ghosh A., Schal C., Zurek L. Insects in confined swine operations carry a large antibiotic resistance and potentially virulent enterococcal community. BMC Microbiology. 2011; 11: 23.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) Stockholm: ECDC; 2010.
5. Таточенко В.К., Бакарадзе М.Д. Значение лекарственной устойчивости микроорганизмов в педиатрической практике // «Практика педиатра», декабрь 2009. – С. 5-11.
6. Майданник В.Г. и др. Две стороны одной медали? Нерациональная антибиотикотерапия и антибиотикорезистентность // Medicus Amicus. – 2005. – № 5.
7. Nyquist A.C. et al. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. JAMA 1998; 279: 875-877.
8. Jeffrey A. Linder et al. Antibiotic Treatment of Children With Sore Throat. JAMA. 2005; 294: 2315-2322.

9. Keith P. Klugman Risk factors for antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae. South African Medical Journal 2007; http://findarticles.com/p/articles/mi_6869/is_11_97/ai_n28533875
10. Hausdorff W.P. et al. Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis. 2002; 21 (11): 1008-16.
11. Marchisio P., Esposito S., Cavagna R., Principi N. Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae in Healthy Children: Implication for the Use of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine. Research Emerging Infectious Diseases 2002; 8 (5): 479-484.
12. Ostapchuk M. et al. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. American Family Physician 2004; 70 (5).
13. Nasrin D., Collignon P.J., Roberts L., Wilson E.J. Pilotto L.S., McDouglas R. Effect of lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. BMJ 2002; 324: 28.

Печатается при поддержке компании
«ГлаксоСмитКлайн»
AGMT/10/UA/09.02.2011/4564

Ⓟ

30
-РОКІВ-
стабільної ефективності

gsk
GlaxoSmithKline

AGMT/01/UA/27.07.2011/5196

Аугментин™
допомагає
повертати усмішки
Вашим пацієнтам

Інформація для фіхівців

АУГМЕНТИН™

оригінальний амоксицилін/клавуланат

Ваші максимальні можливості емпіричної терапії інфекцій дихальних шляхів

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аугментин™

(порошок для приготування суспензії 228,5 мг/5 мл; порошок для приготування суспензії 642,9 мг/5 мл; таблетки 625 мг; порошок для приготування розчину для ін'єкції 500/100 мг, 1000/200 мг, таблетки 1000 мг. **Активні речовини:** амоксициліну тригідрат, каля клавуланат. **Показання:** лікування бактеріальних інфекцій, які викликані чутливими до Аугментину мікроорганізмами. **Спосіб застосування та дози:** дорослі та діти старше 12 років таблетки 625 мг 2 рази на добу при інфекціях легкого та помірного ступеня тяжкості, таблетки 1000 мг 2 рази на добу при інфекціях з тяжким перебігом. Застосування в дитячому віці: у формі суспензії діти від 2 міс до 12 років 25/3,6 мг/кг/добу в 2 прийоми при інфекціях легкої та помірного ступеня тяжкості, 45 мг/кг/добу в 2 прийоми при інфекціях важкого ступеня, 90 мг/кг/добу в 2 прийоми у дітей з груп ризику. **Противоказання:** підвищена чутливість до бета-лактамів, наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням Аугментину™. **Вагітність:** категорія В. Період годування груддю: Аугментин™ можна застосовувати в період годування груддю. **Можливі побічні реакції:** діарея, нудота, блювання, кандидоз шкіри та слизових оболонок шкіри висипання, свербіж, кропив'янка, поліморфна еритема, оборотна лейкопенія та тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія, збільшення часу кровотечі та протромбінового індексу, ангіоневротичний набряк,

анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт, запаморочення, головний біль, оборотна гіперактивність і конвульсії, антибіотикасоційований коліт, чорний «волосатий» язик, помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ, гепатити та холестагічна жовтяниця, синдром Стивена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий екзофоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** можлива взаємодія з пробенецидом, алопуринолом, естрогенами. **Передозування:** лікування симптоматичне. Особливості застосування: не слід призначати при підозрі на інфекційний мононуклеоз. При супутньому прийомі антикоагулянтів необхідний відповідний моніторинг. Слід з обережністю призначати пацієнтам з дисфункцією печінки. Необхідна корекція дози у пацієнтів з порушенням функції нирок. Застосовувати з обережністю у пацієнтів з фенілкетонуриєю. Зберігати в недоступному для дітей місці. *Перед застосуванням слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування.* Р.П. №UA/0987/02/01 від 03.11.09.

Додаткову інформацію про препарат можна отримати в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 03038, м. Київ, вул. Лінійна, 17. Тел.: (044) 585-51-85/ -86. www.gsk.com.ua

Уроджене та раннє постнатальне інфікування плоду й новонародженого цитомегаловірусом: особливості перебігу, проблеми діагностики, лікування та профілактики



Д.м.н., професор
Г.О. Леженко

Г.О. Леженко, О.В. Усачова,
кафедра госпітальної педіатрії і дитячих інфекційних хвороб
Запорізького державного медичного університету

В інфектології дитячого віку поширеність так званих класичних інфекцій (скарлатина, кір, паротитна інфекція) стабільно залишається на спорадичному рівні, чого не можна сказати про інфекції, які виникають внутрішньоутробно й уражають плід та новонародженого. Виникаючи ще на початку життя дитини, ці захворювання накладають відбиток на все життя людини, нерідко призводячи до ранньої інвалідизації, формуючи схильність до порушень здоров'я в майбутніх поколіннях.

Вроджені інфекції в структурі перинатальної смертності в Україні посідають 4 місце й розглядаються як імовірні чинники майже 80% уроджених вад розвитку дитини, які своєю чергою зумовлюють близько 30% летальних випадків у малюків [5].

Під вродженими інфекціями слід розуміти захворювання плоду та новонародженого, яке виникло анте- чи інтранатально в результаті інфекційного ураження вірусами, бактеріями або найпростішими, джерелом яких є мати. Згідно з літературними даними, внутрішньоутробно інфікуються різними мікроорганізмами не менше ніж 10% дітей. Найбільший ризик інфікування плоду відзначається при первинній інфекції у вагітній. Частота клінічної маніфестації вродженої інфекції в немовляти залежить від властивостей мікроорганізму, шляху та терміну передачі від вагітної до плоду і в середньому становить 10% усіх випадків інфікування (коливається від 5 до 50%).

Особливостями реакції організму плоду та новонародженого на інфекцію є переважання неспецифічних змін над специфічними, відсутність сформованого противірусного імунітету, генералізований характер запалення. Чим менший гестаційний вік, тим більше виражена альтерація тканин із формуванням вад розвитку в дитини. При цьому поширеність стану інфіку-

вання збудниками найбільш значущих вроджених інфекцій серед жінок дітородного віку перевищує 60%.

Тяжкість ураження плоду значною мірою залежить від терміну інфікування. У таблиці 1 представлений характер уражень тканин плоду при інфікуванні в різні періоди вагітності.

Як видно з таблиці 1, найбільш тяжкі ураження розвиваються при інфікуванні на перших тижнях вагітності – загибель зародка або справжні вади розвитку. При інфікуванні плоду в 3 триместрі вагітності дитина народжується з ознаками генералізованої форми вродженої інфекції у вигляді проявів запального процесу з боку різних органів.

Із 70-х років минулого століття для етіологічної характеристики вроджених інфекцій було введено акронім TORCH-перинатальні інфекції (запропонований А. Namias в 1971 р.), до яких введено нозологічні форми з подібними клінічними проявами:

- Т (Toxoplasmosis) – токсоплазмоз;
- О (Others) – інші (сифіліс, хламідіоз, гепатити В і С, лістеріоз та ін.);
- R (Rubella) – краснуха;
- С (CMV-інфекція) – цитомегаловірусна інфекція;
- Н (Herpes simplex) – герпес звичайний.

Таблиця 1. Характер уражень плоду при вродженій інфекції

Тип ураження	Термін гестації	Характер ураження
Бластопатії	0-14 день вагітності	Загибель зародка, викидні або формування системної патології, яка подібна до генетичних хвороб
Ембріопатії	15-75 день	Вади розвитку на органному або клітинному рівнях (справжні вади), викидні
Ранні фетопатії	76-180 день	Розвиток генералізованої запальної реакції з переважанням альтеративного та ексудативного компонентів із виходом у фіброзно-склеротичні деформації органів (несправжні вади), можливе переривання вагітності
Пізні фетопатії	3-181 дня до пологів	Розвиток маніфестованої запальної реакції з ураженням різних органів та систем (гепатит, енцефаліт, тромбоцитопенія, пневмонія)

Цей акронім став одним із найбільш відомих у галузі неонатальної/перинатальної медицини.

Через неспецифічність проявів вроджених інфекцій, особливості імунної відповіді немовляти, наявність у крові новонароджених материнських антитіл у лікарів часто виникають значні утруднення при діагностиці та етіологічному розшифруванні випадків вродженої інфекції. При цьому від своєчасності діагностики та адекватності специфічної профілактики й терапії значною мірою залежить прогноз хвороби [3].

Для етіологічного розшифрування вродженої інфекції використовуються низка специфічних методів діагностики:

- класичні серологічні тести (реакції аглютинації, зв'язування комплементу, гальмування гемаглютинації, непрямой гемаглютинації тощо);
- сучасні імунологічні методи визначення імуноглобулінів G, M, A (імуноферментний аналіз [ІФА]);
- цитоскопічні методи;
- культуральні методи;
- методи визначення фрагментів ДНК/РНК збудника (полімеразна ланцюгова реакція [ПЛР], ДНК-гібридизація).

Для виявлення антитіл у крові вагітних та немовлят можна застосовувати «стандартні серологічні методи» – реакцію аглютинації, реакцію зв'язування комплементу, реакцію гальмування гемаглютинації, реакцію непрямой гемаглютинації тощо. Ці методи мають невисоку специфічність, виявляють сумарні антитіла до патогенів (без диференціювання на IgG та IgM) і потребують повторного дослідження крові через 2-3 тижні для виявлення зростання титру антитіл, що значно обмежує спектр використання.

Найбільш часто для визначення у крові специфічних антитіл до збудника застосовується метод імуноферментного аналізу, який базується на специфічній взаємодії антигену й антитіла. Виявлення імунних комплексів, що утворилися, проводиться за зміною інтенсивності забарвлення (оптичної густини) суміші. Метод ІФА має низку переваг: висока специфічність і чутливість; можливість використання універсальних реагентів (тест-систем); висока стабільність реагентів (не менше 6 місяців); можливість стандартизації проведення аналізу та обліку його результатів на базі автоматизованого процесу. Важливим позитивним моментом є можливість окремого визначення антитіл різних класів – G, A та M. При цьому ІФА дає змогу підрахувати й концентрацію цих антитіл у крові пацієнта.

Існує багато тест-систем для проведення ІФА, які значно відрізняються між собою. Наприклад, порівняння декількох методів визначення класу IgM до токсоплазм виявило суттєву різницю в їхній специфічності (від 49 до 99%) та чутливості (від 52 до 98%). Тому позитивний тест, отриманий при дослідженні з використанням однієї тест-системи, повинен супроводжуватися підтверджуючим тестуванням у спеціалізованій лабораторії [4].

Слід враховувати, що специфічні IgG часто персистерують в інфікованих пацієнтів і не несуть інформації про термін інфікування й гостроту процесу. Крім того, в дітей перших місяців життя можуть бути присутніми

материнські антитіла класу G, які були отримані трансплацентарно та з грудним молоком. Наявність специфічних IgM у новонародженого більш переконливо свідчить про вроджену інфекцію, оскільки ці антитіла не можуть проходити крізь плацентарний бар'єр, хоча контамінація може відбутися й під час пологів. Крім того, той факт, що IgM можуть зберігатися впродовж тривалого часу (три місяці, а при гострому токсоплазмозі більше одного року), може створювати труднощі при інтерпретації результатів обстеження вагітної для визначення імовірності інфікування плоду [3].

Для підвищення інформативності ІФА-діагностики вроджених інфекцій вдаються до обстеження пацієнтів в динаміці, з інтервалами між спостереженнями 2-3 тижні, визначення авідності антитіл і порівняльного аналізу рівнів IgG дитини та матері.

Отримання достовірних результатів специфічного серологічного дослідження та правильне трактування забезпечуються дотриманням таких правил:

- серологічне обстеження слід проводити до введення препаратів крові (плазми, імуноглобуліну);
- серологічне обстеження новонароджених та дітей перших місяців життя слід проводити разом із обстеженням матері (для уточнення генезу антитіл – «материнські» або «власні»);
- серологічне обстеження має проводитися методом «парних сироваток» з інтервалом 14-21 день, одним методом в одному діагностичному закладі;
- трактування результатів серологічного дослідження повинно проводитися з урахуванням можливих особливостей характеру та фази імунної відповіді.

Цитоскопічні методи діагностики використовують при вроджених інфекціях, збудник яких має виразні фенотипічні особливості (уроджений сифіліс) або викликає особливі зміни уражених клітин (симптом «совиного ока» при цитомегаловірусній інфекції).

Для виділення вірусів використовують культури фібробластів ембріона й культури диплоїдних клітин людини. Ці методи дуже трудомісткі та потребують тривалого часу (два і більше тижнів), у зв'язку з чим не використовуються для експрес-діагностики хвороби. Культивування ж токсоплазм взагалі не можливе.

Полімеразна ланцюгова реакція та ДНК-гібридизація є методами, які дають змогу виявити геном збудника в будь-якому біологічному матеріалі. Метод ПЛР має високу чутливість (майже 100%) та специфічність (близько 75-80%) і потребує для проведення декількох годин, що й зумовило його широке впровадження в медичну практику. Для дослідження беруть сечу, слину, цереброспінальну рідину, кров та інший біологічний матеріал. Слід зазначити, що не при всіх інфекціях інформативність цього методу висока. Так, при діагностиці вродженого токсоплазмозу, у зв'язку з коротким періодом паразитемії та відсутності збудника на слизових оболонках, ПЛР широко не використовується. Виявлення геномного матеріалу токсоплазм можливе лише з крові хворого під час короткого гострого періоду захворювання та з ліквору при токсоплазмозовому менінгоенцефаліті.

Необхідно також враховувати й те, що завдяки високій чутливості ПЛР цей метод дає змогу виявити не

лише живі мікроорганізми, але й їхні «уламки» навіть в найменшій кількості. Тому збір біологічного матеріалу та саме дослідження має проводитися в асептичних умовах для запобігання подальшій контамінації зразків.

Лабораторними критеріями активної інфекції є:

- вірус- (паразит-)емія;
- антигенемія;
- ДНК- (РНК-)емія;
- сероконверсія – виявлення специфічних IgG у раніше серонегативних пацієнтів;
- виявлення специфічних IgM та/або низькоавідних IgG;
- 4-разове зростання титрів специфічних IgG в «парних сироватках».

Для з'ясування питання про інфікування плоду також вдаються до *інвазивних методів дослідження* – амніоцентезу з дослідженням амніотичної рідини на наявність збудників (культуральний метод чи ПЛР); кордоцентезу з дослідженням крові плоду на наявність специфічних антитіл (ІФА). Прогрес також досягнуто в *ультрасонографічній діагностиці*. Комбінація ультразвуку, виявлення антигену, молекулярної діагностики та техніки отримання зразків для дослідження *in utero* може полегшити встановлення діагнозу в плоду та в дітей із підозрою на вроджену інфекцію.

Незважаючи на те, що цитомегаловірус (ЦМВ) посідає четверте місце у визначенні TORCH, саме він визнаний найбільш частою причиною вродженої інфекції [1]. Цей вірус уражає плід у 6-7 разів частіше, ніж тератогенний вірус краснухи. Цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) є однією з найбільш поширених на земній кулі. У різних країнах частота інфікування ЦМВ коливається від 45 до 98%. В Україні ЦМВ-позитивними є більш ніж 80% жінок фертильного віку.

Збудник *Cytomegalovirus hominis* належить до вірусів герпесу (сімейство Herpesviridae) 5 типу, містить ДНК. При його реплікації в ядрах інфікованих клітин утворюються характерні включення, і нормальні клітини перетворюються на цитомегалічні, діаметр яких сягає 25-40 мкм. Такі клітини мають типовий вигляд – великі, з контрастними включеннями в ядрі («совине око») [6].

ЦМВ нестабільний у навколишньому середовищі – упродовж 10-20 хвилин інактивується при нагріванні до 56 °С, чутливий до повторного заморожування та відтавання, висушування. Вірус також гине під впливом 20% розчину ефіру та 70% розчину етилового спирту.

Резервуаром і джерелом інфекції є виключно людина. Вірус може знаходитися в слині, молоці, сечі, випорожненнях, спермі, в секреті шийки матки. Інфекція переважно передається контактним шляхом (при тісному контакті, поцілунку тощо). Також можлива передача повітряно-крапельним, статевим шляхами, трансплацентарно від матері до плоду, при трансплантації нирок і переливанні крові інфікованого донора.

У житті людини розрізняють два періоди, коли інфікування відбувається частіше. Насамперед, це дитячий вік до 5-6 років. Постнатальна ЦМВ-інфекція в перші роки життя дитини значно поширена в світі.

У країнах, які розвиваються, вона досягає 42-55%, у деяких розвинутих країнах (Японія, Фінляндія) – 35-56%. Для США й Англії характерна низька частота постнатального інфікування (8-13%). Важливу роль у постнатальній передачі інфекції відіграє грудне вигодовування [7]. Другим критичним періодом є вік 16-30 років. У цій групі передача вірусу здійснюється головним чином статевим шляхом як при гомо-, так і при гетеросексуальних контактах. У 3-35% випадків вірус виділяють з урогенітального тракту чоловіків і жінок. Інфікована людина залишається вірусноносієм протягом усього життя. Найчастіше це латентне персистування вірусу, проте людина продовжує виділяти ЦМВ в навколишнє середовище і може стати причиною інфікування серонегативної людини (насамперед дитини) [7].

Цитомегаловірусам властиві тривала персистенція та хронізація процесу. При цьому відзначені чіткі антигенні розходження між окремими штамами вірусу. Серед деяких особливостей цитомегаловірусу слід зазначити й те, що вірус реплікується у клітинах повільно, без їхньої деструкції, має вузький спектр хазяїв та меншу чутливість, ніж віруси звичайного герпесу, до атипових нуклеозидів. Причини тривалого перебігу ЦМВ інфекційного процесу пов'язані з властивостями збудника під впливом імунного «пресу» «ховатися» в клітинах, що захищає його від ефективної імунної реакції. При цьому уповільнюється розмноження вірусу, він «засинає» і подальше його поширення в організмі припиняється. Такий стан називається латентним. Активізація збудника відбувається у випадках зниження активності імунної відповіді.

Наші дані свідчать про те, що загальна **інфікованість** вагітних Запорізької області цитомегаловірусом в 2005-2010 роках становила 65%. При цьому із збільшенням терміну вагітності зростав і рівень серопозитивних до ЦМВ жінок з 72,4% у першому триместрі до 88,2% – у третьому. Таким чином, і під час вагітності з плином часу продовжується природний процес поступового інфікування ЦМВ осіб, які не мають імунітету до нього, що збільшує відносний ризик внутрішньоутробного інфікування плоду. За світовими даними, первинна клінічна форма хвороби виникає в 0,7-4% усіх вагітних, реактивацію виявляють у 13,5% інфікованих вагітних. У низці випадків також можливе вторинне інфікування іншими штамами ЦМВ. Усе це створює умови для високої частоти трансмісії вірусу від матері до плоду з розвитком особливо небезпечної форми хвороби – вродженої ЦМВІ.

Так, інфікуються ЦМВ від 0,7 до 2% плодів, у 10% яких в подальшому виявляються ураження нервової системи (мікроцефалія, затримка розумового розвитку, судоми), органу зору (хоріоретиніт), слуху (майже до повної глухоти), печінки й селезінки (гепатоспленомегалія, гепатит, тромбоцитопенія) тощо. Сучасні світові статистичні дані вказують на те, що 0,5-2,5% дітей народжуються вже інфікованими ЦМВ. У Сполучених Штатах близько 40 тис. дітей народжуються з уродженою ЦМВІ щорічно. Хоча більшість випадків уродженої ЦМВІ є асимптоматичними, від 5 до 20% дітей, народжених від матерів з первинною ЦМВІ,

мають явно виражені симптоми. Класичний синдром вродженої цитомегалії реєструється в одному випадку на 3-5 тис. пологів. Смертність у цих дітей становить майже 39% [8].

ЦМВІ визнається як первинна в тому разі, якщо інфікування та розвиток патологічного процесу відбуваються в раніше неінфікованого, серонегативного пацієнта. При цьому у вагітної реплікація вірусу завдяки особливостям імунітету відбувається більш активно й ризик передачі ЦМВ плоду становить 30-50%, а з них у 10-15% інфікованих дітей реєструються маніфестні форми хвороби, які у 80% випадків призводять до тяжкого перебігу та ускладнень, що нерідко завершуються летально. Такий тяжкий перебіг вродженої цитомегалії, яка розвинулася внаслідок первинного інфікування вагітної, пов'язаний із відсутністю як у жінки, так і в плоду специфічного противірусного захисту.

При реактивації інфекції на тлі вагітності ризик передачі ЦМВ плоду та розвитку тяжких форм його ураження суттєво знижується, що зумовлено наявністю в жінки специфічних антитіл. У таких випадках ступінь внутрішньоутробного інфікування ЦМВ не перевищує 1-2%. Проте в подальшому в 20% таких дітей також можуть реєструватися серйозні відхилення в стані здоров'я.

У США вроджена ЦМВІ виявляється у 3% всіх живих новонароджених: у 10-20% з них вона має клінічні прояви (20% з них гинуть), в інших реєструються різні за тяжкістю розлади здоров'я. У 15% дітей із асимптомною вродженою цитомегалією при народженні в подальшому розвиваються різні за тяжкістю ускладнення. За статистичними даними, в США кожного року від ЦМВІ вмирає більше 8000 новонароджених. У Великобританії кожного року народжується понад 400 дітей із вродженою цитомегалією й майже в 90% випадків вона є безсимптомною. Проте в 10% таких пацієнтів у подальшому розвиваються значні патологічні зміни, такі як сенсоневральна глухота та неврологічні ураження [9].

Складність вивчення ЦМВІ зумовлена нечіткістю та поліморфізмом клінічних проявів із відсутністю суворо специфічних симптомів. Численні клінічні прояви захворювання зумовлені здатністю ЦМВ реплікувати-

ся практично в усіх клітинах організму: лейкоцитах, тканинних макрофагах, моноцитах, ендотеліоцитах, епітеліальних та нервових клітинах, фібробластах. ЦМВІ може перебігати гостро, латентно та хронічно, проявляється в уродженій та набутій формах. Первинна ЦМВІ в імунокомпетентних осіб здебільшого перебігає субклінічно з формуванням латентної форми, а реактивація проходить під іншим діагнозом. Переважна більшість людей переносять цитомегалію під виглядом звичайної застуди. Більша частина інфікованих взагалі не знають про цей факт, хоча й становлять небезпеку передачі вірусу під час різних видів контактів. Фізіологічна імуносупресія під час вагітності підвищує частоту маніфестних форм ЦМВІ і збільшує ризик її реактивації [10].

Лише в 10% вагітних інфекція має виразні клінічні прояви. У ЦМВ-інфікованих вагітних часто спостерігаються токсікози, ГРВІ, маткові кровотечі, анемії. Характер та виразність цієї інфекції залежить від стану імунітету. Гостра ЦМВІ у вагітних може перебігати у вигляді різних клінічних форм. Здебільшого хворі скаржаться на втомлюваність, субфебрилітет, катаральні явища, збільшення та болочість слинних залоз. Найтипівішою формою гострої ЦМВІ є мононуклеозоподібна. Її клініка суттєво не відрізняється від інфекційного мононуклеозу, спричиненого вірусом Епштейна – Барр, і супроводжується лихоманкою, тонзилітом, полілімфаденопатією, гепатоспленомегалією. Диференційна діагностика цих захворювань можлива тільки завдяки специфічним лабораторним тестам.

Реактивація ЦМВІ у вагітних частіше перебігає безсимптомно чи супроводжується помірними проявами ГРЗ. Так, за нашими даними (таблиця 2), майже всі випадки первинної ЦМВІ мали клінічні ознаки інфекційного захворювання: в половини хвороба проявлялася симптомами респіраторного захворювання (синдром неспецифічної запальної реакції, катаральні ураження слизової верхніх дихальних шляхів); у п'ятій частини – наявністю герпетичної висипки на шкірі чи слизових; в одній вагітній – мононуклеозоподібним синдромом. Лише 2 жінки з гострою ЦМВІ не мали клінічних проявів хвороби.

Що ж до групи вагітних з імунологічними маркерами реактивації ЦМВІ, то більше ніж у половини з них (30 з 52 – 57,7%) були відсутні клінічні ознаки інфекційного процесу, у третини (30,8%) відзначені легкі форми ГРЗ і приблизно в одній десятій (у 6 з 52) – герпетичний висип на шкірі.

Серед головних механізмів, що відповідають за формування адекватних для нормального розвитку плоду умов, важливим є діяльність фетоплацентарного комплексу. У зв'язку з високою частотою несприятливих перинатальних результатів фетоплацентарна дисфункція є однією із суттєвих проб-

Таблиця 2. Клінічні прояви активних форм цитомегаловірусної інфекції у вагітних

Клінічні прояви	Первинна ЦМВ-інфекція (n = 10)		Реактивація хронічної ЦМВ-інфекції (n = 52)	
	n	%	n	%
Прояви гострого респіраторного захворювання	5	50	16	30,8
Герпетичний висип	2	20	6	11,5
Мононуклеозоподібний синдром	1	10	0	0
Без клінічних ознак	2	20	30	57,7

лем сучасної перинатології. При персистуючій ЦМВІ у вагітних велика ймовірність розвитку плацентиту з ураженням як материнської, так і плодової частини плаценти. Крім того, ЦМВІ розглядається як один із факторів розвитку антифосфоліпідного синдрому. Персистенція вірусу зумовлює утворення аутоантитіл до фосфоліпідних комплексів, які знаходяться в ендотелії судин плаценти. При цьому відзначається множинне тромбоутворення з подальшою гіпоплазією плаценти та порушенням її функції. Результатом фетоплацентарної дисфункції є порушення кровообігу в плаценті та формування вираженої тканинної гіпоксії. В умовах такої гіпоксії відбуваються підвищення активності реплікації персистуючих вірусів і їхнє накопичення у тканинах плаценти, тобто підвищується ймовірність інфікування плоду.

Інфекційне ураження плаценти та її оболонок при ЦМВІ виникає доволі часто і явно недооцінюється лікарями. Проте під час гістологічного дослідження послідів часто виявляються такі ознаки внутрішньоутробного інфікування:

- затримка дозрівання ворсин;
- підвищена щільність міжворсинкових просторів;
- поліморфно-ядерна інфільтрація оболонок.

Важливе діагностичне значення в антенатальному періоді має метод ультразвукового (УЗ) сканування. Про внутрішньоутробне інфікування плоду свідчать такі основні ознаки:

- синдром затримки розвитку плоду;
- аномальна кількість навколоплідної рідини;
- зміни в структурі плаценти (варикозне розширення її судин, наявність гіперехогенних включень, набряк плаценти, контрастування базальної пластини тощо).

За даними наших досліджень, виявлені методом УЗ сканування патологічні зміни фетоплацентарного комплексу (рис. 1) реєструвалися з різною частотою в групах вагітних, які були серонегативними до ЦМВ чи мали латентний перебіг інфекції (1 група, $n = 57$), та такими, в яких наявні ознаки її реактивації (2 група,

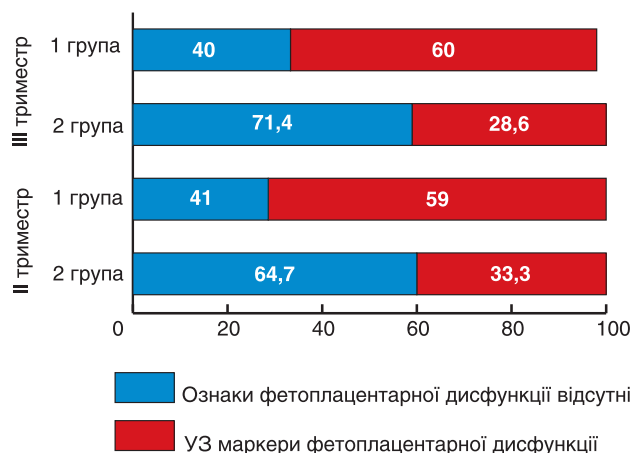


Рисунок 1. Частота (%) реєстрації при УЗ скануванні ознак фетоплацентарної дисфункції у вагітних залежно від рівня антитіл класу IgG проти ЦМВ (1 група – негативні чи низькі; 2 група – високі)

$n = 66$). Так, серед жінок першої групи під час другого триместру вагітності виявлені при УЗ скануванні патологічні зміни відзначені в 33,3%, а серед вагітних другої групи – в 59%. Ще більш суттєві відмінності за цим показником були зареєстровані в третьому триместрі вагітності (28,6 і 60% відповідно), що свідчить про подальше поглиблення патологічного впливу рецидивуючої вірусної хвороби на стан плаценти.

УЗ маркерами ураження фетоплацентарного комплексу були: у 12,1% обстежених – ознаки раннього старіння плаценти, у 12,9% – зміни товщини плаценти, у 12,7% – багатоводдя, в 10,6% – маловоддя. При цьому на тлі гострих форм ЦМВІ більше ніж в 60% випадків ураження поширювалися не лише на плацентарний комплекс, але й на плід. У цій групі вагітних під час УЗ дослідження у плодів реєстрували такі ознаки: вентрикулодилатація, підвищення ехогенності судинних сплетінь мозку, підвищення ехогенності кишечника та шлунку, гастромегалія, гіперехогенне включення шлуночків серця тощо.

Перебіг вагітності в жінок з гострою ЦМВІ характеризується підвищеною частотою ускладнень. Вона буває причиною загрози самовільного переривання вагітності в 57% випадків, розвитку пізнього гестозу – в 22%, непрогресуючої вагітності – в 33,4% та антенатальної загибелі плоду – в 44,2%. Гостру ЦМВІ пов'язують із виникненням пієлонефритів вагітних. Під час пологів збільшується частота виникнення передчасного відходження навколоплідних вод, підвищується ризик передчасного відшарування плаценти, збільшується частота та тяжкість інфекційних ускладнень. І за нашими даними, в групі жінок, у яких на тлі вагітності відзначалися гострі форми ЦМВІ (первинна інфекція чи реактивація хронічної), пологи переважно перебігали з ускладненнями (слабкість пологової діяльності та необхідність медикаментозної стимуляції, тривалий безводний період, акушерські маніпуляції під час пологів, аспірація навколоплідних вод тощо) і неускладненими були лише 23,8% пологів. При цьому третина малюків, народжених від такої вагітності, були недоношеними, а в 10% випадків недоношеність мала 2 та 3 ступені.

Аналіз стану дітей, які були народжені інфікованими ЦМВ жінками з гострими формами хвороби під час вагітності, проведений за шкалою Апгар, показав, що на першій хвилині життя близько половини таких новонароджених мали оцінку нижче 8 балів, що достовірно відрізнялося від контрольної групи ($p < 0,05$). Крім того, чверть новонароджених групи жінок із гострими формами ЦМВІ мали оцінку 5 та нижче балів, тобто їхній стан при народженні оцінювався як тяжкий. Слід зазначити, що народжені інфікованими ЦМВ матерями діти, які мали низьку оцінку за шкалою Апгар на першій хвилині, погано адаптувалися й на п'ятій хвилині життя. 6 з 21 немовляти (29,6%) залишалися в стані дезадаптації та потребували подальших лікувальних заходів.

Найбільш надійним методом діагностики первинної ЦМВІ є виявлення сероконверсії специфічних антитіл при дослідженні сироватки крові в динаміці: зміна специфічного імунологічного статусу з анти-ЦМВ

IgG- на анти-ЦМВ IgG+. Також про первинну материнську ЦМВІ свідчать: виявлення при первинному дослідженні тільки анти-ЦМВ IgM; значне переважання анти-ЦМВ IgM над анти-ЦМВ IgG; зниження рівня анти-ЦМВ IgM та поява анти-ЦМВ IgG при динамічному лабораторному спостереженні. Проте анти-ЦМВ IgM можуть у високих титрах персистувати понад 10-18 тижнів та бути наявними в невисоких концентраціях під час реактивації ЦМВІ, а анти-ЦМВ IgG можуть виявлятися у високих і діагностичних титрах пожиттєво. Ось чому найбільш вірогідним методом діагностики ЦМВІ є виявлення в матеріалах самого збудника чи його ДНК. Рецидивуючу форму (реактивацію) ЦМВІ діагностують при повторному виділенні вірусу з біологічних матеріалів у серопозитивних осіб при достовірному збільшенні анти-ЦМВ IgG в динаміці спостереження через 2-3 тижні. Диференціація між активною й персистуючою ЦМВІ дає змогу провести тест на авідність анти-ЦМВ IgG. Його результат менший за 35% свідчить про гостру інфекцію, 36-55% – про стадію реконвалесценції (паст-інфекція), більше 56% – про персистуючий перебіг хронічної інфекції.

Слід пам'ятати, що групу ризику розвитку вродженої ЦМВІ у плоду становлять пацієнтки, в яких немає базового імунітету до ЦМВ (у сироватці крові відсутні анти-ЦМВ імуноглобуліни – серонегативні особи).

Профілактичні заходи щодо вагітних із гострими формами ЦМВІ обмежені потенційною токсичністю, тератогенністю та низькою ефективністю відомих протівірусних препаратів. На сьогодні активно дискутується питання щодо ефективності та доцільності впровадження в медичну практику спостереження за вагітними із ЦМВІ методу профілактики перинатальної трансмісії вірусу до плоду – призначення специфічних імуноглобулінів.

Слід проводити систематичний вірусологічний та серологічний моніторинг вагітних із групи ризику щодо інфікування плоду ЦМВ із метою своєчасного виявлення активації вірусу. Доцільно проводити таке обстеження на 8-12, 23-25 та 33-35 тижнях вагітності. УЗ дослідження плоду та плаценти слід проводити до 15 тижня і на 20-24 та 33-35 тижнях.

Шляхи проникнення патогену від жінки до плоду такі:

- трансплацентарний (гематогенний);
- висхідний (через родовий канал, при передчасному чи ранньому пошкодженні плідних оболонок та при проходженні по родовому каналу);
- низхідний (через синцитій хоріона, з черевної порожнини через маточні труби);
- контактний (аспірація інфікованих навколоплідних вод, через шкірні покрови та кон'юнктиву).

Висхідний шлях поширення інфекції є найчастішим при інфекціях, які передаються статевим шляхом. Навколоплідні води мають захисні властивості, проте вони лише затримують ріст мікроорганізмів. Через кілька годин після розриву оболонок у них уже виявляють патогени, і тоді навколоплідні води стають середовищем для накопичення інфекційного агента.

На сьогодні встановлено, що інтранатальна та рання постнатальна передачі ЦМВ відбуваються в два рази частіше, ніж трансплацентарна. Крім того, в постполо-

говому періоді епідеміологічна небезпека для новонародженого з боку матері також зберігається, що пов'язано насамперед із можливістю передачі вірусу з грудним молоком.

Наслідки вагітності в жінок із гострою ЦМВІ та характер патологічних змін у плоду й новонародженого відрізняються в різні терміни гестації. Найбільший ризик для плоду виникає при первинній інфекції матері на ранніх термінах вагітності, яка реєструється у 2% жінок. Частота вродженого інфікування плоду в цьому випадку становить 35-50%, тоді як на тлі реактивації хронічної ЦМВІ вона відбувається в 0,15-0,36% випадків.

Для раннього фетального періоду характерний проліферативний компонент, який формує еластофіброз чи фіброеластоз тканин та органів. При гострому перебігу ЦМВІ в першому триместрі вагітності в 40% випадків відзначається внутрішньоутробна загибель плоду або самовільний викидень. На тлі первинного інфікування чи реактивації хронічної форми ЦМВІ у першій половині вагітності часто реєструються передчасні пологи, багатоводдя, вроджені вади. Крім того, після народження в дитини може бути діагностований гепатит, гепатоспленомегалія, затяжна жовтяниця, ураження центральної нервової системи, тромбоцитопенічна пурпура, анемія, пневмонія, хоріоретиніт, увеїт тощо.

Інфікування плоду в другій половині вагітності може викликати ураження центральної нервової системи, печінки, органів кровотворення. При відповідній уродженій цитомегалії часто розвивається енцефаліт, який дебютує ще внутрішньоутробно й може призвести до некротичного ураження тканин мозку з формуванням кіст та кальцинатів. Результатом такого внутрішньоутробного енцефаліту може бути формування прогресуючої гідроцефалії з кальцинатами та без них.

Діти з вродженим інфікуванням ЦМВ в період новонародженості часто мають затримку фізичного розвитку, низьку вагу, народжуються недоношеними чи з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку. У таких дітей розвивається хоріоретиніт, катаракта, атрофія зорового нерва. У подальшому така дитина може страждати на затримку психомоторного та розумового розвитку, в неї може сформуватися глухота, епілепсія, парези та паралічі. Пізніше нерідко виникає патологія зубів – зміни зачатків зубів, порушення продукції емалі.

Дані наших досліджень показали, що в 93,3% новонароджених із вродженою цитомегалією спостерігалася жовтяниця, яка була зареєстрована тільки в 56% неінфікованих немовлят. Особливістю перебігу неонатальної жовтяниці в дітей з вродженою ЦМВІ була її торпідність до терапії та тривалість (більше ніж 4-8 тижнів); жовтяниця тривала понад один місяць у 53,3 проти 8% в контролі. Майже в кожного другого інфікованого немовляти з жовтяничним синдромом (у 40%) відзначено підвищення рівня активності аланінамінотрансферази крові як прояв ураження гепатоцитів, та в 33,3% – гепатоспленомегалію.

Ще однією особливістю перебігу неонатального періоду дітей із вродженою цитомегалією була висока

частота реєстрації органічних та запальних змін серця. Так, у кожного п'ятого пацієнта цієї групи за даними УЗ дослідження діагностовано вроджену ваду серця (проти 12% у контрольній), а в 16,7% за клініко-лабораторними показниками встановлено наявність уродженого кардиту. Також при вродженій ЦМВІ реєструвалися прояви ураження органу зору (в 16,7%) та коагулопатія (в 13,3%).

У внутрішньоутробно інфікованих ЦМВ дітей частіше реєструвалися патологічні неврологічні синдроми, і тільки 16,7% таких пацієнтів не мали відхилень у неврологічному статусі. Серед патологічних змін у таких дітей превалювали тяжкі, а саме синдром пригнічення (в 43,3%), збудження (в 20%) та судомний синдром (в 6,7%).

Аналіз отриманих нейросонографічних даних (табл. 3) показав, що більше ніж у 2/3 пацієнтів із вродженою ЦМВІ відзначені патологічні зміни ЦНС, тоді як у більшості неінфікованих дітей таких ознак не було. Крім того, при вродженій ЦМВІ реєструвалися більш тяжкі сонографічні прояви ураження ЦНС. Так, у 16,7% інфікованих зафіксовано субкомпенсовану та декомпенсовану гідроцефалію, у 6,7% (2 дітей) набряк мозку і в такої ж кількості наслідки запального ураження тканин мозку у вигляді стріо-лентикулярної мінералізуючої ангіопатії.

Серед інфікованих дітей, які народилися від імунокомпетентних матерів, клінічні симптоми захворювання проявляються дуже рідко. Проте в 5-15% випадків у дітей із асимптомною цитомегалією впродовж перших 2-5 років життя виявляють порушення слуху, проблеми із зором, розумовим та фізичним розвитком. Останнім часом з'явилися повідомлення про ризик виникнення раку яєчок у хлопчиків, які народилися

здоровими від матерів із перенесеною в першому триместрі вагітності гострою ЦМВІ.

Смертність при симптоматичній цитомегалії сягає 30-40%, а в тих, хто вижив, зберігаються затримка розумового розвитку, ураження серця, печінки, хоріоретинальна дистрофія як результат хоріоретиніту, мікроцефалія, мозкові кальцинати, зниження слуху та погіршення зору.

Поряд із гострим маніфестним перебігом уродженої цитомегаловірусної інфекції відзначається тривала персистенція збудника з формуванням латентного чи рецидивуючого хронічного інфекційного процесу в постнатальному періоді.

Таким чином, наявність внутрішньоутробної цитомегаловірусної інфекції може бути запідозрена в будь-якого новонародженого при виявленні під час обстеження ознак, наведених у таблиці 4.

При виявленні типових ознак хвороби в новонародженого протягом трьох тижнів життя ЦМВІ визнається як вроджена. Відсутність анти-ЦМВ IgG в пуповинній крові чи сироватці крові новонародженого виключає вроджену інфекцію, тоді як їхня наявність може означати пасивне перенесення від матері до дитини. Про вроджену ЦМВІ свідчать значно вищі, ніж у матері, титри анти-ЦМВ IgG. Проте якщо рівень анти-ЦМВ IgG упродовж перших 6 місяців життя дитини поступово знижується, вроджена ЦМВІ виключається. Важливим діагностичним тестом для вродженої ЦМВІ є виявлення в крові новонародженого анти-ЦМВ IgM, які трансплацентарно до плоду не потрапляють. Антитіла класу М зберігаються в крові впродовж 12-18 тижнів від початку первинної інфекції, тому в разі інфікування плоду в 1-2 триместрі вагітності в новонародженого вони можуть уже не визначитися. Уроджену ЦМВІ може також бути підтверджено виявленням самого збудника або його ДНК у біологічних матеріалах (кров, слина, сеча) дитини за допомогою культурального методу та полімеразної ланцюгової реакції.

Виникнення перших клінічних ознак хвороби та лабораторне підтвердження ЦМВІ у дитини після трьох тижнів життя найчастіше свідчить про набуту форму інфекції. Хворі на ЦМВІ діти перших місяців життя переважно інфікуються інтранатально, тобто під час проходження родовими шляхами хворої породіллі. Ще одним джерелом частого зараження цитомегаловірусом для дитини перших місяців життя є грудне молоко інфікованої матері. Проте в такому разі дитина отримує вірус на тлі наявного в неї вродженого імунітету (материнські анти-ЦМВ IgG, передані трансплацентарно та з грудним молоком) і частіше переносить асимптомну форму хвороби. Тому не рекомендовано припиняти грудне вигодовування інфікованим ЦМВІ матерям навіть у разі виділення вірусу із молоком. Виняток становлять недоношені немовлята (2-3 ступінь недоношеності), для яких раннє постнатальне інфікування ЦМВ може призвести до тяжкого генералізованого захворювання.

Таблиця 3. Частота реєстрації нейросонографічних змін у дітей із вродженою цитомегаловірусною інфекцією

Ознаки	Вроджена ЦМВ інфекція (n = 30)		Неінфіковані ЦМВ (n = 25)	
	n	%	n	%
Без патологічних змін	9	30**	16	64
ПВК/СЕК	7	23,3	6	24
Кісти, псевдокісти	4	13,3*	1	4
Гідроцефалія				
усього	11	36,7*	2	8
компенсована	6	20	2	8
субкомпенсована	4	13,3	0	0
декомпенсована				
поєднана	1	3,4	0	0
Стріо-лентикулярна ангіопатія	2	6,7	0	0
Набряк мозку	2	6,7	0	0

Примітки: *p < 0,05 стосовно пацієнтів контрольної групи; **p < 0,01 стосовно пацієнтів контрольної групи; ПВК – перивентрикулярний крововилив; СЕК – субependимальний крововилив.

Таблиця 4. Діагностичні критерії відбору до групи ризику з приводу вродженої цитомегалії (Ю.П. Ткаченко, О.М. Гиря, 2001)

Анамнестичні	Клінічні	Параклінічні
<ol style="list-style-type: none"> Наявність хронічних захворювань у матері Несприятливий акушерський анамнез: <ul style="list-style-type: none"> аборти 3 та більше; викидні; захворювання органів репродуктивної системи; неплідність; наявність вроджених вад розвитку в попередніх дітей; смерть попередніх дітей у ранньому неонатальному періоді; мертворооджуваність Патологія нинішньої вагітності: <ul style="list-style-type: none"> фетоплацентарна недостатність; загроза переривання вагітності з ранніх строків гестації; гестоз I та II половини; нефропатії Патологія пологів: <ul style="list-style-type: none"> передчасне відходження навколоплідних вод; передчасне відшарування плаценти 	<ol style="list-style-type: none"> Патологія ЦНС: <ul style="list-style-type: none"> синдром пригнічення; синдром підвищеної нервоворефлекторної збудливості; вроджена гідроцефалія; судомний синдром; затримка психомоторного розвитку (в дітей грудного віку) Народження в асфіксії Синдром дихальних розладів Синдром затримки внутрішньо-утробного розвитку Внутрішньоутробна гіпоксія Геморагічний синдром Гепатоспленомегалія Вади розвитку (включаючи незначні) 	<ol style="list-style-type: none"> Стойка гіпербілірубінемія Підвищення рівня трансаміназ Лейкопенія Рецидивуюча тромбоцитопенія Анемія, яка прогресує на тлі захворювання Визначення в сироватці крові специфічних імуноглобулінів класу М та G Виявлення цитомегаловірусу в сечі, слині та лімфоцитах Ознаки гідроцефалії за даними нейросонографії Тимомегалія за даними рентгенологічного дослідження

На наш погляд, для об'єктивного встановлення періоду інфікування дитини доцільно використовувати **диференційно-діагностичні таблиці**, розроблені Ю.П. Ткаченко та О.М. Гирею (2001) щодо частоти виявлення окремих клінічних та параклінічних симптомів. Автори розробили математичні диференційно-діагностичні критерії, які зведено в диференційно-діагностичні таблиці для новонароджених (**табл. 5**) та дітей першого року життя (**табл. 6**). Їхнє застосування дає змогу з більшою вірогідністю діагностувати ЦМВІ та своєчасно призначити етіотропну терапію.

Спосіб використання таблиці. Сума діагностичних коефіцієнтів, що дорівнює (+14), свідчить про враження ЦМВ в антенатальний період. Якщо сума діагностичних критеріїв не досягає діагностичного порогу або має негативне значення, а серологічне дослідження є позитивним, слід вважати, що ця дитина могла бути інфікована в інтра- або постнатальному періодах. Для встановлення антенатальної ЦМ з достовірністю 99% в процесі діагностики слід досягти діагностичного порогу (+21) та (-21) відповідно. Неврологічна патологія в цьому разі не може бути пов'язана з ЦМВІ, хоча особливості перебігу ураження ЦНС на фоні вірусної інфекції дещо змінюються.

Серед постнатально інфікованих ЦМВ дітей у 10-15% розвиваються маніфестні форми хвороби. Інкубаційний період в такому випадку може тривати 4-12 тижнів. Гостра форма набуті ЦМВІ на перших етапах переважно перебігає як гостре респіраторне захворювання із грипоподібним синдромом та катаральними явищами. Іншими проявами постнатальної ранньої ЦМВІ є мононуклеозоподібний синдром, міокардит, пневмонія, гепатит, енцефаліт. При цьому спостерігаються тривала температурна реакція, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, рецидивуючий бронхообструктивний синдром. Може також розвину-

тися гемолітична анемія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія, в загальному аналізі крові відзначається лімфоцитоз, можуть з'являтися атипові мононуклеари, за результатами біохімічного аналізу сироватки крові визначається підвищення рівня трансаміназ, поява ревматоїдного фактору, антинуклеарних антитіл.

За даними наших досліджень, постнатальна ЦМВІ частіше маніфестувала після першого місяця життя дитини з проявів гострого респіраторного захворювання (в 32 – 65,3%), яке переважно супроводжувалося бронхообструктивним синдромом (в 11 – 22,4% проти 4 першої групи – 13,3%; $p < 0,05$). Слід зазначити, що майже всі постнатально інфіковані ЦМВ діти з бронхообструкцією (9 з 11) мали погану відповідь на терапію бронхолітичними засобами, і хвороба мала тривалий та рецидивний характер (понад 2-3 епізоди на рік). Кожний п'ятий епізод респіраторного захворювання в таких пацієнтів завершувався тривалим субфебрилітетом (6 із 32 із проявами ГРЗ).

Серед особливостей перебігу епізодів респіраторного захворювання, пов'язаного з постнатальним інфікуванням ЦМВ, ми відзначили й те, що майже кожний другий такий епізод супроводжувався гепатоспленомегалією (в 19 – 38,8%) та цитолітичним синдромом з боку гепатоцитів (у 14 пацієнтів – 28,6%), тобто гепатитом ЦМВ-походження. При цьому рівень активності аланінамінотрансферази переважно підвищувався помірно ($1,2 \pm 0,8$ ммоль/л/год) і нормалізувався на тлі нівелювання бронхітичного та інтоксикаційного синдромів упродовж першого-другого тижня хвороби. Проте в 3 дітей цитолітичний синдром мав торпідний перебіг і тривав понад 3 місяці.

При постнатальному інфікуванні ЦМВ хворі переважно одужують, проте тривалий час зберігається астеничний синдром. У деяких випадках на тлі імунодефіциту (вродженого чи набутого) може спостерігатися тяж-

кий генералізований перебіг набутої ЦМВІ з розвитком гепатиту, кардиту, інтерстиціальної пневмонії, нефриту, ретиніту та приєднанням захворювань, зумовлених вторинною бактеріальною флорою. Частим проявом ЦМВІ при ранньому постнатальному інфікуванні є ураження слинних залоз – насамперед навколоушної (паротит). Виявлений також зв'язок ЦМВІ із діабетом. Відомо, що 15-20% вірусних гепатитів нез'ясованої етіології зумовлені ЦМВ.

За ступенем тяжкості ЦМВІ підрозділяється на:

- легку (зокрема стерту та субклінічну), за якої ураження внутрішніх органів незначні й не супроводжуються функціональними порушеннями (компенсовані);
- середньотяжку, за якої відзначається ураження внутрішніх органів із помірними функціональними порушеннями (субкомпенсація);
- тяжку, за якої різко виражений інтоксикаційний синдром та ураження з боку внутрішніх органів з тяжкими функціональними порушеннями (декомпенсація).

Лікування новонароджених та дітей першого року життя, інфікованих внутрішньоутробно та перинатально ЦМВ, є складним і пов'язане з багатьма невирішеними питаннями. Ефективні та безпечні засоби терапії ще не розроблено, а наявні протівірусні препарати не дають змоги повністю інактивувати вірус в організмі. Ось чому основними завданням терапії ЦМВІ є припинення реплікації вірусу, переведення хвороби в латентну фазу та встановлення імунологічного контролю за збудником із метою поступової ліквідації клінічних проявів та одужання пацієнта.

На сучасному етапі препаратами з доведеною ефективністю щодо герпесвірусів є виключно аналоги нуклеозидів (ацикловір, вальтрекс, ганцикловір, фоскарнет). Принцип дії пуринових та піримідинових аналогів полягає в тому, що вони перешкоджають включенню нуклеотидів до ДНК герпесвірусів, тобто є ефективними інгібіторами реплікації вірусної ДНК. Серед хіміопрепаратів цього класу найбільш ефективним для лікування ЦМВІ є ганцикловір. Проте цей препарат має високу токсичність, значну мієлосупресивну дію з розвитком лейкопенії та тромбоцитопенії. Тому ганцикловір не може бути широко використаний для лікування новонароджених. Використання цього препарату в інших вікових групах можливе, якщо ЦМВІ несе загрозу життю дитини.

Реалізація патогенних потенцій ЦМВ знаходиться в тісному зв'язку зі станом захисних механізмів організму дитини. Проведені дослідження показали зниження як кількості, так і функціональної активності клітинної

Таблиця 5. Диференційно-діагностична таблиця для встановлення вродженої та набутої цитомегалії в новонароджених

Симптоми	Інформативність	Діагностичний коефіцієнт
Анемія	0,3	-0,83
Жовтяниця	0,3	-0,83
Тимомегалія	0,1	+1
Затримка внутрішньо-утробного розвитку	2,2	+6,02
Тромбоцитопенія	0,7	+2,3
Геморагічний синдром	3,3	+6,95
Синдром фетального гепатиту	0,9	+4,4
Синдром дихальних розладів	0,2	+2,45
Вади розвитку	0,2	+2,45
Внутрішньоутробна гіпоксія	2,2	-5,57
Маса при народженні (г)		
< 2000	0,9	-3,8
2001-2500	0,8	+3,97
2501-3000	0,1	+1,76
> 3000	0,7	-3
Недоношеність		
I ступінь	0,4	+1,14
II ступінь	1,1	-3,01
III ступінь	-	-
IV ступінь	-	-
Стать дитини		
хлопчики	0,1	-0,4
дівчатка	0,1	+0,5
Підвищення ехогенності паренхіми та ущільнення структур головного мозку	0	+1,4
Згладженість рисунка мозку	0,1	+1,5
Нейросонографічні прояви крововиливів	0,6	+3,4
Нейросонографічні прояви гідроцефалії	0,9	+4,4
Кісти в судинних сплетіннях латеральних шлуночків	0,4	+3,5
Незрілість тканини мозку	0	+1,5
Перивентрикулярна лейкомаляція	1,7	-3,2
Відповідність віковій нормі	7,4	-7,8

ланки імунітету в дітей із уродженою ЦМВІ: зареєстровані низькі рівні Т-хелперів/індукторів зі зниженням індексу CD4+/CD8+. Ось чому в лікуванні ЦМВІ знайшли широке використання імуномодулятори. Цей напрям терапії продовжує розвиватися й тепер.

Найбільш широко останнім часом використовується специфічна імунотерапія: введення антицитомегалові-

Таблиця 6. Диференційно-діагностична таблиця для встановлення строку інфікування цитомегалією в дітей першого року життя

Симптоми	Інформативність	Діагностичний коефіцієнт
Неонатальний період		
Маса при народженні (г)		
< 2000	0	-3,2
2001-2500	35,4	+8,6
2501-3000	2,1	+1,7
< 3000	0	-7,5
Недоношеність		
I ступінь	0	-1,5
II ступінь	0,1	+0,7
Внутрішньоутробна гіпотрофія	0,1	+0,5
Затяжна жовтяниця	0,6	+1,4
Асфіксія при народженні	1,5	+1,9
Пневмопатії	1,9	+2,5
Аномалії розвитку	3,1	+2,8
Анемія	0,8	+2,8
Фетальний гепатит в анамнезі на момент обстеження	5,1	+3,5
Тимомегалія	7	+3,9
Геморагічний синдром	2,8	+4,8
Затримка внутрішньоутробного розвитку	22,5	+6,7
Тромбоцитопенія	29,3	+7,6
Дані клініко-лабораторного обстеження в грудному віці		
Гастроінтестинальні розлади	0	-10,5
Захворювання органів дихання	0,2	+0,7
Жовтяниця	0,3	+1,3
Гіпотрофія	0,6	+1,8
Анемія	1,9	+2,7
Порушення терморегуляції	5,8	+3,9
Гепатит	9,3	+4,6
Тромбоцитопенія	9,3	+4,6
Тимомегалія	22,5	+6,5
Дані нейросонографічного обстеження в грудному віці		
Зниження пульсації судин	0	-5,7
Псевдокісти лобних часток	0	-4,4
Відповідають віковій нормі	0	-1,7
Кісти судинних сплетінь латеральних шлуночків	0,6	+0,9
Згладженість рисунка мозку	0,3	+1,3
Нейросонографічні прояви крововиливів	0,3	+1,3
Підвищення ЕХО-щільності паренхіми та структур головного мозку	1,9	+2,7
Незрілість тканини мозку	3,8	+3
Повнокровність судинних сплетінь	3,8	+3
Перивентрикулярна лейкомаляція	3,8	+3
Дрібнокомірчаста структура паренхіми мозку	3,8	+3
Нейросонографічні прояви гідроцефалії	5,9	+4

русних імуноглобулінів. Раніше механізм дії імуноглобулінів при вірусних інфекціях пояснювали їхнім замісним ефектом. Проте в останні роки було встановлено, що ці препарати мають також імуностимулювальний та анти-токсичний ефекти завдяки активізації опсонофагоцитарних реакцій.

В Україні зареєстровані два препарати, які містять антицитомегаловірусні імуноглобуліни: для внутрішньом'язового введення – Імуноглобулін людини антицитомегаловірусний та внутрішньовенного введення – Цитобіотект. Препарати призначають таким чином:

– Імуноглобулін людини антицитомегаловірусний – по 0,5 мл на 1 кг ваги на добу з інтервалом 3 доби у три введення;

– Цитобіотект – 50 МЕ/кг на введення, кожні дві доби лікування за 2-3 введення (в 5% розчині міститься 50 МЕ/мл, у 10% – 100 МЕ/мл).

Небажані реакції, пов'язані з використанням специфічних імуноглобулінів, спостерігаються рідко й частіше є алергічними. Анафілактичні реакції описані в пацієнтів з IgA-дефіцитом.

Таким чином, цитомегаловірусна інфекція є значно поширеною персистою патологією, яка уражає більшість вагітних і створює небезпеку інфікування плоду як на тлі первинного інфікування жінки, так і під час реактивації хронічної форми хвороби. Уроджені та ранні постнатальні форми ЦМВІ є тяжкими захворюваннями, які можуть призвести до смерті плоду та новонародженого, формування вад розвитку і стійких патологічних змін різних органів і систем (насамперед ЦНС, органів слуху та зору).

Методами профілактики перинатальної трансмісії ЦМВ є моніторинг специфічного до вірусу імунологічного стану жінки перед вагітністю та впродовж неї зі своєчасною його корекцією за допомогою специфічних імуноглобулінів.

Своєчасне, а саме в перші три тижні життя, вірусологічне та серологічне обстеження дитини з групи ризику щодо інфікування ЦМВ, дає змогу швидко діагностувати вроджені форми хвороби й обґрунтовано добирати адекватний стану немовляти метод терапії.

Список літератури знаходиться в редакції

Лікування болю при скелетно-м'язових ушкодженнях у дітей

Біль є найчастішою причиною звернення до лікаря у США. З ним пов'язано до 80% звернень за невідкладною допомогою. У педіатричних відділеннях швидкої допомоги скелетно-м'язові ушкодження є найчастішою больовою патологією. Неадекватне лікування болю в межах надання загальної медичної допомоги, особливо в дуже маленьких дітей, може мати численні небажані наслідки. На сьогодні відсутні стандарти ведення дітей із гострим болем унаслідок скелетно-м'язових пошкоджень. Дослідження показують, що під час терапії дітей у відділеннях невідкладної допомоги біль у зв'язку зі згаданою патологією є постійно недолікованим.

Скелетно-м'язові ушкодження трапляються в дітей часто й супроводжуються болем. Як у відділенні невідкладної допомоги, так і після виписки для знеболення можуть бути використані фармакологічні та нефармакологічні методи. Часто для лікування ортопедичного болю, пов'язаного з травмами, використовують комбінацію парацетамолу з кодеїном. Набувають також поширення пероральні опіоїди. Дані останніх досліджень свідчать, що ібупрофен принаймні такий же ефективний, як парацетамол/кодеїн або кодеїн. Якщо мінімізувати побічні ефекти медикаментозної терапії, це значно поліпшить прихильність до неї. Під час порівняння ібупрофену й опіоїдних препаратів було показано, що ібупрофен мав такий же або кращий профіль безпеки. Підхід із використанням немедикаментозних методів – масажу, музичної терапії й черезшкірної стимуляції нервів – є багатообіцяючим, але потребує додаткових досліджень.

Отже, на сьогодні є потреба в розробці підходів до лікування болю в дітей. Зокрема, використання нефармакологічних методів у відділеннях невідкладної допомоги може бути ефективним у знеболенні, а їхнє застосування під час перебування дитини вдома допоможе оптимізувати план амбулаторного лікування. Серед засобів медикаментозної терапії як препарат першого вибору для лікування ортопедичного болю легкого та помірного ступенів тяжкості використовують ібупрофен. Що стосується опіоїдів, то порівняно з кодеїном усе більшої популярності набувають гідро- та оксикодон.

Ali S., Drendel A.L., Kircher J., Beno S. Pain management of musculoskeletal injuries in children: current state and future directions. Pediatr Emerg Care. 2010; 26(7): 518-24

Ібуфен є найефективнішим анальгетиком для лікування скелетно-м'язових травм у дітей

У рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювали ефективність разової дози трьох анальгетиків – парацетамолу, ібупрофену та кодеїну – для знеболення в дітей зі скелетно-м'язовими травмами під час надання невідкладної допомоги.

До дослідження включали дітей віком від 6 до 17 років, які мали біль унаслідок скелетно-м'язового ураження (кінцівок, шиї і спини), що відбулося упродовж 48 год перед відвідуванням відділення невідкладної допомоги. Дітей рандомізували для отримання 15 мг/кг парацетамолу, 10 мг/кг ібупрофену або 1 мг/кг кодеїну. Від дітей, батьків і дослідників було приховано інформацію про розподілення в групи (тобто використано сліпий метод). Первинним результатом дослідження була зміна вираженості болю (від початкової до такої, яка спостерігалася через 60 хв після початку лікування одним із препаратів), що визначали за допомогою візуальної аналогової шкали.

Загалом було рандомізовано 336 дітей, до аналізу первинного результату було включено 300 пацієнтів: 100 – в групу парацетамолу, 100 – в групу ібупрофену, 100 – в групу кодеїну. Досліджувані групи були порівнянними за віком, статтю, остаточною діагнозом, вживаними в минулому анальгетиками й початковою вираженістю болю.

У дітей із групи ібупрофену спостерігалася достовірно більш виражене зниження показника болю за візуальною аналоговою шкалою (у середньому на 24 мм), ніж у дітей із групи кодеїну (в середньому на 11 мм) і парацетамолу (в середньому на 12 мм) через 60 хв після початку терапії. Крім того, через 60 хв після прийому препарату в групі ібупрофену більше дітей досягло адекватного знеболення (що визначалось як < 30 мм за візуальною аналоговою шкалою), ніж у двох інших групах. Між групами кодеїну й парацетамолу не спостерігалася змін за балами болю в будь-який момент часу або за кількістю пацієнтів, які досягли адекватного знеболення.

Таким чином, результати дослідження показали, що серед трьох анальгетиків (ібупрофен, кодеїн і парацетамол), які застосовували при скелетно-м'язових ураженнях, ібупрофен мав найкращий знеболювальний ефект.

Clark E., Plint A.C., Correll R., Gaboury I., Passi B. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. Pediatrics. 2007; 119 (3): 460-7

Біоарон С: клінічна ефективність, безпечність та особливості імуномодулювальної дії

Однією з актуальних проблем педіатричної практики, незважаючи на значні досягнення в галузі фармакоterapiї, залишається висока частота гострих респіраторних захворювань (ГРЗ). Особливо це стосується так званої групи дітей, які часто хворіють (ЧХД) на респіраторні інфекції – найчисленнішої на сьогодні групи диспансерного нагляду, на яку припадає від 15 до 50% рецидивуючих ГРЗ – і серед яких до того ж постійно зростає частота хронічної супутньої патології. Такі діти потребують особливо пильної уваги лікарів і проведення цілого комплексу профілактично-оздоровчих та лікувальних заходів.

Це спонукає до пошуку високоефективних методів первинної та вторинної профілактики захворювань респіраторного тракту. Проблема набуває особливої медико-соціальної значущості ще й унаслідок значних економічних витрат на ліки та сплату за листками непрацездатності батьків, які доглядають за хворими дітьми.

Метою численних досліджень є пошук нових ефективних і безпечних методів терапії та профілактики повторних респіраторних захворювань. Головний акцент робиться на превентивній терапії із застосуванням новітніх технологій (рибосомальні вакцини, методи нетрадиційної терапії). Утім, підкреслюється необхідність обміркованих підходів до вибору імунокоригувальних лікарських препаратів у відновлювальному лікуванні зазначеного контингенту дітей, диференційованого призначення антиоксидантів, вітамінів та мікроелементів. Варта уваги й валеологічна тактика оздоровчих заходів, зокрема адекватного застосування загартовувальних процедур і фізичних навантажень, грамотного формування в дитини соматичної конституції.

Нині аргументовано позитивно оцінюють використання немедикаментозних методик впливу на активність системи фізіологічного захисту організму (саногенез) дитини, зокрема фітотерапії.

Особливо актуальною проблема частих захворювань на ГРЗ постає у віці 5-8 років, коли діти починають відвідувати дошкільні і шкільні організовані колективи. Особливості будови бронхів у дітей цього віку (недостатність мукоциліарного кліренсу й сурфактантної системи), відсутність імунного досвіду (специфічних антитіл), широкий контакт з іншими дітьми – носіями вірусних і бактеріальних збудників – все це призводить до різкого зростання кількості випадків гострої інфекційної патології. При цьому відбувається природний шлях становлення імунітету та противірусного захисту дитини – за умов відсутності фонових патологічних станів і захворювань та за можливості адекватної імунної відповіді, належного забезпечення харчовими речовинами, вітамінами, мінеральними елементами. Слід

також пам'ятати, що численні «атаки» вірусів і бактерій, кожний епізод ГРЗ викликають у дитини тимчасове зниження й подальше виснаження захисних реакцій, зумовлюючи своєрідний тимчасовий набутий імунодефіцит. Унаслідок цього істотно збільшується ризик нового ГРЗ і різноманітних ускладнень. Недостатні резервні можливості в дітей цієї вікової групи на фоні частих ГРЗ призводять до зриву компенсаторно-адапційних механізмів і формування хронічної патології. Отримані в останні роки результати засвідчують, що імунна система ЧХД хоча й не має значних первинних або вторинних набутих дефектів, проте характеризується певною напруженістю процесів імунного реагування, дисбалансом різних ланок імунітету, недостатністю резервних можливостей.

Особливе занепокоєння викликають часті ГРЗ у школярів початкових класів, які, окрім негативного впливу на здоров'я дитини, спричиняють виникнення синдрому «шкільної дезадаптації». У середньому частота ГРЗ у ЧХД цього віку становить 6-9 випадків на рік. В Україні щороку реєструють 4,5-5 млн випадків ГРЗ і як наслідок – безліч пропусків занять, недостатнє завоювання шкільної програми, низький рівень успішності.

Розвитку гострих інфекційно-запальних захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ), які порушують місцеві та загальні захисні механізми, сприяють різні причини, зокрема порушення в імунній системі: пригнічення клітинного імунітету та локальної продукції секреторних імуноглобулінів, пошкодження слизових оболонок і клітинних мембран, мукоциліарного епітелію. Тому останніми роками значну увагу в тактиці лікування дітей, які часто й тривало хворіють, приділяють імунокорекції.

Біоарон С (виробник «Phytopharm Klenka S.A.», Польща) – препарат на основі рослинної сировини у вигляді сиропу з приємним запахом і смаком, 100 мл якого містять: екстракту алое деревоподібного (*Aloe extractum fluidum*) – 38,4 г, соку аронії (*Aroniae succus*) – 23,4 г, вітаміну С – 1,02 г. Наявність у його складі полісахаридів, глікопротеїнів, алоеніну, мінеральних сполук, а також ферменту карбоксипептидази зумовлює адаптогенну, загальнотонізуючу та антисептичну дії препарату. Глікопротеїни мають імунотропну дію, стимулюють В-лімфоцити до вироблення антитіл. Уміст антоціанів чорноплідної горобини зумовлює антиоксидантний та антитоксичний ефекти цього лікарського засобу. Крім того, завдяки вмісту вітамінів (С, Р, Е, К, В₁, В₂, В₆, β-каротин), макро- і мікроелементів (бор, залізо, марганець, мідь, молібден, фтор) Біоарон С забезпечує потреби організму хворої дитини необхідними біологічно ак-

тивними речовинами. Загальновідомо про антиоксидантний і антистресорний ефекти, притаманні вітаміну С, його здатність підсилювати репаративні процеси та збільшувати стійкість організму до інфекцій. Окрім того, компоненти препарату сприяють підвищенню апетиту, що дуже важливо при післяінфекційній астенизації дітей.

Імуномодельовальну дію препарату Біоарон С було підтверджено низкою досліджень. Так, у Московському НДІ педіатрії та дитячої хірургії в 2006 р. оцінювали клінічну ефективність і безпечність профілактичного прийому цього препарату (діти віком 3-6 років – 2 рази в день по 5 мл, старші 6 років – 3 рази в день по 5 мл протягом 14 днів) та його вплив на імунологічні показники в дітей, які страждають на часті інфекції ВДШ. На основі даних 60 дітей (середній вік $7,9 \pm 0,41$ року) було встановлено, що сумарна кількість днів, протягом яких діти хворіли, тривалість стаціонарного лікування, а також тривалість антибіотикотерапії протягом 6 міс. після терапії Біоароном С достовірно зменшилися порівняно з цими показниками за аналогічний період попереднього року (**табл. 1**).

Під час вивчення показників клітинного імунітету (**табл. 2**) виявили вірогідне збільшення відносної кількості CD3+, CD4+ і абсолютної кількості CD4+, CD8+ лімфоцитів Т, а також зниження відносної кількості клітин CD16+.

При цьому відзначили залежність зміни показників субпопуляційного складу Т-лімфоцитів від вихідного рівня: так, при знижених вихідних значеннях показники мають тенденцію до підвищення. Якщо ж кількість клітин підвищена або наближається до верхньої межі норми, то, як правило, відбувається зниження показників. Так, при вихідних значеннях $CD3+ < 75\%$ середнє значення відносної кількості клітин достовірно підвищується з $67,56 \pm 0,87$ до $72,36 \pm 0,94$, у той же час при вихідних значеннях $CD3+ \geq 75\%$ відносна кількість

клітин після лікування достовірно знижується з $78,86 \pm 0,81$ до $75,57 \pm 0,75$.

Таку ж закономірність виявили для показників кількості В-лімфоцитів. Незважаючи на те, що середнє значення кількості В-лімфоцитів за час спостереження було досить стабільним, простежувалася залежність зміни показників від їхнього вихідного початкового статусу: при значеннях відносної кількості В-лімфоцитів $< 25\%$ після лікування Біоароном С середня кількість В-лімфоцитів у хворих цієї групи достовірно зросла з $23,54 \pm 0,31$ до $25,7 \pm 0,55$. У дітей, у яких відносна кількість В-лімфоцитів до лікування була $> 25\%$, цей показник достовірно зменшився з $28,8 \pm 0,33$ до $27,08 \pm 0,49$. Тобто можна говорити не стільки про стимулювальну, скільки про імуномодулювальну дію Біоарону С.

Під час дослідження активності фагоцитозу було виявлено певну тенденцію до стимуляції фагоцитарної активності нейтрофілів на 15 день терапії Біоароном С. У той же час при детальному аналізі виявилось, що препарат сприяє підвищенню низьких показників фагоцитарної активності та знижує підвищені показники (**табл. 3**), що підтверджує імуномодельовальну дію препарату та його здатність стимулювати власні захисні сили організму.

Результати дослідження М.Л. Аряєва та ін. (2011), присвяченого оцінці клінічної ефективності використання препарату Біоарон С в амбулаторному лікуванні та профілактиці рецидивуючих респіраторних інфекцій у дітей, показали позитивну динаміку захворювань на 3-5 день, поліпшення загального стану, нормалізацію сну та апетиту, статистично вірогідне підвищення показників вмісту гемоглобіну та еритроцитів у дітей, які протягом 14 днів отримували цей препарат (**табл. 4**). Дослідження стану гуморальної ланки імунітету показало вірогідне збільшення вмісту імуноглобулінів G у дітей основної групи (див. **табл. 4**). Результати амбулаторного спостереження свідчили про позитивний

Таблиця 1. Вплив терапії препаратом Біоарон С на показники тривалості захворювань на інфекції верхніх дихальних шляхів у дітей [2]

Показник	До терапії	Після терапії	t	p
Кількість днів захворювання	$35,64 \pm 1,18$	$31,33 \pm 1,84$	2,016	0,046
Тривалість лікування в стаціонарі (дні)	$2,28 \pm 0,6$	$1,12 \pm 0,45$	1,622	0,107
Тривалість антибіотикотерапії (дні)	$9,42 \pm 1,0$	$6,91 \pm 0,88$	1,884	0,062

Примітка. t – критерій Стюдента.

Таблиця 2. Вплив терапії Біоароном С на субпопуляційний склад Т-лімфоцитів [2]

Показник		До початку терапії	На 15 день терапії	t	p	Норма (%)
CD3+	%	$70,1 \pm 0,98$	$73,2 \pm 0,8$	-2,45	0,016	55-80
	Абсол. к-ть ($\times 10^3$ мм ³)	$2,1 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$	1,92	0,056	0,8-2,2
CD4+	%	$44,6 \pm 1,0$	$47,4 \pm 0,8$	-2,12	0,036	31-49
	Абсол. к-ть ($\times 10^3$ мм ³)	$1,37 \pm 0,07$	$1,68 \pm 0,08$	-2,032	0,044	0,6-1,6
CD8+	%	$25,4 \pm 0,6$	$26,4 \pm 0,7$	-1,155	0,250	19-37
	Абсол. к-ть ($\times 10^3$ мм ³)	$0,76 \pm 0,03$	$0,86 \pm 0,04$	-2,118	0,036	0,3-0,8
CD16+	%	$15,3 \pm 1,0$	$12,5 \pm 0,7$	2,24	0,027	9-17
	Абсол. к-ть ($\times 10^3$ мм ³)	$0,46 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,03$	0,926	0,36	0,2-0,6

Примітка. t – критерій Стюдента.

Таблиця 3. Вплив терапії Біоароном С на фагоцитарну активність залежно від вихідного статусу [2]

Показник	Кількість хворих	Вихідне значення	Середнє значення до лікування	Середнє значення після лікування	t	p
Фагоцитарний індекс на 30 хв (%)	29	< 50	35,86 ± 1,78	50,62 ± 2,86	-4,383	< 0,001
	31	≥ 50	61,87 ± 1,80	51,68 ± 1,79	4,014	< 0,001
Фагоцитарне число стосовно фагоцитуючих нейтрофілів на 30 хв (ум. од.)	21	< 5	4,18 ± 0,18	7,36 ± 0,38	-5,93	< 0,001
	39	≥ 5	7,48 ± 0,2	6,09 ± 0,47	2,108	0,039
Індекс завершеності фагоцитозу (ум. од.)	23	≤ 1	0,82 ± 0,046	1,71 ± 0,26	-3,371	0,002
	37	> 1	2,16 ± 0,16	1,29 ± 0,17	3,727	< 0,001

Примітки: t – критерій Стьюдента; ум. од. – умовні одиниці.

Таблиця 4. Динаміка перебігу рецидивуючих респіраторних інфекцій у дітей основної (прийом Біоарону С) та контрольної груп (М.Л. Аряєв та ін., 2011)

Показники	Основна група (n = 31)		Контрольна група (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Середня тривалість захворювання (дні)	6,1 ± 0,4		7,3 ± 0,52	
Гемограма				
Гемоглобін (г/л)	125,1 ± 1,56	135,0 ± 2,63 p < 0,05	127,0 ± 2,95	128,75 ± 2,55
Еритроцити 10 ¹² /л	3,95 ± 0,04	4,16 ± 0,05 p < 0,05	3,98 ± 0,09	4,02 ± 0,09
Показники гуморального імунітету				
Імуноглобулін G (г/л)	10,8 ± 0,44	12,58 ± 0,28 p < 0,05	11,19 ± 0,77	12,26 ± 0,58
Імуноглобулін A (г/л)	1,6 ± 0,36	1,58 ± 0,22	1,76 ± 0,34	1,79 ± 0,21
Імуноглобулін M (г/л)	1,23 ± 0,12	1,3 ± 0,07	1,53 ± 0,18	1,42 ± 0,18

вплив препарату на перебіг респіраторних інфекцій ВДШ, частота рецидивів зменшилася, їхній перебіг характеризувався відсутністю ускладнень.

У дослідженні С.Л. Няньковського та ін. (2011) автори зосередилися на таких показниках, як кількість ГРЗ (за яких дітям призначали стандартну терапію) протягом певного періоду (5 міс., з січня по травень 2011 р.), особливості перебігу захворювань та їхня тривалість, частота ускладнень, тривалість астеничного синдрому після перенесеного ГРЗ. Аналізували дані 40 учнів 1-2 класів, які не мали істотних відмінностей за віком, статтю, соціальними чинниками та преморбідним фоном і протягом першого півріччя навчального року перенесли ≥ 4 епізодів ГРЗ. Діти за принципом випадковості були розділені на основну та контрольну групи (по 20 дітей). Діти з основної групи протягом 14 днів отримували Біоарон С у дозі 5 мл 3 рази на добу; учні з контрольної групи знаходилися під звичайним медичним і педагогічним спостереженням.

Усі діти перенесли ГРЗ за період спостереження, проте їхні кількість і тривалість мали відмінності в групах дослідження.

Середня захворюваність на ГРЗ у дітей основної групи становила за період спостереження 2,5 ± 0,3 ви-

падку, тоді як в контрольній групі вона не зменшилась і становила 4,7 ± 1,1 випадку (p < 0,05). Середня тривалість відсутності дітей у школі під час епізоду ГРЗ в основній групі становила 7,6 ± 0,7 доби, а в контрольній – 9,7 ± 0,9 доби (p < 0,05). У дітей основної групи спостерігали скорочення тривалості кашлю (5,5 ± 1,7 проти 6,9 ± 1,9 доби, p > 0,05) та підвищеної температури (3,2 ± 0,8 проти 4,3 ± 1,0 доби, p > 0,05). Діти основної групи потребували достовірно меншої кількості курсів антибактеріальної терапії з меншою їхньою тривалістю.

Метою іншого дослідження (Є.В. Прохоров та ін., 2011) було оцінити ефективність терапії інфекційно-запальних захворю-

вань бронхолегеневої системи в дітей на основі вивчення особливостей імунологічного статусу та використання корекції виявлених порушень. На основі результатів обстеження та спостереження 48 дітей (5-15 років) із гострим бронхітом (ГБ) та загостренням рецидивуючого бронхіту (ЗРБ) було зроблено висновки щодо ефективності терапії препаратом Біоарон С.

Основну групу становили 25 пацієнтів (19 з ГБ, 6 із ЗРБ), які разом із традиційним лікуванням (відхаркувальні та муколітичні препарати, протикашльові засоби, антигістамінні препарати та полівітаміни, фізіопроцедури) отримували імуномодельований препарат Біоарон С. Групу порівняння становили 23 пацієнти (17 із ГБ, 6 із ЗРБ), які отримували лише загальноприйняте лікування. Катамнез було досліджено в 43 хворих через 18 міс. Контрольну групу становили 22 практично здорові дитини зівставного віку. Відповідно до мети дослідження вивчали стан клітинної ланки імунітету шляхом визначення субпопуляцій лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD20+. Цитокіновий статус оцінювали за показниками активності прозапальних інтерлейкінів: ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α). Імунологічне дослідження проводили двічі: перед початком та через 8-10 днів від початку терапії.

Перше імунологічне дослідження показало, що досліджувані показники є зіставними в пацієнтів основної групи та групи порівняння. Разом із підвищеними значеннями лейкоцитозу, нейтрофілозу та швидкості осідання еритроцитів вони відображали активність та спрямованість імунозапального процесу при ГБ та ЗРБ. Так, порівняно з групою контролю, у хворих основної групи та групи порівняння були знижені показники середнього відносного вмісту CD3+ (загальна кількість Т-лімфоцитів) – відповідно $64,1 \pm 5,62\%$, $55,2 \pm 4,75\%$ та $55,6 \pm 4,63\%$ й середнього відносного вмісту CD4+ (хелперно-індукторна субпопуляція) – відповідно $38,3 \pm 2,14\%$, $34,5 \pm 2,15\%$ і $33,9 \pm 2,46\%$. Середнє значення показника CD8+ становило $18,3 \pm 12\%$ для групи контролю, $18,9 \pm 1,48\%$ і $18,6 \pm 1,53\%$ для основної та групи порівняння відповідно. Таке співвідношення субпопуляцій CD4+ і CD8+ призвело до суттєвого зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ): до 1,8 і 1,79 в основній та групі порівняння відповідно. Установлене пригнічення Т-клітинної ланки (зменшення кількості CD3+-, CD4+-клітин, зниження ІРІ) дослідники пояснюють міграцією субпопуляції лімфоцитів CD4+ до осередку запалення для реалізації ефекторного та регуляторного потенціалів.

Дослідження вмісту прозапальних цитокінів свідчило про статистично достовірне підвищення їхнього рівня (порівняно з контролем) у пацієнтів як основної групи (ІЛ-1: $46,19 \pm 5,43$ пг/мл, ІЛ-6: $34,81 \pm 3,16$ пг/мл, ІЛ-8: $58,12 \pm 3,29$ пг/мл; ФНП- α_1 : $26,14 \pm 2,32$ пг/мл), так і групи порівняння (ІЛ-1: $42,78 \pm 5,43$ пг/мл, ІЛ-6: $40,81 \pm 3,46$ пг/мл, ІЛ-8: $62,37 \pm 4,25$ пг/мл; ФНП- α_1 : $24,89 \pm 1,63$ пг/мл).

Характер отриманих результатів дослідження Т-клітинної ланки імунітету разом зі встановленою високою активністю прозапальних цитокінів стали підставою для проведення імуномодулювальної терапії у вигляді додаткового призначення пацієнтам основної групи препарату Біоарон С. Пацієнтам основної групи призначали по 5 мл препарату 3 рази на день протягом 14 днів. Друге імунологічне дослідження, виконане на момент клінічного одужання, показало, що в основній групі хворих, які додатково отримували Біоарон С, спостерігалось виразне відновлення показників Т-клітинної ланки імунітету (підвищення вмісту CD3+ до $63,5 \pm 3,46\%$, CD4 + -клітин до $37,8 \pm 2,24\%$, нормалізація ІРІ) і нормалізація рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1: $7,3 \pm 1,65$ пг/мл, ІЛ-6: $5,4 \pm 0,66$ пг/мл та ІЛ-8: $6,8 \pm 1,18$ пг/мл; ФНП- α : $2,6 \pm 0,16$ пг/мл). У той же час у 7 з 23 дітей групи порівняння (30,4%) було відсутнє повне відновлення імунологічних показників.

Дані катамнезу, отримані через півтора року для 45 обстежених хворих, показали, що в дітей, які додатково приймали імуномодулятор Біоарон С, порівняно з групою дітей, які отримували загальноприйняте лікування, у 2,6 разу рідше траплялися рецидиви бронхіту (у 17,4 і 45,5% відповідно). Отримані результати дають змогу пов'язати позитивну дію Біоарону С із очевидним потенційним ефектом препарату на Т-клітинну ланку імунітету.

На користь цього свідчать і результати дослідження О.А. Цодікової та ін. (2011), які підтверджують тенденцію до нормалізації вихідних параметрів після курсу прийому фітопрепарату Біоарон С (зменшення високих і збільшення низьких показників імунного гомеостазу).

У дослідженні, проведеному в Державному науковому центрі «Інститут імунології» Федерального медико-біологічного агентства Росії (2006), на основі даних 58 дітей 3-12 років, окрім вищезазначених параметрів, дослідили також гематологічні показники й біохімічні параметри крові на фоні терапії Біоароном С (за наведеною вище схемою). Виявилось, що препарат не змінює ці показники, що свідчить про його безпечність. При цьому частота загострень бактеріальних і вірусних інфекцій ВДШ знизилася у 74,2% пацієнтів у 2,5-3 рази протягом 6 міс. після курсу лікування Біоароном С.

У згаданому вище дослідженні С.Л. Няньковського та ін. було також виявлено істотну різницю за середньою тривалістю проявів астеничного синдрому (швидка втомлюваність, нестабільний настрій, поганий апетит), яка становила в дітей, які приймали Біоарон С, $8,6 \pm 1,7$ доби проти $11,4 \pm 1,2$ доби ($p < 0,05$) у дітей контрольної групи. Скорочення тривалості симптомів астенизації у дітей основної, порівняно з дітьми контрольної групи, давало їм змогу швидше включитися в навчальний процес і краще засвоювати шкільний матеріал.

Окрім того, у 87,5% усіх досліджуваних дітей спостерігалось помірне або значне зниження апетиту. Але якщо в дітей контрольної групи не відзначали істотної динаміки цих скарг в динаміці спостереження, то серед дітей основної групи, які отримували препарат Біоарон С, уже в кінці першого місяця зазначили істотне підвищення апетиту. За інформацією батьків, у 80% дітей, які отримували цей препарат, поліпшився апетит, 2/3 дітей перейшли на 4-разове харчування, вони стали більше їсти, швидше з'їдати свою порцію, просити добавки, менше перебирати їжею. Цей ефект спостерігався й після припинення призначення препарату протягом 5 міс. спостереження.

На користь використання препарату Біоарон С для оптимізації реабілітаційних заходів після перенесених дітьми ГРЗ свідчать і результати дослідження Т.В. Марченко та ін. (2011). Автори вивчали параметри вмісту гемоглобіну та динаміку зміни характеристик апетиту в дітей основної (прийом Біоарону С) та контрольної груп. На **рисунку** показано, як змінювався показник середнього вмісту гемоглобіну в дітей двох груп у процесі реабілітації.

Параметри апетиту до початку реабілітації були зіставними в обох групах пацієнтів: усі діти їли не частіше 3 разів на добу, менше 1/2 порції з'їдали 43% дітей основної групи і 50% дітей контрольної групи, 1/2 порції з'їдали 53% і 50% дітей відповідно. Переважна кількість дітей їли протягом > 20 хв (70% дітей основної групи й 75% контрольної групи). Усі діти були перебірливими в їжі (77% основної групи і 90% контрольної групи їли без бажання).

Досліджувані параметри апетиту мали набагато кращу позитивну динаміку в процесі реабілітації в основній групі дітей порівняно з контрольною. Уже на 14 день реабілітації 60% дітей основної групи мали потребу в прийомі їжі 4 рази на добу, і лише 20% дітей контрольної групи їли 4 рази на день. На 28 день ця різниця була ще більшою: 93% дітей основної групи мали бажання і їли 4 рази на добу, а в контрольній групі таких дітей було лише 30% ($p < 0,05$). Динаміка збільшення об'єму порції також була набагато сприятливішою в дітей основної



Рисунок. Динаміка середнього вмісту гемоглобіну в дітей під час реабілітації [3]

на в процесі реабілітації також був достовірно ($p < 0,05$) вищим в основній групі дітей вже на 14 день реабілітації (16,9), а на 28 день реабілітації – 23,2, що вірогідно вище, ніж у контрольній групі (16,8; $p < 0,05$).

Підсумовуючи зазначені вище дані досліджень, можна зробити такі висновки:

групи: на 14 день реабілітації середньостатистичну порцію з'їдали 93% дітей основної групи й лише 50% дітей контрольної групи ($p < 0,05$), а на 28 день реабілітації 47% дітей основної групи з'їдали більше середньостатистичної порції (добавка), на відміну від дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Вірогідно поліпшилися також показники швидкості прийому їжі та перебірливості в основній групі порівняно з контрольною. Середній бал характеристики апетиту за даними анкетування

- Застосування фітопрепарату Біоарон С у дітей, які часто хворіють на гострі та рецидивуючі інфекційні захворювання дихальних шляхів, позитивно впливає на перебіг захворювання, сприяє зменшенню частоти рецидивів та збільшенню тривалості періоду ремісії.
- Включення природного імуномодулятора Біоарону С до схеми лікування дає змогу, разом із досягненням клінічного одужання, нормалізувати стан Т-клітинного імунітету та знизити активність прозапальних цитокінів. Препарат має м'яку імуномодельовальну та адаптогенну дію, впливає лише на змінені показники імунітету та стимулює власні захисні сили організму.
- При лікуванні препаратом спостерігається позитивна динаміка вмісту гемоглобіну й показників апетиту, скорочення тривалості прояву симптомів астенизації.
- Терапія препаратом Біоарон С дає змогу вірогідно зменшити кількість, тяжкість і тривалість рецидивів захворювань дихальних шляхів протягом тривалого періоду.
- Біоарон С є безпечним і не викликає побічних реакцій. Він має гарні органолептичні показники, завдяки чому діти приймають його із задоволенням.
- Фітопрепарат Біоарон С може бути рекомендований для застосування в комплексі реабілітаційних заходів у дітей із рецидивуючими респіраторними інфекціями.

Біоарон С - ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ІМУНІТЕТУ КОЖНОЇ ДИТИНИ

Для профілактики

- Має м'який імуномодельовальний ефект
- Впливає тільки на змінені показники імунітету
- Достовірно нормалізує показники неспецифічного імунітету

Для найшвидшого одужання

- Достовірно зменшує повторну захворюваність і тривалість захворювання
- Достовірно підвищує показники гемоглобіну крові
- Джерело вітамінів та мікроелементів
- Має приємний смак

Адреса: 01025, м. Київ, вул. Воздвиженська, 43, тел.: 586-41-57 Реклама лікарського засобу. Перед вживанням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Зверігати в місцях, недоступних для дітей. Виробник: PhytoPharm Klenka, Польща, Кленка 1, 63-040, Нове Место над Вартою. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/0687/01/01 від 07.07.2009 р.

Література

1. Аряев Н.Л., Старикова А.А. Оценка клинической эффективности использования препарата «Биоарон С» в амбулаторном лечении и профилактике рецидивирующих респираторных инфекций у детей // Современная педиатрия. – 2010. – № 5. – С. 64-67.
2. Клиническая эффективность, безопасность и особенности иммуномодулирующего действия профилактического применения препарата Биоарон С у часто болеющих детей. Отчет о проведении клинических испытаний МНИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения России. Москва, 11.04.2006 г.
3. Марченко Т.З., Ткачів Н.М., Морозович О.М., Сакалош Л.П. Оптимізація реабілітаційних заходів після перенесених гострих респираторних захворювань у дітей в амбулаторних умовах // Современная педиатрия. – 2011. – № 4. – С. 84-90.
4. Няньковский С.Л., Яцула М.С., Ивахненко О.С., Громик Н.Е. Профилактика острых респираторных инфекций у школьников начатковых классов.

5. Отчет о проведении клинических испытаний, переносимости и клинической эффективности препарата Биоарон С у детей, страдающих часто рецидивирующими бактериальными и вирусными инфекциями верхних дыхательных путей. ГП ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России Отделение иммунопатологии у детей. Москва, 18.04.2006 г.
6. Прохоров Е.В., Островский И.М., Бельская Е.А., Толстикова Е.А., Ходанич Н.А., Хилинская И.А. Эффективность использования «Биоарона С» в лечении острого и рецидивирующего бронхита у детей // Современная педиатрия. – 2011. – № 3. – С. 37-41.
7. Цодікова О.А., Гарбар К.Б., Барчан Г.С. Клініко-імунологічні особливості гомеостазу у дітей з рецидивуючими респіраторними інфекціями та їх динаміка при використанні фітопрепарату «Біоарон С».

Огляд підготувала Наталія Купко



ДАЙДЖЕСТ

Застереження Американської академії педіатрії щодо обмеження використання фторхінолонів у дітей

Відповідно до висновку Комітету з інфекційних захворювань Американської академії педіатрії (American Academy of Pediatrics) застосування фторхінолонів у дітей слід продовжувати обмежувати тільки тими інфекціями, за яких відсутні ефективні та безпечні альтернативні варіанти терапії.

В огляді, опублікованому у вересневому номері журналу Pediatrics, зазначено, що застосування фторхінолонів можна розглядати в певних ситуаціях як кращий вибір у дітей, проте лікарі повинні бути інформовані щодо потенційних небажаних побічних реакцій цих препаратів.

Експериментальні дані свідчать про ураження суглобів при використанні цих препаратів у статевонезрілих тварин. Цей факт обмежує широке використання фторхінолонів у дітей.

На сьогодні існує недостатньо даних щодо того, наскільки тривалим повинен бути вплив фторхінолонів для виникнення ушкоджувальної дії на кістки або суглоби в дітей. Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) провело аналіз даних щодо безпеки ципрофлоксацину, а також даних з оцінки безпеки левофлоксацину, одержаних в ході 12-місячного періоду спостереження після його застосування. Отримані дані свідчать про можливість підвищеної частоти розвитку побічних реакцій із боку кістково-м'язової системи у дітей, які отримували фторхінолони, в порівнянні з пацієнтами, яким призначалися антимікробні препарати інших груп.

Тим не менш, схвалені показання для застосування фторхінолонів розширюються, і в зазначеному огляді обговорюються конкретні рекомендації щодо ряду нозологічних форм.

Наприклад, застосування кількох топічних лікарських форм фторхінолонів схвалено в США для лікування гострого кон'юнктивіту в дітей старших 12 міс. Для лікування отореї, пов'язаної з використанням тимпаностомічних трубок, місцеве застосування фторхінолонів дійсно є більш безпечною альтернативою препаратам, що містять аміноглікозиди.

Безсумнівно, фторхінолони ефективні у лікуванні інфекцій дихальних шляхів у дітей, проте не рекомендовано використовувати їх за цими показаннями у зв'язку з наявністю більш безпечних препаратів.

Стандартом терапії інфекцій сечовивідних шляхів у дітей залишаються цефалоспоринони. Проте в ряді випадків фторхінолони можуть розглядатися як препарати для терапії ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів або пієлонефриту, коли застосування стандартно використовуваних антибіотиків для лікування інфекції сечовивідних шляхів є недоцільним (наприклад, через резистентність до них збудників).

У цілому, фторхінолони в дітей і підлітків можна призначати лише при деяких станах, а саме при інфекціях, викликаних полірезистентними патогенами, для лікування яких відсутня більш безпечна і ефективна альтернатива.

Варіанти лікування включають або призначення парентеральної терапії препаратами інших груп, або призначення фторхінолонів усередину, і в даному випадку перевагу віддають використанню антибіотика всередину.

The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. Committee on Infectious Diseases Pediatrics. 2011; 128 (4): e1034-e1045, за матеріалами сайту www.antibiotic.ru

Фитогепатопротекторы в коррекции нарушений антиоксидантной защиты

Г.В. Бекетова,

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

Последние сто лет ознаменовались глобальным ухудшением среды обитания человека: увеличилась активность электромагнитного и радиационного фона, появилось около 80 тысяч (!) новых промышленных химических (в т. ч. и токсических) веществ. При этом человек изначально не был «запрограммирован» на борьбу с таким количеством токсинов, которые атакуют его со всех сторон [31]. Поэтому «базовая версия» генетической программы детоксикации, закодированная в ДНК, не всегда обеспечивает полное избавление нашего организма от токсинов, свободных радикалов и активных форм кислорода (АФК) [1, 6, 31], к которым относятся: супероксидные радикалы (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные радикалы (*OH , HO_2^*), синглетные формы кислорода (1O_2), ионы NO_2^- [4]. АФК, воздействуя на нуклеиновые кислоты (НК), белки, арахидоновую кислоту, фосфолипиды, вызывают формирование токсичных соединений [1-8, 14, 31] (рис. 1).

Основные механизмы появления АФК в организме (рис. 2) обычно связаны с нарушениями функционирования электроннотранспортных цепей митохондрий или микросом. С другой стороны, в норме осуществляется процесс формирования АФК фагоцитами в ходе стимуляции неспецифической защиты и физиологического клеточного обмена, с влиянием на физико-химические свойства биологических мембран, их проницаемость, структуру, функциональное состояние клеток и поддержание гомеостаза. Поэтому организм оснащен

мощной антиоксидантной системой (АОС) [4], которая поддерживает в состоянии физиологического оптимума большинство эффектов, вызываемых АФК: активацию NF-κB, экспрессию генов (в т. ч. протоонкогенов) и апоптоза, синтез цитокинов и молекул адгезии [11, 17, 31, 36-40].

АОС состоит из двух звеньев: ферментативного и неферментативного [5, 7, 31] (рис. 3). К ферментативному звену относятся глутатионзависимые пероксидазы, редуктазы и S-трансфераза, каталазы, Mn-, Zn-, Se-, Fe-зависимые супероксиддисмутазы, НАДН2-оксидазы, которые располагаются и содружественно действуют в клеточной мембране. Активность ферментов АОС генетически детерминирована и высокоспецифична [4, 7]. Она обеспечивает мощный и эффективный метаболизм не только АФК, но и других окисленных соединений. К неферментативному звену АОС относятся, прежде всего, биоантиоксиданты (липо- и гидрофильные), которые напрямую уничтожают свободные радикалы, тормозят или предотвращают перекисное окисление органических молекул (НК, белков, липидов). Липофильные биоантиоксиданты (фосфолипиды, α-, β-, γ-, δ-токоферолы, витамины группы К и А, β-каротиноиды, убихинон [кофермент Q], стероидные гормоны) осуществляют защиту биомембран, гидрофильные – лимонная, никотиновая, липоевая, мочева, бензойная, аскорбиновая кислоты, аскорбат, мочевины, билирубин, альбумин, лактоферрин, трансферрин, ферритин, церулоплазмин, серосодержащие соединения (цистеин, гомоцистеин), флавоноиды, тиолы (глутатион) – функционируют в цитозоле клеток, плазме крови, лимфе и межклеточной жидкости [4, 6, 31, 34].

В работе АОС ключевую роль играет глутатион – главный и прямой восстановитель АФК и протектор других биоантиоксидантов [14, 33, 37]. Он существует в 2 формах – восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG). Восстановленный глутатион отдает атом водорода, нейтрализуя перекись водорода. Молекулы окисленных форм нейтрализуют друг друга. Глутатион функционирует на трех (из четырех) линиях ферментативной защиты (восстановление H_2O_2 , ROOH и обезвреживание вторичных метаболитов), выполняя функцию кофактора ряда ферментов (рис. 4), которые работают



Рисунок 1. Взаимодействие радикалов-инициаторов, активных форм кислорода (O_2^- , H_2O_2 , OH^*) с различными компонентами клеток: нуклеиновыми кислотами, мембранными фосфолипидами, арахидоновой кислотой, белками

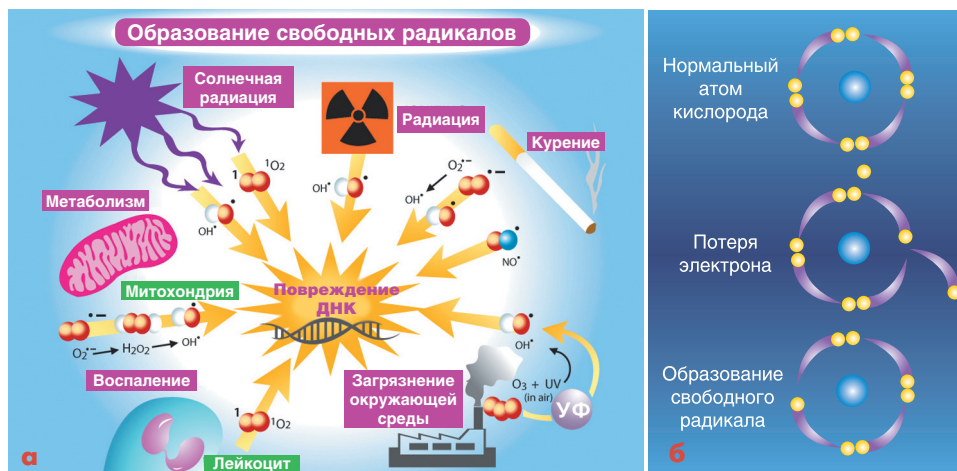


Рисунок 2. Причины и механизм образования свободных радикалов

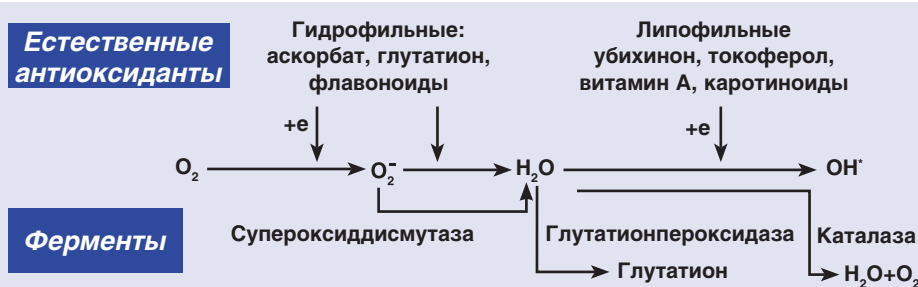


Рисунок 3. Ферментативное и неферментативное звенья антиоксидантной системы

в ядре, эндоплазматической сети и митохондриях. Он составляет 95% всех небелковых тиолов, преимущественно в печени и мозге, осуществляя антиоксидантную, детоксикационную, противовоспалительную, желчегонную, тромболитическую функции за счет поддержания оптимального состояния иммунных функций (защита лимфоцитов), влияния на биосинтез НК и белка, участия в транспорте аминокислот, метаболизме ксенобиотиков, синтезе эйкозаноидов [7, 8], экспрессии генов и факторов транскрипции [2], синтезе гормонов, сохранении цистеина и резистентности клеток к токсикантам [9], восстановлении и изомеризации дисульфидных связей. Именно в наличии SH-групп заключается секрет мощи глутатиона, поскольку сера – очень клейкое вещество, к которому прилипает весь «мусор», в т. ч. свободные радикалы, токсины и тяжелые металлы [37].

Таким образом, в организме существуют в динамическом равновесии системы генерации АФК, свободных радикалов и антирадикальной (антиоксидантной) защиты. Срыв АОЗ характеризуется развитием оксидативного стресса [14, 19, 32] (рис. 5) – свободнорадикальных повреждений разных компонентов клеток и тканей, лежащих в основе синдрома пероксидации, который признан фактором патогенеза большинства острых и хронических заболеваний и, прежде всего, главного детоксикационного органа – печени, которая первой «берет на себя удар» по обезвреживанию токсинов, ксенобиотиков, свободных радикалов и АФК [27].

Поэтому в клинической практике в качестве патогенетической терапии различных заболеваний, в т. ч. и пе-

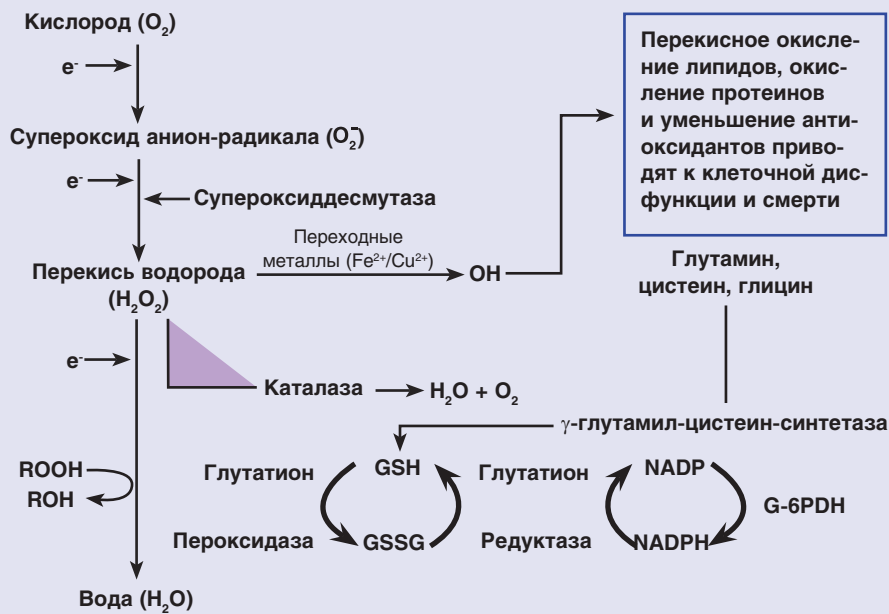
чени, для осуществления контроля за процессами свободнорадикального и перекисного окисления широко используются гепатопротекторные препараты [3] (от лат. *hepar* «печень» и *protect* «защищать») – несистематическую гетерогенную группу различных фармакологических средств природного (растительного или животного) и синтетического происхождения с разными механизмами действия, которые обеспечивают устойчивость печени к патогенным факторам, усиливают процессы регенерации и нормализуют ее функции [10]. Границы применения гепатопротекторов до сих пор полностью не очерчены. Отношение к ним варьирует от частичного приятия до рассмотрения в качестве базисных препаратов при любом заболевании печени. При этом каждый из гепатопротекторов имеет свои показания и свою нишу для использования [3].

В настоящее время в практике используется рабочая

классификация гепатопротекторов И.И. Дегтяревой (2002 г.):

- 1) препараты естественных или полусинтетических флавоноидов расторопши пятнистой, содержащие силимарин (карсил, карсил Форте);
- 2) средства на основе естественных или полусинтетических флавоноидов других растений;
- 3) органопрепараты животного происхождения;
- 4) препараты синтетического происхождения;
- 5) средства, содержащие эссенциальные фосфолипиды (растительного и животного происхождения);
- 6) препараты разных групп: аминокислоты и их производные; нестероидные анаболические препараты (калия оротат); витамины и витаминоподобные вещества (В, Е, С, липоевая кислота);
- 7) гомеопатические средства.

Интегральными механизмами действия гепатопротекторов являются: усиление обезвреживающей функции гепатоцитов за счет увеличения запасов глутатиона, таурина, сульфатов или повышения активности ферментов, участвующих в окислении (детоксикации) [3]; торможение реакций избыточного свободнорадикального и перекисного окисления и репарация клеточных мембран (антиоксидантный эффект) [1]; противовоспалительное действие [4]; блокирование фиброгенеза за счет купирования некроза гепатоцитов, предотвращения поступления антигенов из пищеварительного тракта в результате транслокации кишечных бактерий и их токсинов, являющихся активаторами клеток Купфера, стимуляции активности коллагеназ в печени и блокады ферментов,



Вытеснение из клеток H_2O_2 – наиболее эффективный способ защиты макромолекул от повреждений, вызываемых $OH\cdot$. Глутатионзависимые пероксидаза и редуктаза, а также каталаза и супероксиддисмутата трансформируют $OH\cdot$ в менее токсичные формы.

Рисунок 4. Глутатион в обезвреживании наиболее разрушительного гидроксирадикала ($OH\cdot$)



Свободные радикалы атакуют нормальную клетку, что приводит к ее дальнейшим структурным, геномным нарушениям и гибели.

Рисунок 5. Механизм развития оксидативного стресса

участвующих в синтезе компонентов соединительной ткани (антифибротический эффект) [3].

В медицине, особенно, в педиатрии, наиболее часто используют фитогепатопротекторы, поскольку они имеют ряд преимуществ: влияют на несколько патогенетических звеньев болезни (многопрофильная фармакодинамика), безопасны, мягко действуют, нетоксичны, хорошо переносятся, выгодны фармакоэкономически [3, 4]. Среди этой группы препаратов чаще всего применяют средства на основе экстракта расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) (рис. 6) [7, 8]. Расторопша считается наиболее изученным средством растительного происхождения и включена в фармакопеи большинства стран мира, в том числе и Европейскую фармакопею. Расторопше пятнистой посвящена отдельная монография во II томе Монографий ВОЗ по избранным лекарственным растениям [8, 43]. Расторопша известна как лечебное средство с незапамятных времен. В античный период она традиционно использовалась для лечения заболеваний

гепатобилиарной зоны, отравлениях алкоголем и грибами, укусах насекомых и змей, для устранения меланхолии [7]. И только в последние тридцать лет был изучен состав этого растения и доказана его эффективность [8]. Расторопша содержит более 400 биологически активных веществ: алкалоиды, сапонины, белки, смолы, слизь, тиамин, практически весь ряд витаминов (A, D, F, E, K, B₃, B₆, B₉, B₁₂), микроэлементы (Mn, Cu, Zn, Cr, Se, J, B), макроэлементы (Ca, K, Mg, Fe) и 12 (!) видов силимарина – уникального вещества, которое действует не только в печени, но и других органах, регенерируя как их самих, так и окисленный глутатион. Силимарин – это сборный термин. В его состав входит флавоноид таксифолин и смесь флавонолигнанов (силибинин – силибин A + силибин B), изосилибинины A и B, силидианин, силикристин).

Характеризуя компоненты силимарина, отметим, что силикристин плохо всасывается, силидианин полностью метаболизируется, силикристин фармакологически индифферентен. А наиболее биологически активным компонентом является силибинин, и от его количества в силимарине зависит активность последнего [2].

В настоящее время в мире очень широко используются препараты расторопши пятнистой. Наиболее изученными имеющими высокий профиль безопасности и мощную доказательную базу являются препараты **Карсил®** и **Карсил® Форте**, содержащие 22,5 и 90 мг силибинина соответственно. В последние годы их ранее известные и новые эффекты были подтверждены на молекулярно-рецепторном уровне [16, 23, 26, 30-36].

Интегральные эффекты силимарина (силибинина) в препаратах Карсил® и Карсил® Форте:

Антиоксидантный – блокирует АФК, свободные радикалы (функция «уборщика»); активирует супероксиддисмутазу, глутатионредуктазу, каталазу, устраняя дефицит глутатиона, таурина, сульфатов; защищает SH-группы белков от окисления; регулирует синтез других антиоксидантов и препятствует разрушению гепатоцитов и клеток других органов) [8, 31] (рис. 7).

Антитоксический – влияет на экспрессию генов, которые отвечают за токсичность [34]; блокирует места связывания транспортных протеинов и токсинов в мембране гепатоцита; повышает синтез глутатиона, активность и уровень глутатионредуктазы и γ -глутамилтранспептидазы; регулирует проницаемость мембран гепатоцитов и их митохондрий; препятствует апоптозу и метаболической активации токсинов [13, 15, 38]; препятствует гепатонекрозу при передозировке парацетамола [15], лечении противотуберкулезными средствами [27], отравлении грибами рода *Amanita* [38], алкоголем [19].



Рисунок 6. Расторопша пятнистая

Противовоспалительный и антиаллергический – угнетает активность фосфодиэстеразы и 5-липооксигеназы, контролируя синтез лейкотриенов (LTB₄) и провоспалительных простагландинов (PGF_{2α}); ингибирует транскрипционный фактор ядерный фактор «каппа-би» (NF-κB) (ключевой регулятор воспаления и иммунных реакций) и процессы сигнальной трансдукции; стабилизирует мастоциты, тормозит высвобождение гистамина из базофильных гранулоцитов при аллергическом рините и бронхиальной астме [1, 2, 8, 12, 41].

Антифибротический – стимулирует синтез коллагеназы; подавляет продукцию трансформирующего фактора роста β (TGF-β) и предотвращение трансформации звездчатых клеток в фибробласты; регулирует экспрессию генов, кодирующих компоненты экстрацеллюлярного матрикса, необходимого для фиброза [41]; ингибирует NF-κB, протеинкиназы и другие киназы, вовлеченные в процессы сигнальной трансдукции [8].

Метаболический – стимулирует РНК-полимеразу А гепатоцитов, ускоряя транскрипцию и синтез рРНК в клетках печени; увеличивает количество зрелых рибосом и синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов, обеспечивая регенерацию до 400% (!); встраивается в мембрану гепатоцита, поддерживая ее нормальную текучесть [1, 2, 8, 18].

Иммунотропный (дозозависимый) эффект – влияет на созревание дендритных клеток; тормозит пролиферацию антигенспецифичных и неспецифичных Т-клеток и секрецию цитокинов; действует на NF-κB-зависимую транскрипцию в Т-клетках; влияет на синтез γ-интерферона; защищает иммунциты от действия окислителей; стимулирует синтез лимфоцитов [26, 29].

Онкопротекторный – снижает экспрессию матриксных металлопротеинкиназ, блокируя пролиферацию раковых

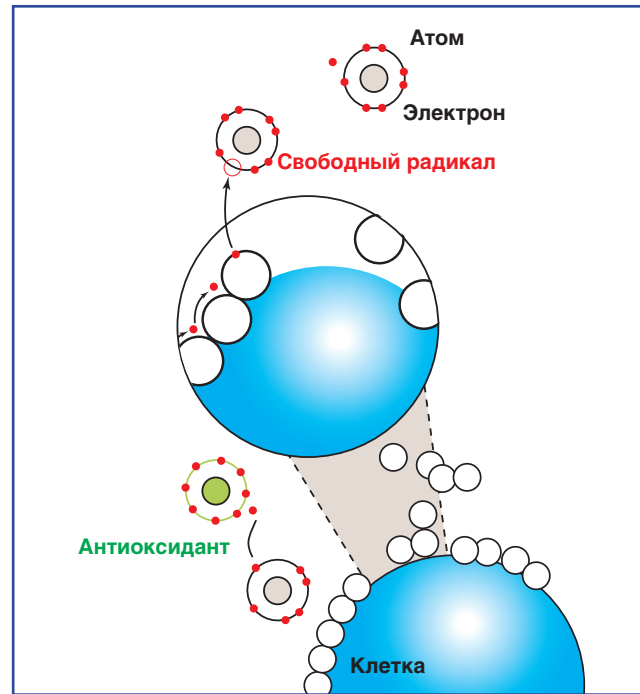


Рисунок 7. Действие антиоксиданта силимарина

клеток и индуцируя их апоптоз; нейтрализует гипероксидные радикалы сразу же при их образовании в клетках; сохраняет и усиливает действие других антиоксидантов (витамин С, Е и селен); предотвращает мутации, восстанавливает поврежденные ДНК и способствует синтезу новых НК; усиливает действие фактора некроза опухолей TNF-α; противодействует пролиферации клеток опухолей; усиливает химио- и радиопротекцию [30, 35, 42].

Противовирусный – влияет на синтез γ-интерферона; ингибирует экспрессию гена HCV3a core и репликацию вируса гепатита С *in vitro*; при внутривенном введении снижает уровень РНК вируса гепатита С, интерлейкина IL-2 и TNF-α [29]; тормозит синтез мРНК вируса гриппа А [40].

Уменьшает инсулинорезистентность при сахарном диабете II типа [22, 28].

Генопротекторный – снижает экспрессию белков p53, стимулирующих апоптоз; предотвращает повреждение ДНК [29, 35].

Антиатеросклеротический и антихолестеринемический – линолеиновая ненасыщенная жирная кислота и β-ситостерин способствуют окислению холестерина [29].

Дермопротекторный – разглаживание, повышение упругости и омоложение кожи, стабилизация генома эпидермиса [23], **отбеливание кожи** (превращение темного эумеланина в светлый феомеланин и **сохранение его дериватов**, ингибирование протеинкиназы С, которая ускоряет деградацию волосяных фолликулов) [42].

Мягкий **слабительный** – повышает секрецию и выделение желчи [1, 2, 29], не влияя на двигательную функцию желчного пузыря и протоков [4].

Потенцирует антибактериальные эффекты ампициллина и гентамицина [25].

Универсальный цитопротектор (!) – ионная стабилизация клеточных мембран печени [1-5,7,8,15], желудка

[6,10], кишечника [6], миокарда [36, 39], головного мозга [13, 14, 21], почек [30].

Универсальный цитопротектор Карсил® и Карсил® Форте используется у детей в возрасте от 5 до 12 лет по 3мг/кг массы тела/сутки в 2-3 приема. С 12 лет – по 1 капсуле 1-3 раза в сутки курсом 1-3 месяца.

Таким образом, перечисленные ранее известные, а также новые терапевтические эффекты фитогепатопротектора силимарина (Карсил® и Карсил® Форте), подтвержденные на клеточно-молекулярно-рецепторном уровне в эксперименте и клинических исследованиях, дают основания для широкого использования этих препаратов. Карсил® и Карсил® Форте можно применять у взрослых и детей при различных заболеваниях, сопровождающихся нарушениями антиоксидантной защиты, как в гепатологии, так и в токсикологии, онкологии, дерматологии, неврологии, эндокринологии и других областях терапии и педиатрии. Авторы практически всех приведенных публикаций единодушны в перспективности дальнейшего изучения эффектов силимарина и расширения сферы его применения.

Литература

1. Анохина Г.А. і співавт. // Здоров'я України. – 2006. – №13-14. – с. 146-147.
2. Анохина Г.А. // Здоров'я України. – 2007. – №1.
3. Крамарев С.А. // Дитячий лікар. – 2011. – №1(8) – с.5-9.
4. Мазо В.К. // Мат. Академической школы-семинара им. А.М.Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». – 2008.
5. Нагорная Н.В., Четверик Н.А. // Здоровье ребёнка. – 2010. – №2 (23).
6. Подколдин А.А. и соавт. // Профилактика старения. – 2000. – в.3. – 71-78.
7. Юрьев К.Л. // Укр. мед. часопис. – 2010. – №2 (76). – с.71-75.
8. Юрьев К.Л. // Укр. мед. часопис. – 2010. – №3 (77). – с.59-66.
9. Ahmadi-Ashtiani H et al. // J Nat Med. 2011 Jun 28.
10. Alarcon de la Lastra AC. et al. // Planta Med. 1995 Apr; 61(2): 116-9.
11. Ashfaq UA et al. // Virol J. 2011 Apr 1; 8:153.
12. Bakhshaei M. et al. // Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Sep 27.
13. Bronshtein J. // Международный неврологический журнал. – 2007. – №4 (14).
14. Chtourou Y. et al. // Neurochem Res. 2011 Oct 28.
15. Das S et al. // Int J Nanomedicine. 2011; 6: 1291-301.
16. El-Shitani N.A., Hegazy S., El-Desoky K. // Phytomedicine. – 2009 Jul 2
17. Fan S et al. // Free Radic Res. 2011 Oct 21
18. Feily A, Namazi MR. // Int J Clin Pharmacol Ther. 2011 Jul; 49 (7): 467-8.
19. Feher J. // Orv. Hetil. – 2008. – 149 (51): 2413-2418.
20. Feher J, Lengyel G. // Curr Pharm Biotechnol. 2011 Apr 5.
21. Galhardi F. // Food Chem Toxicol. – 2009. – 47 (10): 2655-2660.
22. Jose M.A., Abraham A., Narmadha M.P. // J Pharmacol Pharmacother. 2011 Oct; 2 (4): 287-9.
23. Katiyar S.K., Mantena S.K., Meeran S.M. // PLoS One. 2011; 6 (6): e21410.
24. Kim J.L. et al. // J.Cell.Biochem. – 2011 Sep 6. doi: 10.1002/jcb.23351.
25. Lee Y.S., Jang K.A., Cha J.D. // J Biomed Biotechnol. 2012; 6:18081.
26. Li W. et al. // Cancer Biother Radiopharm. 2011 Jun; 26 (3): 317-24.
27. Li J., Lin W.F., Pan Y.Y., Zhu X.Y. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2010 May; 18 (5): 385-6.
28. Marrazzo G. et al. // Neurosci Lett. 2011 Oct 31; 504 (3): 252-6.
29. Morishima C. et al. // Gastroenterology. – 2010. – 138 (2). – p.671-81.
30. Ninsontia C., Pongjit K., Chaatham C., Chanvorachote P. // Pharm Biol. 2011 Oct; 49 (10): 1082-90.
31. Pham-Huy L.A., He H., Pham-Huy C. // J. Biomed. Sci. 2008; V. 4. P. 89-96.
32. Polyak S.J. et al. // Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Mar 30; 107 (13): 5995-9.
33. Patel N. et al. // Toxicol Appl Pharmacol. – 2010; 245 (2): 143-52.
34. Upadhyay G. et al. // Food Chem Toxicol. – 2010. – 48 (6). – 1660-1670.
35. Ramacrisnan G. et al. // J Enzyme Inhib Med Chem. – 2009. – 24 (2). – 395-405.
36. Raskovic A. et al. // Molecules. 2011 Oct 12; 16 (10): 8601-13.
37. Raza S.S. et al. // J Neurol Sci. 2011 Oct 15; 309 (1-2): 45-54.
38. Saller R., Brignoli R., Melzer J., Meier R. // Forsch Komplementmed. 2008 Feb; 15 (1): 9-20.
39. Shlinovic N., Raskovich A. // A Med Pregl. – 2008. – 61 (1-2). – 95-98.
40. Song J.H., Choi H.J. // Phytomedicine. 2011 Jul 15; 18 (10): 832-5.
41. Troppoliere M. et al. // J Hepatol. – 2009. – 50 (6). – 1102-1111.
42. Vaid M. et al. // PLoS One. 2011; 6(7): e23000.
43. WHO monographs on selected medicinal plants (2002) Fructus Silybi Mariae. Volume 2. World Health Organisation, Geneva, p. 300-316.

КАРСИЛ® – надасть печінці НОВИХ СИЛ!

- ✓ Безпечний рослинний захист
- ✓ Ефективне відновлення і регенерація клітин печінки
- ✓ Позитивний вплив на обмін речовин
- ✓ Комплексне рішення в лікуванні патології печінки



Дозування для дітей		
	Ураження печінки легкого та помірного ступеня	Тяжкі ураження печінки
Карсил® з 5 років	3 мг/кг маси тіла, розділена на 2-3 прийоми	
Карсил® Форте з 12 років	1 капсула 1-2 рази на добу	1 капсула 3 рази на добу

Ознайомтеся з інформацією про застосування препарату, яка міститься в інструкції-вкладці. За консультацією звертайтеся до лікаря.
Р.н. UA/2773/01/01. UA/2773/01/02 від 22.01.09

Лихоманка та використання жарознижувальних засобів у дітей

Рекомендації Американської академії педіатрії¹
(2011 р.)

Лихоманка є одним із найбільш частих симптомів у дітей і становить приблизно третину від усіх випадків у клінічній практиці педіатра. Лихоманка в дитини, як правило, призводить до незапланованого візиту або телефонного дзвінка до лікаря для отримання порад щодо її контролю. З лихоманкою також пов'язане широке використання безрецептурних антипіретиків.

Батьки часто стурбовані тим, що необхідно підтримувати «нормальну» температуру в їхньої хворої дитини. Багато батьків дають дітям жарознижувальні засоби навіть у випадках, коли підвищення температури є мінімальним або взагалі відсутнє. Приблизно половина батьків вважають, що температура нижче 38 °С є лихоманкою, а 25% – дають дітям антипіретики при температурі нижче 37,8 °С. Більше того, 85% батьків повідомляли, що вони будили своїх дітей спеціально для того, щоб дати жарознижувальний засіб. На жаль, 50% батьків дають дітям неправильні дози антипіретиків, а приблизно 15% батьків дають супратерапевтичні дози парацетамолу або ібупрофену. У випадках, коли батьки розуміють, що дозування повинно ґрунтуватися на вазі дитини, а не на її віку або зрості, ймовірність неправильного дозування є набагато нижчою.

Для батьків лікарі та молодший медичний персонал є первинним джерелом інформації щодо лихоманки, тим не менше існує певна невідповідність між поглядами батьків і лікарів на терапію антипіретиками. Основним показанням для призначення жарознижувальної терапії є температура вище 38,3 °С і потреба усунення загального дискомфорту. Хоча тільки 13% педіатрів зазначають, що дискомфорт є одним із основних показань для призначення антипіретиків, їхні рекомендації зазвичай містять цю інформацію. Більшість педіатрів (80%) вважають, що сплячу дитину не слід будити тільки для того, щоб вона прийняла антипіретик.

Використання антипіретиків у дітей завжди буде поширеною практикою серед батьків і загалом заохочується й підтримується педіатрами. Отже, педіатри та інші медичні працівники є відповідальними за належне консультування батьків та інших осіб, які опікуються дітьми, щодо лихоманки й використання жарознижувальних засобів.

Фізіологічні механізми лихоманки

Слід наголосити, що лихоманка не є захворюванням. Фактично, лихоманка – це фізіологічний механізм, який допомагає організму боротися з інфекцією. Лихоманка сповільнює ріст і розмноження бактерій та вірусів, посилює продукцію нейтрофілів і проліферацію лімфоцитів Т, а також допомагає в розвитку реакцій гострої фази. Тяжкість лихоманки не завжди корелює з тяжкістю захворювання. У більшості випадків лихоманка має короткий і легкий перебіг та захисний вплив на організм. Результати досліджень показали, що лихоманка сприятливо впливає на певні компоненти імунної системи. А деякі дані вказують на те, що лихоманка дійсно допомагає швидше одужати при вірусних захворюваннях, хоча вона й може супроводжуватися дискомфортом у дітей. Немає переконливих даних щодо того, чи лікування антипіретиками, зокрема ібупрофеном або його комбінацією з парацетамолом, підвищує ризик ускладнень при певних видах інфекційних захворювань. Потенційною користю від зниження підвищеної температури є усунення дискомфорту в пацієнта і зменшення невідчутних утрат води, що може знизити ймовірність зневоднення. Ризик унаслідок лікування лихоманки передбачає відстрочення постановки діагнозу і призначення адекватного лікування, а також токсичність лікарського засобу.

Немає даних про те, що лихоманка в дітей, на відміну від гіпертермії, збільшує ризик такого небажаного наслідку, як ушкодження мозку. Лихоманка є нормальною й частою фізіологічною відповіддю, яка призводить до підвищення «точки відліку температури» в гіпоталамусі у відповідь на ендогенні та екзогенні пірогени. Гіпертермія, навпаки, є рідкісною й патофізіологічною відповіддю, яка супроводжується порушенням гомеостазу (без змін у точці відліку гіпоталамусу), що призводить до вироблення тепла в такій мірі, яка перевершує здатність до тепловіддачі. Ознаками гіпертермії є гаряча суха шкіра та порушення функцій нервової системи, що виражається в надмірному збудженні, конвульсіях і комі. Лікування гіпертермії слід розпочинати негайно, оскільки за температури вище 41-42 °С починається розвиток несприятливих фізіологічних ефектів. Дослідження, проведені серед медичних працівників, включа-

¹American Academy of Pediatrics (AAP).

ючі лікарів, показали, що більшість із них вважають, що ризик несприятливих ефектів, пов'язаних із підвищеною температурою тіла, збільшується за температури більше 40 °С, хоча така думка не є підтвердженою. Стан дитини з температурою 40 °С унаслідок звичайного лихоманкового захворювання є цілком відмінним від стану дитини з такою ж температурою в результаті теплового удару. Таким чином, екстраполяція даних з одного стану на інший є проблематичною.

Цілі терапії

Обговорення доцільності використання антипіретиків у дітей з лихоманкою має починатися з визначення терапевтичних кінцевих точок. Під час консультування родин лікарі повинні акцентувати увагу на комфорті дитини й ознаках серйозного захворювання, а не нормальній температурі. Первинною метою лікування дитини з лихоманкою має бути поліпшення загального комфорту дитини. За спостереженнями більшості педіатрів (та за даними деяких досліджень), у дитини з лихоманкою порушена активність, сон і поведінка, а також обмежена здатність до перорального прийому їжі. На жаль, недостатньо досліджень, які б показали, наскільки жарознижувальні засоби усувають дискомфорт, пов'язаний із лихоманкою або захворюванням. Незрозуміло, чи нормалізація температури може позитивно вплинути на комфорт, оскільки заходи зовнішнього охолодження, наприклад обтирання тіла прохолодною губкою, можуть знизити температуру тіла без поліпшення стану дитини. Обтирання алкоголевмісним розчином не є доцільним методом охолодження, оскільки є повідомлення про небажані ефекти, пов'язані з системною абсорбцією алкоголю. Більше того, антипіретики, крім жарознижувальної дії, мають інші клінічні наслідки, наприклад знеболення, що також може вплинути на загальний клінічний ефект. Не беручи до уваги точний механізм дії антипіретиків, багато лікарів продовжують заохочувати до їхнього використання в переконанні, що найбільша користь від застосування цих препаратів є результатом поліпшення комфорту, яке супроводжується підвищенням активності й апетиту, зниженням дратівливості та більш надійним відчуттям загального стану дитини. Оскільки зазначене є найбільш важливою користю жарознижувальних препаратів, першорядного значення набуває те, що консультування батьків має бути зосереджене на моніторингу активності дитини, виявленні ознак серйозного захворювання й забезпеченні достатнього прийому рідини для уникнення зневоднення.

Бажання поліпшити загальний комфорт дитини з лихоманкою має порівнюватися з бажанням просто знизити температуру тіла. У літературі ґрунтовно описано, що в батьків, медичних сестер і лікарів існує стурбованість щодо негативного впливу лихоманки – явище, яке отримало назву «лихоманкофобія». Найбільш часто батьків і медичних працівників турбує таке серйозне питання, що виражена лихоманка за відсутності її лікування пов'язана з розвитком судом, ушкодженням мозку і смертю. Через створення перебільшеної стурбованості щодо цих гаданих ризиків лихоманки, для яких не було встановлено чіткого взаємозв'язку, лікарі спри-



Ібуфен®

Якщо є температура – під рукою Ібуфен!

- Подвійна жарознижувальна дія (центральна та периферійна)
- Знеболювальна, протизапальна дія
- Зі смаком апельсинового соку
- Дітям від 3 місяців



Р.П. МОЗ України №UA/9215/01/01 від 07.12.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Р.П. МОЗ України №UA/2485/01/01 від 07.12.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Пона інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладці. Склад: 5 мл суспензії містять ібупрофену 100 мг. Лікарська форма: Суспензія для перорального застосування, 100 мг/5 мл. Правила відпуску: Без рецепту. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові: вул. Спаська, 30, 6 поверх, м. Київ, 04070. Тел. (044) 461-90-07, факс (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

яють надмірному бажанню батьків досягти нормальної температури через інтенсивне лікування лихоманки в дітей.

Немає даних про те, що зменшення лихоманки знижує захворюваність і смертність від лихоманкових захворювань. Можливим виключенням з цього можуть бути діти з хронічними захворюваннями, які можуть призвести до обмежених метаболічних резервів, або діти, які знаходяться в критичному стані, оскільки ці пацієнти можуть не перенести підвищені метаболічні потреби лихоманки. Крім того, немає доказів, що лікування антипіретиками знижує частоту фебрильних судом.

Незважаючи на відсутність достатніх доказових даних, багато педіатрів рекомендують планово призначати парацетамол або ібупрофен перед проведенням імунізації для зменшення дискомфорту, пов'язаного з ін'єкцією і з неприємними відчуттями в місці ін'єкції, та мінімізації ризику розвитку лихоманки. До того ж, в одному дослідженні було показано можливість зменшення розвитку імунної відповіді на вакцину в пацієнтів, які перед цим приймали антипіретики.

Хоча дані літератури щодо ризиків лихоманки й користі жарознижувальних препаратів є обмеженими, можна визнати, що поліпшення комфорту пацієнта є раціональною метою лікування. На сьогодні відсутні докази, що зниження температури має бути первинною метою терапії антипіретиками.

Парацетамол

Після отримання достатніх даних щодо зв'язку між прийомом саліцилатів і розвитком синдрому Рея парацетамол по суті заступив аспірин у первинному лікуванні лихоманки. Парацетамол перорально в дозі 10-15 мг/кг за один прийом кожні 4-6 год загалом вважається безпечним й ефективним підходом. Як правило, жарознижувальний ефект починає проявлятися протягом 30-60 хв; приблизно у 80% дітей температура знижується в межах цього часового інтервалу (**таблиця**).

Хоча в деяких дослідженнях пропонувався режим з чергуванням доз, немає узгоджених даних щодо того,

що використання початкової насичувальної (ударної) дози парацетамолу перорально (30 мг/кг за прийом) або ректально (40 мг/кг за прийом) поліпшує жарознижувальну ефективність. Вищі ректальні дози часто використовуються при інтраопераційних станах, але не можуть бути рекомендовані для призначення в звичайній клінічній практиці. Використання вищих насичувальних доз у клінічній практиці додає потенційні ризики через плутанину в дозуванні, спричиняючи гепатотоксичність, тому такі дози не рекомендовані.

Про гепатотоксичність унаслідок прийому парацетамолу в рекомендованих дозах повідомлялося дуже рідко, найбільш часто вона спостерігається при гострому передозуванні препарату. Крім того, виникає значна стурбованість щодо ризику пов'язаного з парацетамолом гепатиту в умовах хронічного передозування. Випадки, про які повідомляли найчастіше, стосувалися дітей, які приймали багаторазові супратерапевтичні дози (наприклад, > 15 мг/кг за прийом) або отримували адекватні разові дози часто, з інтервалом меншим ніж 4 год – у результаті добова доза перевищувала 90 мг/кг протягом кількох днів. Використання в дітей парацетамолу в лікарській формі для дорослих може призвести до супратерапевтичного дозування. В одному дослідженні серії випадків половина дітей, у яких виявлено гепатотоксичність, отримували лікарські форми парацетамолу для дорослих.

Ще одним аспектом, який стосується безпеки використання парацетамолу, є симптоми, пов'язані з астмою. Було показано, що бронхіальна астма асоціюється з прийомом парацетамолу, проте причинного зв'язку не доведено.

Ібупрофен

Використання ібупрофену для лікування лихоманки стає все більш поширеним, оскільки, очевидно, він має довший клінічний ефект щодо зниження температури тіла (див. **таблицю**). У дослідженнях, в яких порівнювали ефективність ібупрофену й парацетамолу, було отримано варіабельні результати. Консенсус щодо цього питання є таким: обидва препарати є ефективнішими за плацебо у зменшенні лихоманки, ібупрофен (10 мг/кг за прийом) є принаймні таким же або ж більш ефективним за парацетамол (15 мг/кг за прийом) у зниженні температури тіла при одноразовому або повторюваному прийомі того чи іншого препарату. Дослідження також показали, що величина температури при лихоманці та вік дитини (більшою мірою, ніж використання певного лікарського засобу) можуть бути первинними факторами, які визначають ефективність антипіретичної терапії; у дітей з вищою температурою і старших 6 років спостерігають знижену ефективність або відповідь на жарознижувальні засоби. Загалом досліджень, у яких би порівнювали вплив ібупрофену й парацетамолу на поведінку дітей та їхній комфорт, дуже мало.

Таблиця. Характеристика жарознижувальних засобів

Характеристики	Парацетамол	Ібупрофен
Зниження температури, °С	1-2	1-2
Час початку дії, год	< 1	< 1
Час пікового ефекту, год	3-4	3-4
Тривалість ефекту, год	4-6	6-8
Доза, мг/кг	10-15 кожні 4 год	10 кожні 6 год
Максимальна добова доза, мг/кг	90*	40
Максимальна добова доза в дорослих, г/добу	4	2,4
Нижня вікова межа, міс. **	3	6

Дані представлені як усереднене за результатами досліджень.

* В інструкції зазначено 75 мг/кг; доза 90 мг/кг має застосовуватися протягом менше ніж 3 днів підряд.

** За винятком особливих випадків, коли медичний працівник може дати відповідні рекомендації для молодших пацієнтів, що має здійснюватися тільки після обстеження дитини.

Немає доказів, які б показали значущу різницю в безпеці стандартних доз між ібупрофеном і парацетамолом у загальному здорових дітей віком від 6 міс. до 12 років з лихоманковим захворюванням. Як і інші нестероїдні протизапальні препарати (НПВС), ібупрофен може спричинити гастрит, хоча відсутні дані про те, що це зазвичай трапляється під час використання препарату в разі лихоманкових захворювань. Тим не менше, зареєстровані випадки кровотечі, гастриту, виразки шлунка, дванадцятипалої кишки і стравоходу, пов'язані з прийомом багатьох НПВС, включаючи ібупрофен, навіть у разі їхнього застосування в стандартних антипиретичних й анальгетичних дозах. Ібупрофен не погіршує перебіг бронхіальної астми.

Піднімалися питання безпеки ібупрофену й щодо його нефротоксичності. У багатьох випадках у дітей з лихоманковим захворюванням розвивалася ниркова недостатність під час лікування ібупрофеном або іншими НПВС. Отже, слід з обережністю використовувати ібупрофен у дітей зі зневодненням або з комплексними захворюваннями. У дітей зі зневодненням зростає роль синтезу простагландинів як механізму для підтримання належного ниркового кровотоку. Прийом ібупрофену або будь-якого іншого НПВС впливає на ниркові ефекти простагландинів, що зменшує нирковий кровоток і потенційно викликає або погіршує ниркову дисфункцію. Проте не можливо визначити реальну частоту ниркової недостатності, пов'язаної з короткостроковим використанням ібупрофену, тому що це систематично не досліджувалося й не реєструвалося. Підвищений ризик нефротоксичності, пов'язаної з ібупрофеном, мають діти зі зневодненням, серцево-судинним захворюванням, передіснуючим нирковим захворюванням або ті, які одночасно приймають інші нефротоксичні препарати. Ще однією групою, нараженою на ризик, є немовлята до 6 міс. через вікові особливості фармакокінетики й ниркової функції. Недостатньо даних, щоб підтримати спеціальні рекомендації щодо використання ібупрофену для лікування лихоманки або болю в немовлят до 6 міс. (є дані про дозування для закриття відкритого артеріального протоку в новонароджених), хоча в листках-вкладишах зазначено «проконсультуватися з лікарем» з приводу застосування препарату в дітей цієї вікової категорії. Ще одним потенційним ризиком під час використання ібупрофену є можливий зв'язок між прийомом ібупрофену й інфекцією інвазивного стрептококу групи А, пов'язаною з вітряною віспою. Проте на момент створення цього документа недостатньо даних, які б свідчили на користь існування причинно-наслідкового зв'язку між ними.

Чергування/комбінування препаратів

Одним із підходів, який часто застосовують для контролю лихоманки, є чергування парацетамолу та ібупрофену або їхнє комбінування. У дослідженні з участю достатньої кількості батьків або осіб, які опікуються дітьми (n = 256), 67% повідомили про застосування чергування парацетамолу та ібупрофену для контролю лихоманки, а 81% із них зазначили, що вони дотримувалися порад свого педіатра або іншого медичного працівника. Інтервал, якого дотримувалися найчастіше, становив

4 год, проте батьки повідомляли про використання терапії чергування кожні 2, 3, 4 і 6 год, що свідчить про відсутність узгодженості в інструкціях стосовно дозування.

На час написання цього документа було виявлено 5 досліджень, у яких порівнювали терапію чергування ібупрофену й парацетамолу з монотерапією парацетамолом або ібупрофеном. Згідно з їхніми даними, початково зміни в температурі були подібними в усіх групах, незалежно від виду лікування. Тим не менше, через 4 або більше год після початку лікування нижча температура постійно спостерігалася в групі комбінованої терапії. Наприклад, через 6 і 8 год після початку дослідження більший відсоток дітей не мали температури в групі комбінованого лікування (83 і 81% відповідно) порівняно з дітьми в групі монотерапії ібупрофеном (58% і 35% відповідно). Тільки одне дослідження було присвячене питанням, пов'язаним зі стресом і комфортом. Його результати показали нижчі бали щодо стресу й менше пропущеного в дитсадку часу в групі комбінованого лікування. В іншому дослідженні показано тенденцію до нормалізації симптомів, пов'язаних із лихоманкою, через 24 і 48 год після початку лікування, проте ця тенденція зникла на 5 день.

Хоча у вищезгаданих дослідженнях було отримано деякі докази, що комбінована терапія може бути більш ефективною у зниженні температури, нез'ясованими залишаються питання щодо безпеки застосування такого підходу, а також його ефективності в зменшенні дискомфорту, який є кінцевою точкою первинного лікування. Можливість того, що батьки не отримують або не розуміють інструкцію з дозування, з урахуванням широкого спектра препаратів, які містять ці діючі речовини, збільшує ймовірність неточного дозування або передозування. Крім того, такий підхід може лише посилювати «лихоманкофобію», яка вже існує.

Хоча є деякі докази, що комбіноване лікування може більшою мірою знижувати температуру тіла впродовж довшого періоду часу, проте немає доказових даних, що комбінована терапія призведе до загального поліпшення за іншими клінічними показниками. Ці дослідження також не включали достатню кількість пацієнтів для повної оцінки безпеки такого підходу. Таким чином, немає достатньої доказової бази, щоб рекомендувати або не рекомендувати планове використання комбінації парацетамолу та ібупрофену. Лікарі, які вибирають зазначений підхід, повинні детально проконсультувати батьків щодо відповідного препарату, дозування, інтервалу між прийомами ліків і наголосити на важливості досягнення комфорту в дитини, а не зниження температури.

Інструкції для батьків

Надзвичайно важливими є чіткі пояснення педіатра батькам (або іншим особам, які доглядають за дитиною) щодо відповідного використання парацетамолу та ібупрофену (препарату, дози, інтервалу між прийомами) (див. таблицю). Безпеці лікування дітей будуть сприяти чіткі інструкції до препаратів, розробка простих методів дозування, стандартизовані концентрації лікар-



Ібуфен®

Якщо є температура – під рукою Ібуфен!

- Подвійна жарознижувальна дія (центральна та периферійна)
- Знеболювальна, протизапальна дія
- Зі смаком апельсинового соку
- Дітям від 3 місяців



Р.П. МОЗ України №UA/8215/01/01 від 07.12.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Р.П. МОЗ України №UA/2485/01/01 від 07.12.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладці. Склад: 5 мл суспензії містять: ібупрофену 100 мг. Лікарська форма: Суспензія для перорального застосування, 100 мг/5 мл. Правила відпуску: Без рецепту. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові: вул. Спаська, 30, 6 поверх, м. Київ, 04070. Тел. (044) 461-90-07, факс (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

medana polpharma

РЕКОМЕНДЦІЇ

міждисциплінарна проблема

сього засобу та стандартизовані пристрої для його доставки. Препарати проти кашлю й застуди, які містять парацетамол та ібупрофен, не слід призначати дітям через імовірність того, що батьки можуть ненавмисно дати дитині одночасно антипіретик і препарат для лікування кашлю/застуди, який містить той же антипіретик. Крім того, бракує доказів ефективності цього класу комбінованих препаратів у дітей. Батькам, чиї діти потребують прийому рідких форм, педіатри повинні радити використовувати тільки один препарат. Парацетамол є найбільш частим препаратом, через передозування якого діти потрапляють у відділення невідкладної допомоги, і більше 80% цих випадків трапляються через самовільне проковтування дітьми ліків у результаті відсутності нагляду дорослих. Таким чином, педіатр повинен нагадувати батькам про зберігання антипіретиків належним чином.

Висновки

Належне консультування з питань лікування лихоманки розпочинається з того, щоб допомогти батькам зрозуміти, що лихоманка сама собою не наражає на небезпеку здоров'я загалом здорової дитини. Навпаки, лихоманка фактично має позитивний вплив на організм; отже, справжньою метою антипіретичної терапії є не просто нормалізація температури тіла, а поліпшення загального комфорту й самопочуття дитини. Парацетамол та ібупрофен, за умови їхнього прийому у відповідних дозах, загалом вважаються безпечними й ефективними препаратами для більшості клінічних ситуацій. Однак, як і у випадку всіх ліків, згадані антипіретики мають застосовуватися дуже розсудливо для того, щоб мінімізувати ризик побічних ефектів і токсичності. Комбінована терапія парацетамолом та ібупрофеном може підвищити ризик у дітей і підлітків через помилки в дозуванні та побічні ефекти, й ці потенційні ризики мають бути ретельно зважені. Консультуючи родини з питань ведення дітей з лихоманкою, педіатри та інші медичні працівники повинні мінімізувати лихоманкофобію й наголосити на тому, що використання жарознижувальних засобів не запобігає розвитку фебрильних судом. Свої поради педіатри повинні сфокусувати на таких аспектах, як моніторинг ознак/симптомів серйозних захворювань, поліпшення комфорту дитини через підтримання рівня насиченості організму водою та адекватне використання, відповідне дозування і зберігання антипіретиків. Для сприяння безпеці фармако-терапії в дітей педіатри повинні виступати за обмежену кількість препаратів ібупрофену й парацетамолу, створення чіткої інструкції з дозування та включення дозувальних пристроїв для жарознижувальних лікарських засобів.

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, J.E. Sullivan, H.C. Farrar «Fever and antipyretic use in children» (Pediatrics. 2011; 127 (3): 580-7)

Сучасні підходи до антибіотикотерапії при інфекціях дихальних шляхів у педіатричній практиці

Антибіотики, безсумнівно, відіграють надзвичайно важливу роль в історії людства. Завдяки їхній появі та широкому використанню вдалося знизити смертність від інфекційної патології, зменшити тривалість і поліпшити прогноз багатьох тяжких захворювань. Проте неконтрольоване застосування антибактеріальних препаратів стало причиною появи проблеми антибіотикорезистентності: все більше й більше мікроорганізмів стають нечутливими до найпоширеніших антибіотиків. Відсутність нових формул і неефективність старих препаратів роблять лікаря беззбройним при лікуванні інфекційної патології.

У межах **XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії»** (28-30 вересня, м. Дніпропетровськ) провідними фахівцями-педіатрами було висвітлено низку проблем, пов'язаних із застосуванням антибіотикотерапії в педіатричній практиці.

Проводячи в межах конференції майстер-клас, присвячений **проблемі антибіотикорезистентності** в педіатричній практиці, професор кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор **Сергій Петрович Кривоустов** зазначив, що широке й часто необґрунтоване використання антибіотиків призвело до постійного зростання масштабів резистентності мікроорганізмів до найбільш поширених протимікробних засобів. Так, близько 70% збудників нозокоміальних інфекцій стійкі принаймні до одного антибіотика і близько 40% – до трьох. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно в країнах Євросоюзу більше 25 тис. осіб умирають від інфекцій, викликаних стійкими мікроорганізмами. Подібна ситуація в США призвела до того, що від інфекцій, спричинених метицилінрезистентними штамми стафілококів, умирають більше пацієнтів, ніж від СНІДу й туберкульозу разом узятих.

Відомі такі біохімічні механізми стійкості бактерій до антибіотиків:

- модифікація мішені дії;
- ферментативна інактивація антибіотика;
- активне виведення антибіотика з мікробної клітини (еффлюкс);
- порушення проникності зовнішніх структур мікробної клітини й формування метаболічного «шунта».

На сьогодні виявлені нові гени, відповідальні за синтез ферментів, які зумовлюють неефективність навіть антибіотиків резерву, наприклад карбапенемів. Це становить глобальну загрозу для людства.

Створення нових молекул антибактеріальних препаратів із широким спектром дії дасть можливість знищити резистентні мікроорганізми. Проте подібний підхід вимагає значних матеріальних витрат і проведення тривалих клінічних досліджень. Тому крім створення нових препаратів, серед доступних методів боротьби з резистентними мікроорганізмами основною є **оптимізація стартової емпіричної терапії**. Знання етіології захворювання допомагає клініцисту грамотно призначити ефективну антибактеріальну терапію (АБТ). Крім того, при призначенні антибіотиків лікар повинен враховувати дані доказової медицини, фармакокінетику препарату, фармакоеконімічні показники, використовувати антибактеріальні препарати з високим профілем безпеки, визначити оптимальний шлях уведення препарату, постійно контролювати ефективність і безпеку лікування.

Так, застосування ступінчастої терапії при тяжких інфекціях дає змогу зменшити ризик розвитку ятрогенних ускладнень, знижує матеріальні витрати на лікування хворого, зменшує тривалість його перебування в стаціонарі, менш негативно впливає на якість життя пацієнта. Подібна тактика дає можливість уже на третій день перейти з внутрішньовенного на пероральний шлях уведення антибактеріального препарату практично в 2/3 хворих (окрім пацієнтів відділення реанімації та інтенсивної терапії) за умов адекватної гастроінтестинальної абсорбції. Така стратегія широко впроваджується в Україні протягом декількох років, але цей процес потребує активізації за рахунок спільних зусиль учених і практичних лікарів.



Пильна увага до перорального шляху введення антибактеріальних препаратів у педіатрії зумовлена прямими й непрямими фармакоекономічними ефектами, можливістю комфортного лікування, профілактикою внутрішньогоспітальних і ятрогенних ускладнень (флебітів, абсцесів), усуненням необґрунтованої психологічної травми дитини. Метааналіз семи порівняльних досліджень у пацієнтів із легкою позалікарняною пневмонією не продемонстрував переваг внутрішньовенного введення антибіотиків порівняно з пероральним прийомом препарату (Т.К. Maggas, 2004).

У педіатричній практиці часто трапляються інфекційні ураження органів дихання: пневмонії, гострі форми тонзилофарингіту, середнього отиту, синуситу, бронхіту. На сучасному етапі труднощі в лікуванні бактеріальних тонзилофарингітів пов'язані з наявністю копатогенів (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), які виробляють ферменти, що інактивують β-лактамі антибіотики. Саме велика кількість продуцентів β-лактамаз зумовлює високий ступінь неефективності лікування.

Протокол протимікробної терапії **гострого тонзилофарингіту** стрептококової етіології в дітей із метою бактеріологічної ерадикації, досягнення клінічного одужання й запобігання гнійним і негнійним ускладненням, хронізації процесу включає обов'язковий курс антибіотикотерапії, зокрема з використанням природних пеніцилінів або цефалоспоринів (наприклад, цефуроксиму аксетилу [Цефутил]). Тривалість курсу антибіотикотерапії при застосуванні цефалоспоринів I покоління (наприклад цефалексину – препарату Лексин) становить 10 днів, у разі призначення цефалоспоринів II покоління – 4-6 днів. При алергічній реакції на β-лактами препаратами вибору є макроліди, зокрема азитроміцин (Зомакс). У разі непереносимості β-лактамі антибіотиків і резистентності до макролідів препаратом вибору є лінезолід.

Основну роль у розвитку **гострого середнього отиту** в дітей відіграють *Streptococcus pneumoniae* та штами *H. influenzae*, що не типуються. У лікуванні цього захворювання використовуються напівсинтетичні амінопеніциліни та цефалоспоринони II покоління. Як препарат першої лінії АБТ використовується амоксицилін у дозуванні 80-100 мг/кг/добу. У країнах або регіонах із високою поширеністю пеніцилінрезистентних штамів як препарати першої лінії призначають цефалоспоринони. З урахуванням ролі штамів гемофільної палички за цієї патології збільшується значимість цефалоспоринів II покоління. При нетяжких формах гострого середнього отиту антибактеріальні препарати призначають перорально. Безпечним та ефективним пероральним антибіотиком із групи цефалоспоринів II покоління є Цефутил. У разі порушення гастроінтестинальної абсорбції, нестримного блювання або зневоднення експерти рекомендують як виняток застосовувати парентеральне введення цефтриаксону.

В етіології **гострого бактеріального синуситу**, крім пневмокока та гемофільної палички, набуває значення *M. catarrhalis*. Цей мікроорганізм виробляє β-лактамазу, тому в стартову АБТ необхідно включати препарати, захищені від дії цього ферменту або стійкі до нього. При лікуванні можливе використання перорального цефалоспоринону III покоління – цефподоксиму проксетилу (Цефодокс), високоефективного щодо мікроорганізмів, які виробляють β-лактамази. Концентрація цефподоксиму в тканинах, зокрема в слизовій оболонці гайморових та інших навколососових пазух, значно перевищує мінімальну пригнічувальну концентрацію для провідних збудників захворювання.

У 90% випадків етіологічним фактором **гострого бронхіту і трахеїту** є віруси (грипу, парагрипу, аденовіруси, вірус кори, респіраторно-синцитіальний вірус тощо). Особливе місце серед збудників гострого бронхіту в дітей посідають *Bordetella pertussis* і *H. influenzae*. Про бактеріальну етіологію гострого бронхіту можуть свідчити лейкоцитоз, підвищення рівня С-реактивного білка й прокальцитоніну. У лікуванні гострого бактеріального бронхіту використовують препарат Цефутил. При обтяженому або тяжкому перебігу гострого бактеріального бронхіту лікування проводять в умовах стаціонару з використанням ступінчастої АБТ цефуроксимом для парентерального застосування (Цефумакс) із переходом на Цефутил.

Однією з основних причин смерті в дітей до 5 років є **пневмонія**. Щохвилини у світі від пневмонії помирають 4 дитини. У розвитку цього захворювання провідне місце посідає *S. pneumoniae*. Лікування пневмонії сьогодні рекомендують починати з призначення β-лактамі антибіотиків (амінопеніцилінів, захищених амінопеніцилінів, цефалоспоринів II і III покоління). Одним із рекомендованих варіантів антибіотикотерапії є пероральне застосування Цефутилу в дозуванні 20-30 мг/кг/добу або Цефодоксу в дозуванні 10 мг/кг/сут. При тяжкому перебігу пневмонії цефалоспоринони слід використовувати за схемами ступінчастої терапії. За підозри на наявність внутрішньоклітинних збудників до схеми лікування додатково включають азитроміцин внутрішньовенно або перорально в 1-й день 10 мг/кг/добу, з 2-го по 4-й день 5 мг/кг/добу. При виділенні метицилінрезистентних штамів стафілокока необхідно призначати ванкомицин (40-60 мг/кг/добу).

Застосування принципів раціональної антибіотикотерапії при інфекційних захворюваннях дихальних шляхів, органів шлунково-кишкового тракту та сечовивідної системи в дітей дасть можливість не лише врятувати життя пацієнта, але й зберегти чутливість патогенних мікроорганізмів до існуючих антибактеріальних препаратів.

С.П. Кривопустов зупинився також на питаннях **безпеки використання антибіотиків у педіатричній практиці**, зазначивши, що нераціональне використання антибіотиків у дітей часто може стати причиною обтяження стану пацієнта або його смерті. Збільшення резистентності мікроорганізмів до найбільш поширених антибактеріальних препаратів спонукає лікарів призначати препарати резерву та лікарські засоби, протипоказані до використання в педіатрії. У зв'язку з цим у 2011 р. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) та Європейське агентство лікарських засобів (EMA) спільно з Європейською VII Рамковою програмою розробили проекти, присвячені оптимізації використання лікарських засобів у дітей. Проект «Глобальні наукові дослідження в педіатрії» (Global Research in Pediatrics) сприяє розвитку педіатричної клінічної фармакології разом із безпечним використанням ліків у дітей.

Окрім нераціонального використання антибіотиків, проблеми при антибіотикотерапії можуть бути пов'язані з виникненням небажаних побічних ефектів, використанням неякісних або неліцензованих лікарських засобів, гострим і хронічним отруєнням медикаментами, зловживанням лікарськими засобами, а також із несприятливими взаємодіями препаратів.

Цефутил

®



Затримати
та знешкодити!

Інформація для спеціалістів. Більш детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Р.с.: №UA/8893/01/01, №UA/8893/01/02, №UA/8893/01/03

ЦЕФУТИЛ – напівсинтетичний цефалоспориновий антибіотик II покоління для перорального застосування.

Форма випуску: таблетки, які містять 125, 250 та 500 мг цефуроксиму аксетилу; в упаковці 10 таблеток, вкритих оболонкою. Бактерицидний ефект **ЦЕФУТИЛУ** охоплює широкий спектр мікроорганізмів.

Він стійкий до дії більшості β -лактамаз та є високоактивним відносно **грампозитивних** (*St. aureus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* та інші β -гемолітичні стрептококи групи А, *Str. agalactiae* та інші стрептококи групи В, *Bordetella pertussis*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*)

та **грамнегативних бактерій** (*Haemophilus influenzae et parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Proteus mirabilis et rettgeri*, *Neisseria gonorrhoeae*).

Спектр дії включає птами, що є стійкими до пеніциліну, ампіциліну та амоксициліну.

Цефуроксиму аксетил – неактивна сполука, що швидко гідролізується в слизовій оболонці стінки тонкої кишки з утворенням активного цефуроксиму, який швидко всмоктується в кров.

Застосування **ЦЕФУТИЛУ** після прийому їжі значно підвищує біодоступність препарату.

Після перорального прийому **ЦЕФУТИЛУ** пікова концентрація у плазмі досягається через 2-3 години.

Протягом 24 годин препарат виводиться незмінений з сечею. Застосовується **ЦЕФУТИЛ** лише 2 рази на добу.

Показання для призначення ЦЕФУТИЛУ:

- інфекції дихальних шляхів
- інфекції ЛОР-органів
- інфекції нирок, нижніх сечовивідних шляхів та статевих органів
- інфекції шкіри та м'яких тканин
- інфекції кісток і суглобів.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 3 років.

Препарат приймають після їди.

Звичайно дорослим призначають по 250 мг 2 рази на добу.

При інфекції сечовивідних шляхів – по 125 мг 2 рази на добу.

При інфекції дихальних шляхів середнього ступеня тяжкості (bronхіти) – по 250 мг 2 рази на добу; при більш тяжких інфекціях дихальних шляхів або підозрі на пневмонію – по 500 мг 2 рази на добу.

При пієлонефриті – по 250 мг 2 рази на добу.

При неускладненій гонорей – одноразово 1 г препарату.

При хворобі Лайма у дорослих та дітей віком від 12 років – по 500 мг 2 рази на добу протягом 20 днів.

При більшості інфекцій дітям призначають по 125 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 250 мг). При середньому отиті або більш тяжких інфекціях дітям віком від 3 років – по 250 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 500 мг).

Протипоказання. **ЦЕФУТИЛ** протипоказаний у разі гіперчутливості до цефалоспоринових антибіотиків.

Перед початком лікування **ЦЕФУТИЛОМ** уважно ознайомтесь з інструкцією по застосуванню препарату.

Умови відпуску. За рецептом.

**МЕГАКОМ**
Фармацевтична компанія

Мегаком дає можливість українському лікарю реалізувати свою найважливішу функцію - зцілювати, а українському пацієнту з будь-яким достатком - право на одужання.

Найбільш часто лікарі-педіатри в практиці стикаються з небажаними побічними ефектами антибіотикотерапії, до яких належать: алергічні (реакції гіперчутливості), токсичні (нефротоксичність, гепатотоксичність), біологічні (дисбактеріоз, формування резистентності) та місцеві реакції (тромбофлебіт, абсцеси при парентеральному введенні).

Серед можливих побічних ефектів при використанні цефалоспоринів домінують гастроінтестинальні порушення. Зокрема, цефтриаксон може нерідко призводити до розвитку внутрішньоміхурового сладжа жовчі, особливо в осіб, які не вживають адекватні стимулятори виведення жовчі. Алергічні реакції при використанні антибіотиків цефалоспоринового ряду трапляються у 2-18% пацієнтів. Найбільш часто вони виникають на фоні застосування цефтриаксону, рідше – при використанні цефуросиму (О.П. Вікторов, 2005).

Використання проліків дає змогу поліпшити проникність і біодоступність, абсорбцію, швидкість усмокування препарату; захистити активну речовину від руйнування; мінімізувати токсичність і вплив препарату на мікробіоту людини. З антибіотиків у формі проліків на українському фармацевтичному ринку представлені цефуросиму аксетил, зокрема Цефутил, і цефподоксиму проксетил – Цефодокс, які широко застосовуються в практиці амбулаторної та стаціонарної педіатрії.

Згідно з даними численних досліджень, препарати Цефутил і Цефодокс викликають гастроінтестинальні порушення лише в 4% випадків. Здебільшого такі порушення не вимагають відміни препарату й зникають після закінчення лікування.

Порівняльний аналіз частоти побічних дій при використанні цефалоспоринів III покоління вперше був проведений у Запорізькому державному медичному університеті професором Людмилою Миколаївною Боярською. Він показав, що монотерапія пероральними цефалоспоринами за цим показником вигідно відрізняється від застосування парентеральних препаратів.

Важливо підкреслити, що FDA відносить цефуросиму аксетил і цефподоксиму проксетил до препаратів категорії В щодо їхнього застосування під час вагітності, а це свідчить про сприятливі профілі їхньої безпечності.



У ході виступу в межах конференції завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Олександр Петрович Волосовець** ознайомив слухачів із **результатами проспективного багатоцентрового дослідження ЦЕФ-ПРОСТО** (цефподоксиму проксетил у стартовій терапії позалікарняних пневмоній у дітей), метою якого було оцінити ефективність і переносимість цефалоспоринового антибіотика III покоління для перорального застосування Цефодоксу в дітей із легкою позалікарняною пневмонією (ПП). Цей препарат активний щодо багатьох грампозитивних, грамнегативних, аеробних й анаеробних мікроорганізмів. Спектр дії цефподоксиму охоплює такі мікроорганізми: *S. pneumoniae*, стрептококи групи А (*S. pyogenes*), групи В (*S. agalactiae*), груп С, F і G, а також *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. salivarius* і *Corynebacterium diphtheriae*; *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis* (штами, які продукують і не продукують β-лактамазу),

Neisseria meningitidis, *N. gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (*K. pneumoniae*; *K. oxytoca*), *Proteus mirabilis*.

У дослідження включили 240 пацієнтів обох статей віком від 5 міс. до 18 років, госпіталізованих у педіатричне відділення стаціонару з діагнозом нетяжкої ПП. У дослідженні брали участь провідні педіатричні центри в м. Києві, Харкові, Донецьку, Дніпропетровську, Полтаві, Запоріжжі, Львові та Сімферополі.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були вік від 5 міс. до 18 років, наявність установленого на підставі діагностичних ознак (інфільтрації за результатами рентгенографії легень, лихоманки, кашлю, збільшення частоти дихання, наявності перкуторних та аускультативних змін, лейкоцитозу) діагнозу ПП, здатності пацієнта приймати ліки, їсти й пити.

У дослідження не включали пацієнтів із вираженою інтоксикацією, тяжким станом, нозокоміальною пневмонією, нирковою, печінковою, серцево-судинною недостатністю, порушенням свідомості, судомами, цукровим діабетом, бронхіальною астмою, імунодефіцитними станами.

Із моменту госпіталізації до педіатричного відділення дітям призначали Цефодокс у дозі 10 мг/кг/добу 2 рази на день незалежно від прийому їжі. Препарат використовували у формі таблеток або суспензії залежно від віку дитини. Тривалість АБТ визначалася лікарем-куратором і становила від 5 до 10 днів. Через 2 тиж. після завершення лікування Цефодоксом проводився контрольний огляд пацієнта.

Для діагностики захворювання, а також для визначення ефективності лікування проводилися загальноклінічні дослідження крові та сечі, біохімічний аналіз крові, бактеріологічне дослідження мокротиння, рентгенографія органів грудної порожнини, електрокардіографічне дослідження; також використовували статистичні методи аналізу.

Пацієнти, які брали участь у дослідженні, могли приймати муколітичні, протигрибкові, антигістамінні, вітамінні, спазмолітичні, жарознижувальні препарати за показаннями.

У ході дослідження передбачалося щоденне спостереження за хворими в умовах педіатричного стаціонару. Повторний аналіз крові та сечі проводився після завершення АБТ. Повторне рентгенологічне дослідження виконувалося за необхідності.

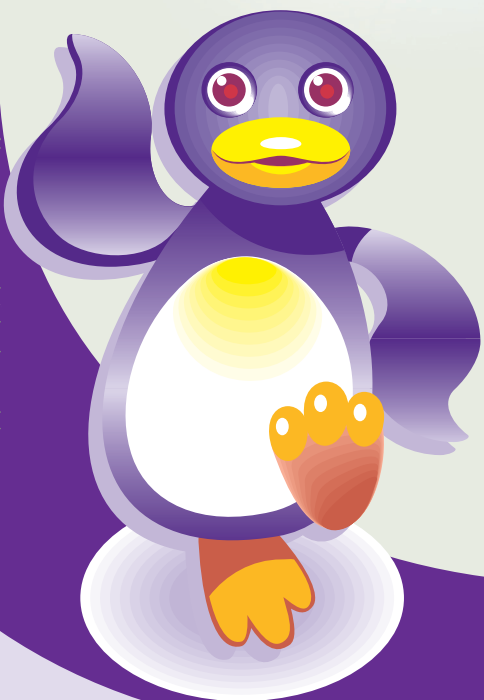
Результати дослідження продемонстрували високу (88%) й помірну (10,2%) ефективність препарату Цефодокс у лікуванні дітей, госпіталізованих у педіатричні відділення стаціонарів із діагнозом нетяжкої ПП. Тільки в 4,5% пацієнтів відзначалися гастроінтестинальні порушення, які не вимагали відміни препарату.

Таким чином, результати першого вітчизняного багатоцентрового дослідження ЦЕФ-ПРОСТО продемонстрували ефективність і безпеку Цефодоксу в лікуванні дітей із легкою ПП, а також підтвердили доцільність його використання в педіатричній практиці.

Цефодокс

Суспензія 50 мг/5 мл – 50 мл
Суспензія 100 мг/5 мл – 50 мл
Таблетки 100 мг №10
Таблетки 200 мг №10

Ін'єкції вже в минулому...



Діти від 5 міс. до 12 років –
10 мг/кг/добу за 2 прийоми
Дорослі та діти старші 12 років –
100-200 мг 2 рази на добу.

**МЕГАКОМ**
Фармацевтична компанія

Мегаком дає можливість українському лікарю реалізувати свою найважливішу функцію – зцілювати, а українському пацієнту з будь-яким достатком – право на одужання.



Завідувач кафедри факультетської педіатрії та медичної генетики Дніпропетровської державної медичної академії, доктор медичних наук, професор **Олександр Євгенович Абатуров** у своїй доповіді в межах конференції зупинився на **фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостях** антибактеріальних препаратів. Він підкреслив, що метою АБТ є пригнічення зростання причинно значущого інфекційного агента й запобігання розвитку стійких до антибактеріальних засобів мікроорганізмів. Знання фармакологічних властивостей препарату допомагає обрати найбільш оптимальний препарат і досягти бажаної мети. Найчастіше лікарі не надають значення цим показникам антибіотиків, хоча вони найбільш чітко характеризують ефективність і безпечність препарату.

До найбільш важливих факторів, які визначають дію препарату, належать біодоступність, константа абсорбції, максимальна концентрація, час напіввиведення.

У закордонних країнах особлива увага приділяється площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час». Цей інтегральний показник пропорційний загальній кількості лікарського засобу в організмі й дає змогу говорити як про максимальну концентрацію препарату в крові, так і про швидкість його надходження та виведення з організму.

Серед численних антибактеріальних засобів, які сьогодні використовуються в педіатричній практиці, одним із безпечних та ефективних антибіотиків є Цефодокс. Унікальні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості препарату дають змогу використовувати його в лікуванні поширених бактеріальних інфекцій у дітей з 2-місячного віку. Його діюча речовина є ефіром представника III покоління цефалоспоринів – цефподоксиму, має властивість добре абсорбуватися й належить до проліків, які деетерифікуються в тонкій кишці, перетворюючись на активний метаболіт. Абсолютна біодоступність препарату становить 50% і знижується при прийомі їжі, антацидів та блокаторів H₂-рецепторів. Після прийому 100-400 мг препарату терапевтична концентрація 1,0-4,5 мг/л досягається через 1,9-3,1 год. У плазмі крові 18-23% цефподоксиму зв'язуються з білками. Оскільки 90% препарату виводиться протягом 12 годин (переважно з сечею), його доцільно призначати 2 рази на добу.

Особливе значення для лікаря під час вибору препарату для лікування запальних захворювань дихальних шляхів має розподіл активної речовини в організмі. При прийомі Цефодоксу вже через 3-6 год його концентрація в легеневій тканині досягає 0,6-0,9 мг/кг, що становить 70-80% від такої в плазмі. У слизовій оболонці бронхів цей показник становить 0,9 мг/кг (50%), в альвеолярних клітинах – 0,1-0,2 мг/кг (10%), у плевральній рідині – близько 100% від концентрації цефподоксиму в плазмі крові. Слід зазначити, що концентрація діючої речовини в легеневій тканині перевищує мінімальну пригнічувальну концентрацію для *M. catarrhalis* в 2 рази, для *Str. pneumoniae* – в 20 разів, а для *S. pyogenes* – у 70 разів. Подібні характеристики препарату дають змогу широко використовувати Цефодокс у лікуванні бактеріальної інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів, зокрема в емпіричній терапії.

Вважається, що оптимальна терапевтична ефективність β-лактамних антибіотиків проявляється за умови підтримки рівня концентрації діючої речовини в сироватці крові вище мінімальної пригнічувальної концентрації протягом не менше 50% часу періоду між прийомами препарату.

Дані фармакокінетичних і фармакодинамічних моделей свідчать про те, що призначення цефподоксиму в добовій дозі 400 мг є оптимальним для АБТ інфекцій респіраторного тракту, викликаних *S. pneumoniae*, *H. influenzae* і *M. catarrhalis*.

Згідно з даними дослідження, проведеного М.Е. Pichichero et al. в 2008 р., найбільш активним антибактеріальним засобом при лікуванні інфекцій респіраторного тракту є цефподоксим (ефективність 98%).

За даними подвійних сліпих досліджень лікування хворих із гострим отитом, синуситом і пневмонією, ефективність цефподоксиму була значно вищою, ніж така цефаклору (84 і 68% відповідно). Згідно з результатами вивчення епідеміологічного профілю і резистентності *S. pneumoniae* і *H. influenzae* (D. Fallon et al., 2008), було показано, що цефподоксим у дозі 5 мг/кг кожні 12 год й амоксицилін/клавуланат у дозі 45 мг/кг кожні 12 год забезпечують найбільшу ймовірність досягнення клінічної ефективності при лікуванні гострих отитів у дітей. Також було доведено, що клінічна ефективність терапії хронічного бронхіту при використанні цефподоксиму проксетилу порівнянна з такою геміфлоксацину (84,6 і 83,3% відповідно), проте профіль безпеки значно вищий у цефподоксиму (S. Chatterjee et al., 2011).



Таким чином, ґрунтуючись на фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостях Цефодоксу, а також на даних численних досліджень, можна рекомендувати цей препарат для широкого використання в лікуванні бактеріальних інфекцій у педіатричній практиці.

У своїй доповіді завідувачка кафедри госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних захворювань Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», доктор медичних наук, професор **Тетяна Олександрівна Крючко** висвітлила **принципи раціональної антибіотикотерапії** при бактеріальних ускладненнях гострих вірусних інфекцій.

Вона зазначила, що, на жаль, незважаючи на переважно вірусну етіологію більшості гострих респіраторних інфекцій, у клінічній практиці для їхнього лікування широко використовуються антибактеріальні препарати. Результати численних зарубіжних досліджень продемонстрували, що включення антибіотиків у комплексну терапію неускладнених ві-

русних інфекційних захворювань не впливає на тривалість захворювання і вираженість симптоматики. Результати дослідження іспанських учених (2003) показали, що в 50-60% випадків призначення антибактеріальних препаратів при гострих респіраторних вірусних інфекціях є невиправданим.

Детально були розглянуті **принципи застосування антибіотиків у дітей:**

1. Призначати антибіотики дітям в амбулаторних умовах слід тільки тоді, коли бактеріальна природа захворювання є високоюмовірною або доведеною й вимагає обов'язкового проведення етіотропної терапії, тому що в інших випадках існує велика ймовірність розвитку ускладнень і несприятливих наслідків.

2. Вибирати антибіотики слід за можливості з урахуванням регіональних даних щодо найбільш поширених (імовірних) збудників та їхньої резистентності.

3. При виборі антибіотика необхідно враховувати, чи отримувала дитина протягом попередніх 2-3 міс. АБТ і яку саме, оскільки це підвищує ризик носійства резистентної мікрофлори (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* та ін.).

4. В амбулаторних умовах потрібно віддавати перевагу використанню перорального шляху прийому антибіотиків. Парентеральне введення показано тільки в сім'ях високого соціального ризику або при відмові від госпіталізації.

5. Не слід застосовувати в амбулаторній практиці потенційно токсичні препарати (аміноглікозиди, хлорамфенікол, сульфаніламіді, фторхінолони).

6. При виборі антибіотиків необхідно враховувати вікові обмеження (наприклад, тетрациклін можна застосовувати в дітей з 8 років, фторхінолони – з 18 років), оскільки наслідки їхнього застосування в більш ранньому віці згубні для здоров'я дітей.

7. Слід проводити корекцію стартової АБТ:

- за відсутності клінічних ознак поліпшення протягом 48-72 годин від початку терапії;
- у більш ранні терміни при наростанні тяжкості захворювання;
- при розвитку тяжких небажаних реакцій;
- при уточненні даних щодо збудника інфекції та його чутливості до антибіотиків за результатами мікробіологічного дослідження.

8. При появі даних на користь того, що інфекція не є бактеріальною, необхідно скасовувати прийом антибіотиків, не чекаючи завершення наміченого спочатку курсу терапії.

9. При проведенні коротких курсів АБТ не слід призначати антибіотики разом із антигістамінними або протигрибковими препаратами, імуномодуляторами через відсутність доказів переваг їхнього спільного призначення.

10. За можливості не слід використовувати жарознижувальні засоби разом із антибіотиками, оскільки це може приховати відсутність ефекту й затримати зміну препарату.

Абсолютними показаннями до призначення АБТ є:

- гострий гнійний синусит;
- загострення хронічного синуситу;
- гострий стрептококовий тонзиліт;
- гострий середній отит у дітей віком до 6 міс.;
- паратонзиліт;
- епіглотит;
- пневмонія.

Диференційованого підходу до призначення АБТ вимагають:

- гострий середній отит у дітей старше 6 міс.;
- загострення хронічного тонзиліту.

Далі Т.О. Крючко зупинилася на розгляді **особливостей застосування антибіотиків при гострих респіраторних захворюваннях (ГРЗ).**

- Неускладнені ГРЗ при звичайному перебігу не вимагають застосування антибіотиків.
- Здебільшого ГРЗ викликають віруси (грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус та ін.). Бактеріальні ускладнення ГРВІ (суперінфекція) розвиваються, як правило, після 5-7 дня захворювання та змінюють його класичний перебіг.
- Негативний результат дослідження на наявність вірусів не є підтвердженням бактеріальної етіології ГРЗ і показанням до проведення АБТ.
- Слизово-гнійний риніт є найбільш частим симптомом, що супроводжує ГРЗ, і не може бути показанням для призначення АБТ.
- Застосування антибіотиків при риніті може бути виправданим тільки за високої ймовірності розвитку гострого синуситу, про що свідчить збереження риніту протягом 10-14 днів у поєднанні з лихоманкою, набряком обличчя або болем у проекції додаткових пазух.
- Фарингіт здебільшого викликають віруси, він поєднується з ураженням слизових інших відділів дихальних шляхів (риніт/ларингіт/трахеїт/бронхіт) і не вимагає призначення АБТ, окрім випадків із доведеною або високоюмовірною роллю β-гемолітичного стрептокока серогрупи А як збудника інфекції.
- ГРЗ, які протікають із кашлем, а також гострий бронхіт, зокрема обструктивний, не вимагають призначення АБТ.

- Проведення АБТ показане при ГРЗ і збереженні кашлю більше 10-14 днів, що може бути пов'язано з інфекцією, викликану *B. pertussis* (коклюш), *Mycoplasma pneumoniae* або *Chlamydia pneumoniae*. Бажаним є отримання підтвердження етіологічної ролі цих збудників.
- При синдромі затяжного (персистоючого) кашлю (понад 14 днів) і відсутності симптомів ГРЗ проведення АБТ не показане. Необхідно виключити інші інфекційні (туберкульоз) і неінфекційні (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба тощо) причини кашлю.
- Лихоманка без інших симптомів вимагає з'ясування її причини. За неможливості проведення обстеження через тяжкість стану дітям до 3 років при температурі > 39 °С, а до 3 міс. > 38 °С вводять антибіотик (цефалоспорин II-III покоління).

Одним із безпечних та ефективних цефалоспоринів I покоління є цефалексин (Лексин). Цей препарат має бактерицидну дію щодо більшості видів грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Особливо ефективний він при інфекціях, викликаних стафілококом (включаючи штами, що продукують β-лактамази); також має високу активність щодо більшості стрептококів, включаючи *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*; діє на *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. Лексин швидко й майже повністю всмоктується в кишечнику і проникає в тканини.

Показаннями до його призначення є інфекції, викликані чутливими до препарату мікроорганізмами: ЛОР-органів і дихальних шляхів (фарингіт, середній отит, синусит, ангіна, бронхіт, пневмонія); сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, уретрит, простатит, епідидиміт, ендометрит, вульвовагініт); шкіри і м'яких тканин (фурункульоз, абсцес, флегмона, піодермія, лімфаденіт); кісткової тканини і суглобів (остеомиєліт).

Однією з форм випуску Лексину є порошок для приготування суспензії для перорального застосування, що робить можливим застосування цього антибіотика в дітей раннього віку. Дозування становить 25-50 мг/кг/добу за 3-4 прийоми. У дітей старше 12 років і дорослих препарат використовується в капсульованій формі по 500 мг 2-4 рази на добу. Тривалість курсу лікування залежить від стану пацієнта, але в середньому становить 7-10 днів.

На закінчення Т. О. Крючко оголосила результати дослідження, проведеного на базі кафедри госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних захворювань Української медичної стоматологічної академії, до якого були включені діти віком від 0 до 14 років із гострими респіраторними інфекційними захворюваннями (n = 470). Вибір Лексину як препарату стартової антибіотикотерапії був зумовлений тяжкістю захворювання, віком пацієнтів (у дослідженні брали участь 112 дітей молодше 3 років), попереднім прийомом амоксициліну протягом останніх 3 міс.

У структурі захворюваності дітей переважав гострий бронхіт (n = 225). Кількість пацієнтів із діагностованим тонзилофарингітом і трахеобронхітом становила 77 і 87 відповідно. Діагнози гострого середнього отиту й гострого гнійного синуситу були встановлені в 12 і 19 дітей відповідно.

Ефективність лікування гострого тонзилофарингіту оцінювалася за ступенем зменшення вираженості основних проявів (казеозного детриту, рідкого гною в лакунах, застійної гіперемії країв піднебінних дужок, нещільності поверхні мигдаликів, регіонарного лімфаденіту).

Після закінчення терапії зменшення інтенсивності основних симптомів відзначалося у 84,42% пацієнтів.

Основними критеріями ефективності терапії Лексином у дітей із гострим бронхітом були зменшення інтоксикаційних проявів, кашлю, кількості мокротиння; нормалізація аускультативної картини легень; регрес запальних змін у гемограмі.

Після курсу антибіотикотерапії Лексином у 98,7% цих пацієнтів спостерігалось поліпшення стану та зменшення клінічних проявів захворювання.

В 1,3% дітей лікування виявилось неефективним і на 3-4 добу була діагностована вогнищева пневмонія. Тільки в 2,6% хворих під час прийому препарату відзначалися легкі диспепсичні явища, які самостійно зникали після припинення прийому препарату.

У жодної дитини не було відзначено проявів дисбіозу та грибкової інфекції, що свідчить про хорошу переносимість препарату й відсутність токсичного впливу на організм дитини.

Не можна забувати про те, що необґрунтоване й нераціональне застосування антибіотиків веде до зростання резистентності основних збудників, порушення нормальної мікрофлори кишечника, підвищує ризик розвитку небажаних реакцій і збільшує витрати на лікування. Тому вибір стартового антибіотика є дуже важливим.

Лексин є високоефективним стосовно більшості грампозитивних мікроорганізмів, відповідальних за розвиток отитів, фарингітів, синуситів і бронхітів у дітей. Крім того, Лексин характеризується безпекою й хорошою прихильністю хворих до лікування завдяки пероральній формі застосування. Це дає змогу рекомендувати антибіотик Лексин для широкого використання в педіатричній практиці в лікуванні бактеріальних захворювань.

Таким чином, думки провідних педіатрів України однакові щодо того, що сучасні стратегії застосування антибіотикотерапії в дітей мають базуватися на принципах раціонального вибору, який перешкоджає розвитку антибіотикорезистентності, диференційованого підходу з урахуванням фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик препаратів, застосування ступінчастої терапії, переважного використання пероральних форм препаратів за нетяжких форм інфекції. Препарати виробництва компанії Мегаком – Цефутил, Лексин, Цефодокс, Зомакс, Цефумакс – відповідають цим принципам й успішно застосовуються при лікуванні інфекцій дихальних шляхів у педіатричній практиці.

Ⓟ

ЛЕКСИН®

Напівсинтетичний
цефалоспориновий антибіотик
I покоління
для перорального застосування

Вірний старт



- «Препарат Лексин є високоефективним засобом антибактеріальної дії, який може використовуватись для лікування дітей з хронічним тонзилітом стрептококової етіології».¹
- «Показники чутливості до Лексину у 91,0 % штамів *Streptococcus pneumoniae* та 100 % *Staphylococcus aureus* та *Haemophilus influenzae* є підставою для використання його в лікуванні бактеріальних ускладнень ГРВІ (гострий середній отит, синусит, бронхіт) у дітей раннього віку як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах».²
- «Зручна форма для внутрішнього прийому, добра переносимість, ефективність та відсутність побічної дії дозволяє рекомендувати Лексин для лікування дітей з загостренням хронічного тонзиліту на тлі диспластичної кардіопатії».³

1. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г., Марушко Т.В. Використання препарату «Лексин» в терапії стрептококового тонзиліту у дітей. // Современная педиатрия. – 2008. – №3. – 49-51.
2. Юлиш Е.И., Сорока Ю.А., Фоменко Т.А. Подходы к рациональной антибактериальной терапии осложненных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей. // Здоровье ребенка. – 2007. – №5. – 38-42.
3. Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Карташова О.С., Айдарова К.Ф. Особенности микрофлоры зева и пути ее коррекции при обострении хронического тонзиллита у детей с соединительно-тканной дисплазией сердца. // Современная педиатрия. – 2005 - №4. – С. 61-63.

Інформація для спеціалістів.
З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитись в інструкції з медичного застосування.
Р.п.: №UA/1484/01/01, №UA/148/01/02, №UA/14884/01/03.

**МЕГАКОМ**
Фармацевтична компанія

Мегаком дає можливість українському лікарю реалізувати свою найважливішу функцію - зцілювати, а українському пацієнту з будь-яким достатком - право на одужання.

Хронічний тонзиліт у дітей: актуальні питання лікування та профілактики

25-28 вересня 2011 р. у Києві в Конгрес-холі «Президент Готелю» на вул. Госпітальній, 12 відбулися VI Міжнародна консенсусна конференція з назального поліпозу та Щорічна традиційна осіння конференція Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів. Серед різноманіття доповідей, у яких висвітлювалися досягнення та проблеми сучасної оториноларингології в Україні, були й присвячені такому серйозному та поширеному в дитячій популяції захворюванню, як хронічний тонзиліт.



А.Л. Косаковський

«Поширеність хронічного тонзиліту та аденоїдних вегетацій у дітей» – саме такою була назва доповіді головного дитячого оториноларинголога МОЗ України, доктора медичних наук, професора **А.Л. Косаковського** (кафедра дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика).

Доповідач навів дані щодо частоти проведення операцій із приводу аденотонзилектомії та аденоїдотомії – найчастіших хірургічних операцій у дітей – у різні роки в різних країнах.

Так, у США в 1994 р. було виконано 286 000 аденотонзилектомій у дітей віком до 15 років, а також 140 000 аденоїдектомій; в Англії у 2003-2004 рр. – 50 531 тонзилектомію, приблизно 50% із них у дітей віком до 15 років; в Україні в 2002 р. – 50 281, у 2010 р. – 38 258 у дітей віком до 17 років.

Доповідач відзначив, що існує певна тенденція до зменшення частоти захворюваності на хронічний тонзиліт та аденоїди: у 2008 р. в Україні показники поширеності/захворюваності (на 10 000 дитячого населення) становили 48,08/15,56; у 2009 р. – 47,39/15,48; у 2010 р. – 47,28/15,86. Але наведені цифри значно нижчі порівняно з даними відомих учених (Б.В. Шеврыгин, 1985; М.Р. Богомільский, В.Р. Чистякова, 2008; А.А. Лайко, 2008), які повідомляють, що лише на хронічний тонзиліт страждають від 6 до 16% дітей. Як зазначив доповідач, хоча повнота охоплення дітей профілактичними оглядами у 2010 році, за даними статистики, становить 98,48% по Україні, а в Київській та Сумській областях – 100%, але, на жаль, доводиться робити висновок щодо недостатньої якості проведення медичних оглядів.

Зважаючи на значну поширеність хронічного тонзиліту та аденоїдних вегетацій у дітей, необхідність залучення до вирішення проблеми лікарів суміжних спеціальностей (педіатрів, сімейних та шкільних лікарів), відсутність єдиної тактики діагностики, лікування та диспансеризації пацієнтів, була запропонована до впровадження **Всеукраїнська програма «Здорове дитинство»** під егідою асоціації дитячих оториноларингологів України. Метою Всеукраїнської програми «Здорове дитинство» є розвиток здорової дитини в результаті об'єктивізації захворюваності дітей на хронічні запальні захворювання лімфо-глоткового кільця та оптимізації лікувально-профілактичної роботи.

Основні завдання програми:

- Посилення якості профілактичних оглядів із метою виявлення та встановлення на диспансерний нагляд дітей із хронічними запальними захворюваннями лімфо-глоткового кільця.
- Оптимізація комплексу лікувально-профілактичних заходів у цій групі дітей для профілактики загострень та ускладнень захворювання.
- Підвищення інформованості населення щодо хронічних запальних захворювань лімфо-глоткового кільця.

Основними методами реалізації цієї програми повинні бути:

- Розробка методичних матеріалів та рекомендацій із підвищення якості профілактичних оглядів та диспансеризації дітей, хворих на хронічні запальні захворювання лімфо-глоткового кільця.
- Залучення лікарів суміжних спеціальностей до лікування цього контингенту пацієнтів для забезпечення доступності медичної допомоги.
- Проведення інформаційно-методичної роботи з лікарями суміжних спеціальностей.
- Організація інформаційно-просвітницької роботи з батьками дітей.
- Розробка на основі узагальнених результатів проведення програми методичних рекомендацій з тактики лікування, реабілітації та диспан-



В.В. Кіщук

ларингології Вінницького національного медичного університету, професора **В.В. Кіщука** мала назву «**Сучасний підхід до лікування та профілактики хронічного тонзиліту в дітей**». Аргументуючи актуальність проблеми, доповідач навів статистичні дані щодо поширеності хронічного тонзиліту, яка в різних вікових групах, за даними різних авторів, становить від 2,84 до 40%. Найбільш висока захворюваність припадає на вікову групу 16–20 років. У загальній популяції дітей хронічний тонзиліт трапляється з частотою 15%, а в групі часто хворюючих дітей – 43%, що підтверджує важливу роль мигдаликів у формуванні імунного захисту дитини.

Доповідач зазначив, що сучасні тенденції в лікуванні хронічного тонзиліту в дітей ґрунтуються на максимально ошадливому ставленні до мигдаликів як імунокомпетентного органу, видалення яких є виправданим тільки у випадках доведеної функціональної непридатності та гіпертрофії лімфоглоткового кільця Вальдеєра – Пирогова.

Перевагу слід віддавати консервативній терапії, яка здійснюється за трьома напрямками:

- усунення запального процесу в піднебінних мигдаликах;
- поліпшення дренажної функції лакун піднебінних мигдаликів;
- нормалізація місцевого та загального імунного стану.

Для поліпшення дренажної функції лакун піднебінних мигдаликів застосовують відсмоктування гнійного вмісту, промивання антисептичними розчинами, масаж піднебінних мигдаликів, аплікації на їхню поверхню різних препаратів.

Для підвищення місцевого та загального імунітету застосовують препарати з імуномодулюючою дією, фізичні фактори та їхню комбінацію, а також антиоксидантну, десенсибілізуючу та регенеративну терапії.

Курс консервативної терапії проводять кожні 6 міс. Якщо протягом двох років у пацієнтів не було ангіні та нормалізувався стан мигдаликів, то їх знімають з диспансерного нагляду, при відсутності позитивного результату після 2–3 курсів необхідно вирішувати питання щодо хірургічного лікування (тонзилектомія).

Більше 75 років для базисної терапії тонзиліту застосовується натуральний препарат Тонзилотрен

серизації дітей із хронічними запальними захворюваннями лімфо-глоткового кільця.

Доповідач запропонував делегатам конференції взяти активну участь у впровадженні Всеукраїнської програми «Здорове дитинство» на регіональному рівні.

Доповідь доктора медичних наук, завідувача кафедри оторино-

(у Німеччині з 1935 р., а в Україні з 1995 р.). Тонзилотрен має системну протизапальну, лімфотропну дію (поліпшує лімфодренаж та зменшує розмір мигдаликів при їхній гіперплазії), а головне – відновлює захисну функцію мигдаликів та показники загального імунітету. На користь цього доповідач навів результати мультицентрового відкритого рандомізованого контрольованого клінічного дослідження, яке охопило медичні центри у Вінниці, Києві, Донецьку, Полтаві, Харкові, Сімферополі (автори: А.І. Розкладка, В.Г. Майданник, С.Б. Безшапочний, Т.О. Крючко, Г.К. Селезньов, Н.В. Нагорна, Г.І. Гарюк, Л.В. Гуляєва, В.В. Кіщук, М.М. Коладзе, В.М. Саво). Вік пацієнтів був від 6 до 18 років. Дослідження тривало з листопада 2006 р. по листопад 2008 р.

Пацієнти основної групи отримували традиційну місцеву терапію та приймали Тонзилотрен (по 1 табл. 3 рази на день послідовно протягом 60 днів, трьома курсами з інтервалом 4 місяці), пацієнти контрольної групи – лише місцеву терапію.

Основним критерієм оцінки результатів лікування була зміна сумарного бала ТСХТ (типових симптомів хронічного тонзиліту) за період між днем включення в дослідження (день 0) і останнім днем дослідження (день 540 ± 5) (симптоми оцінювалися за 5-бальною шкалою).

Основні результати дослідження:

- у віковій групі пацієнтів 6–10 років сумарний бал ТСХТ зменшився в 3,3 рази в групі Тонзилотрену, а в контрольній групі лише в 1,7 рази;
- у віковій групі пацієнтів 11–14 років сумарний бал ТСХТ зменшився в 2,95 рази в групі Тонзилотрену, а в контрольній групі лише в 1,7 рази.

Було зроблено висновок, що ефективність терапії залежить від віку пацієнта перед початком лікування, оскільки в пацієнтів більш раннього віку ефективність терапії була достовірно вищою.

Крім того, додатковими критеріями оцінки результатів лікування були: вираженість типових симптомів хронічного тонзиліту; зміни на ЕКГ; загальний стан пацієнта; частота загострень тонзиліту та ГРЗ; задоволеність лікуванням (оцінювалася за Інтегральною шкалою задоволеності пацієнта лікарським препаратом (IMPSS), 5-бальна шкала: повністю задоволений – задоволений – нейтрально – не задоволений – повністю не задоволений); сприйняття та безпека препарату Тонзилотрен.

У кінці дослідження патологічний вміст лакун відзначали в 10 разів рідше в групі Тонзилотрену ($p < 0,01$), ніж у групі контролю; сумарний бал, яким оцінювали виявлення регіонарного лімфаденіту в дітей у групі Тонзилотрену, зменшився більше ніж у 3 рази ($p < 0,01$) порівняно з групою контролю.

Динаміка частоти загострень тонзиліту наведена на **рисунок 1**.

Переносимість Тонзилотрену була доброю, побічних реакцій не зареєстровано. Таким чином, використання препарату Тонзилотрен значно підвищило ефективність консервативного лікування хронічного тонзиліту та зменшило необхідність хірургічного видалення мигдаликів.

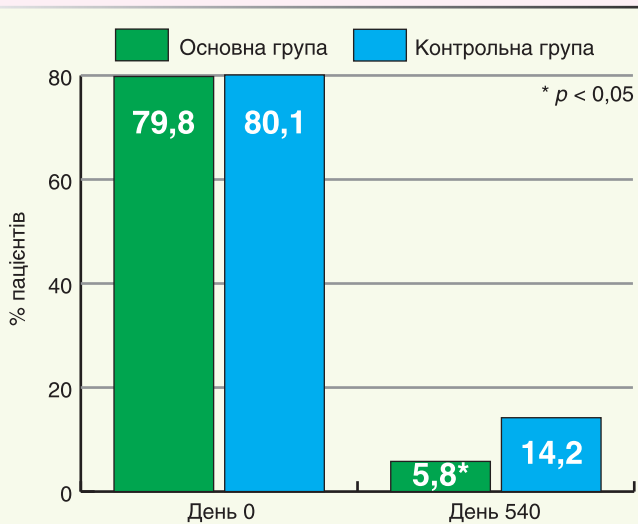


Рисунок 1. За показником частоти загострень тонзиліту ефективність терапії в основній групі (місцеве лікування + Тонзилотрен) у 2,5 рази вища, ніж у контрольній групі (лише місцева терапія)

У кінці доповідач зробив висновок, що Тонзилотрен є ефективним та безпечним лікарським засобом, який можна рекомендувати в клінічній практиці базисної терапії хронічного тонзиліту в дітей різних вікових категорій.

Таким чином, можна підбити підсумки конференції:

1. Хронічний тонзиліт та аденоїдні вегетації належать до найбільш поширених захворювань серед дитячого населення.

2. Делегатами конференції розпочинається активне впровадження Всеукраїнської програми «Здорове дитинство» з метою поліпшення якості надання медичної допомоги дітям із хронічним тонзилітом та аденоїдними вегетаціями.

3. Препарат Тонзилотрен може з успіхом застосовуватись як препарат базисної терапії в дітей, хворих на хронічні запальні захворювання лімфо-глоткового кільця.

Ⓟ

ДАЙДЖЕСТ

Чи ефективна аденотомія у дітей із рецидивуючими інфекціями верхніх відділів дихальних шляхів?

На базі відділення оториноларингології Університетського медичного центру м. Утрехт (Нідерланди) було проведено відкрите рандомізоване контрольоване дослідження, метою якого була оцінка ефективності аденотомії у дітей із рецидивуючими інфекціями верхніх відділів дихальних шляхів.

У дослідженні взяли участь 111 дітей віком від 1 до 6 років із рецидивуючими інфекціями верхніх відділів дихальних шляхів, у яких були показання для аденотомії. У ході дослідження використовували 2 стратегії: невідкладну аденотомію з або без міринготомії і вичікувальний підхід. Основними оцінюваними параметрами були кількість інфекцій верхніх дихальних шляхів на людино-років, розрахована при отриманні даних у ході періоду подальшого спостереження, загальна тривалість якого становила максимально 24 міс. (первинний кінцевий оцінюваний результат), кількість днів з інфекціями верхнього респіраторного тракту на людино-років, скарги на біль у середньому вусі з лихоманкою (кількість епізодів і кількість днів), кількість днів із лихоманкою, частота інфекцій верхніх дихальних шляхів і пов'язана зі здоров'ям якість життя (вторинні оцінювані результати).

За середній період подальшого спостереження (24 міс.) було відзначено 7,91 епізоду інфекцій верхніх відділів дихальних шляхів у групі дітей, яким проводилася аденотомія і 7,84 – в групі, до якої застосовувалася вичікувальна тактика (відмінності за частотою розвитку 0,07, 95% довірчий інтервал -0,7-0,85). Не було виявлено відповідних відмінностей у кількості днів з інфекціями верхніх дихальних шляхів, епізодів і днів із болем у середньому вусі, з лихоманкою і пов'язаній зі здоров'ям якості життя. Частота інфекцій верхніх дихальних шляхів знизилася з плином часу в обох оцінюваних групах. Крім того, у дітей, яким проводили аденотомію, відзначалося достовірно більше днів із лихоманкою, ніж у дітей, щодо яких застосовувалася вичікувальна тактика. У 2 пацієнтів виявлялися ускладнення після оперативного втручання.





Таким чином, аденотомія не призводить до значимих клінічних переваг під час лікування рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів порівняно з вичікувальним підходом.

Van den Aardweg M.T., Boonacker C.W., Rovers M.M., et al. Effectiveness of adenoidectomy in children with recurrent upper respiratory tract infections: open randomised controlled trial. BMJ. 2011; 343: d5154; за матеріалом www.antibiotic.ru

ТОНЗИЛОТРЕН

®

БАЗИСНА ТЕРАПІЯ ТОНЗИЛІТУ

-  ангіна (катаральна, лакунарна)
-  хронічний тонзиліт
-  гіпертрофія мигдаликів
-  після хірургічного видалення мигдаликів



NB! Увага!
Нова упаковка –
незмінний склад та якість!

Інформація для лікарів. Ліцензія АВ № 469291 від 27.07.2009

РП. № UA/3781/01 від 08.11.2010



Виробник-
DhU (Німеччина)
www.dhu.de

Представництво "Альпен Фарма АГ" (Швейцарія) в Україні
м. Київ, Пуца-Водиця, вул. Лісна 30а, 04075
Тел: + 38044 431 8103, www.alpenpharma.com



Вплив перорального прийому *Lactobacillus acidophilus* на симптоми та сироваткові маркери atopічного дерматиту в дітей

Фактори, які впливають на регуляцію імунних функцій (включаючи застосування пробіотиків для зниження тягаря інфекційних хвороб), залучені й у механізми розвитку алергійної патології. Атопічний дерматит (АД) – це хронічне запальне захворювання шкіри, яке уражує 0,3-20% дітей по всьому світу. Захворювання характеризується рецидивами екземи зі свербіжем і завдає пацієнту дискомфорту і страждань. Частота АД безперервно зростає в розвинених країнах, що значно обтяжує систему охорони здоров'я. Це все спонукає до інтенсивних досліджень з вивчення atopічного дерматиту.

Уважається, що головним етіологічним чинником АД є генетична схильність до дисфункції епітеліального бар'єру та atopічного діатезу. Тим не менше, у низці випадків АД спостерігається повне одужання в немовлят або поліпшення стану в підлітків. У зв'язку з цим припускають, що фактори навколишнього середовища також можуть відігравати значну роль у проявах АД. М. Kalliomaki et al. першими показали позитивний вплив пробіотиків, ізольованих із мікрофлори кишечника, на зниження частоти АД у дітей. Профілактичне використання кишкової мікрофлори базувалося на «гігієнічній гіпотезі», яка ґрунтувалася на спостереженні різниці в частоті АД між країнами з подібним генетичним фоном. Профілактичне втручання розглядається як щось на зразок заміни частих інфекцій, які не виникають під час розвитку дитини в розвинених країнах. Згідно з переглянутою недавно гігієнічною гіпотезою, порушена структура колонізації в немовлячому віці відбивається на функції імунної системи. Вплив на кишкову мікрофлору з допомогою про-, пре- або синбіотиків чи біогенних продуктів є інноваційним підходом у профілактиці та лікуванні АД. Проте на сьогодні є мало інформації про активність та ефективність різних родів, видів і штамів лактобактерій, які використовуються як пробіотики або біогенні продукти. Крім того, ефективність таких втручань залишається дискусійним питанням. Використання ефективних пробіотиків або біогенних продуктів як підтримувальної терапії приносить користь як пацієнтам, так і їхнім родинам завдяки лікувальному потенціалу на тлі низької частоти побічних ефектів.

Лактобактерії є найчастіше досліджуваними пробіотиками, ефективність яких було виявлено під час ведення дітей з алергійними захворюваннями. Припускають, що ці пробіотики мають імунорегуляторні властивості та індукують толерантність слизових оболонок, опосередковану частково через їхні імунорегуляторні функції. Штам *Lactobacillus acidophilus* L-92 (L-92) використовують як пробіотичний або біогенний штам в Японії. Було показано антиалергійний вплив L-92 у пацієнтів з алергією на пилок японського кедрового дерева або з цілорічним алергічним ринітом.

У дослідженнях було з'ясовано деякі механізми впливу L-92 на імунологічну відповідь. Після перорального введення L-92 знижує рівень алергеноспецифічного імуноглобуліну Е (IgE) у крові. Крім того, L-92 стимулює продукцію ІЛ-12 дендритними клітинами та індукує проліферацію Т-хелперів 1 типу (Th1) з наївних лімфоцитів Т. Цей феномен нашоє думку, що L-92 може реалізувати свої ефекти, принаймні частково, через супресію відповіді Th2 завдяки активації клітин Th1. Іншим можливим механізмом дії L-92 може бути пригнічення відповіді Т-лімфоцитів CD4+ через стимуляцію опосередкованого дендритними клітинами апоптозу. Цей механізм може бути корисним у лікуванні алергійних захворювань, які виникають унаслідок гіперреактивності Т-лімфоцитів CD4+, особливо клітин Th2. Також було показано, що термічно інактивовані ліофілізовані L-92 стимулюють клітини перових бляшок до одночасної продукції високих рівнів TGF- β і IgA. Крім того, припускають, що L-92 можуть стимулювати регуляторні лімфоцити Т (Treg) в перових бляшках через активацію дендритних клітин.

Метою дослідження S. Torii et al. було вивчення ефективності та безпеки L-92 як пробіотичного або біогенного харчового інгредієнта у дітей з АД.

Матеріали й методи

Попереднє дослідження

Метою попереднього дослідження була оцінка можливих ефектів перорального прийому L-92 на фоні терапії в дітей з АД. Дослідження мало відкритий дизайн і проводилося з першого тижня листопада 2004 р. до кінця грудня 2005 р.

До остаточного аналізу було включено дані 20 дітей (11 хлопчиків і 9 дівчаток), які не страждали на алергію до коров'ячого молока. Вік хворих коливався від 4 до 15 років (середній — $4,47 \pm 2,65$). У всіх дітей спостерігалися свербіж, симптоми атопічного дерматиту та суб'єктивні симптоми, про які повідомляли батьки (свербіж, чухання та інші, пов'язані з загальною станом шкіри).

Після 4 тижнів підготовчого періоду пацієнти починали отримувати 150 мл ферментованого молочного продукту з L-92 (із умістом 3×10^{10} живих бактерій) щодня протягом наступних 8 тижнів. Огляд лікарем і забір зразків крові та фекалій проводились у ході дослідження з 4-тижневим інтервалом.

Валідаційне дослідження

Валідаційне дослідження (дослідження з метою підтвердження надійності результатів) було рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим і проводилося з другого тижня січня до першого тижня квітня 2007 р.

Критеріями включення були: переносимість коров'ячого молока; відсутність ознак інфекції шкіри на етапі відбору; відсутність прийому антибіотиків на момент включення і в недавньому минулому; чітка залежність контролю захворювання від стероїдних препаратів; відсутність сезонного алергічного риніту; відсутність прийому продуктів, які можуть вплинути на кишкову мікрофлору (включаючи препарати для лікування шлунково-кишкового тракту та ферментований молочний продукт).

Критеріями виключення були: використання антибіотиків для лікування інфекції шкіри; невідповідний догляд за шкірою; погана прихильність до відвідувань лікаря; неадекватний прийом експериментального продукту; прийом ферментованих продуктів, які містять пробіотики.

До дослідження увійшло 60 дітей віком від 1 до 12 років, які відповідали критеріям включення. Кожного пацієнта та їхніх батьків просили не змінювати спосіб життя та режим догляду за шкірою під час дослідження.

Вивчення впливу досліджуваного продукту

В обох дослідженнях тяжкість АД оцінювали за допомогою шкали ADASI (Atopic Dermatitis Area and Severity Index). Під час використання шкали ADASI на діаграмі з зображенням людського тіла уражені ділянки позначають трьома кольорами залежно від ступеня тяжкості захворювання: зеленим (легко виражена еритема), синім (більш виражені симптоми ураження шкіри) і червоним (тяжке запалення, мокнуття чи ліхеніфікація). Потім вивчають частку кожної ділянки від загальної площі ураження.

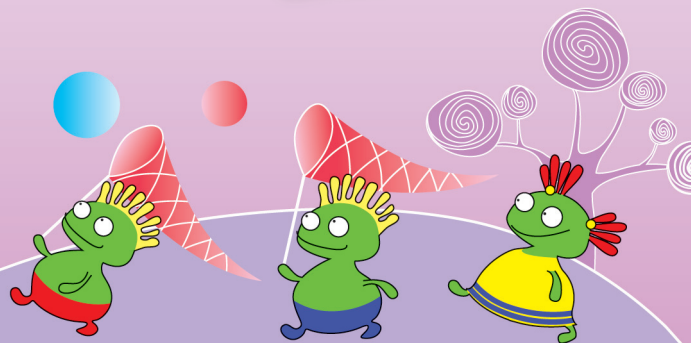
Бали за шкалою ADASI розраховували таким чином: $ADASI = (1 Ag + 2 Ab + 3 Ar) \times (I + 1)$, де Ag, Ab і Ar є відповідно частками зелених, синіх і червоних ділянок, а I — бали вираженості свербіжу (від 0 до 5), який визначається пацієнтом або батьками. Діапазон балів шкали ADASI становить 1-18 балів.

Первинним результатом в обох дослідженнях були бали «симптоми + медикаментозне лікування» (SMS), які розраховувались як сума балів за шкалою ADASI і балів отримуваної фармакотерапії (останні використовуються для врахування впливу топічних кортикостероїдів на результат лікування).

Ацидолак

Оберігає, регулює та діткам смакує!

- 2 млрд. лактобактерій та 2 млрд. біфідобактерій в 1 саше
- Містить пребіотик рафтилозу (середовище для життєдіяльності бактерій)
- Підтримує та регулює фізіологічну рівновагу кишкової мікрофлори при антибіотикотерапії
- Лише 1-2 саше на добу
- Дітям від 2 років



Р.П. МОЗ України №UA/7942/01/01 від 18.03.2008. Виробник: Хр. Хансен А/С, Данія. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладці. Склад: по 3 г у саше, по 10 саше у картонній коробці. Лікарська форма: порошок для орального розчину. Правила відпуску: без рецепту. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові: вул. Спаська, 30, 6 поверх, м. Київ, 04070. Тел. (044) 461-90-07, факс: (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

Вторинними результатами були: кількість лейкоцитів, еозинофілів у крові, концентрація С-реактивного білка, загального IgE (в обох дослідженнях) і **концентрація хемокіна, який регулюється тимусом при активації – TARC** (thymus and activation-regulated chemokine), в сироватці крові (у валідаційному дослідженні).

Використання штаму *Lactobacillus acidophilus* L-92 як пробіотичної або біогенної добавки

У попередньому дослідженні щоденна доза (150 г) комерційного ферментованого молочного продукту містила приблизно 3×10^{10} колонієутворювальних одиниць L-92.

У валідаційному дослідженні до експериментального харчового продукту додавали 100 мг висушеного й термічно інактивованого L-92 у концентрації, еквівалентній приблизно $1,5 \times 10^{11}$ бактерій, і 900 мг декстрину.

Статистичні методи

У попередньому дослідженні для отримання залежних від часу даних використовували дисперсійний аналіз, а також критерій Дунета і критерій Бонферроні для множинного порівняння.

У валідаційному дослідженні застосовували дисперсійний аналіз із використанням розщеплених ділянок. Для подальшого аналізу кожної групи застосовували дисперсійний аналіз із використанням розщеплених ділянок і лінійний регресійний аналіз.

Результати

Попереднє дослідження

Клінічні симптоми

У **таблиці 1** показано дизайн дослідження і схема візитів. У дітей проводили огляд шкіри й аналіз крові. Після скринінгу до дослідження включено 22 пацієнти з легко вираженими, помірними й тяжкими симптомами. У подальшому два пацієнти вибули з дослідження (один – унаслідок труднощів із взяттям зразків крові та один – через застосування антибіотиків для лікування інфекції шкіри). Таким чином, до остаточного аналізу увійшло 20 пацієнтів віком 4-15 років. Розподіл дітей за початковою вираженістю atopічного дерматиту був таким: легка – 4, помірна – 11 і тяжка – 5.

Результати вживання ферментованих молочних продуктів, які містили L-92, показано на **рисунку 1**. Так, спостерігалось часозалежне зменшення вираженості симптомів за шкалою ADASI, показника SMS та зменшення вираженості свербіжу згідно з щоденниками, які вели батьки дітей.

Аналіз крові

У ході дослідження не відзначалося змін за такими параметрами: сироваткові аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза і лактатдегідрогеназа; загальна концентрація IgE в плазмі; рівень С-реактивного білка; кількість лейкоцитів; гематокрит; концентрація гемоглобіну, середній об'єм еритроциту, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті; кількість нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів.

Разом з тим після вживання ферментованого молочного продукту з L-92 протягом 8 тижнів спостерігалось достовірне зниження кількості лейкоцитів ($p = 0,041$) і тенденція до зменшення абсолютного вмісту еозинофілів ($p = 0,085$). Слід зазначити, що вихідні значення цих параметрів були підвищені порівняно з нормою.

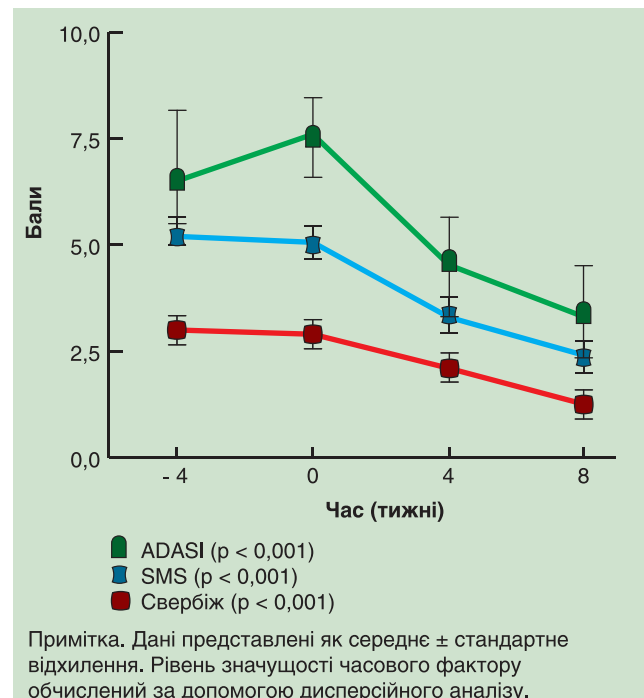
Таким чином, застосування штаму *L. acidophilus* L-92 не спричиняло несприятливих ефектів на здоров'я учасників дослідження. Це узгоджується з твердженням про те, що цей штам є пробіотичною бактерією.

Таблиця 1. Дизайн попереднього дослідження та схема візитів

Період спостереження	Період прийому L-92			
	- 4 тижні	Початок (0)	Через 4 тижн.	Через 8 тижн.
ADASI	ADASI	ADASI	ADASI	ADASI
	SMS	SMS	SMS	SMS
Лейкоцити	Лейкоцити	Лейкоцити	Лейкоцити	Лейкоцити
Еозинофіли	Еозинофіли	Еозинофіли	Еозинофіли	Еозинофіли
Загальний IgE	IgE	IgE	IgE	IgE
С-реактивний білок	С-реактивний білок	С-реактивний білок	С-реактивний білок	С-реактивний білок
	Фекальна мікрофлора	Фекальна мікрофлора	Фекальна мікрофлора	Фекальна мікрофлора

Щоденник по АД (із записами щодня) →

Примітка. До дослідження включено 22 пацієнти, до остаточного аналізу увійшло 20 пацієнтів.

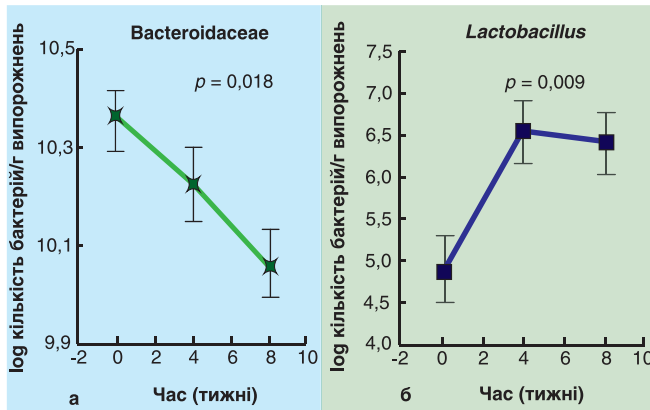


Рисунку 1. Часозалежні зміни показників шкали ADASI, SMS і вираженості свербіжу в дітей з atopічним дерматитом після прийому ферментованого молочного продукту з L-92 (дані попереднього дослідження)

Таблиця 2. Клінічні характеристики досліджуваних груп

Характеристики	Групи		Достовірність
	Плацебо (n = 24)	L-92 (n = 26)	
Вік, роки	4,25 ± 2,44	5,04 ± 2,97	0,422
Стать, чоловіки : жінки	16:8	20:6	0,424
Ступінь тяжкості початкових симптомів			0,956
Легкий	11	11	
Помірний	11	14	
Тяжкий	2	1	
SMS	4,83 ± 0,57	4,46 ± 0,57	0,552
Лейкоцити, на мкл	9 458,8 ± 566,7	9 404,8 ± 572,4	0,947
Еозинофіли, на мкл	624,7 ± 77,9	462,5 ± 58,2	0,100
Загальний IgE, МО/мл	2 010,5 ± 775,2	1 859,5 ± 731,5	0,888
С-реактивний білок, нг/мл	1 247,5 ± 726,2	1 169,2 ± 397,2	0,923
TARC, пг/мл	3 172,5 ± 1 301,3	1 855,1 ± 890,8	0,650

Примітка. Дані щодо віку, SMS та лабораторного аналізу представлені як середнє ± стандартне відхилення. До дослідження включено 60 пацієнтів, до остаточного аналізу увійшло 50 пацієнтів.



Примітка. Дані представлені як середнє ± стандартне відхилення. Рівень значущості часового фактору обчислений за допомогою дисперсійного аналізу.

Рисунок 2. Часозалежні кількісні зміни *Bacteroidaceae* і *Lactobacillus* у кишковій мікрофлорі дітей з АД після прийому ферментованого молочного продукту з L-92 (дані попереднього дослідження)

Фекальна мікрофлора

Як показано на **рисунку 2**, спостерігалось достовірне зниження загальної кількості *Bacteroidaceae* ($p = 0,034$) і достовірне підвищення *Lactobacillus* ($p = 0,007$) у випорожненнях. Разом з тим не було відзначено змін у кількісних показниках інших груп, родин, родів або видів мікроорганізмів, включаючи *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, стафілококи, дріжджі, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcaceae*, *Clostridium* (зокрема лецитиназопозитивні штами *Clostridium*).

Валідаційне дослідження Клінічні симптоми

Початково в дослідження було включено 60 пацієнтів. Із них 10 пацієнтів вибули з таких причин: погана

прихильність до відвідування лікаря або догляду за шкірою, використання антибіотиків для лікування системної мікоплазменної або шкірних інфекцій. Отже, у подальший аналіз було включено 26 пацієнтів групи L-92 (середній вік 5,04 роки; 20 хлопчиків і 6 дівчаток) і 24 пацієнти групи плацебо (середній вік 4,25 роки; 16 хлопчиків і 8 дівчаток) (**табл. 2**). У **таблиці 3** наведено дизайн дослідження і схема візитів.

На **рисунку 3** показано зміни в балах SMS у двох групах. Залежні від часу зміни показника SMS та коефіцієнта його зниження достовірно відрізнялися між двома групами. Подальший дисперсійний аналіз був проведений у кожній групі. Його результати підтвердили, що введення експериментального харчового продукту з L-92 знижує бали SMS у часозалежний спосіб ($p = 0,0127$). Крім того, лінійний регресійний аналіз не показав достовірних змін у групі плацебо, в той час як у групі L-92 з високою достовірністю виявлено негативну регресію між часом і показниками шкали SMS ($-0,35224904$; $p = 0,000125$).

Аналіз крові

Як і в ході попереднього дослідження, не було виявлено змін ні в біохімічних, ні в гематологічних показниках крові, що ще раз підтвердило безпечність впливу термічно інактивованого штаму L-92 на здоров'я дітей.

Цікавим є факт, що динаміка змін концентрації TARC (який відображає ступінь стимуляції Th2, але не Th1) була достовірно відмінною між групою плацебо і групою, яка отримувала термічно інактивовані ліофілізовані L-92 у вигляді порошку ($p < 0,01$; **рис. 4**).

Обговорення

Штам *L. acidophilus* L-92, використаний у дослідженні S. Torii et al., був обраний як пробіотичний чи біогенний мікроорганізм на основі результатів досліджень, згідно з якими пероральне введення цього штаму пригнічувало підвищення концентрації загального IgE внаслідок повторних імунізацій яєчним альбуміном (використаним як алерген) у моделях на тваринах. У плацебо-контрольованих дослідженнях також було показано, що L-92 зменшує вираженість симптомів алергії на пилок японського кедря або цілорічного алергічного риніту. Отже, на основі цих результатів було зроблено припущення про потенційну ефективність L-92 при алергічних захворюваннях, спричинених реакціями гіперчутливості I типу.

АД є хронічним запальним захворюванням шкіри, яке характеризується рецидивами екземи зі свербіжем. Вважають, що основним фактором розвитку АД є генетична схильність до порушення епітеліальної бар'єрної функції та до атопічного діатезу. Разом з тим у багатьох дослідженнях показано, що етіологія АД є комплексною, а в його перебігу беруть участь різноманітні меха-

Таблиця 3. Дизайн валідаційного дослідження та схема візитів

Період спостереження	Період прийому L-92		
	Початок (0)	Через 4 тижн.	Через 8 тижн.
ADASI	ADASI	ADASI	ADASI
	SMS	SMS	SMS
Лейкоцити	Лейкоцити	Лейкоцити	Лейкоцити
Еозинофіли	Еозинофіли	Еозинофіли	Еозинофіли
Загальний IgE	IgE	IgE	IgE
С-реактивний білок	С-реактивний білок	С-реактивний білок	С-реактивний білок
TARC	TARC	TARC	TARC
	Експериментальний харчовий продукт →		
Щоденник по АД (із записами щодня) →			

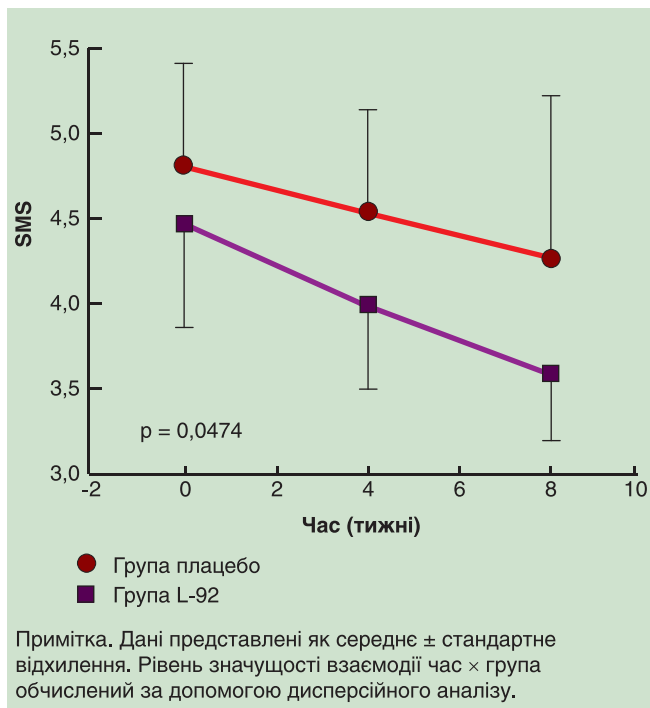


Рисунок 3. Динаміка змін показника SMS у дітей з АД після прийому термічно інактивованих L-92 (подвійне сліпе валідаційне дослідження)

нізми імунологічних реакцій та запалення. Описані такі форми АД: пов'язана з IgE-опосередкованою сенсibiliзацією (70-80% пацієнтів) і не пов'язана з нею (20-30% хворих). Обидві форми характеризуються еозинофілією. Незважаючи на те, що значний відсоток пацієнтів з АД має алергічну конституцію, внесок IgE-опосередкованих реакцій гіперчутливості в патогенез і клінічну тяжкість АД залишається дискусійним питанням. АД не вважається алергічним захворюванням, перебіг якого відбувається за участю виключно I типу реакцій (IgE-опосередкованих).

У дослідженні S. Torii et al. намагалися з'ясувати, чи пероральний прийом L-92 ефективно зменшує вираженість симптомів АД у дітей і чи може такий підхід бути застосований у лікуванні цього захворювання. На пер-

шому етапі, у попередньому дослідженні показник SMS поліпшувався, і характер його змін був часозалежним. Проте головний ефект, який наступав після прийому L-92, зміщувався з ефектом часового фактору. У зв'язку з цим зміни в SMS треба інтерпретувати з обережністю. Тим не менше, деякі об'єктивні маркери (кількість еритроцитів і еозинофілів) також змінювалися, що узгоджується зі змінами в SMS, хоча й у варіабельних ступенях. Ці результати дають змогу припускати, що на фоні традиційної медикаментозної терапії тривалий

пероральний прийом ферментованого молочного продукту із L-92 чинить додатковий позитивний вплив.

Слід зазначити, що традиційне медикаментозне лікування тривало протягом усього періоду дослідження. Протягом 4-тижневого підготовчого періоду симптоми АД майже не змінювалися. Звісно, треба враховувати й деякий ефект плацебо, проте, як видно з отриманих даних, показник SMS почав змінюватися одразу після початку прийому ферментованого молочного продукту з L-92. Крім того, у ході попереднього дослідження не спостерігалось побічних ефектів у зв'язку з прийомом живих L-92. Тому автори перейшли до другого етапу, на якому як біогенну субстанцію використовували термічно інактивовані ліофілізовані L-92 у вигляді порошку.

У валідаційному дослідженні було відзначено достовірне часозалежне зниження SMS тільки у групі, яка отримувала термічно інактивовані L-92. Ці результати чітко показують, що тривалий пероральний прийом термічно інактивованих L-92 підвищує ефективність традиційної медикаментозної терапії у хворих на АД. Це дає змогу також припускати, що для пацієнтів з АД L-92 може бути важливим харчовим складником, який знизить їхню залежність від лікування кортикостероїдними препаратами.

Можна стверджувати, що L-92 діє як пробіотик не тільки в живому стані, але також у термічно інактивованому. Загалом вважається, що термічно інактивовані L-92 не можуть істотно впливати на склад кишкової мікрофлори пацієнтів. Тому механізми додаткового впливу L-92 на фоні лікування АД можна пояснити, принаймні частково, прямою дією бактеріальних клітин або їхніх компонентів як біогенних субстанцій. Ці субстанції можуть впливати на імунну систему організму через шлунково-кишковий тракт. Терміном «біогенна субстанція» позначають фізіологічно активні субстанції, які прямо модулюють функції організму після перорального введення і не чинять впливу на баланс мікрофлори кишківника.

Що стосується цього твердження, то в літературі було описано тільки один виняток: A. Terada et al. показали, що термічно інактивованій штам *Enterococcus faecalis* здатний змінювати склад кишкової мікрофлори людини. Було також показано, що клітинні екстракти

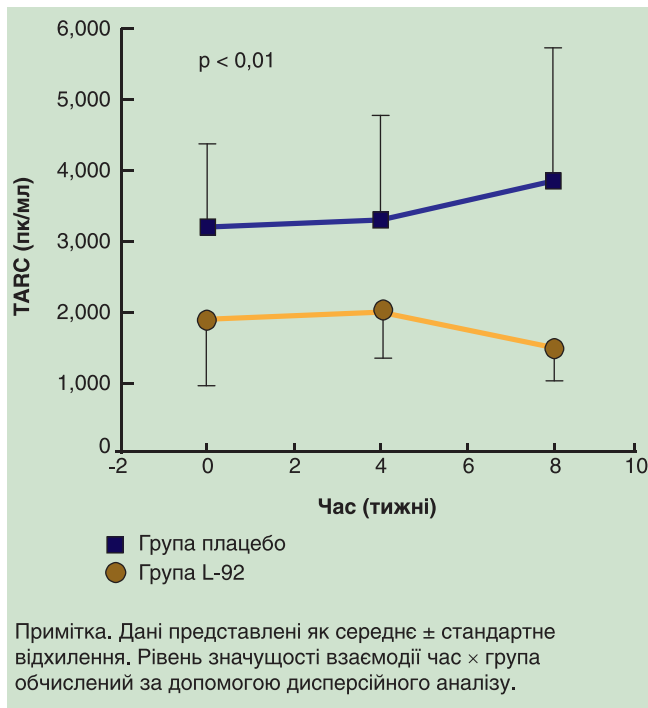


Рисунок 4. Зміни сироваткової концентрації TARC у дітей з АД після прийому термічно інактивованих L-92 (подвійне сліпе валідаційне дослідження)

впливають на рух кишкового вмісту в експериментальних тваринних моделях. Наведені дані дають змогу припускати, що термічно інактивовані клітини деяких лактобактерій можуть позитивно впливати на полегшення перебігу шлунково-кишкових захворювань через можливі зміни у складі мікрофлори кишок. Це може також пояснити сприятливі ефекти L-92 у пацієнтів з АД. Зміни у складі кишкової мікрофлори можуть бути відповідальними й за протиалергенний ефект термічно інактивованих L-92. Є докази того, що процеси запалення й порушення бар'єрної функції травного тракту залучені в патогенез АД. Крім того, результати нещодавно проведених досліджень наводять на думку, що діти з АД мають гастроентеропатію. Таким чином, пероральне введення L-92 як пробіотичної або біогенної бактерії може відновлювати бар'єрну функцію кишечника безпосередньо або через модифікацію складу його мікрофлори. У попередньому дослідженні під час прийому ферментованого молочного продукту з L-92 зменшення кількості *Bacteroidaceae* узгоджувалося зі збільшенням кількості *Lactobacillus* у випорожненнях. Відомо, що деякі види *Bacteroides*, наприклад *B. fragilis* і *B. vulgatus*, залучені в процеси запалення в кишечнику й розвиток коліту та можуть відображати відносний стан здоров'я пацієнтів.

Перевага живих L-92 над термічно інактивованими організмами не може бути виключеною з результатів дослідження S. Torii et al. Для з'ясування механізмів протиалергенного впливу L-92, зокрема його протизапального впливу в кишечнику, потрібні подальші дослідження. Повне розуміння механізмів, які беруть участь в усуненні симптомів АД після введення L-92, є ключовою умовою для розвитку більш ефективних стратегій для зменшення

залежності від стероїдних препаратів, особливо в дітей. Така властивість цього виду функціональних харчових продуктів є дуже важливою, а їхнє застосування може поліпшувати стан пацієнтів з алергією без жодних побічних ефектів. На думку авторів дослідження, не має значення, наскільки великий або малий буде ефект L-92 у пацієнтів з АД – застосування L-92 є доцільним, оскільки поліпшує якість життя хворих.

Стратифікаційний аналіз, оснований на початковому ступені тяжкості шкірних симптомів, показав, що динаміка змін під впливом L-92 була більш вираженою в пацієнтів з тяжким або помірним перебігом, ніж у хворих з легко вираженими симптомами. Причини цього не є цілком зрозумілими. Їх можна обговорити з погляду застосованого діагностичного інструменту – шкали ADASI. Клінічний індекс обраховують, виходячи з того, що свербіж є основним симптомом під час встановлення діагнозу АД. Свербіж відчувають більшою мірою пацієнти з більш тяжким перебігом захворювання, що може пояснити результати стратифікаційного аналізу. Беручи до уваги ці дані, для отримання зрозумілої картини первинного впливу L-92 у подальших дослідженнях вихідні симптоми можуть бути використані як значуща незалежна змінна. Ще однією важливою незалежною змінною може бути концентрація загального IgE, оскільки було показано кореляцію між цим показником і тяжкістю вихідних симптомів.

У дослідженні S. Torii et al. динаміка змін сироваткової концентрації TARC, який є маркером активації Th2, достовірно відрізнялася між групою плацебо і групою L-92 ($p < 0,01$). Ці результати свідчать, що введення L-92 може сприяти нормалізації профілю імунної відповіді, зміщеного в бік Th2. Рівень сироваткового TARC корелює з тяжкістю АД, тому дослідники використали цей показник як вторинний результат у валідаційному дослідженні.

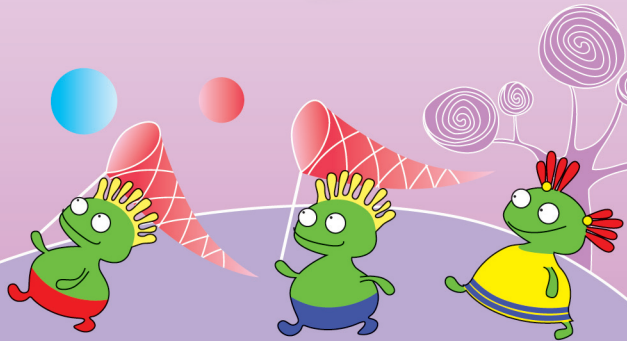
S. Torii et al. припустили, що L-92 може мати декілька механізмів впливу. Одним із них може бути такий: після перорального прийому L-92 транспортується в лімфатичні вузли шлунково-кишкового тракту, включаючи пейєрові пляшки, і певним чином модулює баланс Th1/Th2 на рівні всього організму. Хоча мало що відомо про компонент(и) L-92 і клітинні популяції, які активують продукцію IL-12 – цитокіну, який стимулює диференціацію клітин Th0 в Th1, – в культурі спленоцитів L-92 індукував продукцію низки цитокінів. Ці дані можуть пояснити спостереження S. Torii et al.

Як інший механізм впливу можна розглядати активацію апоптозу лімфоцитів Th2 клітинами L-92. L-92 індукує апоптоз диференційованих клітин Th2 і знижує продукцію в них IL-4, що може бути механізмом, через який L-92 може регулювати баланс Th1/Th2. Більше того, L-92 підвищує експресію B7-H1 і знижує експресію B7-H2 на дендритних клітинах, а дендритні клітини під впливом L-92 також індукують апоптоз стимульованих антигенами лімфоцитів T. Ці результати свідчать, що L-92 пригнічує відповідь CD4+ T-лімфоцитів через стимуляцію опосередкованого дендритними клітинами апоптозу, що може мати сприятливий вплив у пацієнтів із захворюваннями внаслідок гіперреактивності CD4+ T-лімфоцитів.

Ацидолак

Оберігає, регулює та діткам смакує!

- 2 млрд. лактобактерій та 2 млрд. біфідобактерій в 1 саше
- Містить пребіотик рафтилозу (середовище для життєдіяльності бактерій)
- Підтримує та регулює фізіологічну рівновагу кишкової мікрофлори при антибіотикотерапії
- Лише 1-2 саше на добу
- Дітям від 2 років



Р.П. МОЗ України №UA/7942/01/01 від 18.03.2008. Виробник: Хр. Хансен А/С, Данія. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладці. Склад: по 3 г у саше, по 10 саше у картонній коробці. Лікарська форма: порошок для орального розчину. Правила відпуску: без рецепту. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Молдові: вул. Спаська, 30, 6 поверх, м. Київ, 04070. Тел. (044) 461-90-07, факс. (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

medana polpharma

Ще одним механізмом може бути активація клітин Treg, які можуть впливати на реактивність клітин Th2. Більше того, культивовані клітини пеерових бляшок, отримані з мишей, яких імунізували яечним альбуміном і годували термічно інактивованим ліофілізованим L-92, одночасно продукували TGF- β і IgA у високих концентраціях порівняно з клітинами від контрольних мишей, яких годували звичайною їжею. Ці спостереження вказують на важливу роль L-92 у супресії Th2-індукованого алергічного запалення та індукції пероральної переносимості. Наведені дані також можуть свідчити про те, що L-92 стимулює клітини Treg у пеерових бляшках через активацію макрофагів, що може призводити до зниження надмірної активності CD4+ T-клітин у мишей, багаторазово імунізованих яечним альбуміном. Механізм активації Treg був досліджений на людських дендритних клітинах. У той час як деякі види *Lactobacillus* стимулювали дендритні клітини, культивовані з моноцитів, і полегшували активацію клітини Treg, інші види не мали такої активності. Перші розпізнаються молекулою клітинної адгезії на дендритних клітинах DC-SIGN (dendritic cell-specific intracellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin), і антитіла до цієї молекули нейтралізують активацію Treg. Ці дані переконливо свідчать, що деякі види *Lactobacillus* стимулюють індукцію Treg через DC-SIGN-опосередкований сигнальний шлях. L-92 може бути саме таким типом *Lactobacillus*.

Наведені дані спостережень підтримують результати дослідження S. Torii et al. щодо протиалергічної активності L-92. Автори не досліджували вплив L-92 на активацію клітин Th17, які продукують IL-17 і IL-22. Цей тип T-хелперних клітин відіграє важливу роль не тільки у процесах запалення при алергічних захворюваннях, але також і в імунних реакціях, які відповідають за розвиток автоімунних захворювань. Припускають, що реакції запалення, індуквані Th17, можуть регулюватися Foxp3+ Treg. Цей шлях може бути залучений у «пригашення» запальної відповіді при АД, що спостерігалось після перорального уведення L-92. Для з'ясування точних механізмів клінічних ефектів L-92 у пацієнтів з алергічними захворюваннями потрібні подальші дослідження.

Висновки

Отримані дані свідчать, що штами *Lactobacillus acidophilus* можуть діяти як пробіотичний і біогенний організм у пацієнтів з atopічним дерматитом, навіть у дітей, а його щоденний прийом відповідає практичному інтервалу споживання.

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко на основі матеріалів S. Torii, A. Torii, K. Itoh, et al. «Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum markers of atopic dermatitis in children» (*Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 154 (3): 236-45)

Основы реабилитации и подходы к терапии в остром периоде развития перинатальной церебральной патологии

Т.В. Белоусова, Л.А. Ряжина,

кафедра факультетской педиатрии и неонатологии
Новосибирского государственного медицинского университета, Российская Федерация

Проблема развития критических состояний у новорожденных относится к категории актуальных в перинатальной медицине, поскольку нарушения витальных функций организма, особенно вследствие тяжелых постгипоксических состояний, существенно влияют на качество жизни младенцев посредством формирования «грубых» полиорганных повреждений, в том числе центральной нервной системы и высокого уровня инвалидизации [1, 2]. Ее актуальность определяется еще и тем, что в Российской Федерации в структуре детской инвалидности ведущее место занимают психические расстройства и болезни нервной системы, причем до 35-40% приходится на поражения центральной нервной системы (ЦНС), возникшие в перинатальном периоде. Именно поэтому среди многих факторов, способных вызвать повреждение головного мозга у новорожденных, особое внимание уделено гипоксии и ишемии.

Асфиксия, регистрируемая у новорожденных, часто является лишь продолжением гипоксии, начавшейся в периоде внутриутробного развития, сохраняя свое последующее «пожизненное» влияние в диапазоне от минимальных мозговых дисфункций до грубых двигательных расстройств, объединяемых под общим названием детский церебральный паралич [2, 10]. Гипоксия и ишемия запускают каскадотриггерные реакции нейронального повреждения, приводя к формированию цитотоксического и вазогенного отека головного мозга, выбросу прокоагулянтов и формированию зон невосстановленного кровотока в мозге. Изучение патогенетических аспектов гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) показало, что ведущие механизмы церебрального повреждения определяются развитием «метаболической катастрофы» мозга, пусковым фактором которой служит дефицит кислорода, а непосредственно повреждающими субстратами – продукты «извращенного» метаболизма. В основе формирования ГИЭ лежат также цереброваскулярные расстройства и нарушения механизма ауторегуляции мозгового кровообращения [2, 7]. Известно два пути гибели клеток: апоптоз и некроз, но число публикаций, свидетельствующих о том, что гибель нерв-

ных клеток при ишемии мозга происходит в большей степени в результате апоптоза, растет [3, 8]. При апоптозе речь идет о растянутой по времени, «запрограммированной» смерти нейрона. По-видимому, именно выраженность апоптотических изменений будет формировать риск развития феномена «отсроченных неврологических нарушений» у детей с перинатальными поражениями ЦНС. Серьезность «отсроченного повреждения» мозга в острой фазе коррелирует с тяжестью неврологических и познавательных функций при отдаленном наблюдении. Однако апоптоз, по мнению большинства исследователей, имеет обратимые этапы, поэтому фармакологические вмешательства в регуляцию и модификацию нейродегенеративных процессов оправданы, а терапевтическая эффективность препаратов должна быть направлена на коррекцию процессов разрушения в подвергшихся повреждению тканях мозга [5, 7, 9]. Основные патоморфологические паттерны при ГИЭ у доношенных и недоношенных имеют определенные отличия. У доношенных новорожденных наиболее часто подвергаются повреждению зоны, представленные в **таблице 1**. У недоношенных детей наибольшее повреждение локализовано в перивентрикулярном веществе и диэнцефальной области головного мозга.

Особенно важным при развитии ГИЭ у новорожденных является то, что кистозные полости формируются уже через 10-20 дней после ишемического инфаркта,

Таблица 1. Основные нейроморфологические проявления гипоксически-ишемических повреждений головного мозга у доношенных новорожденных

Характер поражения	Локализация
Селективный или диффузный некроз	Кора головного мозга
	Таламус
	Мозжечок
	Ствол головного мозга
	Спинальный мозг
Парасагитальное поражение мозга	Парасагитальное корковое вещество и подкорковое белое вещество
Фокальный или мультифокальный церебральный некроз	Кора головного мозга
	Подкорковое белое вещество по зонам кровоснабжения
<i>Status marmoratus</i>	Базальные ганглии
базальных ганглиев	Таламус

а иногда уже через 1-2 нед. могут сформироваться «агрессивные» порэнцефалические кисты. При субкортикальных инфарктах кисты возникают также через 2-3 нед. и достигают больших размеров. Л.А. Плехановым [4] были получены данные, которые свидетельствуют о том, что начало массовой гибели нейроцитов отмечается уже через 17 ч – 1,5 сут после рождения. Критическое преобладание поврежденных нейроцитов над нормальными отмечено к 8-9 сут, а преобладание клеток, находящихся «в апоптозе» над нормальными нейронами, к 18-19-м суткам, при этом соотношение некротизированных нейроцитов в мозге в 1-е сутки жизни составляют 6%, тогда как на 25-27-е сутки их количество возрастает до 52%.

При тяжелой форме гипоксически-ишемического повреждения встречаются также полиорганные дисфункции, в частности, снижение сократительной способности миокарда, персистирующая легочная гипертензия, что в свою очередь сопровождается угнетением дыхательной и сердечной деятельности, нарушаются процессы перистальтики кишечника, может развиваться преренальная форма острой почечной недостаточности. В этой связи среди новорожденных, выживших после критических состояний, во всех случаях наблюдается развитие в той или иной степени выраженности ГИЭ даже при отсутствии перманентной ante- или интранатальной гипоксии. Для данной категории детей, составляющей от 1 до 3% от всех родившихся, проблема церебрального повреждения не менее актуальна.

Таким образом, отдаленные последствия перенесенного критического состояния при рождении, перинатальных поражений ЦНС, сопровождающихся нарушениями витальных функций организма, зависят от многих факторов, в том числе степени выраженности этих повреждений, морфофункциональной зрелости организма, своевременности проводимых реанимационных мероприятий, а также адекватности патогенетической терапии основного патологического процесса. Наряду с этим отдаленные последствия перинатальной церебральной патологии во многом зависят также от ранних реабилитационных мероприятий, поскольку адаптационные возможности организма по восстановлению нарушенных функций у детей выражены в значительно большей степени, чем у взрослых. До настоящего времени так и не разработаны специфические методы лечения ГИЭ, поэтому «краеугольным камнем» терапии данной категории больных является поддержание адекватной легочной вентиляции, перфузии крови, метаболического и, в целом, гомеостатического статуса.

К важнейшим условиям рационального медицинского сопровождения детей, перенесших критические состояния при рождении, относится этапное их лечение и реабилитация: родильный дом, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), отделение патологии новорожденных, детское неврологическое отделение с комплексом реабилитационных мер при поражениях нервной системы и, в дальнейшем, на амбулаторном этапе оказания помощи – обязательна стратегия динамического подхода к наблюдению и абилитации. Особенно важен в организации терапевтических и реабилитационных мероприятий данной катего-

рии пациентов мультидисциплинарный подход к оценке состояния их здоровья на всех этапах оказания помощи.

В этой связи основными подходами к реабилитации перинатального поражения ЦНС следует считать раннее начало коррекции нарушений общего состояния по принципу опережающего лечения (в перинатальном периоде), а начальным этапом нейрореабилитации – этиопатогенетическую терапию и адекватные реанимационные мероприятия, индивидуализацию терапии с учетом характера и степени тяжести повреждения ЦНС, основной и сопутствующей патологии, зрелости ребенка, его конституционально-генетических характеристик. Следует тщательно оценивать выбор препаратов, поскольку применение на раннем этапе лечения антиоксидантов, ноотропов, диуретиков не всегда является обоснованным. Особая осторожность требуется при назначении вазоактивных препаратов.

В настоящее время в остром периоде нейронального повреждения у детей в течение многих лет в Российской Федерации успешно применяется препарат пептидной структуры – кортексин (компания «Герофарм», Санкт-Петербург). Применение данного препарата, обладающего антиоксидантным действием, способностью оказывать влияние на биоэлектрическую активность головного мозга, регулировать соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, обеспечивать ГАМКергическое действие, снижать токсичность нейротропных веществ и контролировать экспрессию генов, синтеза белка в клетках, можно отнести к основам патогенетической коррекции не только постнатального, но и другого рода критических состояний, которые сопровождаются нарушением механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и повреждением нейронов [5-7].

Цель исследования заключалась в комплексной проспективной оценке здоровья детей с перинатальными поражениями ЦНС – церебральной ишемией, ГИЭ и родовой травмой, перенесших критические состояния при рождении, и изучения эффективности пептидного препарата кортексина в терапии у доношенных новорожденных.

Материал и методы

Дизайн исследования представлен тремя этапами. На первом проведена оценка здоровья 89 детей с поражением ЦНС, перенесших критические состояния при рождении в аспекте ретро- и проспективного наблюдения, в том числе их физического и нервно-психического развития, а также структуры заболеваемости в течение последующих 3 лет жизни. Оценка физического и нервно-психического развития осуществлялась с использованием стандартизированных шкал и методов, а также данных официальной статистики по регистрации случаев заболеваемости у этих детей.

На втором этапе была изучена структура и характер поражения ЦНС у 69 доношенных новорожденных с критическими состояниями, обусловленными поражениями ЦНС.

На третьем этапе в этой же группе детей (далее основная группа) проведено простое сравнительное контролируемое проспективное исследование (наблюдение

в течение первого года жизни) с оценкой динамики состояния этих пациентов.

В состав группы сравнения были включены 20 доношенных новорожденных с аналогичными состояниями.

Объем проводимой интенсивной и реанимационной помощи был стандартным в обеих группах. У детей, включенных в основную группу с 5-10-х суток жизни (при условии достижения стабилизации витальных функций организма, нормативных показателей системной гемодинамики и адекватного диуреза), в комплексной терапии был использован кортексин, который вводился внутримышечно в дозе 5 мг в течение 10 дней. В группе сравнения больным также проводилась комплексная терапия критического состояния, ее отличием от основной группы являлось то, что кортексин в программе лечения не применялся. Тяжесть состояния больных на момент поступления в ОРИТН была обусловлена нарушением витальных функций организма вследствие отека головного мозга, развившегося на фоне церебральной ишемии (ГИЭ) и родовой травмы ЦНС, в том числе внутричерепными кровоизлияниями, что проявлялось следующими синдромами: декомпенсированной дыхательной недостаточностью вентиляционного типа у доношенных новорожденных (дети находились на продленной искусственной вентиляции легких [ИВЛ]) и патологической неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения ЦНС, либо церебральной комы II-III ст., неонатальных судорог.

Оценка динамики состояния больных обеих групп осуществлялась с участием специалистов (невролог, офтальмолог, клинический фармаколог), проведением нейросонографии с оценкой мозгового кровотока по методу Допплера, КТ (или ЯМРТ) головного мозга, офтальмоскопии, использовались также унифицированные шкалы оценки неврологического статуса (Prechtl; Brazelton; Глазго/Санкт-Петербург, 1999 г.).

Кроме того, в процессе наблюдения и обследования больных, находящихся в условиях ОРИТН, в качестве одного из маркеров, позволяющих оценить степень выраженности нейронального повреждения, исследовался уровень нейронспецифической энлазы (НСЭ).

В исследование не включались дети с инфекционными заболеваниями, родившиеся недоношенными, с задержкой внутриутробного развития, генетическими синдромами.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования результаты комплексной оценки и характеристика состояния здоровья детей с перинатальным поражением ЦНС, перенесших критические состояния при рождении, в динамике наблюдения в течение последующих 3 лет жизни с учетом заключения специалистов «узкого» профиля представлены в **таблице 2**.

Обращает на себя внимание тот факт, что в возрастном аспекте у детей менее динамичным в отношении обратного развития болезненного процесса является поражение ЦНС.

На втором этапе исследования более детально была изучена структура перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) у 69 новорожденных группы исследования,

Таблица 2. Структура заболеваемости у детей, перенесших критические состояния при рождении, в первые 3 года жизни

Заболевание	Количество детей, %		
	1-й год жизни	2-й год жизни	3-й год жизни
Болезни органов дыхания	25	11,6	3,2
Болезни сердечно-сосудистой системы	3,4	2,3	3,2
Болезни мочевыделительной системы	17	6,9	3,2
Анемия, гипотрофия, рахит	17	4,7	6,5
Патология желудочно-кишечного тракта	15,9	11,6	6,5
Атопический дерматит	17	2,3	6,5
Группа часто болеющих детей (острые респираторные заболевания более 4 раз в год)	40,9	34,8	9,6
Болезни органа зрения (ретинопатия)	20,4	16,2	9,6
Патология ЦНС	71,6	67,4	48,4

перенесших критические состояния при рождении. При анализе структуры ППЦНС было зарегистрировано преобладание пациентов с ГИЭ – 40 (58%) детей, на втором месте по частоте регистрации – 17 (25%) детей с гипоксически-ишемически-геморрагическим поражением ЦНС, на третьем месте – 12 (17%) детей с родовой травмой ЦНС.

Как говорилось ранее, на третьем этапе исследования изучалась динамика состояния больных. При определении в сыворотке крови уровня НСЭ у детей основной группы и группы сравнения в остром периоде поражения ЦНС выявлено превышение ее значений в 71% случаев наблюдения, при этом у 50% детей уровень НСЭ превысил нормативные значения более чем в 2 раза.

В динамике наблюдения у детей основной группы была установлена нормализация уровня НСЭ к 10-м суткам от начала лечения кортексином (в группе сравнения высокий уровень НСЭ сохранялся до 3 нед. и более). Эти данные представлены на **рисунке**. В динамике наблюдения у детей основной группы установлено улучшение состояния и стабилизация витальных функций организма в более ранние сроки. Так, продолжительность ИВЛ сократилась почти в два раза относительно группы сравнения ($p < 0,05$), сроки лечения в ОРИТН также уменьшились с 12-14 дней до 6-9 дней ($p < 0,01$). В неврологическом статусе отмечено «значительное улучшение» – у 54% детей, «улучшение» – у 22% детей, в то время как в группе сравнения – у 20 и 30% детей соответственно. Средние сроки пребывания в стационаре составили в группе исследования 20 койко-дней, в группе сравнения – 34 койко-дня. В переводе в специализированный неврологический стационар для дальнейшей терапии нуждались 12 и 32% детей соответственно. Сравнительная характеристика состояния глазного дна также имела определенные отличия в группах наблюдения. Так, в группе сравнения явления нейроангиопатии сохранялись в среднем до

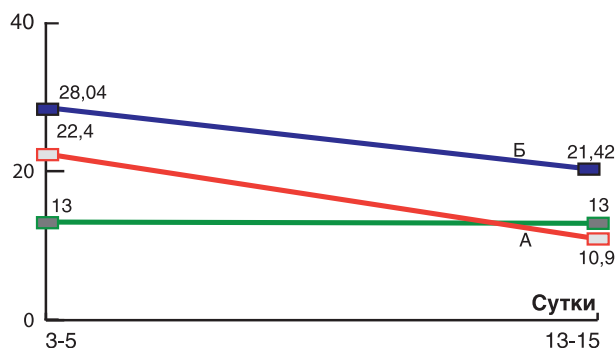


Рисунок. Динамика уровня НСЭ у больных основной группы (А) и группы сравнения (Б)

24 суток, тогда как в основной группе исследования положительная динамика в виде купирования отечности и ступеванности границ дисков зрительных нервов, нормализации артерио-венозного соотношения сосудов глазного дна отмечалась уже к 14-16-м суткам. Сравнительная характеристика указанных признаков представлена в **таблице 3**.

Из представленных в таблице 3 данных следует, что в группе сравнения явления отека головного мозга выявлялись в 4 раза чаще, чем в основной группе исследования – соответственно в 40 и 10% случаев наблюдения; признаки внутричерепной гипертензии отмечены у 95%

Таблица 3. Данные нейросонографии, исследования глазного дна и неврологического статуса у детей разных групп

Признак	Основная группа (n = 69)		Группа сравнения (n = 20)		p
	n	%	n	%	
Нейросонография					
Отек головного мозга	7	10,14	8	40	0,007
Зоны ПВИ, ПВЗ	54	78,28	12	60	0,260
Внутричерепная гипертензия	43	62,3	19	95	0,02
Субэпидимальные псевдокисты	18	26,08	8	40	0,484
Признаки незрелости	3	4,3	4	20	0,073
Внутричерепное кровоизлияние	20	29	15	75	0,001
Глазное дно					
Узкие артерии	46	66,7	5	25	0,004
Широкие вены	32	46,4	18	90	0,002
Пастозность сетчатки	15	21,7	10	50	0,047
Геморрагии на глазном дне	22	31,88	1	5	0,054
Неврологический статус					
Значительное улучшение	37	53,6	4	20	0,029
Улучшение	15	21,7	6	30	0,746
Незначительное улучшение	8	11,5	7	35	0,048
Без динамики	9	13	3	15	0,975

Достоверность различий величин: * p < 0,05; ** p < 0,01.

детей из группы сравнения, а в основной группе – у 62% детей. По данным офтальмоскопии, явления нейроангиопатии в виде широких вен и пастозности сетчатки у детей из группы сравнения отмечены в 2 раза чаще, чем в группе исследования, спазм артерий сетчатки регистрировался в 67 и в 25% случаев соответственно. Сравнительная характеристика исходов перинатальных повреждений ЦНС к концу 1-го года жизни у детей основной группы и группы сравнения оценивалась по уровню компенсации неврологических синдромов и представлена достижением уровня «компенсации» у детей основной группы исследования в 2 раза чаще (p < 0,01), субкомпенсации в 1,3 раза чаще (p < 0,05), чем у детей в группе сравнения. В то же время уровень декомпенсации неврологических синдромов отмечен лишь у детей из группы сравнения. Достижение уровня компенсации у детей со средней степенью тяжести поражения ЦНС, лечившихся кортексином по программе комплексной терапии критического состояния в неонатальном периоде, практического выздоровления к концу 1-го года жизни достигли 90% пациентов: они были включены во II группу здоровья. Очевидно, что такой результат в исходах перинатальных поражений ЦНС у детей при прочих равных условиях наблюдения и коррекции обусловлен комплексом факторов, в частности: более быстрым восстановлением витальных функций организма, разрешением отека головного мозга, восстановлением показателей системной и церебральной гемодинамики в остром периоде повреждения ЦНС. Кроме того, у пациентов группы исследования при включении в комплексную терапию критического состояния кортексина уменьшились необходимость и длительность применения инвазивных технологий обеспечения (поддержания) жизнедеятельности организма.

Литература

1. Барашнев Ю.И. Перинатальные повреждения нервной системы у новорожденных. Руководство по безопасному материнству. М: Триада-Х 1998; 373-432.
2. Барашнев Ю.И. Поражение нервной системы при асфиксии. Перинатальная неврология. М: Триада-Х 2001; 249-289.
3. Паунова С.С. Апоптоз – физиология и патология. Нефрология и диализ 2004; 6 (2): 132-137.
4. Плеханов Л.А. Перинатальная патология центральной нервной системы при цервикальных вертебромиелогенных расстройствах у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург 2006; 52.
5. Скоромец А.А., Дьяконов М.М., Павлов И.П. Мозг и кортексин. Вестн Рос Воен-мед акад 2004; 2 (12): 29-30.
6. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П. и др. Ноотропные и нейропротекторные препараты в детской неврологической практике. Вестн Рос Воен-мед акад 2001; 1 (12): 24-29.
7. Шилко В.И., Зеленцова В.Л., Попова Н.П. Опыт реабилитации новорожденных с перинатальными поражениями мозга. Рос вестн перинатол и педиатр 2003; 2: 43-47.
8. Gajewski T.F., Thompson C.B. Apoptosis meets signal transduction: Elimination of a BAD influence (comment). Cell 1996; 87: 589-592.
9. Gunn A., Edwards A.D. Central nervous system responds to injury. Pediatrics and perinatology. Eds. P.D. Glukman, M.A. Heymann. Arnold 1996; 443-447.
10. Williams C.E., Mallard E.C., Fan W.K.M., Glukman P.D. Pathophysiology of perinatal asphyxia. Clin Perinatol 1993; 20: 305-309.

Статья впервые опубликована в «Журнале неврологии и психиатрии» (2010, № 11, вып. 2, с. 31-35)

Ⓟ

КОРТЕКСИН®

ДЛЯ ДЕТЕЙ

*Восстановление
природных возможностей!*



БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ



ЛИНИЯ

0 800 500 1320

www.zdravo.in.ua

Эксклюзивное сопровождение лекарственных брендов

Гастрокинд в корекції донозологічних состояний пищеварительной системы у детей младшего возраста

Ю.В. Белоусов,

кафедра педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии
Харьковской медицинской академии последипломного образования

«Болезнь – это драма в двух актах, первый из которых разыгрывается в угрюмой тиши тканей при погашенных свечах. Когда появляется боль или другие ощущения, это почти всегда второй акт»

Рене Лерих

Вопрос о сущности преморбидных и донозологических состояний всегда был одним из наиболее важных и дискуссионных. Педиатрия по своей сути является дисциплиной профилактической, что определяет важность как теоретического обоснования сущности преморбидных состояний, так и практической диагностики донозологического (доклинического) периода болезни.

Являются ли преморбидные и донозологические состояния синонимами или отличаются друг от друга, и если отличаются, то в чем заключаются эти различия?

Клинико-анатомическая картина болезни складывается из трех главных элементов:

- деструктивные (регрессивные) структурные изменения;
- компенсаторно-приспособительные (прогрессивные) структурные изменения;
- субъективно и объективно проявляющиеся функциональные нарушения [6].

Регрессивные морфологические изменения характеризуются наличием дистрофических, некротических и атрофических изменений клеток и межклеточного пространства.

Прогрессивные изменения развиваются на фоне восстановительного процесса и характеризуются регенераторно-гиперпластическими реакциями. Регрессивные и прогрессивные изменения стереотипны независимо от характера болезни, и с этой точки зрения под донозологическими состояниями следует понимать лишь появление первых, еще не сформировавшихся и не закрепившихся симптомов, которые не могут быть расценены как синдром или болезнь.

Клинические проявления болезни зависят от соотношения между деструктивными и восстановительными процессами: они тем более выражены, чем более значительна деструкция или менее эффективна регенерация.

Это позволяет утверждать, что преморбидный период заболевания принципиально отличается от донозологического.

В преморбидном периоде прогрессивные процессы преобладают над регрессивными, имеющиеся структурные нарушения клинически ничем не проявляются, а третья составляющая – субъективные и объективные функциональные нарушения – отсутствует. По сути дела, преморбидный период заболевания предшествует донозологическому.

Донозологическое состояние начинается при нарушении равновесия между регрессивными и прогрессивными изменениями в результате нарастания влияния регрессивных или снижения возможности прогрессивных факторов.

Это приводит к развитию *клинических проявлений*, которые вначале некоторыми исследователями трактуются как функциональные, хотя с точки зрения классической патоморфологии уже имеют под собой структурную основу [1, 9]. Иными словами, под донозологическим состоянием следует понимать появление первых, еще полностью не сформировавшихся и не закрепившихся симптомов, которые не могут быть расценены как синдром или болезнь (например, расстройство стула, которые в последующем могут составить основу симптоматики синдрома раздраженного кишечника).

Вышеизложенное позволяет прийти к заключению, что диагностика преморбидного периода заболевания в практической педиатрии (и медицине вообще) почти невозможна, так как при этом необходимо проведение исследований на молекулярном и субклеточном уровнях (электронная микроскопия). Для диагностики донозологического периода достаточно морфологического исследования, проводимого при обычной микроскопии. При этом следует иметь в виду, что изменения на органном, тканевом и клеточном уровнях могут быть и не обнаружены, даже при их наличии. Да и есть ли показания для проведения морфологических исследований при очень неопределенной, неустоявшейся клинической симптоматике, когда отдельные клинические проявления заболевания невозможно класси-

фицировать? По-видимому, на этот вопрос приходится ответить отрицательно.

Тем не менее, отдельные клинические симптомы при донозологических состояниях имеют место и их следует корректировать. Причем такая коррекция, с одной стороны, должна быть достаточно эффективной и привести к ликвидации болезненного симптома, с другой стороны – шадящей и не вызывающей никаких побочных эффектов [2, 3].

В этом плане привлекают к себе внимание фитопрепараты или гомеопатические препараты, отвечающие вышеприведенным требованиям [4, 5].

В настоящем сообщении приведена оценка эффективности коррекции донозологических абдоминальных проявлений комплексным гомеопатическим препаратом Гастрокинд.

Препарат включает в себя Arsenicum album D6 – 20 мг, Croton tiglium D6 – 20 мг, Okoubaka D4 – 20 мг и Veratrum album D12 – 20 мг в таблетированной форме. Показаниями к применению препарата являются желудочно-кишечные расстройства, обусловленные сменой питания у грудных детей (метеоризм, запор, болевые ощущения); функциональные желудочно-кишечные расстройства у детей младшего возраста, сопровождающиеся болью, тошнотой, рвотой, диареей.

Под наблюдением сотрудников кафедры педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии находилось 30 детей младшей возрастной группы (от 1 года 10 месяцев до 6 лет 8 месяцев), родители которых обратились за консультацией к врачу-гастроэнтерологу по поводу абдоминальной дисфункции. Жалобы носили разнообразный характер и в основном сводились к явлениям гастроинтестинального дискомфорта: периодическое вздутие живота, метеоризм, склонность к запору или напротив, неустойчивый стул 2-3 раза в сутки, периодические боли в животе, носящие в большинстве случаев кратковременный характер, иногда связанные с приемом пищи и наступающие после еды, тошнота, изредка рвота. У всех детей обращали на себя внимание периодичность и непостоянство жалоб, которые обычно не носили стойкого, выраженного характера, могли изменяться не только по дням, но и в течение одного дня. При пальпации живота у части детей отмечалась разлитая нестойкая болезненность, иногда – урчание петель кишок, причем пальпаторные данные также носили нестойкий и непостоянный характер: в процессе наблюдения за детьми болезненность могла отсутствовать или отличалась значительной вариабельностью. Практически все родители жаловались на нарушения аппетита у детей, которые в ряде случаев носили избирательный характер. У части детей отмечались раздражительность, нарушение сна.

В целом клиническая симптоматика была достаточно неопределенной и носила непостоянный характер, жалобы отличались разнообразием и нестойкостью, что не позволяло диагностировать ту или иную классифицируемую патологию, но функциональный характер абдоминальных проявлений не вызывал сомнений.

Всем детям проводилось исследование крови, мочи и кала, которые не выявили существенных отклонений

от нормы. Это обстоятельство, а также отсутствие так называемых симптомов «тревоги» не давали оснований для проведения на этом этапе наблюдения более углубленного, в том числе фиброскопического исследования. По сути дела, у всех детей отмечались классические клинические признаки, свойственные донозологическому состоянию, которые в дальнейшем при отсутствии своевременной режимной, диетической и лекарственной коррекции могут реализоваться как в классифицируемую функциональную патологию (гастроэзофагеальный рефлюкс, функциональная диспепсия, билиарные дисфункции, функциональный запор, функциональная диарея, синдром раздраженного кишечника, кишечная колика) [7, 8], так и, с течением времени, в органическую патологию соответствующих органов.

Исходя из этого, детям давали подробные рекомендации в отношении режима питания, его диетической составляющей, корректировался режим дня. На этом фоне все дети получали Гастрокинд от 4 до 6 таблеток в сутки за полчаса до еды. Детям до 3 лет таблетка размельчалась и при необходимости растворялась в небольшом количестве воды. Старшие дети растворяли таблетку во рту.

Динамику основных клинических симптомов оценивали на 3-7-14 день по выраженности симптомов в баллах от 0 до 3 с применением аналоговой шкалы, в соответствии с которой:

- 0 баллов – симптом отсутствует;
- 1 балл – симптом слабо выражен;
- 2 балла – симптом умеренно выражен;
- 3 балла – симптом резко выражен.

Полученные результаты представлены на **рисунке 1-4**. Анализ суммарного количества баллов показал, что на фоне применения Гастрокинда уже на 3 день отмечалось уменьшение клинической симптоматики в 16 из 30 детей (53%), к 7 дню 22 из 30 наблюдаемых детей (73%) не предъявляли жалоб или они значительно уменьшились; к 14 дню у 28 из 30 детей (93%) клинические проявления отсутствовали и лишь у 2 детей (7%) сохранились, хотя и несколько уменьшились. Эти больные были направлены в стационар для более углубленного обследования.

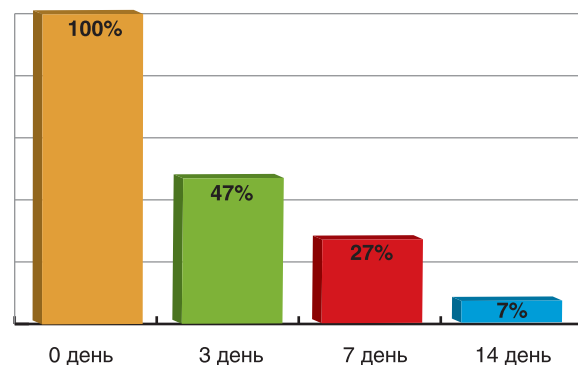


Рисунок 1. Динамика уменьшения количества детей, предъявляющих жалобы на гастроинтестинальный дискомфорт, на фоне приема препарата Гастрокинд

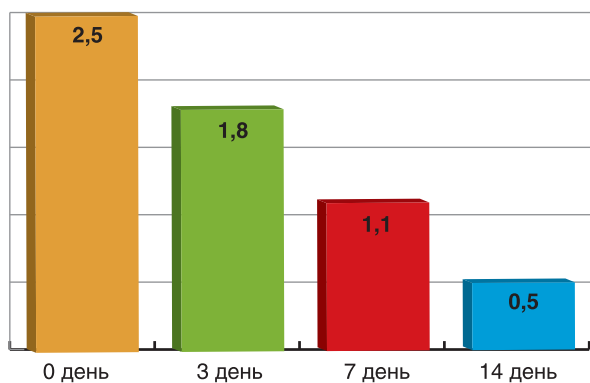


Рисунок 2. Динамика выраженности диспепсии на фоне приема препарата Гастрокинд

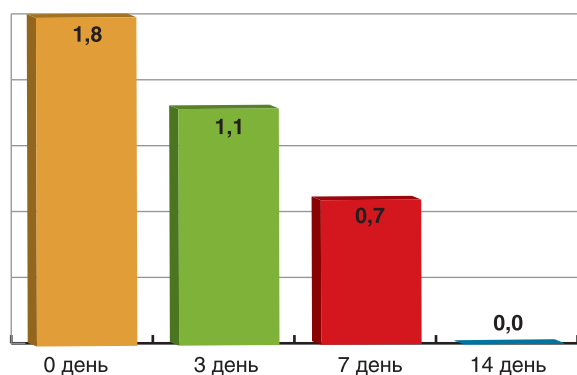
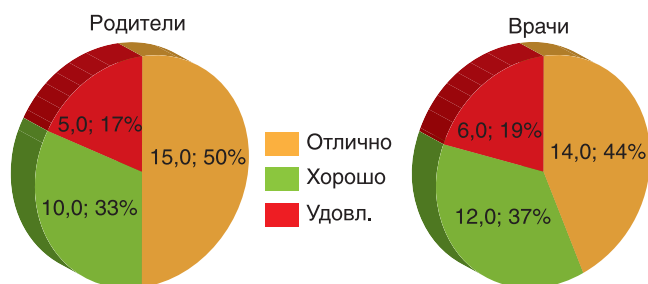


Рисунок 3. Динамика выраженности тошноты на фоне приема препарата Гастрокинд



Случаев неудовлетворительной эффективности не отмечено

Рисунок 4. Оценка эффективности препарата Гастрокинд родителями и врачами

Из побочных явлений при применении Гастрокинда у 2 детей (7%) в первые дни заболевания отмечено появление неустойчивого стула, которое было нами расценено как эффект первых терапевтических доз препарата, что подтвердилось впоследствии.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что препарат Гастрокинд (производитель Deutsche Homoopathie-Union – DHU) достаточно эффективен при коррекции первых дозозологических симптомов абдоминальной дисфункции. Оптимальной схемой лечения является 2-недельное применение препарата, позволяющее обеспечить клиническую эффективность у 93% детей. Побочные эффекты при применении Гастрокинда отсутствуют, однако возможна реакция на применение первых доз препарата, что не является основанием для его отмены. Препарат может применяться в амбулаторных условиях при соответствующем врачебном контроле.

Литература

1. Белоусов Ю.В., Белоусова О.Ю. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей. – Харьков, «Инжэк». – 2005. – 256 с.
2. Белоусова О.Ю. Абдоминальный синдром у детей: принципы диагностики и терапии // Семейна медицина. – 2007. – № 2. – С. 44-47.
3. Квашнина Л.В. Особенности клиники, диагностики и лечения функциональной диспепсии в детском возрасте // Здоров'я України. – 2008. – №4 (1). – С. 23-26.
4. Крячко Т.О., Кінаш Ю.М. Проблеми лікування функціональних порушень шлунково-кишкового тракту у дітей раннього та молодшого віку // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 5. – С. 47-50.
5. Нагорна Н.В., Острополец С.С., Бордюгова О.В., Волченська Т.В. та ін. Метод реабілітації дітей молодшого шкільного віку з функціональною патологією шлунково-кишкового тракту // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 6. – С. 53-56.
6. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. – Москва, «Медицина». – 1988. – 333 с.
7. Canivet C., Ostergren I., Jacobsson B., Nagander B. Higher risk of colic in infants of nonmanual employee mothers with a demanding work situation in pregnancy // Int J Behav Med – 2004. – № 11 (1). – P. 37-47.
8. Matheson I. Infantile colic – what will help? // Tidsskr Nor Laegeforen – 1995. – № 115 (19). – P. 2386-2389.
9. Tjon W.E., Ten A., Wolters M. Infant crying diary: a useful aid in distinguishing between normal and excessive crying behavior // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2004. – № 148 (6). – P. 257-260.

Ⓟ



АБЕТКА ЗДОРОВ'Я З ПЕРШИХ ДНІВ ЖИТТЯ ВІД 0 ДО 6 РОКІВ



0 - 6 років

ГАСТРОКІНД

ШЛУНКОВО-КИШКОВІ РОЗЛАДИ (БЛЮВАННЯ, ДІАРЕЯ)
РОЗЛАДИ ТРАВЛЕННЯ (МЕТЕОРИЗМ, ЗАКРЕП)



0 - 6 років

ЕНТЕРОКІНД

ФУНКЦІОНАЛЬНІ КИШКОВІ РОЗЛАДИ,
В ТОМУ ЧИСЛІ КИШКОВІ КОЛІКИ



0 - 6 років

ДЕНТОКІНД

РЕАКЦІЯ НА ПРОРІЗУВАННЯ ЗУБІВ У НЕМОВЛЯТ
ТА ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ВІКУ



0 - 6 років

ДОРМІКІНД

РОЗЛАДИ СНУ У НЕМОВЛЯТ ТА ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ВІКУ



0 - 6 років

ІМУНОКІНД

ПІДТРИМКА ЗАХИСНИХ СИЛ ОРГАНІЗМУ У НЕМОВЛЯТ
ТА ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ВІКУ



Реклама лікарських засобів.
Перед застосуванням необхідно проконсультуватися
з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією.
Гастрокінд, Р.П. № UA/4947/01/01 від 25.08.2011,
Ентерокінд, Р.П. № UA/4953/01/01 від 16.09.2011,
Імунокінд, Р.П. № UA/5397/01/01 від 16.09.2011,
Дормікінд, Р.П. № UA/4951/01/01 від 25.08.2011,
Дентокінд, Р.П. № UA/5193/01/01 від 16.09.2011,
ліцензія АВ №469291 від 27.07.2009 №219



Виробник: DHU, Німеччина www.dhu.de

Представництво «Альпен Фарма АГ» (Швейцарія) в Україні:
04075, м. Київ, Пуща-Водиця, вул. Лісова, 30-А,
тел. (044) 431-8-103
www.alpenpharma.com



®

Використання експрес-тестів для визначення маркерів вірусних гепатитів В, С та стул-тесту на *Helicobacter pylori*

Ю.М. Степанов, С.В. Косинська,
Дніпропетровська державна медична академія

В епоху глобалізації, тісних контактів між людьми, спрощення та прискорення подолання відстані між різними точками земної кулі для поширення інфекцій, які викликають ті чи інші захворювання, створюються особливі можливості, завдяки чому вони можуть охопити значну кількість контактних осіб. Тому важливими стають моніторинг інфікування різними мікроорганізмами населення загалом та власне хворих, вчасна діагностика й оцінка ефективності лікування цих інфекцій. Для цього необхідні методи, які можуть охоплювати значну кількість населення, а також є доступними, простими, маловитратними та інформативними. У зв'язку з цим усе більшого значення набувають експрес-методи діагностики інфекцій, які дають змогу просто, доступно та якісно проводити таку діагностику інфекцій.

В Україні, як і в усьому світі, одними з поширених хронічних інфекцій є вірус гепатиту В (ВГВ) та вірус гепатиту С (ВГС) [1, 2, 3, 4, 9, 14, 16]. За даними ВООЗ, кількість інфікованих цими вірусами осіб у всьому світі сягає 500 млн. Перебіг інфекції має різні варіанти: гострі та хронічні, жовтяничні та безжовтяничні, латентні та фульмінантні [3, 13, 16]. Після перенесення гострих форм, пов'язаних з ВГВ, у 3-10% випадків відбувається хронізація процесу [3, 13]. У 30% осіб, інфікованих ВГВ, протягом 15-30 років розвивається цироз печінки. При цьому значний внесок роблять ко- або суперінфекції вірусу гепатиту D та інші цирозогенні фактори: алкоголь, медикаменти, інтоксикації. При інфікуванні ВГС хронічний гепатит розвивається у 80-85% хворих, а в 25-30% через 20-25 років від початку інфікування призводить до цирозу [3, 13]. Такі епідеміологічні особливості пояснюють дані офіційної статистики щодо суттєвого підвищення захворюваності на патологію печінки. Адже у структурі хронічних гепатитів та цирозів вірусна етіологія посідає основне місце. Отже, важливою є рання діагностика вірусних гепатитів через своєчасне виявлення інфікованих осіб, що дасть змогу добирати хворих для противірусної терапії та вчасно проводити адекватні заходи лікування і профілактики.

Основним діагностичним підходом для виявлення інфікування вірусами, зокрема гепатотропними, є визначення маркерів вірусних гепатитів. До діагностичних маркерів належать антигени, антитіла та нуклеїнові кис-

лоти вірусів [2, 4, 9]. В Україні декілька років використовують тести для експрес-діагностики вірусних гепатитів, які дають змогу за декілька хвилин встановити чи виключити вірусне інфікування. Це швидкі імунохроматографічні тести для якісного визначення наявності антигенів або антитіл у матеріалі, який досліджується.

Ще однією поширеною інфекцією у світі та в Україні є *Helicobacter pylori* (Hр) – грам-негативна, спіралеподібна бактерія, яка колонізує слизову оболонку шлунка та викликає хронічний гастрит, пептичну виразку, карциному шлунка [5, 6, 11, 15, 17]. Hр визначається в 95% хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, в 70-80% – на виразкову хворобу шлунка, в 50% – на функціональну диспепсію. Інфікованість Hр у чотири рази підвищує ризик розвитку виразкової хвороби [6]. Ретроспективні дослідження показали взаємозв'язок Hр-інфекції та раку шлунка, зокрема лімфоми шлунка [6, 7, 17]. Останнім часом проводяться дослідження, які показують взаємозв'язок між Hр-інфекцією та ураженням інших органів і систем, зокрема серцево-судинної [6, 7, 8, 17].

Джерелом або резервуаром хелікобактеріозу є заражена людина. На поширення хелікобактеріозу чинять вплив соціально-економічні умови. Дослідженнями багатьох країн доведена пряма залежність інфікованості населення від рівня загального економічного розвитку країни й додержання санітарно-гігієнічних норм: чим вищий соціальний рівень життя населення, тим нижча інфікованість і навпаки [5, 10, 15]. Інфікування Hр відбувається переважно в дитячому віці, його частота з роками прогресивно збільшується [5, 10, 18]. Україна належить до країн з високою поширеністю Hр-інфекції, яка сягає 65-74%.

Для діагностики Hр-інфекції широко застосовують низку інвазивних та неінвазивних тестів [8, 11, 12, 15, 17, 18]. Інвазивні тести пов'язані з проведенням ендоскопічних втручань, які мають певні протипоказання, не завжди є доступними та успішними. На результат впливає місце взяття біоптатів, що зумовлює вибірковість, суб'єктивізм дослідження, неможливість інтегральної оцінки контамінації Hр. Цих недоліків позбавлені неінвазивні тести. Зокрема стул-тест не має протипоказань, проводиться в будь-якому віці, простий та доступний у використанні.

СИТО TEST Hр Ag (стул-тест) на виявлення Hр є однокроковим імунохроматографічним тестом для якісного виявлення антигенів Hр у зразках фекалій. Фекалії збираються в чисту посудину, тестування бажано проводити відразу після забору зразка. Зразки можуть зберігатися в холодильнику (2-4 °С) протягом 1-2 днів. Для тривалого зберігання (до 1 року) зразки мають залишатися при температурі 20 °С. У таких випадках перед тестуванням зразки мають бути розморожені й доведені до кімнатної температури.

Фекалії вміщують в пробірку з розчинником. Після збовтування в пробірці суспензію або наносять безпосередньо на смужку й використовують її як тест-картку, або вносять в іншу пробірку та занурюють в неї тест-смужку до позначки. Облік результатів проводять через 10 хвилин.

Під час тестування зразок вступає в реакцію із забарвленим кон'югатом (моноклональні антитіла до антигенів Hр – червоні мікросфери), який був заздалегідь висушений та нанесений на мембрану тесту. Потім суміш мігрує вздовж мембрани під дією капілярної сили і в разі позитивного результату специфічні антитіла, які присутні на тестовій ділянці тесту, будуть захоплювати забарвлений кон'югат. Суміш продовжує просуватися вздовж мембрани до іммобілізованих антитіл, розміщених на контрольній ділянці тесту, де завжди має з'являтися лінія зеленого кольору. Наявність цієї зеленої лінії служить підтвердженням достатньої кількості використаного зразка й заповнення капілярів мембрани, а також внутрішнім контролем якості реагентів.

Крім високої чутливості та специфічності, до переваг тесту належить можливість застосування його на фоні прийому антисекреторних засобів [12, 18].

Результати використання експрес-тестів на визначення маркерів вірусних гепатитів

До дослідження залучено 36 хворих на хронічні захворювання печінки, зокрема гепатит і цироз, у яких визначали маркери вірусних гепатитів відомими методиками імуноферментного аналізу з використанням реактивів «ДІА», «Діасорін» (Італія).

За даними, отриманими за стандартними методиками твердофазного імуноферментного аналізу, виявлено інфікування вірусом В в 11 хворих (30,6%), вірусом С – у 17 (47,2%), з них поєднання вірусів В та С – у 2 (5,5%) хворих. У 6 осіб маркери вірусного гепатиту не були знайдені (16,7%) (рис. 1).

Усім хворим проведено паралельно експрес-тести СИТО TEST на визначення маркерів вірусних гепатитів, а саме HBsAg, HBeAg, HBcAb сумарні, HCVAb сумарні. Методика проводилася згідно з інструкцією, яка додається до тестів. Рекомендується для аналізу брати кров з пальця або з вени і проводити реакцію або з цільною кров'ю, або з сироваткою, яку отримують шляхом відстоювання чи центрифугування. В обстежених хворих кров взято з вени, потім центрифуговано на 3 тис. обертів 5 хвилин, піпеткою відібрано сироватку та 2-3 краплини внесено до лунки на тест-касеті. Мембрана тесту покрита антитілами до маркерів, які визначаються. Наприклад, для визначення HBsAg – це комбінація моно-

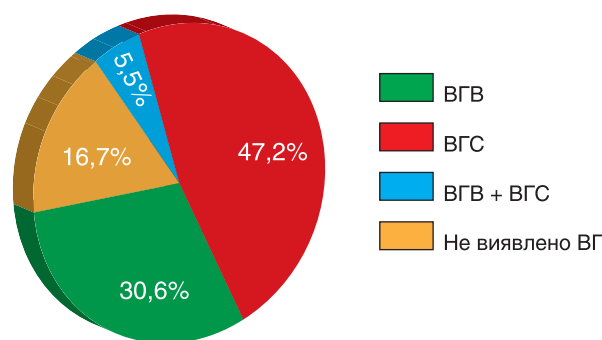


Рисунок 1. Виявлення інфікування вірусними гепатитами в обстежених осіб стандартними методиками

клональних та поліклональних антитіл – анти-HBsAg. Під час тесту цільна кров, плазма або сироватка вступають в реакцію з частинками, які вкриті анти-HBsAg антитілами. Суміш просувається вздовж мембрани під дією капілярної сили та реагує з антитілами на мембрані. Якщо є анти-HBsAg, то реакція позитивна, про що свідчить поява червоної лінії в зоні Т (тестова зона), якщо немає, то лінія Т відсутня. Як система контролю за проведенням тесту завжди має з'являтися лінія С (контрольна зона), яка свідчить про те, що необхідний об'єм зразка був доданий до мембрани й капілярний потік був достатній. Через 10-20 хв оцінюють отримані результати.

Інтерпретація отриманих результатів показала, що результати експрес-тестів не завжди збігалися з даними звичайних методик.

Так, повний збіг відзначено в 26 випадках (72,2%), переважно це були маркери гепатиту С. У 10 випадках (27,8%) результати мали певні розбіжності. Їхній аналіз показав, що розбіжності стосувалися маркерів гепатиту В у 9 випадках і гепатиту С в одному випадку. Разом з тим треба зазначити, що за підозри на ВГВ виконувалися тести на визначення антигенів та антитіл. Розбіжності спостерігалися лише за одним із маркерів: або антигеном, або антитілами.

Отримані дані свідчать, що відносна чутливість експрес-тестів маркерів становила за антитілами до ВГС 95,5%, антитілами до ВГВ – 91,4%, антигенами – 92,0%, а специфічність – 90,5%.

Результати використання експрес-стул-тесту на антиген Hр

Стул-тести на визначення Hр було проведено в 24 осіб. Із них у 13 (54,2%) основним діагнозом був хронічний гастродуоденіт. У решті – 11 дітей (45,8%) – діагностовано виразкову хворобу: активну виразку цибулини дванадцятипалої кишки – у 5 (20,8%), активний гастродуоденіт з рубцево-виразковою деформацією – у 6 (25,0%) пацієнтів. Хворі не приймали антисекреторних засобів до проведення тесту на визначення Hр.

У цих осіб паралельно проведено визначення хелікобактеріозу швидким уреазним тестом і цитологічним методом.

Стул-тест був позитивним у 22 з досліджених осіб (91,7%). Під час аналізу результатів та їхнього зіставлен-

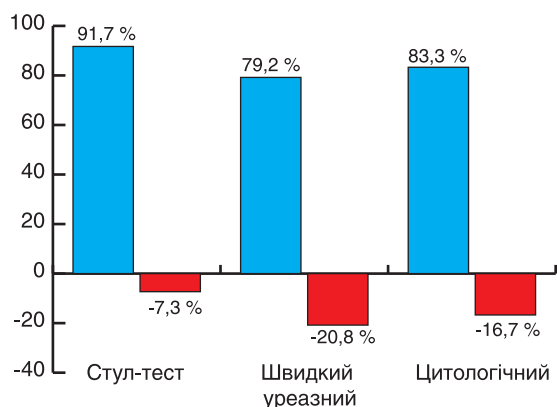


Рисунок 2. Результати тестів на Нр-інфекцію в обстежених хворих

ня з'ясувалося, що хелікобактеріоз, за даними швидких уреазних тестів, виявлений в 19 випадках (79,2%). Отже, стул-тест був більш чутливим у виявленні Нр-інфекції. Цитологічний метод виявлення Нр показав, що хелікоподібна флора виявлена в 20 випадках (83,3%), в одному випадку (4,2%), навпаки, стул-тест виявився негативним, тоді як мікроскопічне дослідження виявило хелікоподібну флору (рис. 2). Таким чином, чутливість стул-тесту становила 91,7%, тоді як специфічність – 95,8% стосовно швидкого уреазного та цитологічного методів.

У свою чергу в 19 хворих, які мали позитивний стул-тест, проведений С13-дихальний тест для порівняння чутливості та специфічності тестів. Застосування дихального методу показало повний збіг результатів, до 100,0%. Це підтверджує, що неінвазивні методики є більш чутливими до визначення Нр, ніж інвазивні.

Таким чином, можна зробити такі висновки:

1. Використання експрес-тестів є зручним, швидким і простим методом у рутинній діагностиці інфекцій.
2. Порівняно з відповідними методиками твердофазного імуоферментного аналізу чутливість експрес-тестів на визначення маркерів становила за антитілами до ВГС 95,5%, до ВГВ – 91,4%, за антигенами – 92,0%, а специфічність – 90,5%.
3. Чутливість стул-тесту становила 91,7%, тоді як специфічність – 95,8% стосовно швидкого уреазного та цитологічного методів. Його інформативність подібна до дихального тесту та вища, ніж цитологічного та швидкого уреазного.
4. Під час проведення тестів необхідно суворо дотримуватися відповідних рекомендацій.

Література

1. Гаврилова И.В., Кочнева Г.В., Сиволобова Г.Ф., Гражданцева А.А., Баяндин Р.Б., Нетесов С.В. Распространенность, генотипическое разнообразие и факторы риска гепатита С среди больных с хроническими вирусными гепатитами в Новосибирской области // Инфекц. болезни. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 9-15.
2. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Михайлова Е.А., Шматова Т.Ф., Гемджян Э.Г., Туполева Т.А., Грумбкова Л.О., Ярославцева Н.Г., Сомова А.В., Макарик Т.В., Глинщикова О.А., Февралева И.С., Сударики А.Б., Филатов Ф.П., Савченко В.Г. Клинико-эпидемиологическая характери-

стика инфицированности вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови при поступлении в стационар // Гематология и трансфузиология. – 2009. – Т. 54, № 1. – С. 3-9.

3. Горбаков В.В., Абдулаева Х.И., Раков А.Л., Урсов Р.Р. Современные представления о хронической HBV-инфекции // Гепатология. – 2003. – № 2. – С. 54-62.

4. Коденев А.Т., Губанова М.Н., Жибурт Е.Б. Скрининг маркеров инфекций у доноров крови // Вестник службы крови России. – 2010. – № 2. – С. 13-16.

5. Файзуллина Р.А., Абдуллина Е.В. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной патологии // Практич. медицина. – 2011. – № 48. – С. 74-78.

6. Цодиков Г.В., Оноприенко Г.А., Шуйский В.И., Андреева И.Л. До-стижения и перспективы в изучении Нр-ассоциированных заболеваний желудка // Альманах клинич. медицины. – 2006. – № 14. – С. 3-12.

7. Ющук Н.Д., Маев И.В. Что скрывается за нелеченной инфекцией *Helicobacter pylori*? // Терапевт. арх. – 2008. – Т. 80, № 11. – С. 72-77.

8. Amarapurkar D.N., Amarapurkar A.D. Intrinsic factor antibody negative atrophic gastritis: is it different from pernicious anaemia? // Trop Gastroenterol. – 2010. – Vol. 31, № 4. – P. 266-270.

9. Antona D., Couturier E., Larsen C. [Epidemiology of viral hepatitis in France] // Rev Prat. – 2011. – Vol. 61, № 1. – P. 25-27.

10. Bauer S., Krumbiegel P., Richter M., Richter T., Roder S., Rolle-Kampczyk U., Herbarth O. Influence of sociodemographic factors on *Helicobacter pylori* prevalence variability among schoolchildren in Leipzig, Germany. A long-term follow-up study // Cent Eur J Public Health. – 2011. – Vol. 19, № 1. – P. 42-45.

11. Bytzer P., Dahlerup J.F., Eriksen J.R., Jarbol D.E., Rosenstock S., Wildt S. Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection // Dan Med Bull. – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. C4271.

12. Choi J., Kim C.H., Kim D., Chung S.J., Song J.H., Kang J.M., Yang J.I., Park M.J., Kim Y.S., Yim J.Y., Lim S.H., Kim J.S., Jung H.C., Song I.S. Prospective evaluation of a new stool antigen test for the detection of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, rapid urease test, (13) C-urea breath test, and serology // J Gastroenterol Hepatol. – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 1053-1059.

13. Ganem D., Prince A.M. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 1118-1129.

14. Gonzalez S.A., Keeffe E.B. Chronic viral hepatitis: epidemiology, molecular biology, and antiviral therapy // Front Biosci. – 2011. – Vol. 16, № 1. – P. 225-250.

15. McJunkin B., Sissoko M., Levien J., Upchurch J., Ahmed A. Dramatic decline in prevalence of *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease in an endoscopy-referral population // Am J Med. – 2011. – Vol. 124, № 3. – P. 260-264.

16. Rimseliene G., Nilsen O., Klovstad H., Blystad H., Aavitsland P. Epidemiology of acute and chronic hepatitis B virus infection in Norway, 1992-2009 // BMC Infect Dis. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 153.

17. Siddiqui S.T., Naz E., Danish F., Mirza T., Aziz S., Ali A. Frequency of *Helicobacter pylori* in biopsy proven gastritis and its association with lymphoid follicle formation // J Pak Med Assoc. – 2011. – Vol. 61, № 2. – P. 138-141.

18. Tiryaki Z., Yilmaz-Ciftoglu D., Kasirga E. Diagnostic value of stool antigen and antibody tests for *Helicobacter pylori* infection in Turkish children with upper gastrointestinal complaints before and after eradication // Turk J Pediatr. – 2010. – Vol. 52, № 5. – P. 505-511.

Ⓟ

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ™

Pharmasco™

CITO TEST

ШВИДКІ ТЕСТИ

ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ:

ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів, астро-, рота- та аденовірусної інфекції, грипу, хелікобактеріозу



- Швидкість отримання результатів (вже через 10–15 хв.)
- Точність та надійність
- Вбудований контроль якості
- Міжнародні сертифікати якості
- Можливість раціонально тестувати будь-яку кількість пацієнтів
- Прості умови зберігання (2–30 °C)
- Немає необхідності в складному лабораторному обладнанні та спеціальних навичках (ризик помилки мінімальний)

www.pharmasco.com

тести гінекологічної групи

тести для визначення інфекційних захворювань

тести для визначення наркотичних речовин

тести для визначення кардіомаркерів

тести для визначення онкомаркерів

тести для визначення ЗПСШ

біохімія сечі

аналітична система Turbo plus для визначення білків

портативні аналітичні системи HemoCue



Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 7669/2008 від 11.04.2008
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 7670/2008 від 11.04.2008
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 9212/2009 від 29.12.2009
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 9712/2010 від 03.09.2010
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 9909/2010 від 09.11.2010
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 9910/2010 від 09.11.2010
Реєстраційне свідоцтво МОЗ України № 4900/2006 від 08.02.2011

ТОВ „ФАРМАСКО”
ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ
Тел./факс: (+38044) 537-08-04
contact@pharmasco.com

Оновлене керівництво CDC і AAP з профілактики інфекцій, викликаних стрептококом групи В, у новонароджених

Центрами із контролю за захворюваннями США (CDC) і Американською академією педіатрії (AAP) у 2010 р. видано оновлене керівництво з профілактики інфекцій, викликаних стрептококом групи В (СГВ) у новонароджених. У США керівництво з профілактики інфекцій, спричинених СГВ у новонароджених, було вперше запропоновано в 1996 р. і переглянуто в 2002 р. Впровадження цього керівництва дало змогу скоротити кількість неонатальних інфекцій, викликаних СГВ, на 80%, хоча в 2010 р. цей мікроорганізм, як і раніше, залишався провідним збудником раннього неонатального сепсису в США.

В оновленій версії керівництва підкреслюється необхідність обов'язкового антенатального скринінгу всіх вагітних жінок і профілактичного призначення антибіотиків під час пологів жінкам із груп високого ризику або пацієнткам із підтвердженою колонізацією СГВ. Крім того, у керівництві запропоновано нові методи лабораторного виявлення носійства СГВ під час вагітності, алгоритми профілактичного призначення антибіотиків у жінок із передчасними пологами або передчасним розривом плодових оболонок, вибору антимікробних препаратів у пацієток з алергією на пеніцилін, а також рекомендації щодо ведення новонароджених.

Зокрема, **нові рекомендації AAP з ведення новонароджених містять такі положення:**

- Усім новонародженим із симптомами сепсису показано проведення всебічного діагностичного обстеження, що передбачає люмбальну пункцію, а також призначення емпіричної антимікробної терапії (рівень доказовості АII). Як препарати вибору для емпіричної антибактеріальної терапії в новонароджених у цьому випадку рекомендуються ампіцилін + гентаміцин.
- Новонародженим без ознак інфекції, але за наявності хоріоамніоніту в матері показано проведення скороченого діагностичного обстеження (без люмбальної пункції) і призначення емпіричної антимікробної терапії (AII).
- Новонароджені, матері яких отримали адекватну антибіотикопрофілактику під час пологів, не потребують ніякого додаткового обстеження та спеціального спостереження (BIII). Адекватна антибіотикопрофілактика передбачає призначення пеніциліну, ампіциліну або цефазоліну (у разі алергічних реакцій не I типу) впродовж щонайменше 4 год до пологів.
- Доношені новонароджені без ознак інфекції, матері яких не отримали адекватної антибіотикопрофілактики під час пологів, і за тривалості безводного проміжку менше 18 год потребують спостереження протягом 48 год після пологів (BIII).
- При тривалості безводного проміжку ≥ 18 год таким новонародженим потрібне додаткове лабораторне обстеження, що включає посів крові та розгорнутий загальний аналіз крові (BIII). Аналогічне обстеження має проводитися у всіх недоношених новонароджених, матері яких не отримали адекватної антибіотикопрофілактики під час пологів (BIII).

Основні положення керівництва з профілактики інфекцій, викликаних стрептококом групи В у новонароджених, представлені нижче:

- Мікробіологічний скринінг на носійство СГВ має проводитися у всіх вагітних жінок, які мають термін 35–37 тижнів вагітності, з використанням культурального методу діагностики. Матеріалом для дослідження служать ректальний або вагінальний мазки.
- Допускається застосування ПЛР-діагностики з використанням комерційних наборів для діагностики СГВ, але тільки за умов попереднього «збагачення» матеріалу шляхом інкубації в бульйоні та наявності відповідних документів, що підтверджують валідацію тесту, а також проведення належного контролю якості досліджень.

Рекомендації з проведення антибіотикопрофілактики під час пологів містять такі положення:

- Препаратом вибору для проведення профілактики інфекцій, викликаних СГВ, є пеніцилін. Як альтернатива може застосовуватися ампіцилін (AI).
- У жінок з алергією на пеніцилін, але без указівок в анамнезі на розвиток анафілаксії, набряку Квінке, респіраторного дистресу або кропив'янки при застосуванні пеніциліну або цефалоспоринів препаратом вибору є цефазолін (BII).
- У жінок із високим ризиком анафілактичних реакцій для проведення антибіотикопрофілактики слід використовувати кліндаміцин або, у разі резистентності СГВ до кліндаміцину, ванкоміцин (CIII).
- Адекватна антибіотикопрофілактика під час пологів передбачає застосування зазначених антибіотиків протягом щонайменше 4 год до моменту розродження.

Перша доза пеніциліну повинна становити 5 млн ОД, ампіциліну або цефазоліну – 2 г (AIII).

Committee on infectious diseases and committee on fetus and newborn. Recommendations for the prevention of perinatal Group B Streptococcal (GBS) disease (Pediatrics, www.aap.org); за матеріалом www.antibiotic.ru

Оптимальна схема терапії меропенемом у дітей

ДАЙДЖЕСТ

У Японії з квітня 2001 р. по травень 2002 р. було проведено відкрите дослідження III фази, в ході якого проводилася оцінка ефективності, безпеки та фармакокінетичного профілю меропенему в лікуванні різних інфекційних захворювань у дітей, госпіталізованих до стаціонару. Усього в дослідження було включено 50 дітей з інфекціями дихальних шляхів, менінгітом, імовірним сепсисом, інфекціями сечовивідних шляхів, доведеним сепсисом та іншими інфекціями. Меропенем призначався внутрішньовенно протягом 0,5 год у дозі 10 мг/кг, 20 мг/кг або 40 мг/кг 3 рази на добу.

Популяційна фармакокінетична модель меропенему була розроблена з використанням показників концентрації у плазмі, отриманих в учасників дослідження (116 базових точок). Популяційні фармакокінетичні параметри, розроблені в цьому аналізі, є корисними для розрахунку показника відсотка часу, протягом якого концентрація препарату перевищує мінімальну пригнічувальну концентрацію (МПК) ($\%T > \text{МПК}$) для визначення оптимального режиму дозування меропенему в дітей.

Після введення інфузії меропенему в дозі 20 мг/кг протягом 30 хв 3 рази на добу (схвалена стандартна доза меропенему в Японії) були досягнуті цільові значення показника $50\% T > \text{МПК}$, що свідчить про ефективність цього режиму дозування щодо чутливих мікроорганізмів. Стосовно збудників із більш високими значеннями МПК, наприклад *Pseudomonas aeruginosa* (МПК ≥ 2 мкг/мл), імовірність досягнення цільового значення $50\% T > \text{МПК}$ при призначенні меропенему в дозі 40 мг/кг 3 рази на добу у вигляді півгодинної інфузії (максимально схвалена доза для дітей у Японії) становила 60,7%. Разом з тим було продемонстровано, що тривала (4 год) інфузія меропенему в дозі 40 мг/кг 3 рази на день більш ефективна щодо бактерій зі значеннями МПК ≥ 2 мкг/мл. За даними дослідження III фази, прогнозована ймовірність досягнення цільового значення показника $50\% T > \text{МПК}$ (97%) корелювала не тільки з високою частотою мікробіологічної ефективності (97,0%), але й з аналогічними показниками досягнення клінічної ефективності терапії (95,9%).

Ohata Y., Tomita Y., Nakayama M., et al. Optimal dosage regimen of meropenem for pediatric patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic consideration. Drug Metab Pharmacokinet. 2011 Jul 12; за матеріалом www.antibiotic.ru

Порівняння ефективності стратегій антибактеріальної терапії інфекцій шкіри та м'яких тканин у дітей

ДАЙДЖЕСТ

Метою проведеного ретроспективного когортного дослідження було порівняння ефективності кліндаміцину, триметоприму/сульфаметоксазолу (ко-тримоксазолу) і β -лактамів у лікуванні інфекцій шкіри і м'яких тканин (ІШМТ) у дітей.

У дослідженні були проаналізовані дані когорти дітей віком від 0 до 17 років, у яких було діагностовано ІШМТ за період з 2004 по 2007 рр. і яким було призначено кліндаміцин (референтний препарат), ко-тримоксазол або β -лактами. Як результат оцінювалися неефективність лікування і частота виникнення рецидиву, які визначалися відповідно як повторна інфекція шкіри або м'яких тканин протягом 14 днів і в період 15-365 днів після першого епізоду ІШМТ.

Із проаналізованих даних 6407 дітей, яким проводили дренаж, клінічна неефективність лікування відзначалася у 568 пацієнтів (8,9%), а рецидиви були зареєстровані у 994 хворих (22,8%). Скореговане відношення шансів неефективності лікування становило 1,92 (95% довірчий інтервал 1,49-2,47) для ко-тримоксазолу і 2,23 (95% ДІ 1,71-2,9) для β -лактамів. Скореговане відношення шансів розвитку рецидиву становило 1,26 (95% ДІ 1,06-1,49) для ко-тримоксазолу і 1,42 (95% ДІ 1,19-1,69) для β -лактамів.

Серед 41 094 дітей, яким дренажу не проводилося, відношення шансів неефективності лікування становило 1,67 (95% ДІ 1,44-1,95) для ко-тримоксазолу і 1,22 (95% ДІ 1,06-1,41) для β -лактамів. Скореговане відношення шансів розвитку рецидиву становило 1,3 (95% ДІ 1,18-1,44) для ко-тримоксазолу і 1,08 (95% ДІ 0,99-1,18) для β -лактамів.

Таким чином, порівняно з кліндаміцином використання ко-тримоксазолу або β -лактамів призводило до підвищеного ризику неефективності лікування та розвитку рецидивів, причому зв'язок був більш вираженим у пацієнтів, яким проводилася процедура дренажу.

Williams D.J., Cooper W.O., Kaltenbach L.A., et al. Comparative effectiveness of antibiotic treatment strategies for pediatric skin and soft-tissue infections. Pediatrics. 2011 Aug 15; за матеріалом www.antibiotic.ru



Обучающий симпозиум-тренинг для украинских неонатологов «Обмен опытом. Европа-Украина» Октябрь 2011, Германия

Для обеспечения здоровья будущего поколения украинцев большое внимание требуется уделить дальнейшему развитию сети государственных перинатальных центров, совершенствованию методов интенсивного лечения новорожденных детей, улучшению организации неонатальной и педиатрической помощи.

С этой целью необходимо последовательно воплощать современные методики лечения и новейшие технологии выхаживания проблемных детей первого года жизни. Но главным вопросом остается подготовка и сохранение квалифицированного медицинского персонала. Для его практического решения в октябре 2011 года в Германии состоялся обучающий симпозиум-тренинг для украинских неонатологов «Обмен опытом. Европа-Украина».

Организатором тренинга была ассоциация неонатологов Украины, во главе с президентом – профессором Т.К. Знаменской, официальным техническим исполнителем программы выступила ООО «Р.А.Гармония».

В тренинге приняли участие 80 высококвалифицированных специалистов и ученых-неонатологов из всех регионов Украины, которые должны были ознакомиться с работой неонатологических центров Германии, обменяться имеющимся передовым опытом. Тренинги проходили в следующих неонатологических клиниках: Klinikum Mittelbaden gGmbH в г. Баден-Баден под руководством профессора Раппена, Elisabeth-Krankenhaus Essen GmbH в г. Эссен под руководством др. Михна, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer в г. Шпайер под руководством д.м.н. Акселя Боска.

Украинские медики изучали и осваивали принципы и организацию их работы, условия и режимы работы врачебного, научного, среднего и вспомогательного персонала, их подготовку, оснащение и оборудование рабочих мест, правила работы неонатальной службы Германии.

Особое внимание украинских специалистов было обращено на опыт лечебной, диагностической, профилактической, реабилитационной, социальной и других видов деятельности немецких коллег, работающих по высшим мировым стандартам.

Во время симпозиума и посещения клиник врачи обсуждали особенности опыта, медицинских технологий, методик, лечебных, диагностических, реабилитационных средств, профессиональные достижения и результаты работы немецких врачей.

Обмен опытом был интересен как для украинских, так и для немецких неонатологов. Между собой украинские медики обсуждали свой опыт работы в различных регионах Украины. К участию в симпозиуме были приглашены специалисты из клиник Германии и России, которые поделились своим опытом работы в неонатологии. Врач-реаниматолог отделения реанимации новорожденных детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга С.Л. Иванов отметил данное событие как профессиональное, которое в таком формате и масштабе ранее не проводилось. Он пригласил украинских и немецких коллег посетить клиники и провести аналогичное мероприятие в России.

Во время тренинга-симпозиума президент ассоциации неонатологов Украины профессор Т.К. Знаменская провела серию встреч-переговоров с целью установления дружеских и партнерских отношений между ассоциациями неонатологов Украины и Германии, общественными организациями и представителями деловых кругов. Учитывая то, что в ассоциации неонатологов Германии входят ассоциации неонатологов Австрии и Швейцарии, определены возможности перспективного сотрудничества с коллегами этих стран. Достигнуты договоренности о сотрудничестве как в двухсторонних форматах, так и в рамках европейского и всемирного конгрессов неонатологов.

Ранее, в 2010 году ассоциация неонатологов Украины была принята во Всемирный и Европейский Конгрессы неонатологов.

В рамках симпозиума была сделана презентация украинского национального проекта создания сети перинатальных центров, проходящего под патронатом Президента Украины. С докладом выступила координатор рабочей группы Национального проекта «Новая жизнь. Новое качество охраны материнства и детства» Е.С. Осинкина. Все участники с большой заинтересованностью ознакомились с презентацией, отметили важность и необходимость проекта для Украины.

Р

Бонджигар в комплексной терапии хронических заболеваний гепатобилиарной системы у детей

Ю.В. Белоусов, Е.В. Шутова,

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В комплексе лечебных средств, используемых в детской гастроэнтерологии, существенную роль играют лекарственные растения. Особенно велико значение фитотерапии в случаях, когда использование эффективных, но порой небезопасных для растущего организма ребенка синтетических препаратов должно быть максимально ограничено.

За последние годы проведены исследования должного уровня по изучению лекарственных растений, опубликованы материалы о выделении веществ из растений, химическом и фармакологическом изучении их, клиническим исследованиям по использованию препаратов, изготовленных на основе растительного лекарственного сырья. Однако в опубликованных руководствах нередко рекомендуются препараты на основе не только лекарственного сырья, разрешенного к применению в Украине, но и растений, применяемых в народной медицине, фармакологическое действие которых не изучено. Это, безусловно, ограничивает, если не исключает, их применение в клинической практике, тем более у детей.

На кафедре педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии ХМАПО, в течение многих лет работающей на базе детского городского гастроэнтерологического центра г. Харькова, фитотерапии уделяется значительное внимание. Совместно с кафедрой фармакологии и фармакогнозии ХМАПО было выпущено учебное пособие «Фитотерапия в детской гастроэнтерологии» (1985), на основе которого разработаны методические рекомендации по применению фитотерапии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей, утвержденные МЗ Украины (1987). С тех пор прошло более 20 лет, кафедрой накоплен значительный опыт по профилактике и лечению заболеваний органов пищеварения у детей с использованием лекарственных растений, уточнены показания и противопоказания к их применению, определена клиническая эффективность различных лекарственных сборов, что, на наш взгляд, представляет теоретический и практический интерес не только для детских гастроэнтерологов, но и широкого круга педиатров и врачей общей практики [2, 3, 4].

Ни для кого не является секретом, что среди определенной части населения Украины в результате наличия обширной информации, получаемой из телевизионной рекламы и далеко не всегда научно обоснованных передач, книг по фитотерапии, широко доступных, но часто не имеющих под собой научной основы, достаточно популярно самолечение растительными средствами.

Самолечение приносит большой вред больному: даже зная действие растительных компонентов, нельзя, не посоветовавшись с врачом, принимать их, учитывая многообразие заболеваний одного и того же органа.

Экспериментальные данные, полученные на основании длительного воздействия извлечений из одного вида сырья, показали негативный эффект некоторых его видов на кроветворение, работу печени и желудочно-кишечного тракта, что необходимо учитывать при определении длительности фитотерапии. Намного целесообразнее использование не одного лекарственного растения, но сборов из них, что способствует снижению и даже устранению побочных эффектов и усиливает фармакологическое действие [9,10].

В руководствах по фитотерапии приводятся десятки сборов, рекомендуемых для лечения одного и того же заболевания, без достаточно убедительного обоснования их эффективности. В то же время в аптеках имеется лишь относительно небольшой ассортимент растительного сырья, что препятствует широкому использованию рациональной фитотерапии [1, 13].

Рассматривая фитотерапию как важное направление в комплексе лечебных подходов, сотрудники кафедры продолжают исследования, направленные на изучение эффективности различных фитопрепаратов, рекомендуемых для использования в детской гастроэнтерологии [8].

Одним из таких фитопрепаратов является Бонджигар, зарегистрированный в Украине как лекарственный препарат (регистрационное свидетельство № UA/1061/02/01) и разрешенный к медицинскому использованию (Приказ МЗ Украины № 18 от 22.01.07 г.). Бонджигар обладает гепатопротективным, антиоксидантным и противовоспалительным действием, улучшает функциональное состояние печени и отток желчи из желчного пузыря, способствует уничтожению химических токсинов, защищает клетки печени от действия токсических веществ.

Выпускается Бонджигар в виде сиропа (во флаконах по 90 мл), 5 мл которого содержат:

- вербеины белой (*Eclipta alba*) листья и стебель высушенные – 50 мг;
- пикроризы курроа (*Picrorrhiza kurroa*) корни и корневища высушенные – 50 мг;
- паслена черного (*Solanum nigrum*) плоды высушенные – 50 мг;
- цикория обыкновенного (*Cichorium intybus*) семена высушенные – 50 мг;

- солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) корні висушенні — 50 мг;
 - тамарикса гребенщика (*Tamarix gallica*) плоди висушенні — 10 мг;
 - редьки посевной (*Raphanus sativus*) семена висушенні — 25 мг;
 - барбариса остистого (*Berberis aristata*) плоди висушенні — 20 мг;
 - сферантуса індійського (*Sphaeranthus indicu*) плоди висушенні — 10 мг;
 - берхавії раскидистої (*Boerhavia diffusa*) листя і стебли висушенні — 20 мг;
- а також в капсулах (20 шт. в пластиковому флаконі), 1 капсула містить:
- вербежини білої листя і стебель висушенні — 70,4 мг;
 - пикроризи курроа корні і корневища висушенні — 28 мг;
 - паслена чорного плоди висушенні — 14,4 мг;
 - цикорія звичайного семена висушенні — 48 мг;
 - солодки голой корні висушенні — 56 мг;
 - тамарикса гребенщика плоди висушенні — 28 мг;
 - редьки посевной семена висушенні — 14,4 мг;
 - барбариса остистого плоди висушенні — 42,4 мг;
 - расторопши п'ятнистої листя, семена, плоди висушенні — 56 мг;
 - сферантуса індійського плоди висушенні — 14,4 мг;
 - берхавії раскидистої листя і стебли висушенні — 28 мг.

Застосування Бонджигар вважається ефективним при гострих і хронічних захворюваннях печінки різного генезу, жирової інфільтрації паренхіми печінки, ураженнях печінки під впливом гепатотоксичних препаратів, а також при наявності системних інфекцій, сприяючих формуванню неспецифічної патології печінки і жовчеповодячих шляхів [6, 11].

Так, позитивну динаміку клінічних показувачів і досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії при використанні препарату Бонджигар у хворих хронічним некалькульозним холециститом в поєднанні з ожирінням відзначив В.М. Кононов [7]. Зворотнє розвиття симптомів цитолізу, запалення і холестази під впливом препарату Бонджигар у хворих алкогольним гепатитом на фоні стеатогепатозу констатувала Б.Р. Хаджієва [12]. Але це дослідження, як і інші, результати яких нам доступні, присвячені використанню Бонджигару у дорослих хворих.

Метою нинішнього дослідження було вивчення ефективності застосування препарату Бонджигар у дітей з хронічним гепатитом, дисфункціями бiliarного тракту з холестазом, дисфункціями бiliarного тракту з дисхолією на основі вивчення динаміки клінічних, лабораторних і інструментальних показувачів.

Дослідження проводилося на кафедрі педіатричної гастроентерології і нутриціології Харківської медичної академії післядипломної освіти на базі дитячої міської клінічної лікарні № 19 г. Харків. У дослідження були включені 30 дітей у віці від 3 до 18 років з захворюваннями бiliar-

ного тракту (12 пацієнтів у віці 3-12 років, 18 пацієнтів у віці 12-18 років). У всіх обстежених дітей діагностовано дисфункція бiliarного тракту по гіпокінетичному типу; у 9 з них гіпокінезія жовчного бульбачки відзначалася на фоні хронічного холецистохолангіту, у 1 — ліпогепатозу, у 2 — вірусного гепатиту В в фазі інтеграції, у 7 — реактивного гепатиту, у 1 — синдрому Жильєра, у 3 — фізико-хімічної стадії жовчнокам'яної хвороби (ЖКБ).

Наряду з ретельним і ціленаправленим збором анамнезу (свідчення про апетит дитини, режим і характер харчування, переносимість тих або інших продуктів харчування і алергічних реакцій, болю в животі, порушеннях стільця, перенесених захворюваннях і т. д.) всі діти пройшли загальноклінічне комплексне лабораторно-інструментальне дослідження.

Всі пацієнти при первинному огляді пред'являли скарги на біль ноючого характеру в верхній половині живота, правому подребер'ї, виникаючі або посилюючіся через 30-40 хвилин після прийому їжі, при фізичній навантаженні; тошноту після їди, відрижку з присмаком горіччя. При пальпації живота відзначалася болезненність в правому подребер'ї, в бульбачкових точках, незначительне збільшення розмірів правої доли печінки до 2-3 см із-під краю реберної дуги.

Всім дітям проводилося ехографічне дослідження органів черевної порожнини з визначенням типу бiliarної дисфункції. У всіх пацієнтів виявлено дисфункція бiliarного тракту по гіпокінетичному типу; у 9 з них виявлені ехографічні ознаки хронічного холецистохолангіту (уплотнення і утолщення стінки жовчного бульбачки, бiliarний сладж). У 7 з обстежених виявлені дифузні зміни ехогенності паренхіми печінки по типу реактивних змін (уплотнення паренхіми печінки, її неоднорідність, ознаки холестази), у 1 — ознаки жирового гепатозу, у 3 — ознаки предкам'яної стадії ЖКБ.

Всім пацієнтам проводилося:

- біохімічне дослідження крові з визначенням активності аланін- (АлАТ) і аспартатаміно-трансферази (АсАТ), щелочної фосфатази (ЩФ);
- тимолова проба;
- визначення вмісту загального бiлірубiну і його фракцій;
- визначення ліпопротеїнового спектра.

Патологічні зміни в біохімічних показувачах крові до початку лікування (підвищення вмісту загального бiлірубiну, трансаминаз, підвищений результат тимолової проби, збільшення рівня активності ЩФ, зниження вмісту ліпопротеїнов високої щільності, підвищення вмісту ліпопротеїнов низької щільності) відзначалися в 63,3% випадків. У 7 обстежених виявлено помірне підвищення активності трансаминаз, у 12 — підвищення активності ЩФ, у 8 — порушення ліпопротеїнового спектра.

Всім хворим проводилася комплексна терапія згідно з стандартами лікування виявленої патології. В схему лікування пацієнтів був включений препарат Бонджигар, згідно з рекомендованою схемою: дітям 3-12 років — по 5-10 мл сиропу 3 рази на день після їди, дітям старше 12 років — по 1-2 капсули або по 10 мл

сиропа 2 раза в день. Длительность приема препарата Бонджигар составила 4 недели.

Для контроля эффективности лечения через 4 недели проводилась оценка динамики клинических симптомов, контрольное биохимическое исследование крови и ультразвукография.

В результате проведенного лечения у всех наблюдаемых детей отмечалась положительная динамика клинических симптомов. Во всех случаях применения Бонджигара улучшалось самочувствие детей, к 4-5 дню приема препарата исчезало чувство тяжести, тошнота и боли в правом подреберье, нормализовался стул. Уменьшение интенсивности болевого синдрома от начала терапии было отмечено к 7-8 дню у 23 больных (76,6%), к 11-14 дню у всех больных. К третьей неделе от начала терапии 19 пациентов (63,3%) жалоб не предъявляли, у 8 детей (26,6%) жалоб не отмечалось к началу 4 недели лечения, у 3 пациентов (10%) сохранялись жалобы диспептического характера до окончания курса лечения. При объективном исследовании к 7-8 суткам был купирован болевой синдром у 5 детей (16,6%), к концу 2 недели лечения – практически у всей группы обследованных. У 1 ребенка (3,3%) сохранялась болезненность при пальпации живота, что было связано с обострением основного заболевания.

При контрольном УЗИ гепатобилиарной системы по окончании курса терапии была отмечена отчетливая положительная динамика у 24 больных (80%) в виде тенденции к восстановлению сократительной функции желчного пузыря, уменьшения плотности паренхимы печени, снижения степени неоднородности паренхимы, уменьшения степени неоднородности содержимого желчного пузыря; у 6 детей (20%) – эхографические данные были прежними.

Среди детей, у которых исходные биохимические показатели были нарушены, наблюдалась положительная тенденция изменения их в динамике. При оценке определяемых в данной группе детей биохимических показателей крови выявлено: снижение и нормализация ранее повышенной активности АЛАТ и АсАТ у всех 7 пациентов; у 11 из 12 – нормализация активности ЩФ; у 8 пациентов отмечена положительная динамика относительно нарушений липопротеинового спектра по сравнению с данными до начала терапии.

Результаты проведенного исследования показали эффективность препарата Бонджигар при лечении заболеваний гепатобилиарной системы у детей. После приема Бонджигара наблюдалась заметная положительная динамика клинических, лабораторных и эхографических показателей, характеризующих состояние гепатобилиарной системы. Гепатопротектор Бонджигар способствует нормализации биохимических показателей крови, функциональной активности печени, функции желчеобразования и желчевыделения. Препарат хорошо переносится. Ни в одном случае не было зарегистрировано побочных эффектов. Вышеизложенное дает основание рекомендовать комплексный растительный препарат Бонджигар для широкого применения в педиатрической практике при лечении хронических заболеваний гепатобилиарной системы.

Надійна турбота про Вашу[®] печінку!



БОНДЖИГАР

Капсули / Сироп

Herbion
The Way to Health

Виробник:
www.herbion.com

Література

1. Бабак О.Я., Дороговоз С.М., Перцев И.М. и соавт. Лекарственные растения, лечебное питание, минеральные воды при заболеваниях органов пищеварения. X: «Прапор», 1995. – 111 с.
2. Белоусов Ю.В. Педиатрическая гастроэнтерология. Клинические лекции. X: «Факт», 2007. – 376 с.
3. Белоусов Ю.В., Присич И.И., Федорин Г.Ф. Фитотерапия в детской гастроэнтерологии. Учебное пособие. М:РИО ЦОЛИУВ, 1985. – 65 с.
4. Белоусов Ю.В., Присич И.И., Федорин Г.Ф. Использование фитотерапии в комплексном лечении детей, больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта // Методические рекомендации. – Харьков, 1987. – 20 с.
5. Бонджигар на защите вашей печени // Провизор. – 2007. – № 15. – С. 17-18.
6. Камолова Н. Бонджигар в терапии хронических патологий печени и желчнокаменной болезни // Проблемы гастроэнтерологии (Душанбе). – 2007. – № 4. – С. 124-126.
7. Кононов В.М. Оптимізація медичної реабілітації хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з ожирінням, з використанням фітопрепарату «Бонджигар» // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2 (52). – С. 55-60
8. Лук'янова О.М., Белоусов Ю.В., Денисова М.Ф. та співавт. Фітотерапія в дитячій гастроентерології // Методичні рекомендації. – К.: 2002. – 30 с.
9. Маев И.В., Вьючнова Е.С. Использование гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // Медицинский вестник. – 2007. – № 18.
10. Солодовніченко Н.М., Журавльов М.С., Ковальов В.М. Лікарська сировина та фітопрепарати. X: Золоті сторінки, 2001. – 408 с.
11. Соцька Я.А., Гарник Т.П., Сонжаревська І.О. Ефективність комбінованого фітозасобу Бонджигару в медичній реабілітації хворих на хронічний вірусний гепатит В низького ступеня активності, сполучений з хронічним холециститом // Український медичний альманах. – 2009. – Т.12. – № 5. – С. 45-47.
12. Хаджиева Б.Р. Сравнительная эффективность различных лекарственных препаратов силимарина в курсовой терапии алкогольной болезни печени. Автореф. дис. канд. – М. – 2009. – 23 с.
13. Pengelly A. The constituents of medicinal plants. An introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicines // Sunflower herbaris. – 2006. – 105 p.

Ⓟ

ДАЙДЖЕСТ

Фактори ризику розвитку пневмонії у дітей

Згідно з результатами проспективного когортного дослідження, опублікованими 11 липня в online номері журналу *Pediatrics*, на підставі клінічної картини можна зробити припущення про ризик розвитку пневмонії у дітей, госпіталізованих у відділення невідкладної педіатричної допомоги.

На думку дослідницької групи на чолі з Mark I. Neuman (Дитяча лікарня м. Бостон, штат Массачусетс, відділення екстреної медицини та клінічної науково-дослідної програми), можливості використання рентгенографії органів грудної клітки з метою оцінки тяжкості стану дітей із передбачуваним діагнозом пневмонії варіюють у широких межах. Хоча в багатьох дослідженнях були виявлені конкретні, пов'язані з пневмонією анамнестичні та фізикальні дані, жодному з них не піднімалися питання про розробку критеріїв необхідності проведення рентгенографії органів грудної клітки з метою уточнення діагнозу.

Цілями проведеного дослідження були: визначити залежність між даними анамнезу, фізикального огляду та рентгенографічною картиною у дітей, що знаходяться у відділенні невідкладної допомоги з приводу передбачуваного діагнозу пневмонії, а також розробити правило щодо прийняття рішення про проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

У дослідження включено 2574 пацієнти міського педіатричного відділення невідкладної допомоги з попереднім діагнозом пневмонії віком до 21 року, які були клінічно обстежені і яким була проведена рентгенографія органів грудної клітки.

На підставі інтерпретації результатів рентгенографії органів грудної клітки фахівцем пневмонія була класифікована як підтверджена або рентгенологічно запідозрена.

Рентгенологічно пневмонія була присутня у 16% пацієнтів. Важливими предикторами пневмонії виявилися анамнестичні вказівки на біль у грудній клітці, локальні хрипи, тривалість лихоманки і показники пульсоксиметрії. Найвагомим критерієм розвитку пневмонії виявилася гіпоксія, що визначалася як сатурація кисню $\leq 92\%$ (відношення шансів 3,6; 95% довірчий інтервал [ДІ] 2,0-6,8).

Серед пацієнтів із сатурацією кисню $> 92\%$ і відсутністю лихоманки, локального ослаблення везикулярного дихання або локальних хрипів рентгенологічно пневмонія була виявлена у 7,6% випадків (95% ДІ 5,3-10,0), діагноз пневмонії був підтверджений у 2,9% пацієнтів (95% ДІ 1,4-4,4).

Як відзначили автори дослідження, на підставі клінічної картини захворювання стає можливим стратифікація дітей на групи ризику щодо розвитку пневмонії. Діти з гіпоксією і місцевими симптомами належать до групи високого ризику, в той час як діти без гіпоксії, лихоманки й аускультативних ознак пневмонії входять до групи низького ризику. Щодо останньої категорії пацієнтів план клінічного спостереження повинен розроблятися з урахуванням даних рентгенографії органів грудної клітки.

Разом з тим дослідники визнають, що отримані в ході дослідження результати вимагають більш досконалої доказової бази, яка може бути отримана після проведення багатоцентрового дослідження з обов'язковим аналізом достовірності даних фізикального огляду.

Neuman M.I., Monuteaux M.C., Scully K.J., Bachur R.G. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. Pediatrics. 2011; 128 (2): 246-53; за матеріалом www.antibiotic.ru

Шановні читачі!

Нас цікавить ваша думка щодо інформаційного наповнення журналу «Дитячий лікар». Ми будемо вдячні, якщо ви відповісте на поставлені питання. Це допоможе нам зробити журнал цікавішим і кориснішим!

П.І.Б

Спеціальність

Посада, вчене звання

Місце роботи (назва медичного закладу і відділення)

Оцініть за 5-бальною шкалою наповнення журналу й аргументуйте свою оцінку Необхідність у повсякденній практиці Інформативність Форма подачі Дизайн

Ваш коментар (за можливості вкажіть переваги й недоліки журналу)

Назвіть три найкращі статті з цього номера, оцініть їх за 5-бальною шкалою

1.

2.

3.

Які теми ви хотіли би побачити в наступних номерах?**Теми:****Якому формату подачі матеріалу ви віддаєте перевагу?** Рекомендації спеціалізованих товариств Оцінка експерта Результати клінічних досліджень Огляд Майстер-клас Інший (укажіть, який саме)**Передплата на 2012 рік**

Шановні читачі!

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

Передплатний індекс – 37812

Журнал видається 8 разів на рік. Вартість редакційної передплати на 6 міс. – 100 грн., на рік – 200 грн.

Реквізити:

ТОВ «Медіа-агентство «Інфомедіа», вул. Багговутівська, 29, м. Київ, 04107; МФО 320649; п/р 26000060209963; банк: філія «Розрахунковий центр» ПАТ КБ «Приватбанк», м. Київ; код за ЄДРПОУ 33145946.

Відділ передплати:

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

Тел./факс: (044) 585-61-21,

E-mail: Parubec@id-zu.com

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

УВАГА! цікава пропозиція

Шановні читачі!

З вересня розпочалася передплата журналу «Дитячий лікар» на 2012 р.
Усі читачі, які оформлять річну передплату журналу «Дитячий лікар» на 2012 р.,
БЕЗКОШТОВНО отримають
«Збірник клінічних рекомендацій журналу «Дитячий лікар» – 2011».



«Збірник клінічних рекомендацій журналу «Дитячий лікар» – 2011»

включатиме вибрані рекомендації закордонних товариств останніх років, які будуть висвітлювати такі теми:

- Ентеральне харчування недоношених дітей;
- Жовтяниця в новонароджених;
- Залізодефіцитна анемія;
- Харчова алергія;
- Нічний енурез;
- Атопічний дерматит та інші

У 2012 році передбачено 8 виходів журналу. Вартість річної передплати – 200 грн.

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

Передплатний індекс – 37812

Реквізити:

ТОВ «Медіа-агентство «Інфомедіа», вул. Багговутівська, 29, м. Київ, 04107; МФО 320649; п/р 26000060209963; банк: філія «Розрахунковий центр» ПАТ КБ «Приватбанк», м. Київ; код за ЄДРПОУ 33145946.

Заповнену друкованими літерами анкету та копію квитанції про оплату надсилайте до 31 грудня 2011 року

поштою на адресу:

редакція журналу «Дитячий лікар», вул. Світлицького, 35а, м. Київ, 04123

або факсом: (044) 391-31-40

або на електронну адресу: Tkachenko@id-zu.com

з поміткою «Дитячий лікар – збірник 2011»

Анкета

Збірник клінічних рекомендацій журналу «Дитячий лікар» – 2011

П.І.Б. _____

Спеціальність _____

Адреса, на яку Ви бажаєте отримати збірник:

вул. _____ будинок _____ квартира _____

місто (район, область) _____

індекс _____

Контактний телефон (принаймні один з нижченаведених):

Мобільний: _____

Службовий (з кодом міста): _____

Домашній (з кодом міста): _____