



№ 1 (48)
березень 2019 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс
37638

Здоров'я[®] України[©]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Педіатрія



Доктор медичних наук,
професор
Олег Шадрін

**Актуальні питання
підтримки та збереження
грудного вигодовування
дітей в Україні**

Читайте на сторінці **20**



Доктор медичних наук,
професор
Олена Усачова

**Сучасний стан проблеми
менінгококової
інфекції: діагностика
і стартова терапія**

Читайте на сторінці **29**



Доктор медичних наук,
професор
Тетяна Марушко

**Ювенільна системна
склеродермія**

Читайте на сторінці **42**



Доктор медичних наук,
професор
Юрій Марушко

**Артеріальна
гіпертензія у дітей
та підлітків**

Читайте на сторінці **46**



Детский невролог

Павел Ковальчук

**Головна біль
напряження у дітей:
епідеміологія,
діагностика і тактика
ведення**

Читайте на сторінці **35**

ЕРГОФЕРОН КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГРВІ ТА ГРИПУ



**Посилена
противірусна дія**



**Потрійний механізм дії: противірусний,
протизапальний та антигістамінний**



**Ефективність в лікуванні грипу
співставна з озельтамівіром***

Лікування вірусних інфекцій 20 таблеток

Ергоферон

Застосовують дорослим та дітям віком від 6 місяців

ється без рецепта

ergoferon.com.ua

* Rafalsky V, et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. International Journal of Infectious Disease. 2016 Oct; 51: 47-55.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

РЛТ. МДЗ України № 04/12931/01/01 від 21.03.18 р. Виробник: ЗАТ Сантонна, Петрів.

Флавамед®

Амброксолу гідрохлорид

Для лікування вологого кашлю^{1,2,3}



Флавамед® розчин від кашлю

- не містить етилового спирту¹
- має запах малини¹



Флавамед® Макс таблетки шипучі

- особлива форма випуску²
- амброксол починає діяти швидко^{2**}
- має високий вміст амброксолу^{***} 60 мг в 1 таблетці²



Флавамед® таблетки від кашлю

- з насічкою для поділу таблетки³



Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я.

* до 2-х років за рекомендацією лікаря¹. ** через 30 хвилин². *** порівняно з вмістом амброксолу в препараті Флавамед таблетки³.

1. Інструкція для медичного застосування Флавамед® розчин від кашлю, РП UA/3591/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування Флавамед® МАКС таблетки шипучі, РП UA/3591/03/01. 3. Інструкція для медичного застосування Флавамед® таблетки від кашлю, РП UA/3591/02/01. Для детальної інформації дивись інструкцію для медичного застосування Флавамед® розчин від кашлю №543 від 19.05.17, Флавамед® МАКС таблетки шипучі №1275 від 24.11.2016, Флавамед® таблетки від кашлю №614 від 04.04.2018, Флавамед® Форте №1504 від 16.08.2018. Виробник. Берлін Хемі АГ, Німеччина. Показання для застосування. Секретолітична терапія при гострих і хронічних бронхопульмональних захворюваннях, пов'язаних із порушенням бронхіальної секреції та ослабленням просування слизу. Протипоказання. Флавамед® не можна застосовувати пацієнтам із відомою гіперчутливістю до амброксолу гідрохлориду або до інших компонентів препарату. У випадку рідкісних вроджених станів, через які можлива непереносимість допоміжної речовини, прийом препарату протипоказаний. Побічні ефекти. Печія, диспепсія, нудота, блювання, пронос тощо. Код UA-FLA-08-2018-V1_print for press. Дата затвердження матеріалу 11.10.2018.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська 29, 7-й поверх. Тел: +38 (044) 494 33 83, факс +38 (044) 494 33 89.

Можливості амброксолу в лікуванні респіраторної патології у дітей

Кашель у дитини – це симптом, котрий має насторожувати як батьків, так і лікарів. Безумовно, при респіраторному захворюванні основна лінія терапії має бути спрямована на усунення причини. Проте анатомо-фізіологічні особливості дихальної системи у дітей визначають важливість симптоматичного лікування респіраторних проявів. Сучасні лікарські засоби від кашлю мають значно більший потенціал, ніж просто усунення симптому. У цьому аспекті вигідно відрізняється добре відомий амброксол. У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Педіатрія на все життя» із доповіддю, присвяченою муколітичній терапії в практиці лікаря-педіатра, виступила завідувач кафедри педіатрії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Наталія Василівна Банадига.



Н.В. Банадига

– При веденні пацієнта з симптомами ураження дихальної системи тактика лікаря-педіатра має бути спрямована на повне й адекватне обстеження. За його результатами здійснюється вибір раціонального лікування основного захворювання. Мукоактивна терапія респіраторної патології як складова симптоматичного лікування є не менш важливою за етіотропну чи патогенетичну. Раціональний вибір терапії кашлю включає визначення конкретної причини виникнення симптому, особливостей механізму кашльового поштовху та лікарського засобу із відповідним механізмом дії.

Кашель у дорослих і дітей є різним, що пов'язано з певними анатомо-фізіологічними особливостями респіраторного тракту у дитини. Внаслідок зниженого кашльового рефлексу, гіперпродукції та підвищеної в'язкості бронхіального секрету, недостатньої активності миготливого епітелію продуктивний кашель не виконує адекватної дренажної функції, що потребує корекції.

Згідно з міжнародною класифікацією АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) у групу засобів, які застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях, входять відхаркувальні (R05C A), муколітичні (R05C B), протикашльові (R05C D) та комбіновані препарати (R05C F). Кожен із цих препаратів займає свою нішу в лікуванні кашлю у дітей, тому завдання педіатра – обрати той засіб, який буде найбільш оптимальним у конкретному клінічному випадку. Варто відзначити, що єдиним показанням до застосування протикашльових засобів є кашлюк, тому у педіатрів вони відходять на другий план, особливо в амбулаторній практиці.

Поширеною причиною кашлю у дітей є гострий бронхіт. Застосування відхаркувальних препаратів для усунення кашлю у дітей раннього віку не рекомендоване, тому що активація відкашлювання шляхом стимуляції гастропульмонального рефлексу може призвести до надмірної стимуляції центрів кашлю та блювання і, як наслідок, до аспірації. Небезпека призначення відхаркувальних засобів дітям раннього віку також зумовлена тим, що на фоні такої терапії збільшується об'єм бронхіального секрету, який бронхіальне дерево (бронхи) не може самостійно евакуювати. На тлі порушення дренажної функції бронхів підвищується ризик реінфікування. Згідно з рекомендаціями 2010 р. протикашльові засоби можуть використовуватися лише в дітей старше 6 років.

Виділяють два основні напрями терапії кашлю: антитусивну, яка спрямована на здійснення контролю, запобігання або усунення кашлю, і протусивну, метою якої є підвищення продуктивності кашлю. Як протусивну терапію використовують мукоактивні засоби (зокрема амброксол як ефективний і зручний у застосуванні засіб для амбулаторних пацієнтів), що дозволяють контролювати кашель шляхом регулювання кількості та фізико-хімічних властивостей бронхіального секрету.

До мукоактивних препаратів належать муколітики (ацетилцистеїн, ердостейн), мукокінетики (амброксол, бромгексин) і мукорегулятори (карбоцистеїн). Муколітики впливають на реологічні властивості мокротиння (в'язкість, еластичність, адгезивність) за рахунок руйнування полімерних зв'язків гелевого шару секрету. Мукокінетики діють на зольовий компонент бронхіального секрету, змінюючи об'єм, в'язкість і рухливість зольового шару, та підсилюють мукоциліарний транспорт. Мукорегулятори змінюють продукцію бронхіального секрету та співвідношення основних типів клітин у слизовій оболонці бронхів.

Враховуючи анатомо-фізіологічні особливості дихальної системи у дітей раннього віку, основною метою терапії є розрідження мокротиння, зниження його адгезивності та підвищення продуктивності кашлю. У зв'язку з цим на особливу увагу заслуговує муколітик амброксол – напівсинтетичний лікарський засіб, котрий широко застосовується у педіатричній практиці уже понад 40 років.

Вперше амброксол був зареєстрований у 1978 р. у Німеччині, а з 2012 р. Всесвітня організація охорони здоров'я віднесла цю молекулу до переліку життєво необхідних і важливих лікарських засобів. Сьогодні препарат зареєстрований у всіх країнах – членах Європейського Союзу (крім Сполученого Королівства). Протягом 10 років (2006–2016 рр.) у Європі амброксол було призначено 4365482 пацієнтам. Завдяки багаторічному досвіду використання амброксолу вдалося накопичити відомості щодо ефективності та можливих побічних ефектів лікарського засобу.

Амброксол – один з активних метаболітів бромгексину, який не потребує додаткової активації, тому не навантажує печінку, що є вагомою перевагою для пацієнтів лікаря-педіатра. Муколітик має унікальні фармакодинамічні властивості. Амброксол розріджує мокротиння за рахунок стимуляції серозних клітин залоз слизової оболонки бронхів, нормалізує співвідношення серозного та слизового компонентів. Шляхом впливу на пневмоцити II типу амброксол підвищує синтез ендогенного сурфактанту, що також нормалізує реологічні властивості мокротиння, зменшуючи його адгезивність і в'язкість. Наступним етапом після зміни фізико-хімічних властивостей мокротиння є повна евакуація вмісту респіраторного тракту. Симптоматична терапія амброксом супроводжується покращенням дренажної функції бронхів за рахунок стимуляції руху війок слизового епітелію та перешкоджання їх злипанню (M. Plonner et al., 2017).

Протягом останніх років виявлено інші властивості амброксолу, які значно підвищують його ефективність у пацієнтів із респіраторною патологією. **Лікарський засіб чинить протекторну дію завдяки потенційному ендогенному інгібуванню протеолітичної активації вірусів сурфактантом, активує фагоцити та запобігає виснаженню антиоксидантів та виникненню окислювального стресу у легеневій тканині** (D. Paleari, G.A. Rossi, 2011). Також звертають на себе увагу місцевоанестезуючий, противірусний та антибактеріальний ефекти амброксолу, які розкривають новий терапевтичний потенціал лікарського засобу. Зокрема, це стосується дії амброксолу щодо руйнування біоплівки.

Біоплівка, або біофільм, – це не просто скупчення бактерій на слизовій оболонці чи тканині, а складна конструкція, яка складається з клітинного компоненту асоціації культур мікроорганізмів і позаклітинного матриксу з біологічної суміші полісахаридів, глікопептидів, нуклеїнових кислот та ліпідів (M. Cataldi et al., 2014). У 60% випадків розвитку хронічних і рецидивуючих інфекцій, що не піддаються лікуванню, встановлена значуща роль біоплівок (J.P. Pintucci et al., 2010). Біоплівки характеризуються гетерогенністю та певним життєвим циклом, який охоплює кілька стадій. У медичному аспекті ключовою особливістю біоплівки є те, що у ній мікроорганізми набувають нових властивостей, підвищується їхня стійкість до антибіотиків. В епідеміологічних дослідженнях встановлено, що генетична інформація про антибіотикорезистентність може передаватися від штаму до штаму в межах моно- або полімікробних біоплівок, що істотно ускладнює лікування нозокоміальних інфекцій (M. Desrosiers et al., 2007).

Таким чином, біоплівкові інфекції погано реагують на стандартні схеми антибіотикотерапії, тому їх лікування становить серйозну проблему у клінічній медицині. Отже, існує потреба у розробленні засобів, здатних активно впливати на структуру біоплівки та вивільняти її інфекційні агенти. Серед нечисленних медикаментів, які руйнують позаклітинний матрикс і саму біоплівку, виділяють препарат амброксол (D. Paleari, G.A. Rossi, 2011). У низькій концентрації лікарський засіб знижує первинне прикріплення мікроорганізмів до поверхні слизової оболонки, у більш високих концентраціях – впливає на біоплівку, знижуючи продукування альгінату, який і забезпечує стійкість до антибіотиків. Крім цього, на фоні застосування амброксолу

підвищується концентрація антибіотика (амоксациліну, еритроміцину, ципрофлоксацину та цефалоспоринів) у бронхоальвеолярному секреті хворих, тому антибіотикотерапія в пацієнтів стає більш успішною. У ході клінічного дослідження, в якому аналізували динаміку зміни концентрації антибіотика в мокротинні осіб із хронічними обструктивними захворюваннями органів дихання на тлі комбінованої (амброксол+амоксацилін) або монотерапії (амоксацилін), виявлено, що додаткове призначення амброксолу забезпечувало істотне підвищення концентрації антибіотика в мокротинні уже на 1-й день лікування (F. Fraschini et al., 1988). Результати дослідження демонструють, що **амброксол підвищує швидкість пасивної дифузії антибіотиків із плазми крові у легеневу тканину, не змінюючи при цьому концентрацію антибіотика у плазмі крові**. Цей ефект може сприяти скороченню курсу антибіотикотерапії та пришвидшенню одужання хворого. У педіатричній практиці позитивний ефект демонструє комбінація бронхолітик + амброксол (Флавамед®), яка забезпечує швидкий терапевтичний ефект у хворих із вираженим бронхообструктивним синдромом алергічного та інфекційного генезу (О.М. Охотнікова, 2007).

Дані доказової медицини підтверджують широкі терапевтичні можливості амброксолу, які виходять за межі виключно мукокінетичної дії.

Сьогодні на українському фармацевтичному ринку представлена велика кількість препаратів амброксолу, серед яких виділяється лікарський засіб Флавамед® (фармацевтичної компанії Berlin-Chemie AG), що має низку переваг:

- висока ефективність, підтверджена результатами клінічних досліджень;
- безпечність застосування у педіатричних пацієнтів;
- наявність різних форм випуску для різних вікових категорій (розчин, таблетки, сольвели);
- мінімальна кількість допоміжних речовин, що знижує ризик виникнення побічних ефектів;
- при необхідності застосування мукоактивного засобу та антибіотика можливий одночасний прийом цих препаратів.

Лікарські форми препарату Флавамед® не лише зручні для використання при амбулаторному лікуванні кашлю, а й ефективні.

Розчин Флавамед® не містить цукру, етилового спирту, має приємний малиновий аромат, що підвищує прихильність дітей до терапії. Крім того, амброксол у формі розчину, на відміну від сиропів, характеризується вищою швидкістю та більшою площею всмоктування. Для легшого проковтування таблеток Флавамед® їх діаметр зменшили до 9 мм. Таблетки шипучі (сольвели) Флавамед® Макс – особлива форма випуску, яка характеризується швидким настанням ефекту – уже через 30 хв після прийому. Завдяки мінімальній кількості симетикону ця лікарська форма повністю розчиняється без утворення бульбашок, тому не спричиняє відрижки у дитини. Тому препарат Флавамед® можна використовувати для лікування кашлю у дітей різного віку: у дітей з народження – розчин Флавамед®, від 6 років – таблетки, для пацієнтів старше 12 років доступні сольвели Флавамед® Макс.

Отже, при виникненні кашлю у дитини не потрібно його пригнічувати різними протикашльовими засобами. Необхідно допомогти дихальній системі евакуювати вміст респіраторного тракту за рахунок покращення його дренажної функції. З цим завданням добре впорядуються мукоактивні препарати, зокрема Флавамед® – надійний засіб для патогетично обґрунтованого лікування кашлю у дітей з народження.

Підготувала Ілона Цюпа



Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н



-  німецька якість фітопрепарату
-  значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
-  потенціювання протизапальної терапії⁴

Розкриваючи силу рослин

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н краплі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Джерело: 1 – Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф. 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем, педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоров'я мужчины, 3(30): 85-90.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. тел.: (044) 521-86-00, факс (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

В.В. Длін, Д. Абрамов-Соммаріва, І.Н. Захарова, М.В. Ерман, Т.Л. Настаушева, В.І. Кирилов, Н.І. Авер'янова,
Т.І. Дерев'янка, Г.М. Летифов, А.А. Вялкова, Т.В. Маргієва, С.Л. Морозов, І.І. Кольченко

Неінвазивне проспективне багатоцентрове дослідження з оцінки ефективності застосування рослинного лікарського засобу Канефрон® Н у амбулаторних педіатричних пацієнтів

Хвороби сечовидільної системи у педіатричній практиці включають широкий спектр патологічних порушень. Найбільш поширеним захворюванням сечовидільної системи у дітей та підлітків є інфекція сечовивідних шляхів (ІСВШ). Клінічні прояви ІСВШ варіативні – від загальних ознак (лихоманка, блювання, відмова від їжі, дратівливість тощо) до специфічних проявів з боку сечовивідних шляхів (часте сечовипускання, біль та печіння при сечовипусканні, нетримання сечі). ІСВШ, насамперед пієлонефрит, можуть призвести до ураження нирок, яке асоційоване з такими серйозними ускладненнями, як гіпертонія, порушення функції нирок і хронічні захворювання нирок кінцевої стадії. Своєчасна діагностика та ефективне лікування ІСВШ дозволяють запобігти розвитку тяжких розладів та серйозних ускладнень у пацієнтів із рецидивуючим перебігом захворювання.

Обґрунтування

У педіатричній практиці в Росії традиційне лікування ІСВШ передбачає використання протимікробних препаратів, а також цілої низки рослинних лікарських засобів (РЛЗ). Один із рослинних препаратів – Канефрон® Н (виробник – Bionorica SE, Німеччина), який містить у своєму складі траву золототисячнику (*Centaurii herba*), корінь любистку (*Levistici radix*) і листя розмарину (*Rosmarini folia*) (далі – РЛЗ). Протягом багатьох років РЛЗ широко застосовують для лікування та профілактики ІСВШ, а також інших захворювань сечовидільної системи. Він продемонстрував високу ефективність як у дорослих, так і у дітей.

Трава золототисячнику містить ксантони, які мають антибактеріальний та антихолінергічний ефекти. Її традиційно використовують для виведення каменів із нирок та нормалізації діурезу. Доведено, що фуранокумарини, які містить корінь любистку, чинять спазмолітичну та сечогінну дію, тому його використовують для діуретичної терапії при запаленні нижніх сечовивідних шляхів. Дитерпени, поліфеноли та феноли, які входять до складу листя розмарину, чинять антиоксидантну, антибактеріальну, антивірусну, протизапальну, спазмолітичну та протисудомну дію. Листя розмарину підтримує ниркову екскрецію та діурез. Показано, що діуретична активність РЛЗ підвищується за рахунок усіх його компонентів. Механізми протизапальної, знеболювальної та антиоксидантної дії активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) препарату включають зменшення вивільнення простагландину E2 (PGE2) та інгібування ферментів, які продукують PGE2. РЛЗ знижує концентрацію фізіологічно релевантних реакційноздатних кисневих та азотних видів, гідроксильних радикалів, пероксильних радикалів і пероксинітритів.

Спазмолітичні та антиноцицептивні властивості РЛЗ були вивчені на тваринній моделі циститу, спровокованого циклофосфамідом. Показано, що АФІ засобу знижують частоту скорочень сечового міхура, нормалізують його ємність та зменшити гіпералгезію, спровоковану циклофосфамідом. АФІ засобу інгібували адгезію *Escherichia coli* до клітин слизової оболонки сечового міхура залежно від концентрації, що підтверджує його позитивний ефект при бактеріальних ІСВШ.

Отже, основні фармакодинамічні властивості препарату включають протизапальну/антиоксидантну, спазмолітичну, антиноцицептивну, антиадгезійну та діуретичну активність.

РЛЗ має сприятливий профіль безпеки та хорошу переносимість порівняно з іншими препаратами для лікування захворювань сечовивідних шляхів, наприклад,

з антибіотиками, нітрофуранами [3]. Препарат доступний у вигляді таблеток, вкритих оболонкою (драже), та перорального розчину, що дозволяє точно дозувати лікарський засіб навіть для дуже маленьких дітей.

У ході цього неінвазивного дослідження (НІД) планувалося отримати унікальні дані щодо використання РЛЗ у рутинній клінічній практиці в амбулаторних педіатричних пацієнтів із захворюваннями сечовидільної системи в Росії, його ефективності та безпеки. Результати дослідження сприятимуть оптимізації лікування захворювань сечовидільної системи у дітей.

Методи

Дизайн та процедури дослідження

Мета цього неінвазивного проспективного багатоцентрового дослідження полягала у зборі даних про застосування РЛЗ у популяції амбулаторних педіатричних пацієнтів у Росії. НІД проводили відповідно до Гельсінської декларації, Керівництва з належної фармакоепідеміологічної практики, усіх чинних норм Належної клінічної практики (ICH-GCP) та національного стандарту GCP Росії.

Протокол НІД був затверджений місцевими комітетами з питань етики. НІД проведено з моніторингом на місці з боку контрактної дослідницької організації (КДО), уповноваженої спонсором дослідження. План моніторингу включав 100% перевірку вихідних даних для форм інформованої згоди, небажаних явищ (НЯ) та серйозних небажаних явищ (СНЯ). Крім того, було заплановано та здійснено 100% перевірку даних перших двох пацієнтів у кожному центрі для вирішення питань щодо документування та підготовки центру дослідження (за необхідності) для отримання точних і достовірних даних. Для забезпечення безпеки пацієнтів, а також для правильного їх відбору здійснювали перевірку критеріїв включення та виключення для перших 5 пацієнтів у кожному центрі.

НІД проводили у 26 поліклініках та амбулаторних закладах різних регіонів Росії. Усі лікарі були спеціалістами – педіатрами, дитячими нефрологами, дитячими урологами та ін. Учасники дослідження – амбулаторні педіатричні пацієнти віком від 1 до 17 років із підтвердженим діагнозом захворювання сечовидільної системи, яким призначали лікування РЛЗ. Критеріями виключення були протипоказання, вказані в інструкції для медичного застосування (підвищена чутливість до будь-яких компонентів РЛЗ, виразка шлунка та виразка дванадцятипалої кишки у гострій фазі), а також участь у клінічному дослідженні одночасно або за 3 місяці

до його проведення. У НІД були включені лише ті пацієнти, чий батьки та/або законні представники надали письмову інформовану згоду на участь. Пацієнти віком від 14 до 17 років також мали підписати письмову форму згоди на участь у дослідженні.

Закріплений лікар мав призначати РЛЗ у лікарській формі перорального розчину або таблеток пацієнтам за наявності показань відповідно до інформації про РЛЗ для Росії (інструкції для медичного застосування). Так, РЛЗ використовують для комплексної терапії хронічних інфекцій сечового міхура (цистит) і нирок (пієлонефриту), неінфекційного хронічного запалення нирок (гломеруло-нефриту, інтерстиціального нефриту), а також для профілактики утворення сечових каменів та після їх видалення. Рекомендації щодо дозування для дітей шкільного віку – 25 крапель або 1 таблетка 3 р/добу, для дітей дошкільного віку – 15 крапель 3 р/добу. Після зменшення симптомів захворювання рекомендується продовжити лікування препаратом протягом 2-4 тижнів. Повну інформацію про продукт, застереження, протипоказання тощо містить інструкція для медичного застосування РЛЗ, яка представлена в оглядовому плані дослідження. Відповідно до інформації про продукт немає жодних обмежень для застосування РЛЗ у комплексному лікуванні.

Тривалість терапії визначав закріплений лікар на власний розсуд залежно від клінічної картини захворювання у конкретного пацієнта. Вона становила від кількох днів до кількох тижнів або місяців. Пацієнтів можна було лікувати РЛЗ до їх включення у НІД. Їх включали для оцінки безпеки у вибірку, яку використовували для аналізу, лише у тому випадку, якщо вони приймали принаймні одну дозу РЛЗ протягом дослідження.

Період спостереження, який включав етапи лікування та подальшого спостереження, був обмежений максимальним терміном 6 тижнів. Збір даних проводили на початковому етапі, через 2 та 6 тижнів лікування методом опитування під час візитів пацієнта до лікаря або телефоном. У рамках цього дослідження будь-які спеціальні процедури збору даних не було передбачено.

У НІД здійснювали оцінку таких основних параметрів: показання для призначення РЛЗ, призначені лікарські форми засобу, встановлений режим лікування, призначена та фактична тривалість терапії, тип застосування РЛЗ (профілактика та/або лікування), використання супутніх препаратів, проведення немедикаментозної терапії. Схему лікування визначали як кількість і відсоток пацієнтів, які отримували різні добові дози та мали різну частоту введення РЛЗ. Кодування показань здійснював адміністратор даних КДО за допомогою Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA, версія 19.0).

Супутніми препаратами були ЛЗ, прийом яких пацієнт не припиняв перед початком дослідження. Вони були закодовані з використанням Розширеного словника лікарських засобів BOO3 (WHO DDE, версія від 01.06.2016). На основі даних про призначену та фактичну тривалість

Продовження на стор. 6.

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів				
Демографічна змінна	Усього (n=636)		Форма РЛЗ	
			Пероральний розчин (n=422)	Таблетки (n=214)
Вік (років)	Середній (СВ)	6,7 (4,4)	4,7 (3,4)	10,6 (3,4)
Вікова група	12-23 міс	61 (9,6%)	61 (14,5%)	0
	2-5 років	227 (35,7%)	223 (52,8%)	4 (1,9%)
	6-11 років	235 (36,9%)	111 (26,3%)	124 (57,9%)
	12-17 років	113 (17,8%)	27 (6,4%)	86 (40,2%)
Стать	Чоловіча	165 (25,9%)	106 (25,1%)	59 (27,6%)
	Жіноча	471 (74,1%)	316 (74,9%)	155 (72,4%)
Маса тіла (кг)	Середня (СВ)	26,52 (15,09)	20,39 (10,91)	38,62 (14,92)
Тривалість захворювання (місяців)*	Середня (СВ)	23,61 (34,23)	17,54 (26,95)	35,42 (42,84)
* Наявне захворювання сечовидільної системи; якщо пацієнт має більш ніж одне захворювання сечовидільної системи, підсумовується найдовша тривалість; n – кількість пацієнтів у популяції/підгрупі або з наявними даними.				

Таблиця 2. Показання для лікування РЛЗ (>3%) (вибірка пацієнтів для оцінки безпеки)			
Показання		Форма РЛЗ	
Системно-органний клас (СОК) / Найчастіше вживаний термін	Усього (n=634)	Пероральний розчин (n=421)	Таблетки (n=213)
Інфекційні та паразитарні захворювання	475 (74,9%)	326 (77,4%)	149 (70,0%)
ІСВШ	216 (34,1%)	171 (40,6%)	45 (21,1%)
Хронічний пієлонефрит*	80 (12,6%)	40 (9,5%)	40 (18,8%)
Цистит	72 (11,4%)	39 (9,3%)	33 (15,5%)
Пієлонефрит*	71 (11,2%)	50 (11,9%)	21 (9,9%)
Гострий пієлонефрит*	39 (6,2%)	29 (6,9%)	10 (4,7%)
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	225 (35,5%)	136 (32,3%)	89 (41,8%)
Гіпероксалурія	106 (16,7%)	73 (17,3%)	33 (15,5%)
Гіперкальціурія	31 (4,9%)	20 (4,8%)	11 (5,2%)
Сечовий конкремент	23 (3,6%)	12 (2,9%)	11 (5,2%)
Гематурія	23 (3,6%)	15 (3,6%)	8 (3,8%)
* Пієлонефрит був класифікований у випадку, якщо лікар не уточнив, гострий чи хронічний пієлонефрит у пацієнта.			

В.В. Длін, Д. Абрамов-Соммаріва, І.Н. Захарова, М.В. Ерман, Т.Л. Насташева, В.І. Кирилов, Н.І. Авер'янова, Т.І. Дерев'янка, Г.М. Летилов, А.А. Вялкова, Т.В. Маргієва, С.Л. Морозов, І.І. Кольченко

Неінвазивне проспективне багатоцентрове дослідження з оцінки ефективності застосування рослинного лікарського засобу Канефрон® Н у амбулаторних педіатричних пацієнтів

Продовження. Початок на стор. 5.

лікування підраховували частоту дотримання терапії пацієнтом у відсотках: дотримання терапії (%) = фактична тривалість (дні) / призначена тривалість (дні) × 100%.

Для оцінки загальної ефективності та переносимості РЛЗ лікарем та пацієнтом/батьками дитини використовували 5-бальну шкалу. Окрім цього, були задокументовані симптоми з боку сечовидільної системи та результати лікування захворювань сечовидільної системи (повне одужання, покращення перебігу, без змін, погіршення перебігу та рецидиви). Змінними у дослідженні були дані про лікування захворювань сечовидільної системи протягом 2 тижнів до початку дослідження, немедикаментозну терапію та основні фізіологічні показники.

Оцінка профілю безпеки РЛЗ включала дані про всі НЯ, що виникали на фоні терапії, небажані лікарські реакції (НЛР, НЛР, які виникали на фоні терапії, серйозні НЯ та серйозні НЛР. НЯ та НЛР кодували за допомогою словника MedDRA (версія 19.0).

Підгрупи пацієнтів

Аналіз по підгрупах проводили за віковою категорією, за використанням супутньої медикаментозної терапії (порівняльний аналіз ефективності монотерапії та комбінованої терапії) та за показаннями. Вікові категорії визначали таким чином: діти раннього віку (12-23 міс), дошкільного віку (2-5 років), раннього шкільного віку (6-11 років), підлітки (12-17 років). Підгрупа пацієнтів, які отримували монотерапію РЛЗ, включала усіх дітей та підлітків, які під час проведення НІД приймали тільки цей засіб без будь-яких додаткових супутніх медикаментів. Якщо пацієнт приймав для лікування захворювань сечовидільної системи будь-які лікарські засоби одночасно з РЛЗ, його включали у підгрупу комбінації РЛЗ. Для аналізу за показаннями планувалося групувати зареєстровані показання. Групи показань були визначені згідно з переліком найчастіших показань, задокументованих в індивідуальній реєстраційній картці (ІРК) пацієнта. У підсумку за показаннями сформували 6 груп.

Статистичний аналіз

Аналіз даних проводили за допомогою методів описової статистики. Статистичні дані представлені у зведених таблицях (безперервні змінні: n, середнє та стандартне відхилення, медіана, мінімальне та максимальне значення; категоріальні змінні: n, частота і відсоток). Пропорції оцінювали разом з 95% довірчим інтервалом (у відповідних випадках).

Таблиця 3. Групи показань		
СОК за MedDRA	Група	Термін найнижчого рівня за MedDRA
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекції сечовивідних шляхів	Інфекція сечовивідних шляхів
		Пієлонефрит
	Пієлонефрит	Гострий пієлонефрит
		Хронічний пієлонефрит
	Цистит	Цистит
		Геморагічний цистит
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Дисметаболічна нефропатія/кристалурія	Кристалурія
		Гіперкальціурія
		Гіпероксалурия
		Гіперфосфатурия
		Гіперурикозурия
	Уролітіаз	Сечовий конкремент
		Нефролітіаз
	Нефрит	Гломерулонефрит
		Гострий гломерулонефрит
		Хронічний гломерулонефрит
	Нефрит	Нефрит
		Тубулоінтерстиціальний нефрит

Примітка: вибір терміна найнижчого рівня (ТНР) для різних типів дисметаболічної нефропатії, у тому числі термінів «дисметаболічна нефропатія», «метаболічна нефропатія», «кристалурія», проводили відповідно до рекомендацій щодо кодування, які є специфічними для проекту:
1) кальцієвий тип – ТНР «Гіперкальціурія»;
2) оксалатний тип – ТНР «Гіпероксалурия»;
3) оксалатно-кальцієвий тип: 1. ТНР «Гіпероксалурия»; 2. ТНР «Гіперкальціурія»;
4) уратний тип – ТНР «Гіперурикозурия»;
5) фосфатний тип – ТНР «Гіперфосфатурия»;
6) нестановлений тип – ТНР «Кристалурія».

Результати

За період з вересня 2015 року по червень 2016 року 636 дітей були включені у НІД в 26 центрах. Із них 620 пацієнтів завершили лікування за протоколом дослідження, 16 пацієнтів передчасно припинили участь через НЯ (n=8). Зареєстровано також випадки припинення спостереження через втрату зв'язку з пацієнтом (n=5) та з інших причин (n=3). Загалом 634 пацієнти (99,7% усіх включених у дослідження пацієнтів) отримали принаймні одну дозу РЛЗ і були включені у вибірку для оцінки безпеки, яку використовували для аналізу (наведені нижче відсотки стосуються вибірки для оцінки безпеки, якщо не зазначено інше). Підгрупу, яка розпочала лікування РЛЗ до включення у НІД, склали 37 пацієнтів. Характеристики пацієнтів наведено у таблиці 1.

Пероральний розчин РЛЗ призначили 66,4% пацієнтів, включених у дослідження, таблетки – 33,6%. У більшості дітей віком до 6 років використовували розчин (табл. 1). Не встановлено жодної різниці в розподілі за статтю пацієнтів, яким призначили розчин або таблетки. Більшість пацієнтів (98,3%) приймали РЛЗ тричі на добу.

РЛЗ використовували для лікування гострого або хронічного захворювання – у 48% пацієнтів, для профілактики – у 25%, як для профілактики, так і для лікування – у 27%. Розподіл пацієнтів, які приймали розчин або таблетки, був аналогічним.

РЛЗ призначали 75,2% усіх пацієнтів за наявності показань, які кодують за системно-органним класом (СОК) «Інфекційні та паразитарні захворювання». Найбільш частими показаннями, які включені у цей СОК, були ІСВШ (34,1%) та пієлонефрит (30,0%). У 36% пацієнтів показання СОК «Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів» задокументовані як підстава для лікування РЛЗ (табл. 2).

У деяких пацієнтів РЛЗ використовували поза зареєстрованими показаннями – у випадках нейрогенного сечового міхура, гіпотонічного сечового міхура і гідронефрозу. У рідкісних випадках (1,6%) засіб призначали за показаннями, які включені у СОК «Вроджені, сімейні та генетичні розлади».

Для подальшого аналізу за показаннями пацієнти були розподілені на 6 груп: неуточнених ІСВШ (216 пацієнтів), пієлонефриту (190 пацієнтів), дисметаболічної нефропатії/кристалурії (120 пацієнтів), циститу (73 пацієнти), сечокам'яної хвороби (26 пацієнтів), нефриту (23 пацієнти). Групи показань представлені у таблиці 3. Із 120 пацієнтів із дисметаболічною нефропатією/кристалурією 106 пацієнтів (88%) мали гіпероксалурия, 31 пацієнт (26%) – гіперкальціурію (у пацієнта могло бути більше одного діагнозу – 120 пацієнтів мали 150 діагнозів).

Частота ІСВШ була найбільшою в наймолодшій віковій категорії (51%) і зменшилася у пацієнтів старшого віку, тоді як частота показань групи циститу збільшилася у пацієнтів віком старше 2 років. Показання групи сечокам'яної хвороби та групи нефриту мали лише пацієнти віком від 12 до 17 років (рис. 1). Показання групи циститу частіше зустрічалися у дівчат, ніж у хлопців (15% та 1% відповідно), а показання групи нефриту, сечокам'яної хвороби та дисметаболічної нефропатії/кристалурії частіше реєстрували у хлопців (рис. 2).

Супутній препарат у будь-який момент періоду спостереження, тобто обов'язково одночасно з лікуванням

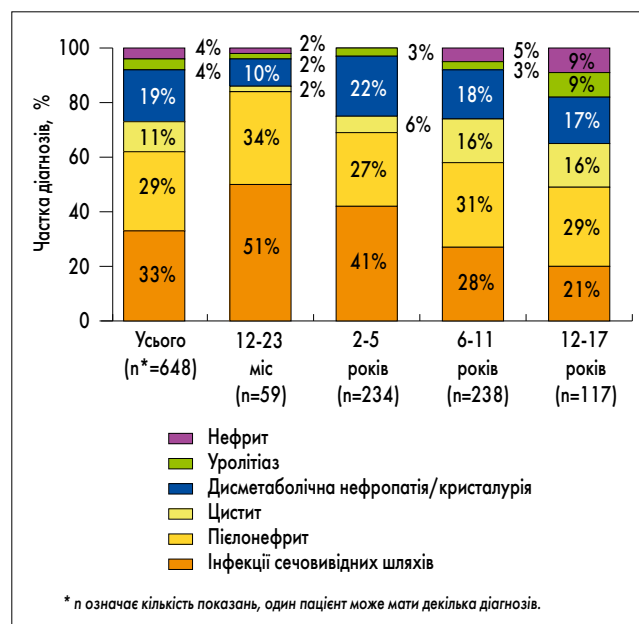


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за віком

РЛЗ, приймали 392 пацієнти (61,8%), 377 із них приймали додатковий препарат разом із РЛЗ, тому були класифіковані як пацієнти, що отримували комбіновану терапію. Монотерапію використовували у 257 пацієнтів. У групу пацієнтів, які отримували монотерапію, були включені також хворі, яким проведено супутнє медикаментозне лікування, але не одночасно з лікуванням РЛЗ.

Один додатковий препарат у складі комбінованої терапії отримували 22% пацієнтів, два додаткові препарати – 16%, три і/або більше додаткових препаратів – 9%. Частка пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, була найбільшою у групі нефриту (65%). Показники використання монотерапії були найвищими у групах дисметаболічної нефропатії/кристалурії (61%), сечокам'яної хвороби (58%), ІСВШ та циститу (51%).

Тривалість терапії РЛЗ варіювала від 7 до 84 днів. Хворі приймали засіб у середньому на два дні довше, ніж призначив лікар, що зумовило частоту дотримання терапії пацієнтом – 106,3±23,6%, при цьому не встановлено значущих відмінностей залежно від лікарської форми та групи за показаннями. Середня тривалість лікування була найкоротшою для групи ІСВШ та найдовшою для групи нефриту (рис. 3). Фактична тривалість терапії РЛЗ становила 30,6 днів у пацієнтів, які отримували монотерапію, та 32,5 дні, якщо РЛЗ приймали у комбінації з іншою терапією. Тривалість лікування була однаковою для пацієнтів, які отримували його для лікування та/або профілактики.

Через 6 тижнів терапії у більшості пацієнтів зареєстровано зменшення симптомів з боку сечовивідних шляхів (частоти сечовипускання, змін у макроскопії сечі). Аналіз результатів лікування захворювань сечовидільної системи, який було проведено наприкінці періоду спостереження, показав, що захворювання залишилися невилікованими менш ніж у 4% пацієнтів, включених у дослідження. Згідно з отриманими даними, 20% пацієнтів повністю одужали, у 65% спостерігалася покращення перебігу, 13% повідомили про відсутність змін, тоді як по 1% – про погіршення перебігу або рецидивів. Найвищий коефіцієнт відновлення показань був у групі ІСВШ (37,4%). Частка пацієнтів, стан яких оцінено як «одужання», була тільки на 10% більше після закінчення дослідження порівняно з показником під час візиту 2 і на 5% менше частки пацієнтів, які оцінили свій стан «без змін» наприкінці дослідження порівняно з візитом 2. При цьому кількість осіб із погіршенням перебігу або рецидивом захворювання не змінилася (рис. 4).

Для 88 і 91% усіх пацієнтів, які отримували монотерапію РЛЗ, дослідники оцінили ефективність лікування як «хорошу» або «дуже хорошу» під час візиту 2 (тиждень 2) і наприкінці дослідження відповідно. Частка пацієнтів, у яких ефективність монотерапії РЛЗ оцінили як «дуже хорошу», збільшувалася протягом періоду спостереження (рис. 5 і 6). Відмінностей в ефективності монотерапії РЛЗ та комбінованої терапії не встановлено. Оцінка ефективності лікування пацієнтами була аналогічною оцінці дослідників.

Переносимість РЛЗ наприкінці дослідження оцінили як «хорошу» або «дуже хорошу» 99% пацієнтів. У всіх вікових групах співвідношення оцінок «хороша» та «дуже хороша» переносимість було високим (рис. 7). Протягом періоду спостереження у 82 (12,9%) пацієнтів зареєстровано 96 НЯ, причому найчастішими задокументованими НЯ були «інфекційні та паразитарні захворювання» (у 55 пацієнтів) та «порушення функції нирок і сечовивідних шляхів» (в 11 хворих). Найбільш частими НЯ за найдовшою тривалістю були вірусна інфекція дихальних шляхів (15 пацієнтів), назофарингіт (7), цистит (5) та інфекція дихальних шляхів (5). Решту НЯ зареєстровано у ≤4 пацієнтів. Більшість НЯ були легкого ступеня (67 пацієнтів). Серйозних НЯ не спостерігалася.

Про НЛР повідомлялося лише у 5 пацієнтів: 3 пацієнти мали алергічний дерматит, один пацієнт – диспепсію і ще один – ниркову колику. Чотири з них належали до групи

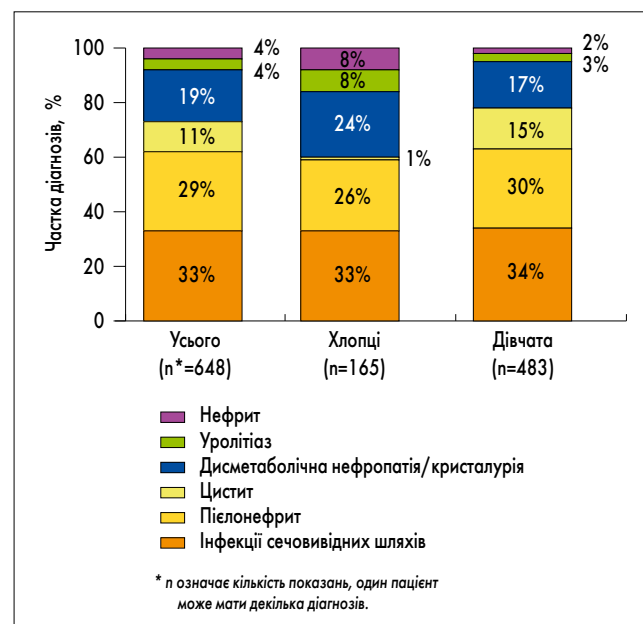


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за статтю

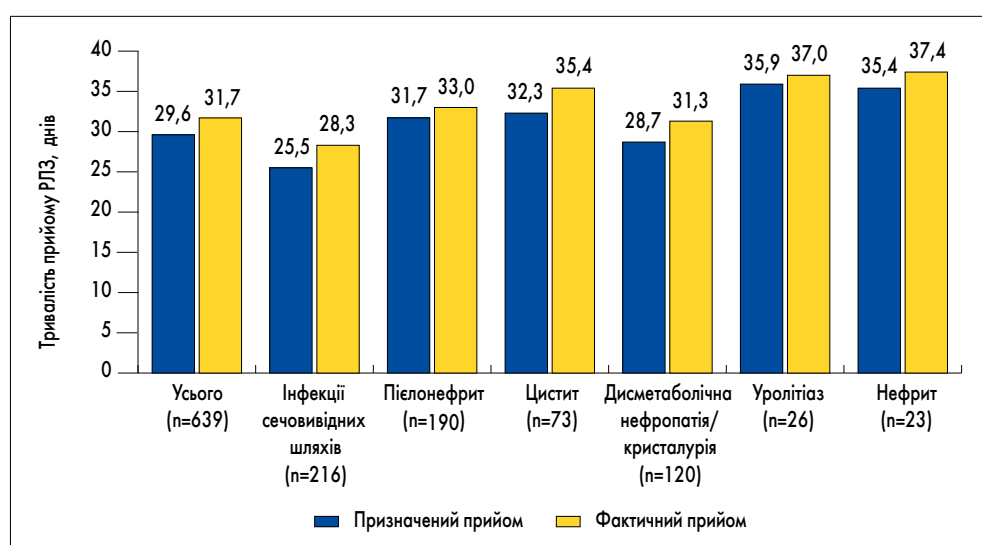


Рис. 3. Середня тривалість лікування пацієнтів за групами показань (вибірка для оцінки безпеки РЛЗ)

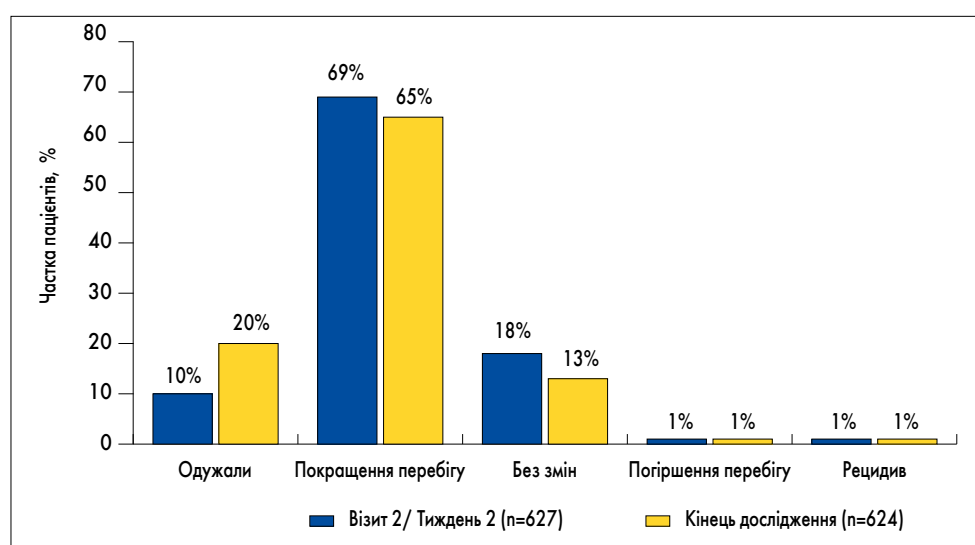


Рис. 4. Результати лікування пацієнтів із захворюваннями сечовивідних шляхів (вибірка для оцінки безпеки)

комбінованої терапії і лише один пацієнт (з алергічним дерматитом) – до групи монотерапії. Тільки одну НЛР (ниркову коліку) у групі комбінованої терапії оцінили як «серйозну». Ниркова коліка призвела до виведення конкременту з нирки.

Лише 8 (1,3%) пацієнтів передчасно припинили участь у НІД через НЯ/НЛР: 3 пацієнти, які отримували монотерапію, 5 – комбіновану терапію. Серед них – 3 пацієнти з дерматитом та один пацієнт із функціональними порушеннями ШКТ, блюванням, пієлонефритом, ІСВШ та нирковою колікою.

Обговорення

Фітотерапевтичні лікарські засоби, у тому числі РЛЗ, який був об'єктом цього дослідження, широко використовують у рутинній клінічній практиці для лікування та профілактики різних захворювань сечовидільної системи у популяції педіатричних пацієнтів у Росії. Проте плацебо-контрольовані дослідження з оцінки ефективності РЛЗ досі не проводили. Оскільки це дослідження було неінвазивним, закріплені лікарі мали призначити РЛЗ відповідно до інформації про продукт, схваленої в Російській Федерації. Однак застосування РЛЗ не обмежувалося

будь-якими показаннями. Отже, представлені результати дослідження відображають клінічну практику його застосування у педіатричних пацієнтів. Вони можуть бути використані для оптимізації керування перебігом патології у дітей із захворюваннями сечовидільної системи та покращення результатів їх лікування.

Дітям віком до 6 років здебільшого призначали пероральний розчин відповідно до інструкції для медичного застосування РЛЗ, у якій вказано, що таблетки (драже) показані лише дітям віком старше 6 років. Переважання пацієнтів жіночої статі у спостережуваній популяції відображає гендерні відмінності у структурі ІСВШ. Частота захворюваності у дівчат, про яку повідомлялося, у 2-4 рази вища, ніж у хлопців. У більшості пацієнтів РЛЗ застосовували для лікування або профілактики ІСВШ, пієлонефриту та циститу. РЛЗ використовували у педіатричній практиці для широкого спектра показань, а також поза зареєстрованими показаннями. Нетипові показання, такі як нейрогенний сечовий міхур, гіпотонічний сечовий міхур та гідронефроз, демонструють можливості застосування РЛЗ. Дисметаболічна нефропатія, або кристалурія, була показанням для лікування РЛЗ у 120 випадках.

Переваги та хороша переносимість РЛЗ у лікуванні та профілактиці захворювань сечовивідних шляхів продемонстровано у дітей та підлітків віком від 1 до 17 років. Симптоми з боку сечовидільної системи зменшилися, більшість пацієнтів одужали або у них спостерігалось покращення перебігу захворювання.

Результати, отримані у цьому дослідженні, узгоджуються з даними попередніх досліджень за участю дорослих і дітей, які проаналізували Nabeg та співавт. (17 досліджень). Nabeg та співавт. дійшли висновку, що РЛЗ зменшує симптоми інфекції та запалення сечовивідних шляхів, сприяє виведенню невеликих каменів оксалату кальцію та запобігає літогенезу.

В іншому порівняльному дослідженні за участю 86 дітей з рецидивуючим пієлонефритом РЛЗ у комплексі зі стандартною антибіотикотерапією забезпечив повну ремісію у 61% пацієнтів. Дослідження показало, що курс протимікробних препаратів для запобігання рецидивам пієлонефриту може бути скорочений і таким чином можна зменшити побічні ефекти антибактеріальних препаратів. Комбінована терапія з включенням РЛЗ при пієлонефриті у дітей покращує мікроальбумінурію, яка є ранньою ознакою ураження паренхіми нирок [27].

Особливості використання РЛЗ дають можливість лікарю визначати тривалість терапії на власний розсуд. У цьому дослідженні тривалість лікування варіювала від декількох днів до декількох тижнів залежно від індивідуальних потреб пацієнта. Досягнуто 100% дотримання призначеної тривалості курсу як для обох лікарських форм, так і для усіх груп пацієнтів за показаннями, що підтверджує хорошу переносимість РЛЗ, 99% пацієнтів оцінювали переносимість як «хорошу» або «дуже хорошу», лише 8 пацієнтів припинили участь у дослідженні через НЯ. Про сприятливий профіль безпеки РЛЗ також повідомлялося у попередніх дослідженнях [3]. Найбільш поширені НЛР, перелік яких подано в інформації про продукт, включають порушення з боку ШКТ (нудоту, блювання, діарею, алергічні реакції).

Висновки

На підставі отриманих у дослідженні даних можна зробити висновок, що лікування дітей та підлітків віком від 1 до 17 років за допомогою препарату Канефрон® Н є безпечним і добре переноситься пацієнтами. Препарат є ефективним для лікування захворювань сечовидільної системи. Подальші клінічні випробування допоможуть краще зрозуміти користь від застосування РЛЗ в обраних популяціях пацієнтів щодо результатів терапії для відповідних показань.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Dlin et al. Clinical Phytoscience (2018) 4:31
https://doi.org/10.1186/s40816-018-0092-9

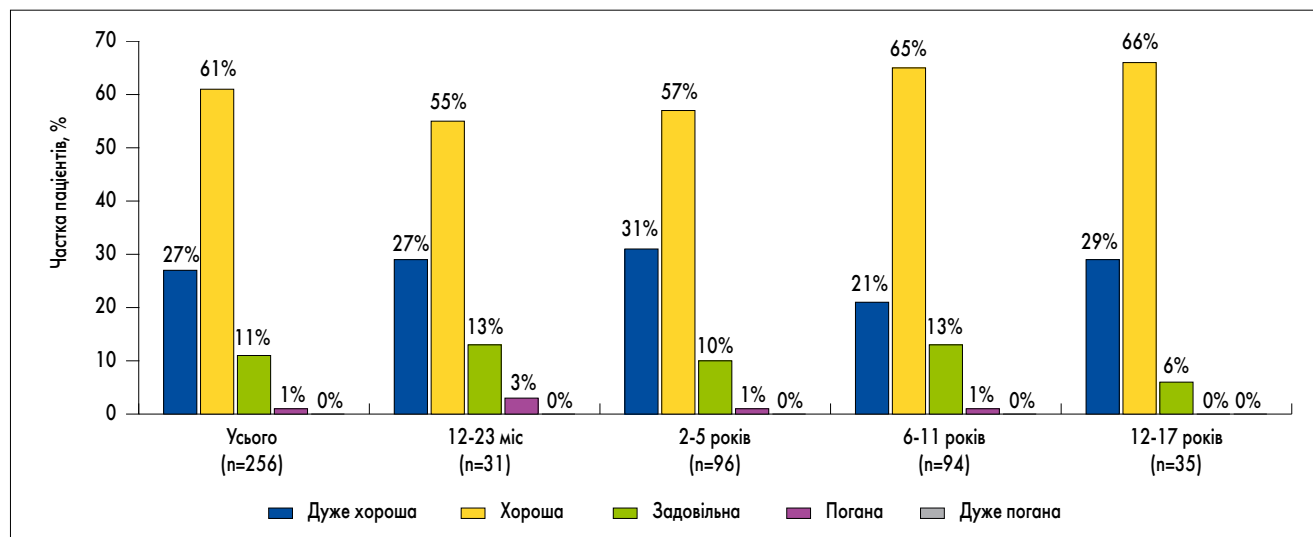


Рис. 5. Оцінка ефективності РЛЗ дослідником під час 2-го візиту (група монотерапії)

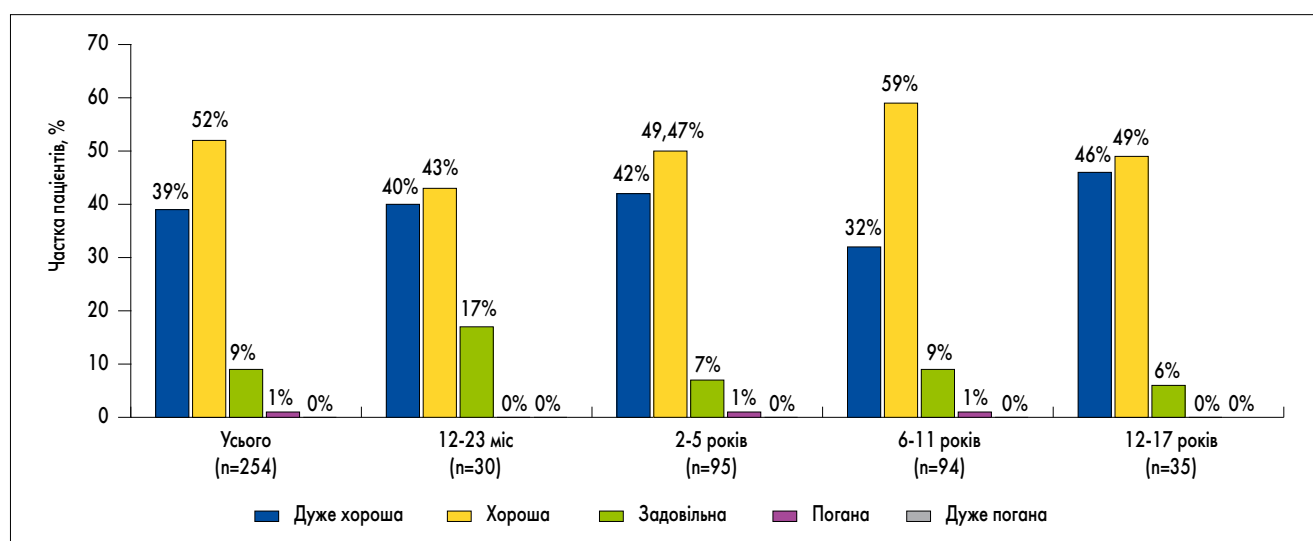


Рис. 6. Оцінка ефективності РЛЗ дослідником наприкінці дослідження (група монотерапії)

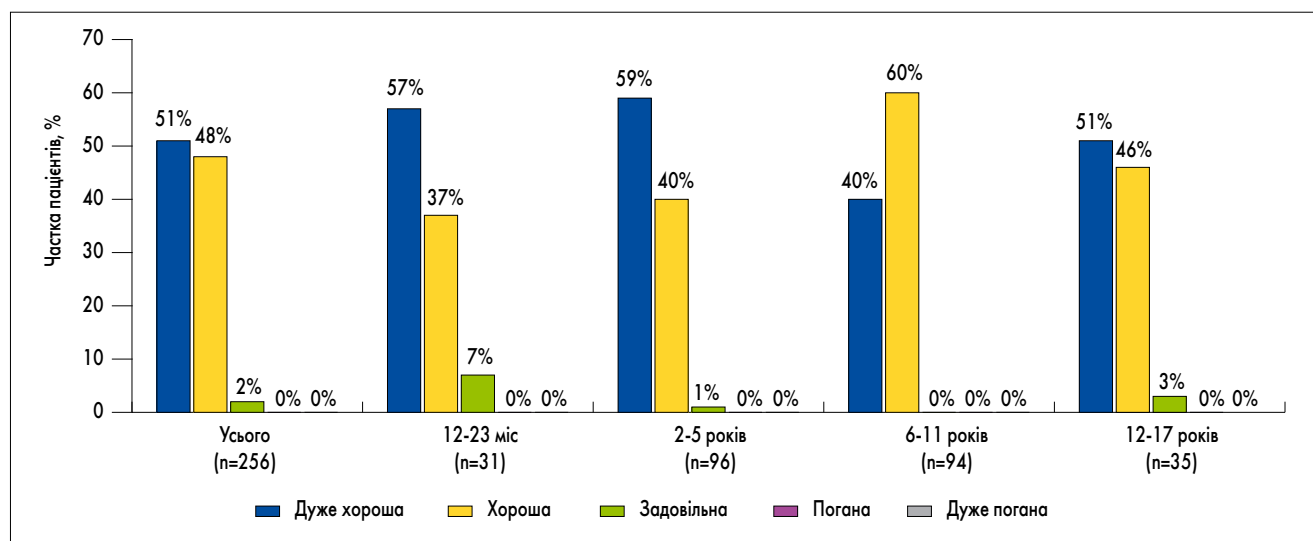


Рис. 7. Оцінка переносимості РЛЗ пацієнтом наприкінці дослідження (група монотерапії)

Противовирусная терапия при ОРВИ в сдерживании роста антибиотикорезистентности

Зимне-весенний период – пиковое время для острой респираторной инфекции (ОРИ), когда распространенность заболеваний данной группы является наиболее высокой. Выбор стратегии лечения напрямую зависит от типа возбудителя. Поэтому перед врачом возникает дилемма: назначать противомикробные препараты или воздержаться от антибиотикотерапии. Как показывает практика, количество антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов непрерывно увеличивается, что свидетельствует о нерациональном использовании антибактериальных препаратов. Наиболее остро проблема роста антибиотикорезистентности стоит в педиатрии, что обуславливает необходимость применения радикальных мер и ограничения назначения антибиотиков пациентам с ОРИ при отсутствии конкретных показаний.

В структуре этиологических факторов ОРИ лидирующую позицию занимают вирусные возбудители, которые, по разным данным, вызывают от 80 до 95% случаев заболеваний данной группы. На сегодня насчитывается более 200 вирусных возбудителей ОРИ. Их классифицируют на типичные возбудители (вирус гриппа А, В и С), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ А и В), вирус парагриппа (типа 1, 2, 3, 4А, 4В), аденовирусы (>51 серотипа), риновирусы (>100 типов), коронавирус (229Е, ОС43), вирус Коксаки, ЕСНО, герпес-вирусы (HSV 1, 2, 4, 5 и 6 типа А, В), новые и активируемые типичные возбудители (коронавирус ТОРС, NL63, HKU1, MERS-CoV), риновирус (тип С), аденовирус (тип 14), а также новые возбудители (метапневмовирус, бокавирус, мимивирус, полиомавирусы KI, WU и Merkel Cell, вирусы Меллака, гриппа А(H1N1)pdm09, Эбола (2014 г.), Зика (2015 г.); Е.И. Бурцева, 2015). Среди перечисленных вирусных возбудителей особый интерес представляют вирусы гриппа, которые характеризуются высокой степенью изменчивости, что приводит к появлению новых штаммов. Если в предыдущем сезоне 2017–2018 гг. доминировали вирусы гриппа А/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09, А/Hong Kong/4801/2014 (H3N2), В/Brisbane/60/2008, то в нынешнем (2018–2019 гг.) наблюдается другая эпидемиологическая картина: штамм вируса гриппа А/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 по-прежнему доминирует, вторыми по частоте являются штаммы А/Singapore/INFIMH/2016(H3N2), В/Colorado/06/2017.

Несмотря на тот факт, что в этиологической структуре ОРИ как среди взрослых, так и детей преобладают вирусы, проблема нерационального использования антибиотиков не теряет своей актуальности. Так, по данным анализа, проведенного в 2000–2011 гг., 27,4% ОРИ были бактериального происхождения. При этом антибиотики получали 57% пациентов, что в 2,1 раза больше, чем необходимо. В половине случаев ОРИ препараты данной группы назначают при отсутствии показаний или неверно, что способствует росту антибиотикорезистентности. Что касается детей и подростков, то количество случаев необоснованного применения антибактериальных средств достигает 11,5 млн.

При инфекционном поражении дыхательных путей полностью исключить необходимость применения антибиотиков нельзя. Как известно, при отсутствии адекватного лечения острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) вследствие снижения иммунной защиты есть вероятность присоединения бактериальной флоры. При наличии данных, подтверждающих такой вариант развития событий, рассматривается возможность применения антибиотиков у конкретного пациента.

В последнее время много внимания уделяется методам профилактики гриппа. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, 2018), ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир, перамивир) показаны к применению как для лечения инфекции, вызванной вирусом гриппа А и В, так и в качестве профилактики (более длительным курсом). Однако эта терапия имеет

возрастные ограничения, а также высокую частоту побочных эффектов: при лечении осельтамивиром – тошнота, рвота, головная боль; занамивиром – аллергические реакции, риск развития бронхоспазма (особенно при наличии сопутствующей патологии органов дыхания), синуситы, головокружение, инфекции лор-органов; перамивиром – диарея. Относительно всех трех препаратов имеются постмаркетинговые данные о серьезных кожных реакциях и спорадических транзиторных нейropsychических событиях. Исходя из вышеизложенного, применение ингибиторов нейраминидазы ввиду широкого спектра побочных эффектов, прежде всего в педиатрической практике, требует особой осторожности.

Выделяют такие факторы риска развития бактериальных осложнений: возраст <2 лет, длительное пребывание в стационаре для детей первых 2 лет жизни (в реанимационных отделениях для детей старшего возраста), частые детские инфекции, наличие очагов хронической инфекции, отягощенная наследственность, нарушение питания (искусственное вскармливание), ожирение, аллергия (экссудативный диатез), недостаточность иммунитета, патология бронхолегочной системы, нейropsychические расстройства, частое посещение детских коллективов, аномалии развития.

О присоединении вторичной бактериальной инфекции на фоне ОРВИ свидетельствует продолжительность симптомов заболевания, в частности лихорадки, более 4–5 дней. Если у ребенка наблюдается выраженная боль в горле, следует заподозрить стрептококковую ангину, увеличение лимфатических узлов – лимфаденит, боль в ухе – отит, заложенность носа длительностью более 2 недель – риносинусит. К бактериальным осложнениям ОРВИ также относятся пневмония (при появлении одышки, выраженном токсикозе, изменении перкуторного звука над легкими, наличии хрипов при аускультации), инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит (диспептические и дизурические расстройства, отеки), миокардит (появление одышки при физической нагрузке, боль в области сердца, слабость, сердцебиение, артралгии), гастродуоденит, панкреатит, холецистохолангит (абдоминальная боль, диспептические явления, изменение дефекации). При наличии у пациента симптомов, которые указывают на участие в патологическом процессе бактериального возбудителя, следует рассматривать как эффективный вариант лечения антибиотикотерапию.

Подбор адекватной терапии при ОРВИ осуществляется с учетом патогенетического механизма заболевания. Вирус как этиологический фактор является индуктором воспаления в первые часы заболевания, поэтому противовирусные препараты более эффективны на протяжении первых 24–48 ч. При отсутствии адекватного лечения после 4-го дня заболевания риск присоединения вторичной бактериальной инфекции существенно увеличивается. Если это происходит, врач имеет дело уже с осложнениями ОРВИ или гриппа (отитом, риносинуситом, бронхитом, пневмонией, миозитом, острым нарушением функции почек, острым поперечным миелитом, миокардитом, перикардитом,

менингитом, энцефалитом, остеомиелитом, обострением хронической патологии), которые трудно поддаются лечению.

С целью предотвращения роста антибиотикорезистентности сегодня активно внедряется стратегия SMART, предусматривающая рациональное, адекватное, своевременное использование антибиотиков, которые рекомендованы в соответствии с международными стандартами и разработаны с учетом резистентности микроорганизмов к антибиотикам. При ОРИ выделяют следующие основные показания к немедленному назначению антибактериальных средств:

- тяжелое состояние пациента;
- наличие угрожающих симптомов заболевания/осложнений (пневмония, мастоидит, перитонзиллярный абсцесс/флегмона, внутричерепные осложнения);
- группа высокого риска развития тяжелых осложнений (при сопутствующей патологии сердца, почек, печени, иммуносупрессии, муковисцидозе, недоношенности);
- двусторонний средний отит у детей до 2 лет, оторрея у детей;
- острый тонзиллит (острая боль в горле) при наличии ≥ 3 критериев Сентора (отечность и наличие экссудата на миндалинах, увеличенные и болезненные передние шейные лимфатические узлы, лихорадка $>38^\circ\text{C}$ в анамнезе, отсутствие кашля).

Несмотря на наличие четких показаний для проведения антибиотикотерапии пациентам с ОРИ, сегодня наблюдается тенденция к злоупотреблению этими препаратами. Нерациональное использование антибиотиков представляет наибольшую опасность для детей, поскольку может привести к ухудшению состояния ребенка, развитию различных патологических процессов, а также способствует дальнейшему распространению антибиотикорезистентности. Согласно результатам экспертизы наиболее частых причин смерти детей с ОРИ ($n=398$) было установлено, что в 68 случаях летальный исход был следствием нерациональной антибиотикотерапии (З.Х. Сорокина, 2011).

С одной стороны, антибиотики – это лекарственные средства, с помощью которых были спасены миллионы жизней во всем мире, с другой – бактерии, вызывающие ОРИ, на протяжении нескольких десятилетий развивали резистентность к каждому новому антибиотику. Как результат, по данным CDC США, в последние годы от инфекций, вызванных резистентными к антибиотикам возбудителями, ежедневно умирает не менее 23 тыс. человек. Эксперты прогнозируют, что в недалеком будущем смертность, связанная с антибиотикорезистентностью, может превысить показатель при онкологической патологии.

В 2015 г. была создана Глобальная система эпиднадзора за антибактериальной резистентностью (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System, GLASS). Ее целью которой является постоянное обновление базы данных о резистентности микроорганизмов к антибиотикам, которая в дальнейшем может быть использована для реализации региональных и глобальных мероприятий. Украина не входит в систему GLASS. При этом благодаря последним исследованиям



И.А. Митуряева

отечественных детских инфекционистов, микробиологов (Л.И. Чернышова, А.М. Гильфанова, А.В. Бондаренко, В.В. Яновская, Т.Г. Глушкевич, С.А. Якимович) установлены показатели резистентности микроорганизмов к антибиотикам, которые применяют наиболее часто: высокая чувствительность сохранилась к пеницилинам, цефалоспорином (цефуроксиму, цефотаксиму), ванкомицину, меропенему.

Таким образом, нынешняя ситуация с глобализацией антибиотикорезистентности во всем мире обуславливает необходимость реализации простой, но очень действенной стратегии Antibiotic SMART Use, основной принцип которой заключается в том, что антибиотики не следует применять для лечения небактериальных инфекций, прежде всего это касается ОРИ.

Среди ОРВИ одной из наиболее распространенных нозологий является острый риносинусит, который входит в десятку основных амбулаторных диагнозов. Данная патология чаще диагностируется у детей и занимает 5-е место среди заболеваний, по поводу которых назначается антибиотикотерапия, несмотря на то что риносинусит в 90% случаев имеет вирусную этиологию (В.И. Попович, 2016). Для острого риносинусита характерны большие (гнойные выделения из передних носовых ходов, гнойные или бесцветные выделения из задних носовых ходов, заложенность или обструкция носа, отечность лица, боль при надавливании, гипо- или anosmia, лихорадка при остром синусите) и малые (головная боль, спонтанная или спровоцированная боль в ухе, галитоз, зубная боль, кашель, лихорадка при подостром или хроническом синусите, слабость) клинические признаки (Brook, 2013).

Согласно Европейским рекомендациям по лечению острых риносинуситов и назальных полипов (EPOS) в первые 5 дней заболевания имеет место вирусная инфекция. В случае усиления симптомов через 5–10 дней от начала заболевания следует заподозрить участие бактериального возбудителя в патологическом процессе и рассмотреть возможность назначения антибиотиков (W. Fokkens et al., 2012).

Острый средний отит (ОСО) является наиболее частой лор-патологией и обуславливает 50% всех лор-назначений антибиотиков. Для заболевания характерны такие симптомы: заложенность ушей (снижение слуха), выделения из ушей, отказ от пищи, апатия, беспокойство, приступы крика, гипертермия, нарушение сна, диарея/рвота. Следует отметить, что в этиологической структуре ОСО на долю вирусных возбудителей приходится 43,5% (А. Arrieta et al., 2003). Поэтому назначение антибактериальных средств таким пациентам требует дифференцированного подхода.

В этиологии острого тонзиллофарингита (ОТФ) значительно преобладают вирусные возбудители (аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, энтеровирусы и др.). Характерными симптомами вирусного ОТФ являются конъюнктивит, острый ринит, кашель, диарея, осиплость, единичные афты в ротовой полости, вирусная экзантема (С.В. Рязанцев, 2014). Согласно действующему украинскому протоколу при ОТФ антибиотики следует назначать при наличии ≥ 3 критериев Сентора. Кроме признаков, которые входят в перечень этих критериев, о бактериальной этиологии ОТФ также свидетельствуют отсутствие расширенной сосудистой сетки, буристости поверхности слизистой оболочки, ринита, конъюнктивита, а также продолжительность симптомов заболевания более 3 дней.

Обоснование назначения антибиотиков имеет важное значение также при остром бронхите (ОБ), при котором вероятность вирусной этиологии заболевания составляет более 90%. Перечень показаний к проведению антибиотикотерапии при ОБ у детей ограничен и представлен несколькими позициями: подозрение на ОБ микоплазменной или хламидийной этиологии у детей старше 5 лет, гипертермия ($>39^\circ\text{C}$) продолжительностью более 3-5 дней от начала заболевания или повторная гипертермия после периода нормальной температуры, наличие отягощенного преморбидного фона, а также активных очагов хронической инфекции.

Единственным абсолютным показанием к назначению антибиотиков является внебольничная пневмония. Следует также учитывать возможную роль вирусных возбудителей (у детей – респираторно-синцитиального вируса, риновируса, метапневмовируса, вируса парагриппа, бокавируса) в развитии заболевания. Это обосновывает целесообразность сопроводительной противовирусной терапии у детей с пневмонией.

Основная угроза здоровью пациента, которую представляют респираторные вирусы, состоит в том, что они подавляют функциональную активность различных звеньев иммунной системы и приводят к обострению хронических заболеваний, развитию вторичных бактериальных осложнений, а также способны индуцировать аллергические реакции (Л.А. Степанищева, 2012, И.В. Николаева, 2014).

Проведение противовирусной терапии педиатрическим пациентам с ОРВИ позволяет предупредить развитие бактериальных осложнений. Современный противовирусный препарат должен иметь активность относительно широкого спектра вирусных возбудителей, способность подавлять сенсibilизацию слизистых оболочек вирусом, обладать иммуномодулирующим действием. Важными критериями выбора лекарственного средства для этой терапии также являются отсутствие резистентности

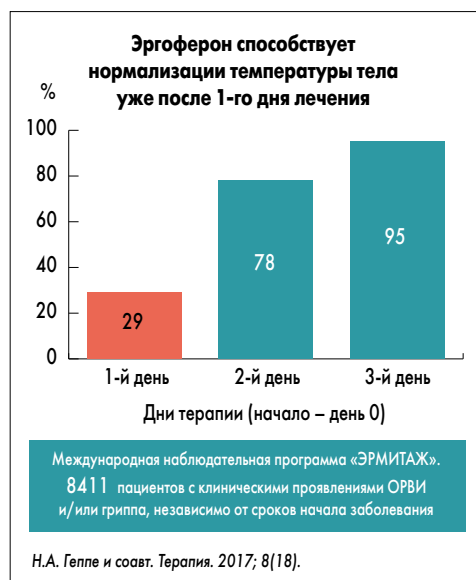


Рис. 1. Количество пациентов с нормальной температурой тела ($\leq 37,0^\circ\text{C}$) на фоне лечения препаратом Эргоферон (по результатам исследования «ЭРМИТАЖ»)

(возможность многократного применения препарата), низкая токсичность и высокая эффективность.

Лечение с использованием оптимального препарата позволяет предупредить развитие осложнений и обострение хронической инфекции.

Всем перечисленным требованиям соответствует комбинированный противовирусный препарат Эргоферон. Благодаря комбинации усиленного противовирусного, противовоспалительного и антигистаминного эффектов Эргоферон может применяться в качестве этиотропной, патогенетической, симптоматической терапии при отсутствии риска развития резистентности, что было доказано в экспериментальных и клинических исследованиях (О.М. Охотникова, 2017).

Эргоферон обладает широким спектром противовирусной активности относительно основных возбудителей ОРВИ (риновирусов, вирусов гриппа, парагриппа, аденовирусов, герпес-вирусов, коронавирусов, ротавирусов, энтеровирусов, респираторно-синцитиального вируса), имеет выраженный противовоспалительный и антигистаминный эффекты, которые подтверждены результатами клинических исследований.

Включение противовирусного средства в комплексную терапию внебольничной пневмонии позволяет уменьшить продолжительность основных симптомов заболевания, сократить длительность антибактериальной терапии и сроки пребывания пациента в стационаре (А.Л. Заплатников и соавт., 2015).

В прошлом году завершилась реализация масштабной наблюдательной программы «ЭРМИТАЖ», целью которой было изучить эффективность и безопасность применения препарата Эргоферон у пациентов с ОРВИ в условиях клинической практики. Это подразумевало, что пациенты были включены в исследование

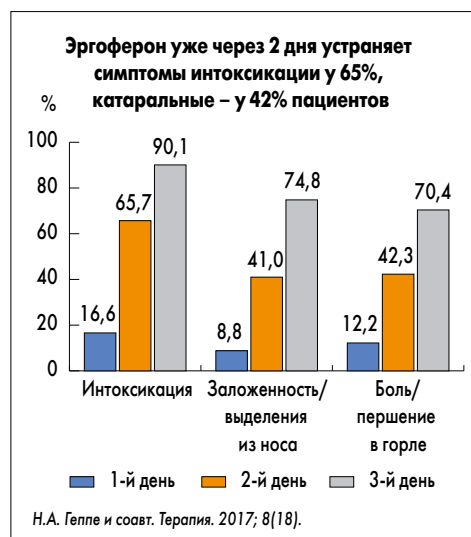


Рис. 2. Устранение симптомов у пациентов с ОРВИ на фоне применения препарата Эргоферон (по результатам исследования «ЭРМИТАЖ»)

независимо от дня заболевания, когда они обратились за медицинской помощью, и от наличия сопутствующих заболеваний (706 (8%) пациентов имели отягощенный аллергологический анамнез в виде аллергического ринита/риносинусита, atopического дерматита/экземы, бронхиальной астмы).

В исследовании «ЭРМИТАЖ» приняли участие врачи из 8 стран, 2069 пациентов в возрасте 18-90 лет и 6005 детей от 6 мес до 18 лет. В ходе исследования было установлено, что назначение препарата Эргоферон в 1-й день заболевания сокращает длительность симптомов до 4,7 дня, а на 4-й – до 5,09 дня. Разница в длительности всех симптомов заболевания у пациентов, которые начали лечение в 1-й и 4-й день, составила всего 0,39 суток (9,4 ч). Эргоферон нормализует температуру тела уже после 1-го дня лечения у 29% пациентов, после второго – у 78% (рис. 1).

В исследовании «ЭРМИТАЖ» уже через два дня терапии средством Эргоферон у 65,7% пациентов наблюдалось исчезновение симптомов интоксикации, у 42,3% – боли/першения в горле, у 41% – заложенности/отделяемого из носа (рис. 2).

Следует отметить, что эффективность лечения препаратом Эргоферон была сопоставимой у пациентов с ОРВИ без сопутствующей патологии и с аллергическим заболеванием. Это стало подтверждением дополнительного противоаллергического эффекта лекарственного средства. Использование препарата Эргоферон в виде монотерапии позволяет исключить необходимость симптоматической терапии у 49% пациентов (Н.А. Геппе и соавт., 2017; рис. 3).

Одним из важнейших результатов исследования стало подтверждение того, что противовирусная терапия препаратом Эргоферон существенно снижает потребность в назначении антибиотиков: только 3,3% пациентов получали антибиотик на 2-й и в последующие дни курса лечения (Н.А. Геппе и соавт., 2017; рис. 4).

Эргоферон позволяет исключить прием препаратов для симптоматической терапии у 49% пациентов

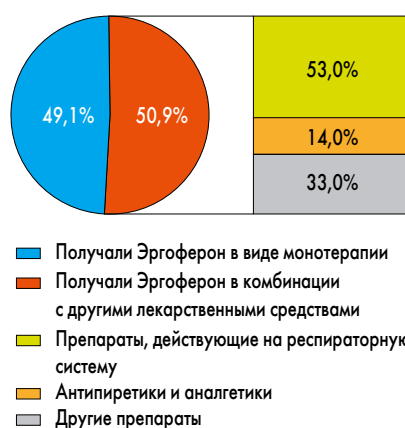


Рис. 3. Количество пациентов, которые получали Эргоферон в монотерапии и в комбинации с другими лекарственными средствами

Эргоферон уменьшает потребность в сопутствующей антибактериальной терапии

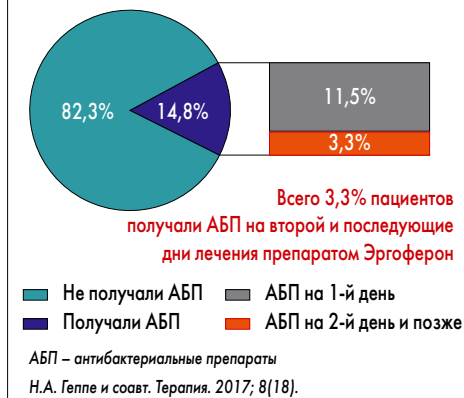


Рис. 4. Количество пациентов с потребностью в сопутствующей антибактериальной терапии после начала применения препарата Эргоферон

Доказано, что использование препарата Эргоферон у детей с исходно низким уровнем продукции интерферонов (IFN) позволяет восстановить уровень IFN-γ и, тем самым, предупредить развитие вторичной бактериальной инфекции. В группе пациентов с исходно высоким уровнем IFN-γ применение противовирусного средства не приводило к усилению индуцированной продукции IFN. Таким образом, Эргоферон оказывает иммуномодулирующее действие (С.А. Крамарев, 2014).

Есть данные, свидетельствующие о хороших результатах комплексного лечения пациентов с сопутствующими хроническими болезнями при включении препарата Эргоферон в схему терапии. Ввиду того, что лекарственное средство характеризуется благоприятным профилем переносимости, отсутствием гепатотоксичности, саморегулирующим иммуномодулирующим действием, его применение может быть востребовано для лечения ОРВИ у пациентов онкологического профиля (А.В. Мордык и соавт., 2017; Е.В. Яковлева, 2016).

Противовирусная терапия – это мощный инструмент, правильное использование которого позволит приостановить распространение антибиотикорезистентности. Минимизация назначения антибиотикотерапии способствует сохранению нормальной микрофлоры, что обеспечивает стойкость иммунной защиты организма, а это является залогом долголетия человека. Украинские врачи имеют уникальную возможность применять препарат Эргоферон для высокоэффективной и безопасной противовирусной терапии. Преимущества и возможности использования препарата в лечении целого ряда заболеваний подтверждают результаты множества исследований, а также многолетняя клиническая практика.

Рекомендации эксперта

Клинический случай 1

Пациенту А., подверженному частым простудным заболеваниям, была проведена иммунограмма, на которой обнаружено снижение уровня CD4-лимфоцитов.

Вопрос: Можно ли считать такие результаты иммунограммы показанием к назначению препарата Эргоферон?

Ответ: Да. CD4-лимфоциты – это ключевое звено иммунной защиты организма. У детей с исходно низким уровнем CD4-лимфоцитов применение препарата Эргоферон позволяет нормализовать этот показатель. Таким пациентам противовирусное средство можно назначать более длительным курсом (1-3 мес). В случае нормального уровня CD4-лимфоцитов на фоне терапии препаратом Эргоферон он будет удерживаться.

Клинический случай 2

Пациент К., 16 лет. Год назад подростку была выполнена операция по пересадке костного мозга в связи с онкогематологическим заболеванием. Сейчас пациент каждые 2 недели принимает азитромицин в дозе 500 мг курсом по 3 дня.

Вопрос: Можно ли назначать пациенту противовирусную терапию при ОРВИ?

Ответ: Да. Назначение препарата Эргоферон вместе с антибиотиком позволит поддерживать оптимальный уровень интерферонов, и в последующем больше не будет потребности в рутинном назначении антибактериального средства.

Зіннат

цефуроксиму аксетил

антибіотик-
проліки¹

оригінальний цефалоспорин-проліки
з доведеною клінічною ефективністю в лікуванні
інфекцій дихальних і сечовивідних шляхів^{1,2}

▶ Тонзилофарингіт

97%

▶ Синусит

89%

▶ Гострий середній отит

93%

▶ Пієлонефрит

92%



ІНФОРМАЦІЯ ПО ПРОФІЛЮ ПЕРЕНОСИМОСТІ:

Зіннат: Існують обмежені дані щодо застосування цефуроксиму у вагітних. Зіннат слід призначати вагітним тільки у випадках, коли користь застосування лікарського засобу переважає можливі ризики. Цефуроксим проникає в грудне молоко у невеликих кількостях. Цефуроксим призначають під час годування грудьми тільки після оцінки співвідношення користі та ризиків його застосування. Застосування цефуроксиму (так само, як і інших антибіотиків) може призвести до надмірного росту *Candida*; протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до цефалоспоринових антибіотиків.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ:

Зіннат: Форми випуску: 1 таблетка містить цефуроксиму (у формі цефуроксиму аксетилу) 125 мг, 250 мг або 500 мг; 1 флакон містить гранули для приготування 100 мл (125 мг/5 мл) суспензії. **Показання:** гострий стрептококовий тонзиліт і фарингіт, гострий бактеріальний синусит, гострий середній отит, загострення хронічного бронхіту, викликане чутливими до цефуроксиму аксетилу збудниками, цистит, пієлонефрит, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин, хвороба Лайма. **Спосіб застосування і дози:** діти з 3-х місяців і до 40 кг: 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, максимальна доза - 125 мг 2 рази на добу при гострому тонзиліті і фарингіті, гострому бактеріальному синуситі; 15 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, максимальна доза - 250 мг 2 рази на добу при циститі та пієлонефриті; діти з 2-х років і старше: 15 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, максимальна доза - 250 мг 2 рази на добу при гострому середньому отиті та при більш серйозних інфекціях; дорослі і діти 40 кг і більше: 250 мг 2 рази на добу при гострому тонзиліті, фарингіті, гострому бактеріальному синуситі, циститі, пієлонефриті, 500 мг 2 рази на добу при гострому середньому отиті, загостренні хронічного бронхіту. Небажані явища виражені помірно і мають в основному зворотній характер: надмірний ріст *Candida*, еозинфілія, позитивний тест Кумбса, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, реакції гіперчутливості - шкірний висип, кропивниця, свербіж, медикаментозна лихоманка, сироваткова хвороба, анафілактичний шок; головний біль, запаморочення, гастроентерологічні розлади, включно з діареєю, нудотою, болем у животі, блювотою; псевдомембранозний коліт, транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ), жовтяниця, гепатит, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. **Протипоказання:** підвищена чутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду. **Передозування:** можливе подразнення головного мозку і виникнення судом, усувається шляхом гемодіалізу і перитоніального діалізу. **Особливості застосування:** немає досвіду застосування у дітей до 3-х місяців. З обережністю призначається пацієнтам, у яких були алергічні реакції на бета-лактамі антибіотики. Під час лікування хвороби Лайма спостерігалася реакція Яриша-Герксгеймера, яка минає без лікування. Вагітність і лактація: слід призначати вагітним тільки у разі, коли користь від застосування переважає над можливими ризиками. Цефуроксим проникає в грудне молоко в невеликих кількостях. У зв'язку з ризиком розвитку побічних реакцій може знадобитися припинення годування грудьми. Перед застосуванням препарату Зіннат ознайомтеся з повною інструкцією для застосування.

1. Інструкції з медичного використання препарату Зіннат.

2. Адаптовано з Lesley J. Scott et al. Cefuroxim axetil: an updated review of its in the management of bacterial infections. Drugs 2001; 61 (10): 1455-1500.

Повідомити про небажане явище Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044)585-51-85 або на e-mail: oax70065@gsk.com

Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або +380 (50)381-43-49 чи на e-mail: ua.complaints@gsk.com, ua.complaints@gsk.com.

За додатковою інформацією звертайтеся в ТОВ ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна": 02152, м.Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В. Тел.: (044)585-51-85, факс: (044) 585-51-92.

Торгові марки належать або використовуються по ліцензії групою компаній GSK.

©2018 Група компаній GSK або їх ліцензіар.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Активний метаболіт лоратадину – нове слово у лікуванні кропив'янки у дітей	18-19
Актуальні питання підтримки та збереження грудного вигодовування дітей в Україні О.Г. Шадрін, Т.Л. Марушко.	20-21
Тромбофилия у детей: какие тесты и когда необходимо проводить? А.А. Мельник	50-51
ПЕДІАТРІЯ	
Можливості амброксолу в лікуванні респіраторної патології у дітей Н.В. Банадига	3
Неінвазивне проспективне багатоцентрове дослідження з оцінки ефективності застосування рослинного лікарського засобу Канефрон® Н у амбулаторних педіатричних пацієнтів В.В. Длін, Д. Абрамов-Соммаріва, І.Н. Захарова та ін.	5-7
Противовирусная терапия при ОРВИ в сдерживании роста антибиотикорезистентности И.А. Митюрязева	8-9
Туберозный склероз как причина нейропсихических расстройств P.J. de Vries, L. Wilde, M.C. de Vries et al.	13-14
Рекомбінантний штам <i>Bacillus subtilis</i> як засіб профілактики антибіотикасоційованої діареї у дітей	15
Рациональная антибиотикотерапия в эпоху антибиотикорезистентности М.С. Маменко, Р.Р. Рассел.	22-23
Новий погляд на лікування кашлю у дітей Ю.В. Марушко	24-25
Можливості фітонірингового екстракту BNO 1030 у лікуванні гострого тонзиліту в дітей.	27
Сучасний стан проблеми менінгококової інфекції: діагностика і стартова терапія О.В. Усачова, Т.М. Пахольчук	29-30
Сучасна стратегія ведення дітей з алергією Т.Р. Уманець.	32-33
Головная боль напряжения у детей: эпидемиология, диагностика и тактика ведения П.В. Ковальчук, А.В. Катилов, С.А. Паненко и др.	35-37
Роль місцевих антисептиків у лікуванні інфекційно-запальних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей	39
Гострі респіраторні інфекції у дітей: чи є місце антибіотикам у лікуванні таких пацієнтів?	41
Ювенільна системна склеродермія Т.В. Марушко.	42-44
Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків Ю.В. Марушко, Т.В. Гишак.	46-48
ДАЙДЖЕСТ	
Детская аллергия: что нового?	45

Флавамед®

Амброксолу гідрохлорид

Для лікування вологого кашлю



Флавамед® розчин від кашлю

- не містить етилового спирту¹
- має запах малини¹



Флавамед® Макс таблетки шипучі

- особлива форма випуску²
- амброксол починає діяти швидко^{***}
- має високий вміст амброксолу^{***} 60 мг в 1 таблетці²



Флавамед® таблетки від кашлю

- з насічкою для поділу таблетки³



Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я.
* до 2-х років за рекомендацією лікаря¹; ** через 30 хвилин²; *** порівняно з вмістом амброксолу в препараті Флавамед таблетки³.
1. Інструкція для медичного застосування **Флавамед® розчин від кашлю**, РП UA/3591/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування **Флавамед® МАКС таблетки шипучі**, РП UA/3591/03/01. 3. Інструкція для медичного застосування **Флавамед® таблетки від кашлю**, РП UA/3591/02/01. Для детальної інформації дивись інструкцію для медичного застосування **Флавамед® розчин від кашлю** №543 від 19.05.17, **Флавамед® МАКС таблетки шипучі** №1275 від 24.11.2016, **Флавамед® таблетки від кашлю** №614 від 04.04.2018, **Флавамед® Форте** №1504 від 16.08.2018. Виробник: Берлін Хемі АГ, Німеччина. Показання для застосування. Секретолітична терапія при гострих і хронічних бронхіальних захворюваннях, пов'язаних із порушенням бронхіальної секреції та ослабленням просвіта слизу. Протипоказання. Флавамед® не можна застосовувати пацієнтам із відомою гіперчутливістю до амброксолу/гідроклориду або до інших компонентів препарату. У випадку рідкісних вроджених станів, через які можлива непереносимість допоміжної речовини, прийом препарату протипоказаний. Побічні ефекти. Печія, диспепсія, нудота, блювання, пронос тощо. Код UA-FLA-08-2018-V1_print for press. Дата затвердження матеріалу 11.10.2018.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська 29, 7-й поверх. Тел: +38 (044) 494 33 83, факс: +38 (044) 494 33 89.

АНОНС

Науково-практична конференція, присвячена 100-річчю кафедри оториноларингології, 50-річчю кафедри дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.А. Шупика та 100-річчю з дня народження професора О.А. Євдошенка

«Актуальні питання оториноларингології та дитячої оториноларингології»

22 березня, м. Київ

Місце проведення: зала засідань НМАПО ім. П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9).

Програмою конференції заплановано ознайомлення фахівців із новими тенденціями в напрямі підвищення ефективності діагностики й лікування хвороб вуха, горла та носа в дорослих і дітей.

Для участі в роботі заходу запрошуюються також педіатри та сімейні лікарі.

Після закінчення конференції буде прийнята резолюція щодо покращення допомоги населенню України із захворюваннями ЛОР-органів.

УЧАСТЬ БЕЗКОШТОВНА

РЕЄСТРАЦІЯ ОБОВ'ЯЗКОВА

Міністерство
охорони здоров'я України

ВГО «Асоціація педіатрів-гастроентерологів
та нутриціологів України»

Технічний партнер:



НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДИТЯЧОЇ НУТРИЦІОЛОГІЇ

Конференц-хол «Депо», м. Київ, вул. Антоновича, 52

16 КВІТНЯ 2019

АФІНІТОР

сприяє тривалому контролю
проявів СЕГА* при ТСК**, 1



* СЕГА – субепендимальна гігантоклітинна астроцитом
** ТСК – туберозно-склерозний комплекс

Важливо: перед призначенням лікарського засобу слід ознайомитись із Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Афінітор.

Склад: діюча речовина: everolimus; 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг everolimusу.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протейнінази.

Код ATC L01X E10.

Показання.

- Лікування прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2 негативного раку молочної залози у комбінації з екземестаном у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування.
- Лікування пацієнтів з нирково-клітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин).
- Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням.
- Лікування пацієнтів віком від 3 років із субепендимальною гігантоклітинною астроцитомою (СЕГА), пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), що вимагає терапевтичного втручання, за винятком хірургічного.
- Лікування дорослих пацієнтів з нирковою ангіоміоліпомою, пов'язаною із туберозно-склерозним комплексом (ТСК), у яких існує ризик ускладнень (наприклад розмір пухлини, наявність аневризми, наявність декількох пухлин або двобічні пухлини), які не потребують хірургічного втручання.

Доказ ґрунтується на аналізі зміни об'єму ангіоміоліпом.

Дозування.

- Ниркова ангіоміолілома, пов'язана із туберозно-склерозним комплексом (ТСК)

Рекомендована доза препарату Афінітор становить 10 мг 1 раз на добу.

- Нирково-клітинна карцинома (НKK), неоперабельні або метастатичні, добре чи помірно диференційовані нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НЕР) на пізній стадії та гормон-рецептор-позитивний рак молочної залози.

Рекомендована доза Афінітору становить 10 мг 1 раз на добу. Лікування повинно тривати доти, доки спостерігається клінічний ефект або до появи неприємних проявів токсичності.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини, інших похідних рапаміцину або до будь-якої допоміжної речовини. Чутливість до сиролімусу.

Побічні реакції.

Дуже часто: інфекції, інфекції верхніх дихальних шляхів, синусити, отити; анемія, тромбоцитопенія; підвищення рівня глюкози, холестеролу, тригліцеридів, зниження рівня глюкози, зниження рівня фосфатів, анорексія; порушення смакових відчуттів, головний біль, судоми; перикардальний випіт; пневмоніт, задишка, епістаксис, кашель, плевральний випіт; стоматит, діарея, запалення слизової оболонки, блювання, нудота; підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази; висипання, акне, вугровий дерматит, сухість шкіри, свербіж, ураження нігтів; втома, слабкість, периферичні набряки, гіпертермія, грижа післяопераційного рубця; зменшення маси тіла, зниження рівня імуноглобуліну G в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, порушення рівня печінкових ферментів.

Часто: лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, панцитопенія, коагулопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремичний синдром, гемоліз; цукровий діабет, гіпофосфатемія, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпокаліємія, гіпокальціємія, дегідратація; безсоння, тривожність; сонливість, втрата смакових відчуттів; кон'юнктивіти, набряк повік, гіперемія ока; артеріальна гіпертензія, кровотечі, лімфоцеле, тромбоемболія вен, тромбоз трансплантата; тромбоемболія легеневої артерії, диспное, глоткові запалення, порушення дихання, кровохаркання, інфекції нижніх дихальних шляхів; гастрит, відчуття сухості у роті, біль у животі, дисфагія, диспепсія, панкреатит, зниження апетиту, метеоризм, запор, біль у ротовій порожнині та гортані; підвищення рівня білірубину; долонно-підшовний еритродизестезійний синдром, рожевий лишай, еритема, шкірна ексофіліація, оніхоклазія, ураження шкіри, помірна алопеція, ранева інфекція, хірургічне ускладнення рани; біль у суглобах; підвищення рівня креатиніну, ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність), протеїнурія, інфекції сечовивідних шляхів; вторинна аменорея / дисбаланс ЛГ/ФСГ, аменорея, підвищення рівня ЛГ, нерегулярні менструації, менструації із затримкою, менорагія, вагінальні кровотечі, кісти яєчника, ерекційна дисфункція; біль у грудях, біль, дратівливість.

Нечасто: істинна еритроцитарна аплазія; гіпогонадизм у чоловіків (знижений рівень тестостерону, підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів); агресія; застійна серцева недостатність; прилипи, тромбоз глибоких вен; гострий респіраторний дистрес-синдром, легеневий альвеолярний протеїноз; гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця; ангіоневротичний набряк; рабдоміоліз, міалгія; некроз ниркових каналців, пієлонефрит; порушення загоєння ран, порушення ходи.

Рідко: лейкоцитокластичний васкуліт.

Невідомої частоти: гіперчутливість; вперше виявлений цукровий діабет.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Реєстраційне посвідчення № UA/11439/01/01; UA/11439/01/02; UA/11439/01/03. Наказ МОЗ України 29.11.2017 №1495

Література:

1. Bissler J., Kingswood J., Radzikowska E., Zonnenberg B., Elena Belousova, Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. PLoS ONE 12(8): e0180939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939>. **2.** Інструкція для медичного застосування препарату Афінітор.

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій, інших заходів або для прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеного кола осіб, заборонено.

Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній «Новартіс».

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісес АГ» в Україні. Адреса: 04073, м. Київ, пр-т Степана Бандери 28-А (літера Г); тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

1129408/AFI/03.19/A3/1

Petrus J. de Vries, Lucy Wilde, Magdalena C. de Vries, Romina Moavero, Deborah A. Pearson, Paolo Curatolo

Туберозный склероз как причина нейропсихических расстройств

Туберозный склероз, или туберозно-склерозный комплекс (TSC), связан с широким спектром поведенческих, психических, интеллектуальных, нейропсихологических и психосоциальных проблем, которые часто недооцениваются врачами в плане диагностики и лечения. В этой статье представлены обновленные клинические данные касательно TSC-ассоциированных нервно-психических расстройств (TAND), которые могут быть использованы для усовершенствования скрининга, диагностики и лечения болезни на практике. Обзор предназначен для клинических генетиков, консультантов по генетике, педиатров и врачей общего профиля, которые участвуют в диагностике и лечении детей, подростков и взрослых с TSC и связанными с ним расстройствами.

Туберозно-склерозный комплекс — это мультисистемное генетическое заболевание, ассоциированное с широким спектром патологических проявлений, поражением головного мозга, кожи, почек, глаз и легких (Curatolo, Moavero, de Vries, 2015; Henske, Jozwiak, Kingswood, Sampson, Thiele, 2016). Симптомы TSC имеют возрастзависимый характер и появляются в определенный период жизни человека (Curatolo, Bombardieri, Jozwiak, 2008). Основными мишенями болезни являются головной мозг, кожа и почки, которые поражаются у 80-90% больных. Помимо патологических изменений в органах, у 90% пациентов с TSC возникают разного рода нейропсихические расстройства (Curatolo et al., 2015; de Vries et al., 2015). Эти проявления также имеют возрастзависимый характер и возникают на разных этапах развития болезни (de Vries, 2010a; de Vries et al., 2005; de Vries et al., 2015). Неврологические и нейропсихические симптомы являются наиболее тяжелыми для пациента с TSC (Curatolo et al., 2015; Hallett, Foster, Liu, Blieden, Valentim, 2011; Rentz et al., 2015). Несмотря на значительный прогресс в плане диагностики и лечения многих физических проявлений болезни, в том числе и субэпидермальной гигантоклеточной астроцитомы (SEGA), ангиомиолипомы (AML) и эпилепсии, психоневрологические расстройства остаются недостаточно изученными (Kingswood et al., 2017).

Концепция и уровни TAND

В рамках Международной консенсусной конференции по вопросам TSC (International TSC Consensus Conference) в 2012 г., целью которой являлся пересмотр диагностических критериев TSC (Northrup et al., 2013), а также рекомендаций касательно ведения и наблюдения за такими пациентами (Krueger et al., 2013), рабочая группа нейропсихиатров ввела новый термин — TAND, обозначающий весь спектр

психомоторных, поведенческих, психиатрических и психосоциальных расстройств, ассоциированных с TSC (de Vries et al., 2015; Krueger et al., 2013). Рабочая группа также отметила, что такая сложная патология, как TSC, требует многопрофильного (когда в лечебном процессе участвуют специалисты по психотерапии, логопедии, трудотерапии и др.), мультидисциплинарного (привлечение медиков, педагогов, социальных работников) подходов, а также сотрудничества с юридическими и неюридическими организациями. Специалисты всех этих направлений раньше использовали различные термины для оценки одних и тех же аспектов развития патологии, состояния психического здоровья и психосоциальных потребностей. С целью оптимизации междисциплинарного сотрудничества был разработан 6-уровневый алгоритм обследования пациентов для специалистов, участвующих в ведении пациентов с TSC. Названия этих уровней и краткое изложение каждого из них представлены в таблице 1. Учитывая то, что для TAND характерна возрастная зависимость, как и для других физических симптомов TSC, согласно рекомендациям Международного консенсуса, пациенты с TSC должны проходить скрининговое обследование на TAND не реже 1 раза в год (Krueger et al., 2013). Нейропсихиатрическая комиссия определила скрининг как важное исследование для любых очевидных или возникающих TAND, которые могут потребовать комплексного обследования или лечения. В качестве поддержки ежегодного скрининга был разработан и апробирован контрольный список TAND — TAND Checklist (Le Clezio, Jansen, Whittemore, de Vries, 2015). Контрольный список TAND — это простой способ, который с помощью ручки и листа бумаги помогает клиницисту вести беседу с больным и его родственниками. Он подходит для пациентов любого возраста, с любой

Таблица 2. Примеры зарегистрированных поведенческих нарушений у пациентов с TSC		
Нарушение	Частота появления	
	Низкая	Высокая
Депрессивное настроение	19% (взрослые) ²	43% (взрослые) ³
Тревожность	41% (взрослые) ³	56% (взрослые) ²
Самоповреждение	17% (дети и подростки без ИД) ¹	69% (дети и подростки с тяжелым и глубоким ИД) ¹
Вспышки агрессии	37% (взрослые с ИД) ⁴	66% (дети и подростки с легким или умеренным ИД) ¹
Истерики	47% (дети и подростки без ИД) ¹	70% (дети и подростки с легким или умеренным ИД) ¹
Избегание зрительного контакта	23% (дети и подростки без ИД) ¹	71% (дети и подростки с тяжелым и глубоким ИД) ¹
Повторяющееся и ритуальное поведение	20% (дети и подростки без ИД) ¹	83% (дети и подростки с тяжелым и глубоким ИД) ¹
Нарушение речи	32% (дети и подростки без ИД) ¹	86% (дети и подростки с тяжелым и глубоким ИД) ¹
Гиперактивность	22% (взрослые с ИД) ⁵	73% (дети и подростки с тяжелым и глубоким ИД) ¹
Импульсивность	36% (дети и подростки без ИД) ¹	62% (дети и подростки с тяжелым и глубоким ИД) ¹
Нарушение сна	15% (дети и подростки с/без ИД) ⁶	74% (дети и подростки с тяжелым и глубоким ИД) ¹

¹ de Vries et al., 2007; ² Lewis et al., 2004; ³ Pulsifer et al., 2007; ⁴ Wilde et al., 2017; ⁵ Hunt, 1998; ⁶ Trickett et al., 2018.

тяжестью болезни и предназначен для всех уровней обследования. Контрольный список состоит из серии вопросов, на которые в основном предлагаются два варианта ответа — «Да/Нет». За последние несколько лет контрольный список TAND переведен на испанский, немецкий, шведский, голландский, итальянский, польский и каталанский языки.

Последовательно мы обобщим текущие данные для каждого уровня обследования при TAND, включая основные рекомендации для дальнейшей оценки и интервенции.

Поведенческий уровень

Поведенческий уровень TAND включает поведение, которое само по себе не является психическим расстройством, но вызывает беспокойство у пациента, его родственников и специалистов. Оно часто становится причиной для направления больного с TSC для психологического или психиатрического обследования. Согласно данным Регистра TSC для повышения осведомленности о болезни (TuberOus SClerosis registry to increase disease Awareness, TOSCA), 36% пациентов с TSC сообщают по крайней мере об одном случае поведенческого нарушения. Наиболее частыми расстройствами являются гиперактивность, импульсивность, нарушение сна (встречается у 20% больных). Среди других поведенческих нарушений у 11-14% пациентов возникали тревожность, перепады настроения, агрессия, у 6-8% больных были отмечены депрессивное настроение, самоповреждение, навязчивое поведение (Kingswood et al., 2017). Другие исследования показывают более высокую распространенность поведенческих нарушений, чем TOSCA, в котором представлены данные пациентов разного возраста и интеллектуального развития. Известно также, что возраст и интеллектуальные способности влияют на поведенческие реакции, поэтому эти расстройства зачастую проявляются у лиц с интеллектуальным дефицитом (ИД) и у детей (de Vries, Hunt, Bolton, 2007; Wilde et al., 2017). В таблице 2 проиллюстрирована корреляция между разными поведенческими расстройствами, уровнем интеллекта и возрастом.

Наивысшие показатели поведенческих расстройств наблюдаются у детей и подростков с ИД (у 2/3 пациентов этой категории наблюдают самоповреждение, вспышки агрессии и/или гнева). Частота самоповреждения гораздо ниже у детей и подростков без ИД или у взрослых пациентов с ИД. Поэтому дети с ИД имеют больший риск развития неблагоприятных последствий в результате поведенческих расстройств.

Учитывая сильную связь между расстройствами аутистического спектра (autism spectrum disorder, ASD) и TSC, описано много случаев социальной дезадаптации таких пациентов, что особенно ярко проявляется у детей и подростков с нарушениями интеллекта. Но даже при отсутствии ИД частота поведенческих нарушений у больных TSC в 10 раз выше, чем в общей популяции.

Гиперактивность и импульсивность следует рассматривать в контексте психиатрического диагноза — синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), а не в аспекте поведенческого нарушения. Представленные данные демонстрируют, что у детей и подростков ADHD зависит от наличия или отсутствия ИД, и с возрастом выраженность синдрома может уменьшаться.

Каждый пациент с TSC может иметь разные проявления TAND, которые становятся причиной дисгармонии в семейных отношениях и затрудняют лечение. Определение кластеров поведенческих нарушений TAND может помочь решить эту проблему.

Психиатрический уровень

Психиатрический уровень TAND включает разные проявления, которые могут возникнуть у больных с TSC (ASD или ADHD), чаще в детском возрасте, а также тревожные и депрессивные расстройства в юношестве и зрелости.

Нарушение развития нервной системы

Расстройства аутистического спектра. TSC является результатом мутации гена, с которым может быть связано возникновение ASD. В ряде исследований приводятся различные данные касательно

Продолжение на стр. 14.

Туберозный склероз как причина нейропсихических расстройств

Продолжение. Начало на стр. 13.

распространенности ASD среди пациентов с TSC, которая в среднем составляет 40-50% (Curatolo et al., 2015). К факторам риска развития ASD относят мутацию TSC-гена, структурные аномалии головного мозга и эпилепсию. Что касается ASD на фоне TSC, то такое сочетание чаще наблюдается при мутации гена TSC2.

Мутация одного из двух генов TSC приводит к внутриутробной активации гена mTOR (mammalian target of rapamycin), повышая риск развития как ASD, так и эпилепсии вследствие нарушения синаптогенеза, ГАМК-глутаматного баланса и других предполагаемых внутриклеточных aberrаций (Curatolo et al., 2016). Кроме того, ранняя манифестация и высокая частота припадков, наличие патологических изменений (особенно в височных долях) при проведении эхоэнцефалографии (ЭЭГ) являются дополнительными факторами риска развития ASD (Bolton et al., 2002; Numis et al., 2011). Результаты недавних исследований показали, что нарушения нейронных связей в зонах, отвечающих за ASD (поясная извилина), наблюдаются у пациентов с ранней манифестацией припадков (Moavero et al., 2016). В таких ситуациях раннее начало противосудорожной терапии существенно уменьшает риск наступления отдаленных последствий. В противном случае длительный временной промежуток между первыми припадками и началом терапии ассоциирован с более высоким риском развития ASD (Cusmai et al., 2011).

Первые признаки аутизма могут проявляться в возрасте до 1 года: изменение поведения ребенка во время игры, нарушение социального взаимодействия, избегание зрительного контакта (Jeste et al., 2008). С 2 лет наблюдаются разного характера поведенческие расстройства: гиперактивность, повторяющиеся и ритуальные формы поведения, приступы гнева (Jeste et al., 2008). Дети с TSC и ASD обычно имеют более низкие интеллектуальные способности в сравнении с детьми с TSC без ASD.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Распространенность ADHD среди пациентов с TSC составляет 30-50% (de Vries et al., 2007), что в 10 раз выше, чем в общей популяции (de Vries, 2010a). Пока до конца не известен патогенез возникновения ADHD при TSC, но было предложено несколько возможных причин, способствующих развитию этого варианта нарушения, например лобная эпилепсия и/или патологические изменения на ЭЭГ, особенно при наличии структурных изменений лобной доли головного мозга на фоне мутации гена TSC2 (D'Agati, Moavero, Cerminara, Curatolo, 2009; Muzykewicz et al., 2007). Лocus, отвечающий за склонность к ADHD, расположен в 16p13 хромосоме, в которой также есть ген TSC2, кодирующий NMDA-рецепторы 2A и аномальную глутаматергическую передачу — они могут быть решающими факторами в развитии ADHD (Carrey, MacMaster, Gaudet, Schmidt, 2007; Ogdie et al., 2004; Turic et al., 2004). Остается также неизвестным, существует ли взаимосвязь между ASD и ADHD, вызванной мутацией гена TSC2, с ИД, и могут ли эти расстройства возникать независимо друг от друга.

Тревога и депрессивные расстройства

Несмотря на высокую частоту тревоги и депрессивных симптомов на поведенческом уровне у пациентов с TSC, данных о тревожных и депрессивных расстройствах в аспекте психиатрического уровня очень мало. В ходе обследования пациентов с TSC высокий уровень тревожности (56%) показывали взрослые пациенты с нормальным интеллектом, но никто

из них не был достаточно обследован и, соответственно, не получал терапию (Lewis et al., 2004). В процессе систематического наблюдения выявлена высокая частота тревожных расстройств, соответствующих критериям МКБ-10. Результаты ретроспективного исследования продемонстрировали, что при психиатрическом осмотре у 28% больных было выявлено тревожное расстройство, у 27% — депрессивное расстройство (Muzykewicz et al., 2007). В работах Lewis не обнаружено связи между возникновением тревожных и депрессивных расстройств и мутацией генов TSC1 и TSC2, но данные Muzykewicz показывают значимую корреляцию с TSC2-статусом. Следовательно, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Другие психические расстройства

Касательно других психических расстройств у пациентов с TSC собрано мало статистических данных. Психические болезни (в том числе шизофрения) у больных с TSC периодически регистрируются с низкой частотой, которая совпадает с таковой в общей популяции.

Интеллектуальный уровень

Пациенты с TSC демонстрируют разные интеллектуальные возможности. У 40-50% больных уровень IQ находится в нормальном диапазоне и в среднем составляет 93,6 (Joinson et al., 2003). Этот показатель на 12 пунктов ниже, чем средний уровень IQ у сестер и братьев пациентов без TSC (105,6).

Сегодня изучен ряд факторов, которые коррелируют с умственным развитием пациентов с TSC: большое количество опухолевых узлов, ранняя манифестация эпилептических приступов, инфантильные спазмы, недостаточный контроль над припадками, применение большого количества противосудорожных средств, отражающее плохой контроль над приступами. Вероятно, существует также дозозависимая связь между эпилептической активностью и уровнем умственного развития. У детей с начальным средним уровнем IQ 92 в результате воздействия инфантильных спазмов менее 1 мес IQ снизился до показателя 72, больше 1 мес — до 63 (Humphrey et al., 2014). Наличие мутации гена TSC2 также ассоциировано с повышенным риском возникновения ИД (Dabora et al., 2001; Jansen et al., 2008; Jones et al., 1997; Kothare et al., 2014; Sancak et al., 2005).

С целью изучения корреляции между генотипом и интеллектуальным фенотипом было проведено исследование, в котором оценивались интеллектуальные способности 100 пациентов с известными TSC-мутациями с помощью стандартизованных шкал. У большинства лиц с мутацией TSC1 обнаружен нормальный уровень интеллекта, при этом 10% исследуемых показали глубокую степень ИД. Пациенты с мутацией TSC2 показали худшие результаты: у 34% исследуемых выявлен глубокий ИД (Wong et al., 2015).

Была изучена динамика умственного развития у больных с TSC на протяжении длительного времени. Обнаружено, что у большинства пациентов IQ практически не менялся (среднее снижение — 2 единицы), но у 9 из 66 исследуемых было отмечено улучшение интеллектуальных показателей, а у 11 из 66 — значительное ухудшение. Вместе с тем со временем наблюдается снижение адаптивных возможностей или практических жизненных навыков. Эта тенденция касается не потери уже имеющихся навыков, а, скорее, неспособности приобретать новые. Поэтому младенчество является критическим периодом, когда судороги могут крайне неблагоприятно воздействовать на формирование головного мозга (van Eeghen, Chu-Shore et al., 2012).

Следует отметить, что у лиц с ИД чаще наблюдаются поведенческие нарушения (ASD, ADHD, но не депрессивное настроение и тревожные расстройства), самоповреждение в сравнении с пациентами с нормальным уровнем интеллекта.

Академический уровень

Даже на фоне нормальных интеллектуальных способностей у детей с TSC часто наблюдаются разного рода академические трудности. Согласно современной терминологии DSM-5 это нарушение идентифицируется как «специфические расстройства способности к обучению». У детей с TSC часто наблюдается дискалькулия, также имеет место нарушение чтения, письма. Наиболее часто проблемы с решением математических задач наблюдаются у детей с TSC и ADHD (de Vries, 2010a). Дети, имеющие разные академические трудности, подвержены высокому риску возникновения целого ряда вторичных проблем, таких как отказ от посещения школы, тревога, связанная с учебным заданием, недостаток социальных навыков, низкая самооценка.

При проведении опроса >2000 школьников 57,8% респондентов сообщили о трудностях в обучении, и только остальным (48,9%) была проведена официальная оценка этого расстройства (Kingswood et al., 2017). Сложившаяся ситуация обуславливает необходимость в совершенствовании образовательных систем и систематической оценке способности к обучению школьников с TSC даже при нормальном уровне интеллекта.

Нейропсихологический уровень

Пациенты с TSC даже при нормальном уровне интеллекта подвержены высокому риску возникновения нейропсихологических расстройств. Результаты недавнего исследования, проведенного TOSCA, показали, что из 510 пациентов 55% демонстрировали низкий уровень психоневрологических навыков, что указывает на специфический нейропсихологический дефицит (Kingswood et al., 2017).

Дефицит внимания

Постоянный дефицит внимания отмечается как у детей, так и у взрослых. Его выявляли при выполнении пациентами двойных задач, например визуального поиска при прослушивании звукового сигнала (de Vries et al., 2009; Tierney et al., 2011). Важно отметить, что дефицит внимания коррелирует с практическими трудностями в реализации жизненных навыков, низкой академической успеваемостью и возникновением чувства подавленности. Поэтому важно учитывать, что люди с TSC склонны к высокому риску развития нейропсихологического дефицита внимания, а не только расстройств внимания на поведенческом уровне.

Дефицит памяти

Помимо проблем с вниманием, у пациентов с TSC часто отмечается дефицит памяти вне зависимости от интеллектуальных способностей. Ridler и соавт. (2007) у взрослых с TSC обнаруживали нарушение воспоминания (при сохранении узнавания), а также дефицит вербальной и пространственной памяти.

Дефицит высших нервных функций

У взрослых пациентов с TSC наблюдаются проблемы с планированием, самоконтролем, когнитивной гибкостью и целенаправленными действиями. Prather и de Vries (2004) отметили, что у пациентов с TSC наиболее сильно повреждаются фронтальные зоны головного мозга, приводя к неспособности выполнения регулярных и целенаправленных действий.

Этот вариант расстройств сопровождается негативными последствиями для человека в виде дезориентации в реальных жизненных ситуациях, также их довольно сложно идентифицировать в сравнении с ИД.

Психосоциальный уровень и влияние TAND

Учитывая пожизненность физических и нейропсихических проявлений TSC, болезнью оказывает существенное влияние на психосоциальное состояние больного, его семьи и общества. Сегодня доступно очень мало исследований относительно качества жизни таких пациентов и их семей, а также финансовой нагрузки и тяжести ухода, ложащегося на плечи опекунов.

Текущие результаты и перспективные направления

Ввиду разнообразия проявлений TAND у пациентов с TSC большой интерес представляет их четкая систематизация и сокращение этого перечня. Сегодня удалось все уникальные варианты TAND изобразить в виде шести кластеров (уровней). Создание 6-уровневой схемы TAND в ближайшие годы может стать очень полезным для клиницистов в плане скрининга, диагностики и лечения большинства TAND.

Растет интерес к потенциалу ингибиторов mTOR в лечении TAND. Кроме косвенных путей активации mTOR на фоне TAND, представленных в этом обзоре (например, через структурные изменения головного мозга, судороги), существует способ прямой активации mTOR при TAND (de Vries, 2010b; de Vries, Howe, 2007). Обнадеживающие результаты исследований на мышах демонстрируют, что на фоне применения ингибиторов mTOR может наблюдаться регрессия или уменьшение проявлений TAND. Данных о применении такого лечения у пациентов очень мало. В рамках исследования TESSTALL на фоне лечения ингибиторами mTOR у пациентов с TAND отмечалось улучшение памяти и когнитивных навыков (Davies et al., 2011; de Vries, 2010b).

В настоящее время пока нет данных, подтверждающих использование ингибиторов mTOR в качестве основного лечения при TAND, но применение этих препаратов может способствовать уменьшению интенсивности проявлений TAND и улучшению качества жизни таких пациентов за счет косвенного влияния. Например, эти лекарства уже разрешены к применению в Соединенных Штатах и Европе при SEGA, AML или эпилепсии (Bissler et al., 2013; Franz et al., 2013; French et al., 2016).

Заключение

TSC ассоциирован со многими физическими и психоневрологическими нарушениями. В этой статье изложена обновленная и актуальная информация о разных уровнях TAND. Обобщая приведенные выше данные, можно сказать, что TAND представляет собой распространенные и стойкие нарушения, возникающие у пациентов с TSC, которые зачастую не идентифицируются и не подлежат терапии. Проведение скрининга с помощью контрольного списка TAND может стать простым и эффективным методом удовлетворения потребностей пациентов и их родственников.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

de Vries P.J., Wilde L., de Vries M.C., Moavero R., Pearson D.A., Curatolo P. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). Am J Med Genet Part C. 2018;178C:309-320. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31637>.

Перевела с англ. Илона Цюпа

Больше материалов
здесь:



Рекомбінантний штам *Bacillus subtilis* як засіб профілактики антибіотикасоційованої діареї у дітей

Однією з найбільш глобальних проблем не лише педіатрії, а й усієї світової медицини є раціональне використання антибіотиків. Серед лікарських призначень близько 1/4 припадає на антибактеріальні засоби. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, лише у 25-50% випадків проведення антибактеріальної терапії є обґрунтованим та раціональним. У решті клінічних ситуацій таке лікування пов'язане з багатьма негативними наслідками: ростом резистентності мікроорганізмів до наявних лікарських засобів, побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту, імунної системи та мікробіому кишечника. Одним із таких ускладнень є антибіотикасоційована діарея (ААД), яка потребує негайного проведення медикаментозної корекції.

Співіснування організму людини з мікробіомом є унікальною формою життя, що стала об'єктом багатьох наукових досліджень. Саме тому вчення про людський мікробіом, зокрема його значення у підтриманні здоров'я людини, визнано науковим проривом ХХІ століття. Так, у 2007 р. стартував масштабний проект Human Microbiome Project. Він продемонстрував, що людський макроорганізм та мікроби співіснують у межах єдиної унікальної, стабільної та водночас динамічної системи. Тому підтримання оптимальних кількості і якісних показників мікробіому є стратегічним напрямом збереження здоров'я усього організму.

Неконтрольоване застосування антибіотиків є найчастішою причиною розвитку ятрогенної діареї. Згідно з офіційними висновками Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA), усі антибіотики широкого спектра дії певною мірою пригнічують нормальну мікрофлору кишечника та можуть спровокувати надмірний ріст *Clostridium difficile*. Із цієї бактерії пов'язане виникнення тяжкої діареї, яка становить реальну загрозу для життя пацієнта.

Відповідно до дефініції Всесвітньої організації охорони здоров'я, під ААД слід вважати наявність ≥ 3 епізодів виділення неоформленого калу протягом 2 діб, які виникли на тлі антибіотикотерапії. За різними даними, ААД реєструють у 5-35% хворих, які приймають антибіотики. В Україні при пероральному застосуванні антибіотиків широкого спектра дії ААД розвивається у 5-15,5% дітей. Деякі клініки повідомляють про збільшення цього показника до 62% у разі носійства токсигенних штамів *Clostridium difficile* (Л.В. Закордонець і соавт., 2013).

ААД може виникнути на тлі використання будь-якого антибіотика широкого спектра дії, незалежно від способу введення лікарського засобу. Найчастіше ААД розвивається при застосуванні кліндаміцину і лінкоміцину (20-30%), амоксициліну/клавуланату (10-25%), цефіксиму (10-20%), рідше – інших цефалоспоринів (2-5%), амоксициліну (5-10%), макролідів (2-5%) і фторхінолонів (2-5%; Л.В. Закордонець і соавт., 2013).

За етіопатогенезом виділяють два види ААД: інфекційну (20-25%) та неінфекційну (75-80%). Інфекційна ААД виникає внаслідок протимікробної дії антибіотика та проявляється пригніченням цільової патогенної флори та кишкового мікробіому. У ролі етіологічних факторів інфекційної ААД виступають *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, гриби роду *Candida*. Неінфекційна ААД є наслідком побічної дії антибіотиків на шлунково-кишковий тракт. Наприклад, амоксицилін/клавуланат активізує перистальтику тонкої кишки, макроліди чинять мотиліноподібний ефект внаслідок впливу на рецептори на рецептори товстої кишки, тому прийом цих препаратів може супроводжуватися виникненням діареї гіпермоторного характеру. Осмотичний тип діареї як прояв порушення всмоктування у кишечнику може виникати на тлі застосування цефалоспоринів. Найбільш схильними до розвитку ААД є новонароджені та діти до 5 років, у яких кишковий мікробіом ще не повністю сформований (В.В. Черников, А.Н. Сурков, 2012).

Між часом появи симптомів і механізмом розвитку ААД існує певна залежність. Розвиток діареї безпосередньо

на тлі прийому антибіотиків зазвичай є наслідком побічної дії засобу (гіпермоторна чи осмотична діарея). Імовірність впливу інфекційного чинника на виникнення ААД зростає, якщо симптоми з'явилися уже після антибіотикотерапії.

Звичайно, повністю утриматися від застосування антибактеріальних засобів у педіатричній практиці неможливо, адже існує велика кількість захворювань, які є показанням до негайного призначення антибіотикотерапії. Оскільки негативна дія антибактеріальних препаратів на кишковий мікробіом є прогнозованою, педіатри мають інструмент, який може захистити кишкову мікрофлору, а саме пробіотики.

Під терміном «пробіотики» слід розуміти живі мікроорганізми, які приносять користь організму людини за умови їх застосування в адекватній кількості. Сьогодні як пробіотики використовують різні види молочнокислих бактерій (*Lactobacillus*), біфідобактерій (*Bifidobacterium*), сахароміцетів (*Saccharomyces cerevisiae*), кишкової палички (*Escherichia coli*), а також деякі види бацил (*Bacillus subtilis*, *Bacillus clausi*, *Bacillus cereus*). Оптимальний пробіотик повинен задовольняти такі критерії: основним компонентом засобу має бути непатогенний мікроорганізм, який наявний у складі нормальної мікрофлори та стійкий до шкідливого впливу антибіотиків, шлункового соку; інгібує активність відносно патогенних бактерій, а також імуномодулювальна та метаболічна дія.

Основною метою призначення пробіотичного засобу є нормалізація кількісного та якісного складу мікробіому кишечника.

Bacillus subtilis синтезують літичні ферменти, ензими, еластазу (проявляють протимікробну активність щодо грам-позитивних і грамнегативних бактерій), а також амілазу, пектинолітичні, літолітичні, целюлозолітичні, протеолітичні ферменти (стимулюють репарацію, покращують процеси травлення). Крім того, *Bacillus subtilis* продукують незамінні амінокислоти, вітаміни групи В і К. Доведено, що застосування пробіотика сприяє підвищенню імунітету, зокрема за рахунок зростання активності секреторних IgA, індукції синтезу ендogenous інтерферону.

У разі призначення дитині пробіотичного штаму на тлі застосування антибіотикотерапії необхідно звернути увагу на таку характеристику засобу, як безпечність. У цьому аспекті штам *B. subtilis* має низку переваг:

- за рахунок того, що бактерія не утворює біоплівку у кишечнику, виключається можливість її тривалої та безконтрольної персистенції в організмі;
 - FDA присвоїло *B. subtilis* статус GRAS (*generally recognized as safe*), що є найвищим показником безпечності штаму.
- Bacillus subtilis* виділяють також дипіколінову кислоту. Ця речовина є додатковим фактором ерадикації патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів і водночас сприяє росту представників нормальної мікрофлори кишечника (І.Б. Псахис, Т.Е. Маковская, 2014).

Пропонуємо звернути увагу на сучасний засіб Субалін®, до складу якого входить пробіотичний рекомбінантний штам *Bacillus subtilis* 2335/105 – споруутворююча аеробна бактерія з унікальними властивостями.

Мінімізація негативної дії антибіотика за допомогою пробіотика Субалін® продемонстрована результатами



клінічного дослідження за участю 60 дітей, яким з певних причин було призначено курс антибіотика із групи цефалоспоринів тривалістю 7-10 днів. Пацієнти були розділені на дві групи. Терапія для пацієнтів 2-ї (основної) групи (n=30) була доповнена пробіотиком Субалін®, пацієнти 1-ї (контрольної) групи (n=30) не отримували пробіотик. У 3 дітей із контрольної групи на 3-6-й день антибіотикотерапії виникла діарея, у той час як у пацієнтів 2-ї групи на тлі використання пробіотика жодних ознак діареї не виявлено. За результатами бактеріологічного дослідження випорожнень дисбіотичні зміни кишечника (зменшення загальної кількості кишкової палички та лактобактерій, збільшення *E. coli* з гемолітичними властивостями) були встановлені ще до початку антибактеріальної терапії, яка згодом спричиняла їх прогресування. Проте застосування пробіотика Субалін® зменшувало негативний вплив антибіотика на стан кишкового мікробіому (С.О. Крамарьов, Л.В. Закордонець, 2016).

Висока ефективність *Bacillus subtilis* як засобу профілактики ААД у дітей раннього віку була продемонстрована ще в одному клінічному дослідженні за участю 45 дітей віком від 1 міс до 3 років, яким проводили антибактеріальну терапію. Дітей розділили на дві групи: 1-ша – основна (антибіотик + пробіотик Субалін®), 2-га – контрольна (лише антибіотик). Після лікування лише у 8% пацієнтів 1-ї групи зафіксовано порушення частоти та/або характеру випорожнень, тоді як ці симптоми виникли у 55% дітей 2-ї групи (рис. 1).

Варто зазначити, що перед стартом антибіотикотерапії за результатами бактеріологічного дослідження випорожнень у 28,9% дітей було виявлено дисбіоз кишечника різного ступеня (в основному за рахунок зменшення загальної кількості кишкової палички, лактобактерій та збільшення кількості представників умовно-патогенної флори, зокрема стафілококів, протей, клібсій, ентеробактерій, грибів роду *Candida*), що також обґрунтовувало потребу призначення пробіотика. За допомогою бактеріологічного дослідження випорожнень у динаміці на тлі застосування пробіотика Субалін® виявлено достовірне збільшення кількості основних представників індивідуальної мікрофлори порівняно з такою у контрольній групі, де спостерігався негативний вплив антибіотика у вигляді дисбіозу кишечника (рис. 2; О.Г. Шадрін та співавт., 2018).

Таким чином, при виборі оптимального пробіотика для профілактики розвитку ААД у дітей пропонуємо звернути увагу на такі переваги штаму *B. subtilis* 2335/105 (Субалін®):

- висока антагоністична активність відносно великої кількості патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів;
- підвищення загальної резистентності організму, підсилення гуморального та клітинного імунітету, активація синтезу ендogenous інтерферону альфа-2;
- клінічна ефективність: сприяє усуненню та профілактиці виникнення основних симптомів, пов'язаних із прийомом антибіотиків (діареї, нудоти, здуття живота, дискомфорту і болю в животі);
- у ході експериментальних досліджень при прийомі засобу Субалін® у дозі вищій за рекомендовану не виявлено жодних патологічних змін з боку внутрішніх органів і центральної нервової системи;
- доведена безпечність (навіть у високих дозах);
- стійкість рекомбінантного штаму *B. subtilis* 2335/105 до дії антибіотиків і літичних ферментів, що дає можливість застосовувати пробіотик з 1-го дня антибіотикотерапії та ефективно запобігти розвитку ААД.

Субалін® – це пробіотик, який розроблений спеціально для застосування у дітей та представлений у зручних лікарських формах: для дітей від народження – порошок для приготування суспензії у флаконах, з 1 року зручніше використовувати саше, від 12 років – капсули Субалін®-Форте. Рекомендований режим прийому – вміст 1 флакона/саше або 1 капсула 2 рази на добу протягом 20 днів.

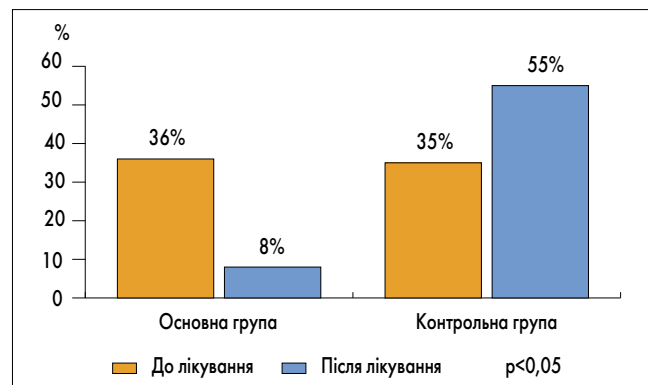


Рис. 1. Порушення частоти та/або характеру випорожнень у дітей в динаміці лікування

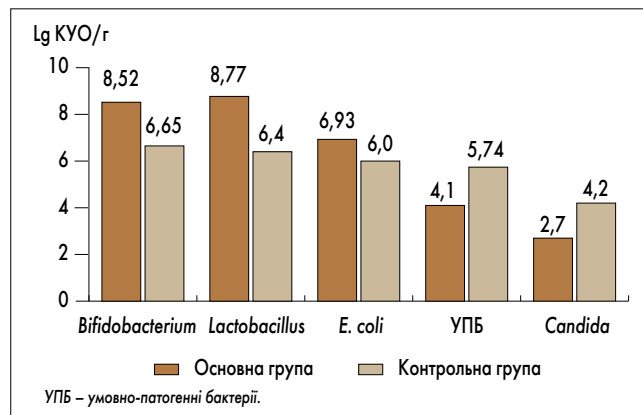


Рис. 2. Спектр кишкової мікрофлори у дітей після лікування

Підготувала Ілона Цюпа



СОРЦЕФ®

ЦЕФИКСИМ

ВІРНИЙ ВИБІР



СОРЦЕФ®

400 мг таблетки

100 мг/5мл гранули для приготування суспензії

КОРТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Діюча речовина: цефіксим;

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Гранули для приготування суспензії

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D08.

Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або в разі ризику неефективності лікування;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності — до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.

Дорослі і діти старше 12 років з масою тіла більше 50 кг рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу одноразово або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.

Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Алкалоїд АД-Скоп'є.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.В. Марушко**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор Інституту очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату Інституту геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора з наукової роботи Інституту нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко

ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ Людмила Жданова

Адреса для листів:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 521-86-98

Відділ маркетингу (044) 364-40-16

Відділ передплати

та розповсюдження (044) 364-40-28

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»

04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11

Підписано до друку 12.03.2019 р.

Замовлення № 0000006. Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Свідоцтво KB № 17675-6525ПР від 04.04.2011 р.

Передплатний індекс 37638

Редакція має право публікувати

матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

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

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



Реєструйтеся на сайті:
www.chil.com.ua

XII НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
«ЛЮДИНА ТА ЛІКИ» - УКРАЇНА 2019

27–28 м.Київ
березня «Президент-Готель»
вул. Госпітальна, 12

24 травня м. Чернівці
Готель «Буковина»,
вул.Головна, 141

11-13 вересня м. Дніпро
КДЦ «МЕНОРА»,
вул.Шолом-Алейхема, 4/26

4-5 жовтня м. Одеса
Медичний Дім «ODREX»,
вул.Розкидайлівська, 69/71

18 жовтня м. Львів
Готель «ТАУРУС»,
пл.Князя Святослава, 5

7-8 листопада м. Запоріжжя
«Славутич Арена»,
вул.Лобановського, 21

28-29 листопада м. Харків
«Прем'єр Палац Готель Харків»,
пр.Незалежності, 2

Оргкомітет:
ТОВ «НЬЮ ВІВО»
вул. С.Петлюри, 13/135, оф. 23
тел./факс: + 38 044 287 07 20
e-mail: office@newvivo.com.ua



УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ ПЕДІАТРІЇ
Громадська організація

Lithuanian - Ukrainian Council of Health Care Reforms
ГО «Подільська Спілка Педіатрів»
ГО «Українська Академія Педіатрії»
Lithuanian Paediatric Respiratory Society
Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова
Vilnius University Medical Faculty, Institute of Clinical Medicine, Lithuania
Департамент охорони здоров'я Вінницької обласної державної адміністрації
Департамент охорони здоров'я Вінницької міської ради

Друга педіатрична
українсько-литовська школа
респіраторних захворювань та
23-я Вільнюська міжнародна школа
дитячої пульмонології та алергології

29-30 березня 2019 року

м. Вінниця



Активний метаболіт лоратадину — нове слово у лікуванні кропив'янки у дітей

Алергічну патологію часто називають хворобою цивілізації, яка є наслідком постійного впливу на людину найрізноманітніших тригерів. Сучасна ситуація стосовно поширеності алергічних хвороб у світі є вкрай невтішною: близько 20-40% населення страждають від тих чи інших проявів алергії, серед них майже 30% — діти. Одним із найпоширеніших проявів алергії є кропив'янка. Медико-соціальна значущість цього патологічного стану зумовлена його високою поширеністю: майже кожна 4-та людина у світі хоча б 1 раз у житті перенесла епізод гострої кропив'янки. На хронічну кропив'янку, за різними даними, хворіє від 0,5 до 5,0% населення. У дітей частіше розвивається гостра форма кропив'янки, поширеність якої залежить від віку і коливається у широких межах (2,1-6,7%). Крім появи характерного висипу, захворювання супроводжується сильним свербіжем і печінням, які значно знижують якість життя дитини та можуть спровокувати виникнення психоемоційних розладів. Тому для педіатра важливо швидко розпізнати патологію та обрати оптимальну лікувальну тактику — безпечну та ефективну у конкретному клінічному випадку.

Кропив'янка (від лат. *urtica* — кропива) — це гетерогенна група захворювань, що супроводжуються появою еритематозного висипу на шкірі, сильного свербіжу та печіння, які зникають протягом 24 год, не залишаючи вторинних змін. Елементи висипу представлені червоними та рожевими пухирями розміром від кількох міліметрів до 10 см і більше, які мають чіткі контури та підвищуються над поверхнею шкіри. При кропив'янці може уражатись уся поверхня шкіри. Пухирі при кропив'янці є обмеженим набряком дерми. У разі поширення цього набряку на глибокі шари дерми, підшкірну жирову клітковину, слизові оболонки розвивається ангіоневротичний набряк, який регресує значно повільніше (до 72 год).

За тривалістю перебігу виділяють гостру (до 6 тижнів) і хронічну кропив'янку (понад 6 тижнів). У разі хронічної кропив'янки тривалі епізоди висипання (із появою патологічних шкірних елементів майже щодня) змінюються періодами без висипання, які тривають від кількох днів до кількох тижнів. У дітей до 2 років частіше зустрічається гостра кропив'янка, 2-12 років — гостра та хронічна форми. Варто відзначити, що останнім часом у педіатричній практиці хронічна кропив'янка стала зустрічатись частіше. Інколи ця форма захворювання діагностується навіть у дітей раннього віку. Актуальність проблеми кропив'янки у педіатричній практиці зумовлена тим, що у половині хворих дітей також наявні прояви інших алергічних захворювань, зокрема у 16,2% випадків гостра кропив'янка виникає на фоні atopічного дерматиту (F. Simons et al., 2001).

Кропив'янка, як і інші прояви алергії, є поліетіологічним захворюванням. Тригерами імунopatологічної реакції можуть стати лікарські засоби, харчові продукти та добавки, інфекційні агенти, інгаляційні алергени (пил, пилок рослин, пух, спори грибів тощо), побутові хімічні речовини, отрути перетинчастокрилих комах, фізичний вплив на шкіру (висока та низька температура, ультрафіолетове опромінення, вібрація, обвітрювання, тертя, тиск тощо), фізичне навантаження. На відміну від інших алергічних захворювань, при гострій кропив'янці здебільшого вдається встановити істинну причину алергії, оскільки клінічні прояви виникають через нетривалий час після контакту з тригером. Найчастішими етіологічними факторами кропив'янки є інфекційні агенти (адено-, рота-, ентеровіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, цитомегаловірус, вірус Епштейна — Барр, стрептококи, мікоплазми, паразити), лікарські засоби (нестероїдні протизапальні препарати, β -лактамі антибіотики) та харчові алергени. Важливо наголосити, що часто ізольована дія одного фактора не призводить до виникнення хвороби, а при комбінованій дії декількох чинників імовірність розвитку кропив'янки зростає.

До сьогодні не втратила своєї актуальності етіопатогенетична класифікація кропив'янки, запропонована S. Fineman (1988) та доповнена Е.С. Феденко (2000), згідно

з якою виділяють такі види захворювання: імунологічно зумовлений (анафілактичний, цитотоксичний, імунотоксичний, цитотоксичний, анафілактоїдний, фізичний (кропив'янка, викликана тиском, дермографічна, холодова, сонячна, вібраційна кропив'янка), особливі варіанти (холінергічний, адренергічний, контактний, аквагенний), рідкісні варіанти (синдром Шнітцлера, Muckle — Wells, Gleich, дефіцит 3В-інактиватора комплементу) та стани, які історично належать до кропив'янки (мастоцитоз, уртикарний васкуліт, спадкова холодова кропив'янка).

В основі патогенетичного механізму гострої кропив'янки лежить реакція гіперчутливості негайного типу (тип І реакції за Gell і Coombs). При контакті специфічного алергену з імунoglobulinом (Ig) класу Е, розташованим на мембрані мастоцитів і базофілів, відбувається дегрануляція останніх. У результаті з базофільних гранул цих клітин вивільняються вазоактивні речовини та медіатори: гепарин, мукополісахариди, гістамін, серотонін, хемотаксичні фактори еозінофілів і нейтрофілів, гіалуронова кислота, глікопротеїди та фосфоліпіди, протеолітичні ензими (катепсин G). Ці речовини активують сенсорні нервові закінчення, сприяють вазодилатації, підвищенню проникності судинної стінки, екстравазації, тим самим спричиняючи клінічні прояви кропив'янки: уртикарний висип і свербіж. Гіперпродукція IgE зумовлена надмірною стимуляцією В-лімфоцитів інтерлейкінами (IL)-4 та -13. Імунокомплексний тип кропив'янки виникає при фіксації імунних комплексів на мембрані тучних клітин (при сироватковій хворобі). При цитотоксичному типі кропив'янки основна роль у розвитку захворювання належить IgG- та IgM-антитілам, які реагують на антигени еритроцитів при переливанні крові.

Викликає інтерес механізм виникнення хронічної кропив'янки, деякі ланки якого залишаються невідомими. Протягом останніх років вдалося встановити, що у разі рецидивного перебігу кропив'янки тривалістю понад 6 тижнів участь IgE-опосередкованих механізмів є малоімовірною. Сьогодні опубліковано дані багатьох досліджень, які пояснюють роль аутореактивності

й аутоантитіл (анти-IgE й анти-FcεRIα; S. Jain et al., 2014). У пацієнтів із хронічною кропив'янкою виявляють підвищені рівні IL-4 та -5, які передбачають змішаний (Th1/Th2) тип імунної відповіді. Остаточного не відомо, яким чином відбувається активація та контроль синтезу аутоантитіл, проте на кінцевому етапі усі патогенетичні механізми призводять до єдиного результату. По-перше, при дегрануляції тучних клітин виділяється низка біологічно активних речовин, серед яких основна роль належить гістаміну. По-друге, тучні клітини здатні синтезувати вазоактивні речовини без дегрануляції (фактор некрозу пухлин, IL-6, фактор активації тромбоцитів, судинний ендотеліальний фактор росту). Результати недавніх досліджень також вказують на роль коагуляційної системи крові у розвитку кропив'янки. Зокрема, це стосується тромбіну, який підвищує проникність судинної стінки, сприяє вивільненню прозапальних медіаторів тучними клітинами, формуванню C5a-компонента комплементу.

Незважаючи на те, що механізм виникнення хронічної кропив'янки достеменно не відомий, часто це захворювання виявляють у дітей, у яких має місце вогнище хронічної інфекції (хронічний тонзиліт, синусит, отит, холецистит, коліт, карієс зубів тощо). Зокрема, доступні дані, які підтверджують зв'язок вірусного гепатиту В з розвитком хронічної кропив'янки (G.A. Vaida, 1983). Існує також низка досліджень, що обґрунтовують зв'язок між хронічною кропив'янкою та інфекцією *Helicobacter pylori*, яка знижує імунологічну толерантність і стимулює продукцію аутоантитіл, у тому числі анти-IgE й анти-FcεRIα. Так, у 10-18% дітей із проявами хронічної кропив'янки діагностують хелікобактерну інфекцію (H. Pite et al., 2013).

Для ведення дітей з кропив'янкою нині використовують оновлені європейські рекомендації European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), European Dermatology Forum (EDF), World Allergy Organization (WAO) 2018 р.

Метою лікування дітей з кропив'янкою є повне усунення симптомів захворювання. У рекомендаціях наведена послідовність

дій, які має виконувати лікар у випадку появи у дитини уртикарного висипу:

- 1) виявлення та усунення причини захворювання;
- 2) подальше уникнення факторів, які можуть спровокувати повторний розвиток алергічної реакції;
- 3) індукція толерантності та/або призначення фармакотерапевтичних заходів для запобігання вивільненню біологічно активних речовин з мастоцитів.

Важливо підкреслити, що стратегія ведення педіатричного пацієнта із кропив'янкою повинна відповідати базовому принципу: призначення лікувальних заходів у тому обсязі, якого потребує пацієнт, з одночасним обмеженням цього переліку, наскільки це можливо (T. Zuberbier et al., 2018). Це означає, що для досягнення адекватної відповіді організму на терапію педіатр має брати до уваги два фактори: сучасні рекомендації, котрі базуються на даних доказової медицини, та особливості перебігу захворювання у конкретного пацієнта.

Крок 1

Виявлення та усунення причини кропив'янки. Здебільшого встановлення діагнозу кропив'янки не потребує призначення рутинних діагностичних заходів, достатньо ретельного збору анамнезу та фізикального обстеження дитини. Виняток становлять клінічні випадки, коли неможливо визначити причину захворювання при тривалому тяжкому і/або персистуючому перебігу хронічної кропив'янки, припущенні IgE-залежного механізму харчової алергії або медикаментозної гіперчутливості. Сьогодні єдиними доступними скринінговими тестами для діагностики хронічної кропив'янки є шкірний тест з аутологічною сироваткою і тести активації базофілів.

Після виявлення провокуючого фактора необхідно припинити його дію на організм. Для цього призначаються елімінаційні заходи, які є базисним лікуванням алергічної патології.

Ці рекомендації мають індивідуальний характер і залежать від фактора, що провокує розвиток захворювання (елімінаційні дієти, припинення прийому лікарського засобу, який спровокував кропив'янку, обмеження контакту із пилом та іншими алергенами та ін.). Необхідно також виключити із раціону хворої дитини продукти-гістамінолібератори (рибу, томати, яєчний білок, полуницю, суницю, шоколад тощо).

Крок 2

Подальше уникнення факторів, які можуть спровокувати повторний розвиток алергічної реакції. Реалізація цього етапу передбачає неперервне дотримання дитиною та її родичами заходів, які можуть запобігти епізодам алергічної реакції негайного типу (вологе прибирання при патологічній реакції на побутовий пил, заміна пухових наповнювачів курток, подушок на синтетичні матеріали при алергії на пух, виключення із раціону продуктів-гістамінолібераторів тощо).

Крок 3

Індукція толерантності та/або застосування фармакотерапевтичних заходів. Індукцію толерантності можна застосовувати лише при деяких формах кропив'янки (холодовій, холінергічній, сонячній). Вона передбачає щоденний вплив подразника (на пороговому рівні) протягом нетривалого часу. Але, як свідчить практика, більшість педіатричних пацієнтів та їхніх батьків не підтримують такий метод лікування.



Рис. Рекомендації щодо лікування кропив'янки

Фармакотерапія передбачає застосування сучасних H_1 -гістаміноблокаторів. Першою лінією терапії дітей з кропив'янкою є сучасні H_1 -антигістамінні препарати (АГП) II покоління у відповідному до віку дозуванні (Т. Zuberbier et al., 2018).

У разі гострої кропив'янки за відсутності через 2 год ефекту від застосування H_1 -АГП II покоління терапію можна доповнити коротким курсом (3-5 днів, максимально – до 10) системних кортикостероїдів у дозуванні 1 мг/кг на добу в перерахунок на преднізолон.

При хронічній кропив'янці препаратом вибору залишається H_1 -АГП II покоління у стандартних вікових дозах. У разі відсутності відповіді на терапію через 2-4 тижні дозу препарату збільшують до 4 разів. Як правило, на фоні терапії неседативними АГП вдається досягти повного регресування симптомів кропив'янки. Якщо терапія АГП у високих дозах не забезпечує повного контролю симптомів хвороби, вирішують питання щодо включення у схему лікування омалізумабу чи циклоспорину А. Збільшення дози АГП, застосування біологічних та імуносупресивних препаратів потребує виваженого індивідуального підходу, а також інформування та згоди батьків. Рішення про зміну схеми терапії має прийматися колегіально. У цьому аспекті вибір оптимального H_1 -АГП II покоління є важливим етапом лікування, що згодом дозволить контролювати симптоми кропив'янки при відсутності потреби збільшення дози (рис.).

Застосування АГП як першочергової терапії при кропив'янці аргументоване тим, що головним медіатором алергічного запалення є гістамін. Ця біологічно активна речовина реалізує свою дію у патофізіологічній стадії алергії, внаслідок чого і виникають клінічні прояви захворювання – локалізований набряк дерми із розвитком уртикарного висипу та свербіж шкіри.

Сьогодні виділяють два покоління H_1 -АГП, які відрізняються між собою. Якщо у дорослих H_1 -АГП I покоління не призначають уже протягом тривалого часу, то у педіатричній практиці деякі клініцисти ці препарати використовують, зокрема, у дітей віком до 6 міс (при потребі парентерального введення лікарського засобу у гострих і тяжких ситуаціях, наприклад при набряку Квінке). Проте сьогодні такий підхід поступово відходить на другий план, адже H_1 -АГП I покоління зумовлюють низку небажаних ефектів, які істотно обмежують їх застосування. До них належать антихолінергічна дія (сухість слизових оболонок, порушення сечовипускання, спазм акомодатції, підвищення внутрішньочинного тиску, зниження апетиту), вплив на структури центральної нервової системи внаслідок проникнення H_1 -АГП I покоління через гематоенцефалічний бар'єр (сонливість, запаморочення), кардіотоксичність (подовження інтервалу Q-T), тахіфілаксія, що обмежує термін застосування цих препаратів, короткотривала дія лікарського засобу (тому виникає потреба у збільшенні кратності введення). Для педіатричної практики також має значення кількість препарату, яка потрапляє в організм дитини. Для досягнення терапевтичного ефекту доза та кратність введення H_1 -АГП I покоління зазвичай мають бути більшими, ніж у випадку лікування H_1 -АГП II покоління.

Саме тому поява на світовому фармацевтичному ринку H_1 -АГП II покоління стала справжнім проривом у лікуванні алергічної патології у пацієнтів усіх вікових категорій. Представники цієї фармакологічної групи позбавлені небажаних ефектів, які притаманні їхнім попередникам, адже вони є високоселективними до H_1 -гістамінових рецепторів (тому не чинять антихолінергічної та кардіотоксичної дії), не проникають через гематоенцефалічний бар'єр (не справляють седативної дії). H_1 -АГП II покоління не викликають тахіфілаксії, забезпечують тривалий (24 год) ефект.

Великим досягненням фармакології став синтез активних метаболітів H_1 -АГП

II покоління, які сьогодні займають основну позицію у лікуванні алергічних захворювань, зокрема кропив'янки. Головною перевагою цих молекул є те, що вони не потребують додаткової активації у печінці і починають діяти відразу після потрапляння у загальний кровообіг. До таких молекул належить дезлоратадин – первинний активний метаболіт лоратадину.

Дезлоратадин є селективним блокаторм H_1 -гістамінових рецепторів тривалої дії, який володіє антигістамінним, антиалергічним і протизапальним ефектом. Він інгібує каскад патологічних реакцій, котрі лежать в основі алергічного запалення: виділення прозапальних цитокінів (у тому числі IL-4, -6, -8, -13), хемокінів (RANTES), молекул адгезії, міграції та адгезії еозинофілів, IgE-залежне вивільнення гістаміну, простагландину D2

та лейкотрієну C4. На українському фармацевтичному ринку ця діюча речовина представлена оригінальним препаратом Еріус® фармацевтичної компанії Bayer.

Крім переваг, притаманних усім H_1 -АГП II покоління, лікарський засіб Еріус® заслуговує особливої уваги з боку педіатрів, тому що:

- володіє швидкою (упродовж 30 хв після введення) тривалою (до 27 год) дією, що зменшує кратність його застосування до 1 разу на добу, а отже, підвищує комплаєнтність до лікування;
- зручна лікарська форма сиропу, який застосовують для лікування дітей віком від 6 міс;
- біодоступність та ефективність засобу не залежить від вживання їжі;
- наявні переконливі дані доказової медицини щодо ефективності та

безпечності застосування лікарського засобу у дітей;

- оригінальний препарат – це засіб, у якому стандартизована як діюча речовина, так і допоміжні компоненти.

Таким чином, сучасна стратегія ведення педіатричних пацієнтів з кропив'янкою передбачає застосування H_1 -АГП II покоління як терапії першої лінії. Сьогодні доступні активні метаболіти лоратадину, які починають діяти уже протягом перших 30 хв після прийому та не чинять навантаження на печінку. Таким лікарським засобом є дезлоратадин (оригінальний препарат Еріус®), ефективність і безпечність якого доведена у дітей раннього віку (з 6 міс).

Підготувала Ілона Цюпа



Оригінальний дезлоратадин

ЕРІУС®

НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ



**НОВА
УПАКОВКА**



✓

ІННОВАЦІЙНА ФОРМУЛА^{1,2}

усуває різні симптоми алергії

✓

ПОТРІЙНА ДІЯ

протиалергічна, протизапальна, антигістамінна

✓

ЛИШЕ 1 РАЗ НА ДОБУ

ефективно контролює симптоми алергії упродовж 24 годин

1. Innovative drugs will bypass NICE approval process to build cost effective data BMJ 2009; 339 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2887> (Published 15 July 2009)

2. Devendra K Agrawal Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and antiinflammatory drug. - Exp. Opin. Invest. Drugs (2001) 10(3):547-560

Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для спеціалістів охорони здоров'я.

Еріус® Р.П.: таблетки наказ МОЗ України від 15.02.2017 №UA/5827/01/01, сироп – наказ МОЗ України від 29.11.2017 №UA/5827/02/01.

www.aerius.com.ua

L.UA.MKT.CH.10.2018.0362

О.Г. Шадрін, д. мед. н., професор, керівник відділення проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку,
Т.Л. Марушко, к. мед. н., ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Актуальні питання підтримки та збереження зручного вигодовування дітей в Україні

Грудне вигодовування (ГВ) є природною, сформованою в ході еволюції формою харчування новонароджених і немовлят. Воно забезпечує найбільш оптимальні показники фізичного й інтелектуального розвитку дитини, мінімізує негативний вплив різноманітних чинників довкілля, запобігає виникненню інфекційних, алергічних та аліментарнозалежних захворювань. Грудне молоко – це унікальна біологічно активна система. На кожному етапі розвитку немовляти молоко матері відповідає віковим потребам в нутрієнтах і забезпечує належні темпи росту. Завдяки широкому спектру біологічно активних компонентів, більшість із яких видоспецифічна, грудне молоко чинить виражені регуляторний та антистресовий ефекти, запобігає перевантаженню компенсаторних механізмів організму дитини, забезпечує формування його адаптаційного потенціалу та оптимальні темпи дозрівання систем організму, в тому числі імунної, нервової, травної тощо.

За визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), впровадження глобальної стратегії щодо харчування немовлят і дітей молодшого віку, удосконалення практики винятково ГВ упродовж перших 4-6 місяців життя дитини, своєчасне введення адекватного прикорму, продовження ГВ протягом двох років життя і більше здатні рятувати в світі щороку понад 1,5 млн дітей віком до 5 років [2, 14]. ГВ недоношених дітей і дітей із перинатальною патологією позитивно впливає на результати їх виходжування та лікування, зменшує витрати на стаціонарне лікування та лікарські засоби. За оцінкою ВООЗ, винятково ГВ до 6 місяців у поєднанні з іншими практиками доказової медицини, зокрема такими, як дотримання «теплого ланцюжка», може зменшити дитячу смертність на 20%.

ГВ забезпечує тісний емоційний і духовний контакт матері та дитини. Дослідження в галузі перинатальної психології показали, що діти, які перебувають на природному вигодовуванні, більш врівноважені та спокійні, а в старшому віці – більш прихильні до матері, мають вищий індекс інтелектуального розвитку, краще навчаються у школі, ніж діти на штучному вигодовуванні [14, 23]. За висновками психологів, ГВ лежить в основі майбутньої правильної психологічної поведінки людини в сім'ї та колективі [19].

Годування грудним молоком є фізіологічним етапом репродуктивного циклу жінки, тому тривала та повноцінна лактація чинить позитивний вплив на її репродуктивне та психічне здоров'я, сприяє нормальному перебігу післяпологового періоду, зменшує ризик розвитку онкологічних та ендокринних захворювань. Винятково ГВ є безпечним природним методом контрацепції протягом 4-6 місяців після пологів. Успішне ГВ поліпшує психологічний клімат у сім'ї, сприяє зміцненню родинних стосунків. Практика вигодовування дитини грудним молоком має також істотні економічні переваги для сімейного бюджету.

Незважаючи на безсумнівні переваги ГВ, значна частина дітей в усьому світі, в тому числі в Україні, з перших місяців життя позбавлена материнського молока та вигодовується штучними сумішами. Аналіз причин раннього припинення ГВ немовлят показав, що основними із них є раннє та швидке зменшення лактації, патологічні стани та захворювання молочних залоз (тріщини сосків, лактостаз, мастит), відмова дитини від ГВ, хвороба дитини та роз'єднання її з матір'ю, робота або навчання матері, час, який потрібен на годування та зцідження, доступність молочних сумішей. За результатами соціологічних досліджень, що були проведені у низці країн, зокрема й в Україні, більшість жінок обізнані про користь ГВ, його переваги над штучним вигодовуванням та висловлюють бажання годувати грудним молоком якомога довше. Однак у віці 6 місяців грудне молоко продовжують отримувати, за різними даними, тільки 60-70% дітей [5, 9, 15]. Між тим, тільки в 4-5% випадків штучне вигодовування дитини зумовлене вродженою нездатністю жінки до лактації або медичними протипоказаннями до ГВ. При опитуванні матерів в Україні серед найчастіших причин переведення дітей на штучне вигодовування жінки називали такі, як зменшення кількості молока, недостатній приріст маси тіла у дитини, біль у сосках, долактаційне годування

сумішшю, втома та неповноцінний сон у разі ГВ [1]. За результатами медико-соціологічних досліджень, вагомими факторами, що обмежують рівень ГВ немовлят, є не конституційні особливості або стан здоров'я матерів, а недостатня ефективність і частота годування або зцідження, негативні психоемоційні чинники, неправильні дії жінки у складних ситуаціях.

За висновками ВООЗ, більшість факторів, які стають причиною припинення ГВ, можуть бути мінімізовані або взагалі усунуті за рахунок посилення програм підтримки лактації та ГВ, регулярного навчання медичних працівників, усвідомлення важливості підтримки матерів-годувальниць у суспільстві [2, 11].

Багаторічний досвід роботи фахівців у сфері підтримки лактації та ГВ доводить необхідність скоординованої роботи всіх ланок охорони здоров'я матері та дитини за єдиними принципами, із дотриманням послідовності та наступності в роботі. Враховуючи це, фахівці з питань підтримки лактації та ГВ в Україні доопрацювали навчальні програми для медичних працівників з урахуванням особливостей організації надання медичної допомоги матерям і дітям раннього віку в нашій країні. Розширена національна ініціатива «Лікарня, доброзичлива до дитини» передбачає участь у ній не лише родопомічних закладів, а й закладів первинної медико-санітарної допомоги, дитячих лікувально-профілактичних закладів, дитячих лікарень.

Для збереження ГВ важливим є дотримання медичними закладами, які надають допомогу вагітним, породіллям, дітям раннього віку, Міжнародного зведення правил маркетингу заміників грудного молока, що передбачає заборону в зазначених медичних закладах розповсюдження серед матерів-годувальниць молочних сумішей – заміників грудного молока, пляшечок для штучного годування, залучення представників фірм – виробників молочних сумішей до консультування жінок із питань вигодовування дитини. Неприпустимою є також прихована реклама: реклама молочних сумішей для дітей старше 1 року, користування медичними халатами, календарями, кульковими ручками, рецептами із логотипом фірм – виробників молочних сумішей тощо.

За висновками експертів ВООЗ, що ґрунтуються на принципах доказової медицини, на етапі родопомічного закладу найважливішими для становлення лактації є застосування таких сучасних перинатальних технологій, як раннє (протягом 2 год після пологів) прикладання дитини до грудей матері; годування дитини «за вимогою» з перших днів життя; спільне цілодобове перебування матері та дитини в одній палаті; догодовування або штучне годування тільки за суворими медичними показаннями; профілактика тріщин сосків, нагрудання молочних залоз, лактостазу шляхом забезпечення правильного прикладання дитини до грудей і відмови від обробки шкіри сосків дезінфікуючими засобами [20].

Програма підтримки ГВ передбачає не тільки дотримання сучасних технологій ведення лактації, а й створення в медичних закладах, які надають допомогу матерям і дітям, комфортних умов для здійснення ГВ – доброзичливе ставлення медичного персоналу, створення затишної, наближеної до домашньої, обстановки, обладнання палат у післяпологовому або дитячому відділенні всім необхідним для зручного годування.



О.Г. Шадрін

У низці досліджень доведено, що хороший настрій, комфорт під час годування, впевненість, доброзичлива атмосфера вдома або в медичному закладі забезпечують високий рівень ендорфінів (гормонів радості) у грудному молоці. Це позитивно позначається на психоемоційному стані дитини, допомагає новонародженому подолати пологовий стрес, покращує процес одужання при захворюваннях малюка [13, 16]. Такі фактори, як стривоженість жінки з приводу лактації, об'єму молока або стану дитини, невпевненість її в своїх діях, стрес, втома, біль у молочних залозах можуть провокувати у дитини неспокій, підвищену нервову збудливість, кишкові кольки за рахунок надходження із грудним молоком стресових гормонів [17].

Важливим елементом підтримки лактації на етапі її становлення (протягом 3 тижнів після пологів) є консультативна робота медичних працівників з питань організації ГВ, а також надання практичної допомоги жінкам у налагодженні ГВ і вирішенні можливих проблем та ускладнень лактації. У зв'язку з ранньою випискою із пологового будинку більшості новонароджених ці обов'язки покладаються не тільки на співробітників родопомічного закладу, а й на лікарів загальної практики – сімейної медицини, педіатрів, медичних сестер, які здійснюють медичний нагляд за дитиною вдома. При консультуванні жінок на етапі становлення лактації необхідно проводити бесіди з метою формування стійкої домінантності ГВ, пояснювати переваги винятково ГВ у малюків перших місяців життя, надавати рекомендації щодо організації годування дитини «за вимогою» та техніки годувань, оцінювати правильність прикладання до грудей та ефективність смоктання, надавати практичну допомогу в складних ситуаціях.

При консультуванні жінки, особливо в перші дні після пологів, особливу увагу слід приділяти допомозі у виборі позиції матері та дитини під час годування. Комфорт при годуванні включає зручність, розслабленість, приємні відчуття від смоктання дитини, відсутність напруження або втоми при тривалому перебуванні в одній позі. Жінка може годувати дитину у будь-якому зручному для неї положенні, орієнтуючись на свої відчуття.

Досить частою перешкодою для ГВ стають біль і дискомфорт у молочних залозах під час годування, які здебільшого пов'язані із неправильним прикладанням дитини до грудей, коли малюк захоплює і смочче («жує») лише сосок. У такій ситуації подразнюється та травмується шкіра соска, можуть виникати тріщини, не забезпечуються умови для ефективного смоктання (малюк під час смоктання стискає не молочні синуси, а лише сосок). Це загрожує застоєм молока в молочній залозі та виникненням таких серйозних ускладнень, як лактостаз, мастит. При консультуванні жінок з приводу болю під час годування та тріщин сосків необхідно виправити положення дитини біля грудей і навчити цьому матір, дати поради щодо гігієнічного догляду за сосками. При глибоких тріщинах рекомендується зробити перерву в годуванні хворою молочною залозою, обов'язково зціджувати молоко з неї та обробляти сосок ранозагоювальними мазями.

На етапі зрілої лактації основною перешкодою для ГВ немовлят і причиною їх переведення на змішане або штучне вигодовування (до 80% випадків) є гіпогалактія. Поступове зменшення об'єму молока на 2-3-му місяцях лактації найчастіше зумовлене порушеннями формування лактаційної функції в післяпологовий період. Епізоди швидкого зменшення об'єму молока можуть бути проявом лактаційного кризу (тимчасового зменшення кількості молока, що відбувається без явних причин). Лактаційні кризи виникають на 3-6-му тижні, 3-му, 4-му, 7-му та 8-му місяцях лактації. Їх тривалість у середньому становить 3-4 дні, вони мають цілком зворотний характер. Пригнічення лактації може бути також пов'язане зі стресовими ситуаціями, перевтомою, захворюванням матері або дитини та іншими негативними чинниками.

У разі звернення жінки з приводу зменшення кількості молока необхідно насамперед надати їй психологічну допомогу, заспокоїти, інформувати про можливість періодичного виникнення лактаційних кризів і їх тимчасовий характер. Для збільшення об'єму молока жінці рекомендують дотримуватись таких правил: тимчасово збільшити частоту годувань до 10-12 разів на добу, в тому числі годувати дитину вночі, в кожне годування прикладати малюка до обох молочних залоз, більше часу відпочивати та перебувати з дитиною. Важливо провести бесіду з іншими членами сім'ї, орієнтуючи їх на психологічну підтримку та допомогу жінці, що годує грудним молоком. Ефективно стимулює лактацію також регулярне зціджування залишків молока після годувань.

Для забезпечення високої якості грудного молока на всіх етапах організації ГВ необхідно приділяти увагу питанням раціонального харчування матері-годувальниці. Відомо, що склад грудного молока за такими нутрієнтами, як білки, жири, вуглеводи, мінерали, є досить стабільним і відповідає потребам дитини на кожному етапі ГВ. Водночас вміст більшості мікронутрієнтів (вітаміни, мікроелементи, поліненасичені жирні кислоти) залежить від їх аліментарного надходження в організм жінки. Виявлено, що сьогодні навіть при раціональному та збалансованому харчуванні матері-годувальниці дефіцит вітамінів і мікроелементів у грудному молоці становить не менше 20-30%. Тому основними напрямками запобігання дефіциту есенціальних мікронутрієнтів у дітей, які перебувають на ГВ, є забезпечення повноцінного та різноманітного харчування матері, застосування спеціальних збагачених продуктів харчування та вітамінно-мінеральних комплексів для жінок, які годують грудним молоком. У деяких країнах рекомендації щодо постійного прийому вітамінно-мінеральних комплексів протягом усього періоду ГВ регламентовані на державному рівні [4, 10, 11].

При консультуванні матерів-годувальниць із питань введення прикорму необхідно інформувати жінку, що продовження повноцінного ГВ має важливе значення для забезпечення фізіологічного харчового ланцюжка, створює у малюка відчуття емоційного комфорту та захищеності, полегшує перехід дитини на «дорослу» їжу, дозволяє уникнути небажаних реакцій на продукти. Зберегти достатній рівень лактації допомагають такі поради:

- щоразу після годування прикормом ненадовго прикладати малюка до грудей, що забезпечує часте вивільнення молочних залоз від молока та стимулює лактацію, а дитина почуває себе задоволеною і спокійнішою;
- прикорм давати з ложечки або чашки, а не пляшечки з соскою, що запобігає відмові дитини від грудного молока.

У багатьох країнах набуває популярності практика формування в сім'ї індивідуального банку грудного молока [3, 10, 12]. Зціджування надлишку грудного молока в період найбільш інтенсивної лактації або тимчасового протипоказання до годування дитини грудним молоком, тривале зберігання замороженого грудного молока та його використання в разі потреби визнано важливим механізмом, що забезпечує винятково ГВ дітей першого півріччя життя, в тому числі недоношених, і допомагає уникнути застосування молочних сумішей у складних ситуаціях (лактаційний криз, хвороба матері із тимчасовими протипоказаннями до ГВ, робота або навчання матері, необхідність короткочасного від'їзду тощо) [7, 13].

Впровадження в Україні практики створення індивідуальних банків грудного молока матерями-годувальницями можна розглядати як один з механізмів підвищення рівня та покращення якості ГВ немовлят. З цієї метою під час консультування матерів, особливо

в перші місяці лактації, необхідно інформувати їх про можливості зціджування та тривалого збереження грудного молока з подальшим використанням в разі потреби. Опитування показало, що значна частина жінок сприймає зціджування як складний процес, який вимагає багато зусиль і часу, що може стати перешкодою для створення індивідуального банку грудного молока. Тому при консультуванні слід інформувати жінок про переваги застосування сучасних електричних молоковідсмоктувачів, які максимально точно відтворюють фізіологічний процес смоктання, дозволяють швидко й ефективно зцідити молоко, роблять процес зціджування комфортним, запобігають можливому травмуванню молочної залози, забезпечують гігієнічну безпеку зцідженого молока. Для гарантування максимальної користі та безпеки застосування розмороженого грудного молока необхідно також надавати жінкам інформацію щодо правил його заморожування, зберігання та розморожування [6]. Рекомендується заморожувати грудне молоко невеликими порціями, не пізніше 24 год після зціджування (краще — відразу після зціджування), відмічати на контейнері дату заморожування та об'єм молока. Молоко, отримане від 3 послідовних зціджувань, можна зберігати та заморожувати в одному контейнері.

При зберіганні молока в морозильній камері при температурі -18°C його можна використовувати протягом 3-4 місяців, за іншими рекомендаціями — протягом 6-12 місяців [8]. Необхідно уникати випадкового розморожування та перепадів температури зберігання. Розморожувати грудне молоко слід при кімнатній температурі або в теплій (не гарячій) воді. Розморожене молоко використовують одразу, його не можна зберігати та повторно заморожувати.

З позицій доказової медицини доведена користь продовження ГВ малюків після досягнення ними 1-річного віку. За результатами широкомасштабних епідеміологічних і клінічних досліджень, які були проведені у багатьох країнах світу, ВООЗ визнала оптимальним видом харчування дітей раннього віку лише ГВ протягом перших 6 місяців, своєчасне введення прикорму та розширення раціону харчування дитини відповідно до віку зі збереженням ГВ до 2 років і більше [2].

Встановлено, що на 2-му році життя дитини грудне молоко залишається цінним джерелом білків, жирів, кальцію та вітамінів. Грудне молоко в об'ємі 400-500 мл забезпечує добову потребу малюка віком від 12 до 23 місяців в енергії на 29%, білках — на 43%, кальції — на 36%, вітаміні А — на 75%, фолатах — на 76%, вітаміні В₁₂ — на 94%, вітаміні С — на 60% [21]. Особливо важливим вважають продовження ГВ дітей зі схильністю до алергії, оскільки захисні імунологічні фактори грудного молока створюють у кишечнику дитини бар'єр для потенційних алергенів.

За висновками психологів, період закінчення ГВ (відлучення дитини від грудей) є також надзвичайно важливим як для малюка, так і для жінки. Психологічно найбільш оптимальні умови для безболісного, поступового припинення ГВ створюються на 3-му році життя дитини. Результати тривалих досліджень показали, що продовжене на 2-3-му році життя ГВ та «м'яке», за обоюсторонньою згодою, відлучення дитини від грудей корелює із бажанням жінки годувати грудним молоком дітей, що народяться пізніше, формуванням взаємної прихильності між матір'ю та дитиною, нормальною поведінкою дитини в старшому віці, рівнем освіти та професійною успішністю в зрілому віці [19, 23].

Між тим, за статистичними даними, в Україні ГВ більшості дітей закінчується на 1-му році життя [9]. На 2-му році життя тільки 10-25% (залежно від регіону) малюків продовжує отримувати грудне молоко, на 3-му році життя — не більше 5% дітей. Вагомою причиною цього є досить розповсюджене в нашому суспільстві хибне уявлення про відсутність користі і навіть шкоду ГВ дітей старше 1 року. Подекуди і медичні працівники, які здійснюють медичний супровід дітей раннього віку, дають рекомендації про доцільність припинення ГВ після досягнення дитиною 1-річного віку. Це аргументується відсутністю користі ГВ для дитини, формуванням її надмірної прихильності до матері, негативними наслідками тривалої лактації для здоров'я жінки.

Результати наукових досліджень та висновки професійних товариств щодо світової практики ГВ спростовують ці твердження. За даними Американської академії педіатрів, межі тривалості ГВ немає, а доказів того, що годування дитини на 2-му році життя і довше супроводжується шкодою для фізичного та психічного здоров'я малюка, не отримано [10].

Підтверджено позитивний вплив тривалої лактації на здоров'я жінки: встановлений зворотний кореляційний зв'язок між тривалістю годування грудним молоком і ризиком розвитку раку молочної залози, ішемічної хвороби серця, ревматоїдного артриту, депресивних станів у жінки. Виявлено, що тривала лактація не збільшує ризик остеопорозу, а навпаки — жінки, які не годували грудним молоком або годували нетривалий час, мають вищий ризик перелому шийки стегна в період менопаузи [18, 22].

Для поширення практики ГВ дітей старше 1 року в Україні необхідне підвищення рівня знань медичних працівників щодо користі тривалого ГВ. Під час профілактичних оглядів дітей другого півріччя життя необхідно орієнтувати матерів на збереження лактації та ГВ на 2-му році життя та довше, надавати їм інформацію та практичні поради щодо особливостей і можливих труднощів в організації ГВ дітей на 2-3-му році життя.

Таким чином, сприймаючи ГВ як золотий стандарт, що забезпечує оптимальний розвиток і здоров'я дітей та репродуктивне здоров'я жінок, пропагування підтримки лактації та ГВ новонароджених і дітей раннього віку можна вважати важливим елементом профілактичної медицини. Необхідною умовою ефективності цієї роботи є організація консультативної та практичної допомоги матерям-годувальницям на всіх етапах надання медичної допомоги жінкам і дітям раннього віку за єдиними стандартами на підставі сучасних даних про фізіологію лактації та аналізу світових практик підтримки ГВ. Важливим механізмом покращення тривалості та якості ГВ дітей в Україні може стати робота із заохочення та організації продовження ГВ на 2-3-му роках життя малюка, а також впровадження практики створення в сім'ї індивідуального банку грудного молока.

Література

1. Барская Л.Я., Фролова Т.В., Охупкина О.В., Стенковая Н.Ф., Берус А.В. Результаты независимого мониторинга состояния грудного вскармливания детей, проживающих в г. Харьков. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2016; 1: 5-6.
2. Глобальная стратегия по питанию детей грудного и раннего возраста: материалы 55-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. Женева: ВОЗ, 2002.
3. Грибакін С.Г., Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Захарова И.Н. Возможности сохранения лактации после преждевременных родов. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (5): 534-538.
4. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Подзолкова Н.М., Коровина Н.А. Особенности питания беременных и кормящих женщин: учеб. пособие. М.: ГБОУ РМАПО, 2014. 64 с.
5. Линник С.О., Дудіна О.О., Терешенко А.В. Впровадження сучасних принципів грудного вигодовування дітей в Україні. Україна. Здоров'я нації. 2013; 1 (25): 7-13.
6. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Беляева И.А., Ялык Г.В., Маянский Н.А., Катосова Л.К., Калакуцкая А.Н., Зубкова И.В., Мельничук О.С. Влияние замораживания и длительности хранения сцеженного грудного молока на его пищевую, биологическую ценность и микробиологическую безопасность. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10 (1): 28-33.
7. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Ялык Г.В., Беляева И.А., Фурцев В.И. Создание индивидуального «банка» грудного молока: потребности и возможности. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 101-106.
8. Проект наказу МОЗ України про затвердження «Протоколу ентимального харчування недоношених немовлят». Київ, 2015. http://babykrok.com.ua/upload/intext/Neonatology/9_221.pdf.
9. Шадрін О.Г., Добрянський Д.О., Нянковский С.Л., Клименко В.А., Белоусова О.Ю., Івахненко О.С. Сучасні тенденції в харчуванні дітей раннього віку (12-36 міс.): європейський та світовий досвід. Здоров'я ребенка. 2013; 2(45).
10. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2005; 115: 496-506.
11. Callen J., Pinelli J. Incidence and duration of breastfeeding for term infants in Canada, United States, Europe and Australia: a literature review. Birth. 2014; 31: 285-292.
12. Grovlien A.H., Gronn M. Donor milk banking and breastfeeding in Norway. J. Hum. Lact. 2009; 25: 206-210.
13. Hauck Y.L., Summers L., White E., Jones C. A qualitative study of Western Australian women's perceptions of using a Snoezelen room for breastfeeding during their postpartum hospital stay. Int Breastfeed J. 2008; 3: 20.
14. Horta B.L., de Mola C.L., Victora C.G. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatrica. 2015. Dec; 104(467): 14-19.
15. Jager M., Herley K. Barriers to Breast feeding — a global survey on why women start and stop breastfeeding. European Obstetrics and Gynecology Supplement. 2012; 7 (Suppl. 1): 25-30.
16. Keith D.R., Weaves B.S., Vogel R.L. The effect of music-based listening interventions on the volume, fat content, and caloric content of breast milk produced by mothers of premature and critically ill infants. Adv Neonatal Care. 2012; 12: 112-119.
17. Lau C. Effects of stress on lactation. Pediatr Clin North Am. 2001; 48: 221-234.
18. Michaelsen K.F., Weaver L., Branca F., Robertson A. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Региональные публикации ВОЗ. Европейская серия. 2003; 87: 368.
19. Sacker A., Kelly Y., Iacovou M., Cable N., Bartley M. Breast feeding and intergenerational social mobility: what are the mechanisms? 2013. Sep; 98(9): 666-671.
20. Seminar the Baby Friendly Hospital Initiative in Industrialized Countries. WHO/UNICEF: Barcelona, 2004. 58 p.
21. Strengthening action to improve feeding of infants and young children 6-23 months of age in nutrition and child health programmes (2009) Report of proceedings, Geneva, 6-9 October 2008.
22. Stuebe A., Michels K. et al. Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood. Am J Obstet Gynecol. 2009 Feb; 200(2): 119-120.
23. Victora C.G., Horta B.L., deMola Ch.L. et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. Lancet. 2015; 3(4): 199-205.

Раціональна антибіотикотерапія в епоху антибіотикорезистентності

Антибіотики – це потужна зброя у руках лікаря, застосування якої може призвести до двох діаметрально протилежних наслідків. При обґрунтованому та раціональному використанні антибіотиків настає одужання пацієнта. При низькій захворюваності антибактеріальна терапія – це єдиний ефективний метод лікування. У разі призначення антибіотиків без наявності показань неадекватне застосування протимікробних засобів («невдалий» вибір фармакологічної групи, недотримання оптимального режиму та дозування лікарського засобу) провокує виникнення такої проблеми, як антибіотикорезистентність (АР).

Зростаюча стійкість бактерій до антибіотиків набула такого розмаху, що Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) відносить її до найбільш серйозних загроз для людства. Через це з кожним роком лікувати бактеріальні інфекції (пневмонію, туберкульоз тощо) стає дедалі складніше: частішають випадки тяжкого перебігу бактеріальних захворювань, підвищується ризик розвитку ускладнень, збільшується період перебування пацієнтів у стаціонарі, зростають госпітальні витрати. Тому проблема АР є пріоритетним напрямом для світової системи охорони здоров'я.

З метою привернення уваги вітчизняних лікарів до цієї глобальної проблеми за ініціативи ГО «Центрально-українська академія педіатрії» та підтримки компанії Sandoz 2 березня у м. Києві відбувся майстер-курс PedSMART «Антибіотики в педіатрії». У рамках наукового заходу прозвучали доповіді провідних експертів щодо причин формування несприятливої тенденції до зростання АР у світі та ключових принципів раціональної антибіотикотерапії.

Майстер-курс PedSMART – це унікальний формат конференції. Для оптимізації роботи всі учасники заходу були розділені на кілька груп. У ході наукового майстер-курсу одночасно працювали кілька лекційних залів, проте кожен учасник міг прослухати всі доповіді, передбачені програмою.

Важливою умовою ефективного навчання є двосторонній зв'язок між слухачами та спікером. З метою дотримання регламенту та максимального охоплення всіх питань, які виникали у присутніх лікарів під час лекцій, був створений спільний для всіх учасників заходу канал спілкування в одному з мобільних додатків.



Упорядниками програми конференції були голова правління ГО «Центральноукраїнська академія педіатрії», медичний директор з педіатрії медичної мережі «Добробут» Олексій Аркадійович Риков та голова правління громадської спілки «Українська академія педіатричних спеціальностей», декан педіатричного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Марина Євгенівна Маменко. У рамках майстер-курсу були порушені такі проблемні питання: місце експрес-тестів у диференційній діагностиці вірусної та бактеріальної етіології захворювань у дітей, рентгендіагностика пневмоній у дітей, визначення тяжкості стану пацієнта й обрання тактики його введення, діагностика та лікування тонзиліфарингіту у дітей, асоційованого з бета-гемолітичним стрептококом групи А, алергічні реакції, які виникають на тлі застосування антибіотиків, антибіотикотерапія захворювань ЛОР-органів у дітей, інфекції сечовивідних шляхів, місце антибіотиків у лікуванні кишкових інфекцій.



Неможливо в повному обсязі охопити всі аспекти проблеми антибіотикотерапії у педіатрії, не згадавши фундаментальні основи цього напрямку лікування. Із вступною лекцією «Проблема антибіотикорезистентності та загальні принципи раціональної антибактеріальної терапії» виступила декан педіатричного факультету НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Марина Євгенівна Маменко.

– В історичному аспекті фармакології сучасна ера антибіотикотерапії бере свій початок у 1928 р. Працюючи у госпіталі Св. Марії, Олександр Флемінг (1881–1955 рр.) помітив

унікальну властивість пеніцилінового гриба у відношенні *Staphylococcus aureus*. Чашка, у якій росла культура бактерії, випадково була забруднена грибом *Penicillium*. У місці, де росла культура гриба, пригнічувався ріст стафілокока. З виділення речовини, яку О. Флемінг назвав пеніциліном, розпочалась ціла епоха світової медицини. Ідею створення лікарського засобу на основі цього відкриття вдалося реалізувати Ернсту Чейну та Говарду Флорі. Важко переоцінити значимість виділення пеніциліну для людства. О. Флемінгу вдалося врятувати тисячі життів під час Другої світової війни, і сьогодні його відкриття дозволяє світу протистояти бактеріальній інфекції.

Протягом 80 років після створення першого антибактеріального засобу активно синтезувалися нові молекули: 1930-ті рр. – сульфаніламід, 1940-ві рр. – аміноглікозиди та бета-лактамі антибіотики, 1950-ті рр. – хлорамфеніколи, тетрацикліни, макроліди, глікопептиди, 1960-ті рр. – стрептограміни, хінолони, лінкозаміди, 1970-ті рр. – триметоприм, 2000-ні – циклічні ліпопептиди та оксазолідинони. За цей період були два «провали»: між 1970-ми і 2000-ми рр. та від 2000-х рр. і до сьогодні, коли не було синтезовано жодної нової молекули. Усі антибіотики, котрі з'являються на фармацевтичному ринку, рано чи пізно ініціюють появу та ріст АР-штамів бактерій. Відсутність прогнозів щодо появи найближчим часом нових молекул антибіотиків і зниження чутливості бактерій до протимікробних засобів зумовлює потребу у впровадженні стратегії раціонального використання вже наявних антибіотиків.

Слід підкреслити, що велика роль у появі та поширенні АР-штамів бактерій належить лікарям. Наприклад, сьогодні спостерігається високий рівень резистентності пневмокока до макролідів, зокрема до азитроміцину – антибіотика, який через високу комплаєнтність найчастіше призначали лікарі у США та деяких країнах Європи. Як результат нерациональної антибіотикотерапії у 2010 р. середній рівень виділення резистентного до азитроміцину пневмокока склав 45%. У Європі цей показник був дещо нижчим (14,14%), проте географія розповсюдження макролідрезистентного штаму є дуже строкатою: із найвищими показниками у Південній Європі та відносно низькими у Балтійському регіоні.

За статистикою ВООЗ 2014 р., щорічно у Європі резистентність до антибіотиків призводить до 2 049 442 захворювань, 24 тис. смертей, необхідності у 2,5 млн додаткових ліжок-днів, додаткових фінансових витрат. У разі збереження такої динаміки в наступні десятиліття АР-штами забирають життя мільйонів людей.

Існує низка механізмів формування набутої стійкості бактерій до антибіотиків: синтез руйнівних для антибактеріальних молекул ферментів, структурна або просторова модифікація мішеней для дії антибіотиків, порушення проникності клітинної стінки та мембрани бактерій для антибіотиків, синтез ферментів, які модифікують антибіотики, активне видалення (викачування) антибіотиків із клітини за допомогою мембранних насосів, створення нових метаболічних шляхів. Важливо, що бактерії здатні передавати інформацію про стійкість до антибіотика горизонтальним шляхом (іншим бактеріям) на рівні плазмід та вертикальним (своїм нащадкам) на рівні ядерного геному.

Причинами формування та поширення АР є:

- необґрунтоване призначення антибіотиків;
- порушення режиму прийому препарату пацієнтами;



Інтерактивний формат спілкування між слухачами та спікерами



Реєстрація учасників конференції

- порушення принципів роботи з інфекціями в лікувальних установах;
- надмірне використання антибіотиків у сільському господарстві;
- недостатня гігієна та санітарія;
- недостатність швидких і зручних лабораторних тестів для ідентифікації збудника захворювання та визначення його стійкості до протимікробного засобу.

З метою стримування АР у світі та раціоналізації антибактеріальної терапії ВООЗ у 2017 р. запропонувала поділ усіх антибактеріальних засобів на 3 основні групи: access group, watch group і reserve group. До access group входять антибіотики, рекомендовані як препарати емпіричного вибору першої або другої лінії для лікування поширених інфекційних синдромів. Ці засоби повинні бути доступними, якісними та мати відповідні форми випуску. Антибіотики першої лінії, як правило, є препаратами вузького спектру дії з позитивним співвідношенням користь/ризик і низьким потенціалом резистентності. Лікарські засоби другої лінії характеризуються більш широким спектром дії, але вищим потенціалом резистентності або менш сприятливим співвідношенням користь/ризик. До access group входять насамперед природні пеніциліни та цефалоспорино I-II поколінь. Цефалоспорино III покоління та макроліди, які широко використовуються у вітчизняній амбулаторній практиці для лікування респіраторних інфекцій, ВООЗ відносить до watch group. Вони можуть бути використані в емпіричному лікуванні першої лінії за спеціальними показаннями (наприклад, за наявності у пацієнта алергії на бета-лактами, участі атипичної флори у виникненні захворювання чи неможливості дотримання рекомендованого режиму та курсу лікування бета-лактамами антибіотиками призначаються макроліди).

Крім цефалоспорино III покоління та макролідів у watch group представлені глікопептиди, карбапенеми, пеніциліни, антипсевдомонадні пеніциліни з інгібіторами бета-лактамаз. Ці засоби призначаються за обмеженою кількістю показань та їх використання потребує ретельного моніторингу формування антибіотикорезистентності.

Антибіотики reserve group слід розглядати як варіанти «останнього призначення» за відсутності адекватної відповіді організму на препарати access group і watch group або для лікування бактеріальної інфекції спеціальної категорії пацієнтів за наявності конкретних показань. Ці ліки повинні бути захищеними, потребувати строгого моніторингу використання, у тому числі в межах національних програм, з метою збереження їхньої ефективності.

Крім дотримання стратегії ВООЗ 2017 р., при виборі оптимального антибактеріального лікарського засобу необхідно оцінити засіб за такими критеріями:

- активність щодо ключових збудників;
- оптимальні концентрації – як для пригнічення збудників в осередку інфекції, так і для профілактики розвитку резистентності;
- клінічна та бактеріологічна ефективність, доведена в контрольованих клінічних дослідженнях;
- високий профіль безпечності;
- зручність застосування;
- оптимальне співвідношення вартість/ефективність.

Сьогодні пеніциліни утримують свої передові позиції за частотою лікарських призначень у багатьох розвинутих країнах світу. Найбільш значущими механізмами формування резистентності мікроорганізмів до цієї групи антибіотиків є продукція бактеріями бета-лактамаз, рідше – мутація пеніцилінз'язуючого білка. Антибактеріальна терапія повинна бути спрямованою на ймовірного збудника інфекційного захворювання, від чого і буде залежати вибір конкретного лікарського засобу.

Амоксицилін характеризується високою активністю щодо *Streptococcus pneumoniae*, у тому числі пеніцилінрезистентних, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* (які не продукують бета-лактамази), низьким рівнем вторинної

резистентності щодо цих бактерій (окрім *S. pyogenes*, які зберігають високу чутливість до амоксициліну), доведеною ефективністю та безпечністю. Згідно з національними та міжнародними рекомендаціями амоксицилін є препаратом вибору при неускладнених респіраторних інфекціях в амбулаторних пацієнтів.

За наявності ускладнених, хронічних і рецидивуючих респіраторних інфекцій препаратом вибору є амоксициліну клавуланат. Цей препарат є активним у відношенні *S. pneumoniae*, у тому числі пеніцилінрезистентних, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а також рідкісних бактеріальних збудників (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, деяких анаеробів та ін.).

Азитроміцин, який широко використовують педіатри, також має певні переваги: створення високої концентрації антибіотика в зоні запалення, тривалий період напіввиведення, низький ризик алергізації. Проте його слід застосовувати для лікування конкретної категорії педіатричних пацієнтів (алергія на бета-лактамні антибіотики, участь атипичної флори у виникненні запалення), щоб попередити формування резистентності бактерій до азитроміцину та не втратити цей лікарський засіб із «лікарського портфеля».

Цефтріаксон також має конкретну сферу застосування у педіатрії: у випадку ускладнених інфекцій респіраторного тракту, неможливості застосування пероральних форм антибіотиків та неефективності парентеральних форм амоксициліну. Цей антибіотик має широкий протимікробний спектр, високу антибактеріальну активність, низький рівень первинної та вторинної антибактеріальної резистентності, оптимальні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, високу ефективність, низьку токсичність, а також характеризується синергічною дією з іншими антибіотиками. Але цефтріаксон належить до watch group, а отже має використовуватись за лімітованими показаннями.



Великий інтерес аудиторії викликали доповіді експертів

Тривалість антибактеріальної терапії залежить від збудника захворювання, локалізації інфекції, стану імунної системи пацієнта та наявності супутніх захворювань і ускладнень. У разі неускладненої інфекції рекомендований курс лікування становить 5-7 днів. Винятком є інвазивні інфекції *Staphylococcus aureus* з бактеріємією (14-28 днів), бактеріальні ураження центральної нервової системи, серця, кісток, імплантів (до 14 днів), тонзиліфарингіт, викликаний бета-гемолітичним стрептококом групи А (10 днів).

Основними принципами раціональної антибіотикотерапії є використання протимікробних засобів за показаннями, ранній початок антибіотикотерапії, правильний підбір дозування препаратів, адекватна тривалість терапії, проведення оцінки ефективності терапії через 48 та 72 години, урахування специфіки регіональної чутливості бактерій. Ці критерії також відображені у програмі раціонального використання антибіотиків Antibiotic SMART Use Program.



Почесний іноземний гість конференції, голова Європейської педіатричної панелі в Європейській асоціації медичних спеціалістів, член виконавчого комітету Європейської академії педіатрії доктор Роберт Росс Рассел (Кембридж, Велика Британія) свою доповідь присвятив сучасним принципам антибіотикотерапії пневмонії у дітей.

У структурі причин смертності дітей віком до п'яти років на пневмонію припадає 20% летальних випадків. За 2016 р. від пневмонії померло 652 572 дітей до п'яти років, тому ця хвороба становить серйозну небезпеку для дитячої популяції. Зазвичай збудниками негоспітальної пневмонії у дітей є віруси та *S. pneumoniae*, рідше — мікоплазма і хламідія. У 8-40% випадків наявна мікст-інфекція. Та завдяки впровадженню вакцинації проти пневмокока та гемофільної палички в деяких країнах вдалося зменшити рівень захворюваності на негоспітальну пневмонію.

Сучасна стратегія ведення педіатричних пацієнтів із негоспітальною пневмонією відображена у рекомендаціях Thorax (2011) Британського торакального товариства, що базуються на даних доказової медицини. Відповідно

до цього документа хвору дитину відносять до однієї з груп ризику (легкого, помірного або важкого), від чого залежить подальша тактика ведення пацієнта.

Пневмонія — це передусім клінічний діагноз. Вона супроводжується лихоманкою, продуктивним кашлем і порушенням дихання. Перелік додаткових методів обстеження при пневмонії є досить обмеженим і включає бактеріологічне дослідження мокротиння (якщо можливо отримати матеріал для дослідження) та визначення рівня сатурації кисню. До рутинних методів обстеження не слід відносити рентгенографію органів грудної клітки (ОГК), яка не дозволяє диференціювати вірусну та бактеріальну етіологію пневмонії, а також аналізи крові (визначення рівня прокальцитоніну, С-реактивного білка тощо), результати яких не дають важливої інформації для клініциста. Проведення рентгенографії ОГК є доцільним у разі відсутності адекватної відповіді організму на антибактеріальну терапію, наявності атипичної симптоматики та важкого перебігу захворювання.

Слід підкреслити, що у Великій Британії тактика ведення педіатричних пацієнтів із пневмонією має деякі відмінності від стратегії антибактеріальної терапії в Україні. Повністю вакцинованим дітям віком до 2 років із легким перебігом пневмонії антибіотики не показані. У решті випадків перша лінія терапії представлена пероральними формами амоксициліну. Парентеральні форми антибіотиків застосовуються лише при неможливості використання пероральних ліків (наприклад, при блюванні, порушенні функції ковтання), тяжкому стані хворого та наявності соціальних показань.

Британське торакальне товариство визначає маркерами важкого перебігу негоспітальної пневмонії низький рівень сатурації киснем (<92%), частоту дихання >70 у дітей раннього віку та >50 у старших дітей, значне порушення дихання, апное, недостатність харчування (<50% від потреби), дегідратацію, шок. Однак деякі з наведених критеріїв (зокрема, частоту дихання) не слід сприймати як абсолютні прояви тяжкої пневмонії, адже ці ознаки можуть виникнути незалежно від основного захворювання. Як свідчить практика, більше половини дітей, у яких частота дихання >50, не мають тяжкої пневмонії. Тому лікування таких пацієнтів вимагає комплексного підходу.

При веденні дитини з негоспітальною пневмонією потрібно вирішити питання щодо проведення амбулаторного чи стаціонарного лікування. У Великій Британії актуальними є такі показання до госпіталізації педіатричних пацієнтів із негоспітальною пневмонією: сатурація киснем <92%, частота дихання >70 у дітей раннього віку та >50 у старших дітей, задишка, низька комплаєнтність лікування в амбулаторних умовах.

Алгоритм лікування дитини з важкою негоспітальною пневмонією включає: дихання киснем для підвищення рівня сатурації >92%, за потреби проводиться інфузійна терапія. Рекомендовано уникати встановлення назогастрального зонда та проведення фізіотерапевтичних процедур у таких пацієнтів. Застосування фізіотерапії доцільно у випадку утрудненого відходження мокротиння (наприклад, при муковісцидозі чи вираженій м'язовій слабкості).

Що стосується етіотропного лікування, ключовим моментом є визначення ймовірного збудника захворювання. Залежно від віку пацієнта, етіологічна структура негоспітальної пневмонії відрізняється. У дітей до 3 років частіше зустрічається пневмонія бактеріального генезу. Клінічно захворювання проявляється лихоманкою (>38,5°C), вираженим інтоксикаційним синдромом, продуктивним кашлем, тахіпноєм. Аускультативна картина пневмонії у дітей є дуже варіабельною, тому лікарі можуть трактувати дані аускультатії по-різному. Важливим суб'єктивним симптомом, який повинен насторожити педіатра, є утруднене дихання.

Оскільки не існує достовірного клінічного чи радіологічного маркера, який би точно вказував на етіологію пневмонії, рішення про призначення антибіотика дитині повинне ґрунтуватися на комплексній оцінці стану хворого.

Велика Британія належить до країн із низьким рівнем АР. У 2007 р. рівень резистентності пневмокока до пеніциліну становив близько 4%, до еритроміцину — 9,3% (для прикладу, у Франції АР пневмокока до цих же антибіотиків сягає 50%). Однією з причин такої сприятливої тенденції



Хедлайнери та учасники майстер-курсу PedSMART «Антибіотики в педіатрії»



Зацікавлення новинками спеціалізованої літератури

у Великій Британії є спрощення алгоритму антибіотикотерапії у дітей з пневмонією, зокрема призначення одного лікарського засобу замість складних комбінацій антибіотиків. Якщо донедавна у Великій Британії першою лінією антибіотикотерапії пневмонії у дітей старше п'яти років був кларитроміцин (у зв'язку з високим ризиком мікоплазмової інфекції), то у сучасних рекомендаціях стартовим антибіотиком є амоксицилін для всіх вікових груп.

Тривалість антибактеріальної терапії залежить від тяжкості пневмонії, у середньому вона становить 7-14 днів. Для лікування неускладненої пневмонії легкого ступеня достатньо 3-5 днів прийому антибіотиків.

Отже, незважаючи на те що пневмонія є однією з найчастіших причин смертності дитячого населення до п'яти років, у більшості випадків пероральна терапія амоксициліном є ефективною. Необхідно ретельно обстежувати пацієнтів на наявність маркерів важкого перебігу захворювання, від чого залежатиме подальша стратегія ведення хворого (лікування в амбулаторних або стаціонарних умовах).

Дотримання ключових принципів раціональної антибіотикотерапії повинне увійти у звичку сучасного лікаря, адже ця стратегія передбачає досягнення локальних і глобальних цілей: елімінації збудника у конкретного пацієнта та стримування поширення АР. У педіатричній практиці існує низка показань, коли повноцінне одужання дитини неможливе без прийому антибактеріальних засобів.



Продовження обговорення актуальних питань з доктором Р.Р. Расселом під час перерви

У рамках майстер-курсу PedSMART О.А. Риков акцентував увагу на веденні педіатричних пацієнтів з інфекцією сечовивідних шляхів, бактеріальним отитом, кандидат медичних наук **Л.О. Раковська** детально розглянула аспекти лікування БГСА-асоційованого тонзиліфарингіту в дітей.

Майстер-класи в малих групах були присвячені питанням ефективної діагностики бактеріальних інфекцій та оцінці стану тяжкості пацієнтів. Тренерами виступили кандидат медичних наук **І. М. Матвієнко**, кандидат медичних наук **О.В. Катілов**, кандидат медичних наук **І.В. Романкевич**.

Великий інтерес у аудиторії також викликали доповіді «Фармакокінетично/фармакодинамічна модель антибіотикотерапії в педіатрії» (доктор медичних наук **М.В. Хайтович**), «Спілкування з пацієнтом та його батьками/опікунами як запорука лікувального комплаєнсу» (**О.А. Риков**, **С.О. Гапонова**), «Профілактичне застосування антибіотиків в педіатрії» (доктор медичних наук **А.В. Бондаренко**), «Особливості антибіотикотерапії в залежності від вакцинального статусу дитини» (кандидат медичних наук **Ф.І. Лапій**).

Раціональна антибіотикотерапія — це не просто стратегія ведення пацієнта з бактеріальною інфекцією, це обов'язок кожного лікаря. Лише за умови розумного використання цього інструменту людство зможе вберегти революційне відкриття О. Флемінга й ефективно протистояти бактеріям. Проведення зустрічей фахівців для обговорення методів стримування АР є важливою ланкою боротьби з глобальною проблемою.

Підготувала **Ілона Цюпа**

Новий погляд на лікування кашлю у дітей

«Патологія органів дихання», «гострі респіраторні інфекції» (ГРІ), «кашель» – це терміни, які педіатри вживають найчастіше. І цьому є логічне пояснення: патологія органів дихання домінує у структурі дитячої захворюваності, ГРІ очолює рейтинг інфекційних захворювань у дитячій популяції, а кашель є найчастішою скаргою, з якою звертаються батьки маленьких пацієнтів до педіатрів чи сімейних лікарів. Головним інструментом для зміни невтішних статистичних даних є впровадження нових прогресивних рекомендацій щодо лікування дітей із захворюваннями, які супроводжуються кашлем, у практику лікарів-педіатрів.



Ю.В. Марушко

Провідні іноземні та вітчизняні експерти безперервно ведуть пошук ефективних і безпечних лікарських засобів, які дозволять оптимізувати терапію ГРІ, зменшити терміни медикаментозного лікування та запобігти таким поширеним помилкам, як поліпрагмація, необгрунтоване призначення антибактеріальних засобів дітям із ГРІ вірусної етіології. Швидке й ефективне усунення кашлю у дітей є заходом не лише симптоматичного, а й патогенетичного лікування, про що свідчать дані доказової медицини.

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці», присвяченої 20-річчю створення Української асоціації сімейної медицини, яка відбулася 4-5 грудня 2018 р. у м. Києві, у своїх доповідях учасники також розглянули найбільш актуальні проблеми педіатрії. Зокрема, доповідь «Особливості симптоматичної терапії дітей з респіраторною патологією» представив **завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Юрій Володимирович Марушко.**

– Згідно з даними ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України», серед дитячого населення захворювання органів дихання посідають перше місце за частотою. У структурі поширеності хвороб серед дітей до 17 років патологія органів дихання становить 54,2% (у 1994 р. – 52,6%), що значно перевищує показник захворювань інших органів та систем: на другому місці – хвороби органів травлення (6,43%), на третьому – хвороби ока та придаткового апарату (5,24%). Зростання поширеності патології органів дихання потребує великої настороженості вітчизняних педіатрів і широкого впровадження сучасних стратегій лікування таких пацієнтів у клінічну практику.

Після ухвалення Наказу МОЗ України від 29.12.2016 № 1422 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 28 вересня 2012 року № 751» вітчизняні лікарі отримали право у своїй практичній діяльності використовувати міжнародні клінічні протоколи. З одного боку, це рішення істотно розширило можливості лікарів, але з іншого – протоколи різних держав відрізняються між собою, і не завжди їхні положення можуть бути застосовані в сучасних українських реаліях. Так, відповідно до протоколів лікування пневмонії у Великій Британії, амоксицилін є препаратом вибору

для пероральної антибіотикотерапії в усіх дітей. У США лікарі керуються рекомендаціями Американського товариства інфекціоністів (Infectious Diseases Society of America, IDSA), у яких зазначено, що амоксицилін слід застосовувати як терапію першої лінії для раніше здорових і належним чином імунізованих дітей дошкільного віку з легким і середнім ступенем тяжкості пневмонії, коли підозрюється її бактеріальне походження, а у невакцинованих дітей застосовують цефалоспорины III покоління. Тому використання міжнародних протоколів в Україні потребує виваженого та диференційованого підходу з обов'язковою адаптацією до вітчизняних реалій та стандартів.

Серед захворювань органів дихання у дітей особливу увагу необхідно приділити ГРІ. Поряд із базисними заходами (дотримання режиму, відповідне харчування), етіотропною (протівірусною чи антибактеріальною) та патогенетичною (протизапальною) терапією важливим є симптоматичне лікування, мета якого – поліпшення якості життя пацієнта за рахунок зменшення вираженості кашлю, нежитю, проявів інтоксикації, зокрема усунення гіпертермії.

Основним респіраторним симптомом ГРІ є кашель. При виборі оптимального лікарського засобу для усунення цього симптому необхідно враховувати специфічні особливості кашлю при різних рівнях ураження дихального тракту. Фарингіт проявляється відчуттям першіння в горлі, сухим кашлем, при огляді зіву задня стінка глотки гіперемована, із гіпертрофованими лімфоїдними фолікулами. При ларингіті зазвичай виникає гавкаючий, глибокий, болісний і частіше сухий кашель, виражений біль у горлі; може виділятися слизисте, прозоре та в'язке мокротиння. Для трахеїту характерний більш глибокий, гучний, бітональний, нав'язливий кашель із можливими репризами та пароксизмами, який інколи супроводжується болем за грудниною. При бронхіті кашель постійний та глибокий, з істотною динамічністю протягом доби, аускультативна картина є мінливою (сухі, вологі, частіше середньокаліберні хрипи). Для бронхіоліту основним є бронхообструктивний синдром. Хвороба супроводжується епізодами покашлювання, які поступово трансформуються у нападоподібний кашель із ядухою, а наприкінці нападу спостерігається відходження в'язкого мокротиння. На тлі пневмонії виникає характерний вологий кашель із мокротинням, ядухою та відповідними аускультативними ознаками.

У виникненні кашлю беруть участь три основні патогенетичні механізми: кількісні та якісні зміни мокротиння, бронхоспазм і запальний набряк. На тлі «паралічу» війок слизового епітелію внаслідок запалення, зменшення золь-шару та збільшення в'язкості гель-шару мокротиння виникає порушення мукоциліарного транспорту. Усі перелічені патологічні зміни є мішенями для проведення адекватної симптоматичної терапії у дітей із кашлем.

Сьогодні на українському фармацевтичному ринку представлено понад 200 одиниць протикашльових засобів. При виборі адекватного препарату для лікування кашлю у дітей необхідно враховувати дані доказової медицини, які ґрунтуються на результатах масштабних клінічних досліджень. **Той факт, що у виникненні кашлю одночасно беруть участь кілька механізмів, є аргументом для застосування у педіатричній практиці комбінованих лікарських засобів. Таким препаратом є Аскоріл (фармацевтична компанія «Гленмарк»), до складу якого входять три активні компоненти: 1 таблетка містить сальбутамолу сульфату еквівалентно сальбутамолу 2 мг, бромгексину гідрохлориду 8 мг, гвайфенезину 100 мг.**

Дія гвайфенезину спрямована на зміну фізико-хімічних властивостей мокротиння та збільшення його кількості. Цей ефект реалізується завдяки зниженню поверхневого натягу та в'язкості секрету (за рахунок пригнічення синтезу гелеутворюючого муцину MUC AC5 келихоподібними клітинами, деполімеризації кислих мукополісахаридів), стимуляції секреторних клітин бронхів, які синтезують нейтральні полісахариди, та активації мукоциліарного транспорту. Гвайфенезин також чинить виражену мукокінетичну дію. Як результат, покращуються реологічні властивості бронхіального секрету, зменшується його адгезивність, збільшується об'єм мокротиння – і непродуктивний кашель трансформується у продуктивний.

Гвайфенезин залишається єдиним відхаркувальним засобом, який у США входить до переліку ОТС-групи (Over The Counter) і законно продається без наявності рецепта у покупця. Ця речовина характеризується сприятливим профілем безпеки та переносимості у дорослих і дітей та офіційно дозволена для застосування Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США як засіб проти кашлю при гострих захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів.

Бромгексин чинить відхаркувальну й муколітичну дію. Окрім покращення реології слизу, цей компонент стимулює гідролітичну деполімеризацію мукопротеїнових волокон, активує продукцію сурфактанту і підвищує активність миготливого епітелію. У 2016 р. Європейська комісія Асоціації лікарських препаратів, хімічних речовин та асоційованих технологій (DCAT) підтвердила сприятливий профіль користі та ризиків застосування препаратів, які містять бромгексин та амброксол. Лікарі в усьому світі призначають пацієнтам бромгексин уже понад 50 років, що підтверджує його високу ефективність.

У 62% дітей продуктивний кашель супроводжується транзиторною бронхообструкцією (Н.А. Геппе та співавт., 2011), тому симптоматичне лікування кашлю також має бути спрямоване на її усунення. Доведено, що застосування β_2 -агоністів у дітей і дорослих зменшує вираженість симптомів гострого бронхіту, у тому числі кашлю, а також покращує прохідність повітряного потоку дихальними шляхами за наявності бронхіальної обструкції (L.A. Becker, J. Nom et al., 2015). Серед β_2 -агоністів вигідно вирізняється сальбутамол, який селективно зв'язується з β_2 -адренорецепторами, тому ризик виникнення побічних ефектів з боку серцево-судинної системи є мінімальним. Сальбутамол, крім основної дії – дилатація бронхів, чинить виражений протинабряковий та протиексадативний ефект.

Таким чином, три компоненти препарату Аскоріл забезпечують потрібний механізм дії. Комплексне лікування кашлю шляхом впливу на основні патогенетичні ланки забезпечує швидкий і тривалий терапевтичний ефект, що підтверджують дані доказової медицини. У ході українського спостереження, метою якого було порівняння ефективності комбінованого препарату Аскоріл та амброксолу в лікуванні кашлю у дітей (n=60), отримано такі результати: у більшості дітей (63%), які приймали препарат Аскоріл (n=30), на 3-й день лікування непродуктивний кашель змінювався на продуктивний. Для порівняння, лише у 33% дітей, котрим було призначено амброксол як симптоматичне лікування (n=30), спостерігався продуктивний кашель. Метою спостереження також було вивчення впливу симптоматичної терапії лікарським засобом Аскоріл та амброксолом на інтенсивність запального процесу у дихальних шляхах. Встановлено, що на 6-7-й день лікування активність запального процесу у групі пацієнтів, які отримували препарат Аскоріл, була нижчою, ніж у групі амброксолу.

За рівнем фактору некрозу пухлин ця різниця становила 53% на користь комбінованого лікарського засобу, за рівнем інтерлейкіну — 10-22% (С.О. Крамарьов та співавт., 2015).

Не менш актуальною проблемою лікування ГРІ у дітей є надмірне застосування антибактеріальних засобів. Її частково можна вирішити шляхом проведення адекватної стартової терапії. Результати клінічного спостереження, проведеного на базі Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України, продемонстрували істотне зниження потреби у призначенні антибіотиків у пацієнтів із рецидивним бронхітом. Частота призначення антибіотиків у групі амброксолу становила 52%, у групі лікарського засобу Аскоріл — 17% (В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець, 2014).

Завданням сучасної медицини є не лише усунення причин розвитку та клінічних проявів захворювання, а й підвищення якості життя пацієнта. Кашель часто стає причиною дезадаптації, порушення психоемоційного фону у дитини, що негативно позначається на успішності у школі та загальному самопочутті. З метою вивчення впливу лікарського засобу Аскоріл на суб'єктивне самопочуття пацієнта було проведено спостереження за участю 100 підлітків (від 16 років) та дорослих, які були розділені на дві групи: до 1-ї групи увійшли хворі, яким призначили комбінований лікарський засіб Аскоріл, пацієнти 2-ї групи отримували оригінальний амброксол. На 3-й день терапії пацієнти 1-ї групи відзначили істотне зменшення впливу кашлю на соціальну, фізичну та психічну складову їхнього самопочуття. Для суб'єктивної оцінки ефективності терапії використовували опитувальник LCQ-acute (Т.О. Перцева та соавт., 2013).

Особливої настороженості батьків і педіатрів потребують ситуації, коли у дитини виникають епізоди нічного кашлю. По-перше, вони супроводжуються порушенням сну дитини, що негативно позначається на її загальному самопочутті, по-друге, такі епізоди можуть бути початковим проявом формування бронхіальної астми, про що повинні пам'ятати педіатри. Доведено, що симптоматична терапія препаратом Аскоріл супроводжується полегшенням нічного кашлю вже з 1-го дня лікування.

Великою перевагою лікарського засобу Аскоріл є те, що до його складу входять мінімальні терапевтично значущі дози трьох активних компонентів (2-4 мг бромгексину, 50-100 мг гвайфенезину та 1-2 мг сальбутамолу сульфату у 5 або 10 мл сиропу відповідно), проте у комбінації вони мають високий терапевтичний ефект, характеризуються зменшенням ризиком виникнення побічних ефектів. Тому цей препарат викликав значний інтерес у вітчизняних лікарів і науковців.

2016 року було ухвалено резолюцію Національної міждисциплінарної Ради експертів із питань респіраторної патології (академік НАМН України Ю.І. Фещенко, академік НАМН України Ю.Г. Антипкін, член-кореспондент НАМН України Н.Г. Горовенко, член-кореспондент НАМН України Т.О. Перцева, доктор медичних наук В.Ф. Лапшин, доктор медичних наук Г.В. Бекетова, доктор медичних наук Т.Р. Уманець, доктор медичних наук С.М. Недельська, доктор медичних наук

О.М. Охотнікова та ін.), у якій обґрунтовано доцільність застосування комбінованого лікарського засобу для лікування кашлю у пацієнтів із ГРІ: «комбіновані препарати, зокрема комбінація бромгексину, гвайфенезину, сальбутамолу, впливають на різні ланки патогенезу при ГРІ, сприяючи скороченню тривалості кашлю і періоду медикаментозного навантаження. Зважаючи на наявність у патогенезі як гострих, так і хронічних патологічних станів, що супроводжуються кашлем, гіперсекреції слизу, дисфункції в'язкого епітелію, гіперреактивності бронхів, обґрунтованим є призначення комбінації бромгексину, гвайфенезину, сальбутамолу. У дитячій популяції застосування цієї комбінації у формі сиропу

є обґрунтованим з точки зору анатомо-фізіологічних особливостей респіраторного тракту у дітей з 2-річного віку». Така сама позиція обстоюється у Клінічних рекомендаціях для сімейних лікарів 2017 р. від групи авторів (професор Ю.В. Марушко, професор Т.В. Марушко, професор С.О. Крамарьов, доцент Г.Г. Шеф).

Комбінований лікарський засіб Аскоріл випускається у двох формах — сиропі і таблетках, завдяки цьому його можна застосовувати у дітей з 2-річного віку. Сироп від кашлю Аскоріл Експекторант рекомендується призначати дітям віком 2-6 років по 5 мл 3 рази на добу, дітям 6-12 років — по 5-10 мл 3 рази на добу, від 12 років і дорослим — по 10 мл 3 рази на добу.

Таблетована форма препарату використовується у дітей з 6 років — по 1/2-1 таблетці 3 рази на добу, від 12 років та у дорослих — по 1 таблетці 3 рази на добу.

Таким чином, Аскоріл є препаратом вибору для симптоматичного лікування кашлю в дітей. Усі діючі речовини, які входять до складу лікарського засобу, мають потужну доказову базу, яка сьогодні вважається найкращим критерієм високої ефективності та безпечності. Крім того, вітчизняні експерти поділяють позицію іноземних колег і включають цей засіб в українські рекомендації.

Підготувала Ілона Цюпа



Проти кашлю АСКОРІЛ

більше сил, якщо поруч

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп

АСКОРІЛ
Експекторант сироп



Bionorica®

Захворювання органів дихання?

Імупрет®



перешкоджає поширенню інфекції¹



зміцнює імунітет²



захищає від рецидивів та ускладнень³

Розкриваючи силу рослин

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. **Спосіб застосування та дози:** В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.
2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгона Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).
3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmel) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.П. №UA/6909/01/01 від 28.08.17. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 28.08.17.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



корінь
альтея



квітки
ромашки



трава
хвоща



листя
грецького
горіха



трава
деревию



кора
дуба



трава
кульбаби

Можливості фітонірингового екстракту BNO 1030 у лікуванні гострого тонзиліту в дітей

Гострий тонзиліт входить у перелік гострих респіраторних інфекцій (ГРІ). Сучасне лікування цієї групи захворювань – важлива тема, яку активно обговорюють провідні світові експерти, зокрема педіатри. З одного боку, великий інтерес до ГРІ зумовлений високою поширеністю патології органів дихання (в Україні ураження респіраторного тракту домінують у структурі захворюваності дитячого населення), з іншого – ГРІ лідирують у структурі інфекційних хвороб. Тому пошук шляхів оптимізації діагностики та лікування гострого тонзиліту є першочерговим завданням.

Головна проблема, пов'язана з веденням педіатричних пацієнтів із гострим тонзилітом, полягає у визначенні ймовірного збудника захворювання. Якщо узагальнити статистичні дані, представлені різними країнами за різні періоди, можна констатувати, що на частку вірусних збудників захворювання припадає 70–95% випадків. Це означає, що потреба у призначенні антибактеріальних засобів таким пацієнтам є досить низькою. Натомість в Україні та у світі спостерігається загальна тенденція до надмірного та необгрунтованого застосування антибіотиків. Ця проблема набула настільки масштабного характеру, що багато антибіотиків втратили свою ефективність через збільшення кількості антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів.

Поки що не існує оптимального і стандартизованого алгоритму, за допомогою якого можна було б чітко диференціювати вірусне та бактеріальне походження гострого тонзиліту. Проте з цією метою розроблено дві шкали – Centor та Мак-Айзека, використовуючи які лікар має можливість встановити етіологічний чинник захворювання. Шкала Centor включає такі критерії: ексудат на мигдаликах, збільшення та болючість передньошийних лімфатичних вузлів, відсутність кашлю та наявність лихоманки. У шкалі Мак-Айзека додатково враховують вік пацієнта. Наявність одного з перелічених критеріїв оцінюють в 1 бал. Чим більша сума балів, тим вища ймовірність участі у патогенезі захворювання β-гемолітичного стрептокока групи А (БГСА). Проте навіть максимальна кількість балів не може бути стовідсотковою підставою для ідентифікації збудника захворювання.

У зв'язку з цим постає логічне запитання – яке обґрунтування має емпіричне лікування пацієнта з гострим тонзилітом? Це захворювання проявляється симптомами, які значно погіршують якість життя дитини (сильний біль у горлі, підвищення температури тіла, втомлюваність, зниження апетиту тощо). Тому лікування має бути спрямоване на швидке та ефективне покращення загального самопочуття дитини. Симптоматичне лікування забезпечує полегшення чи усунення клінічних проявів захворювання. Етіотропну терапію, зокрема антибіотикотерапію, доцільно призначати лише за наявності переконливих даних про участь бактеріального збудника у розвитку гострого тонзиліту. Цим зумовлена потреба у проведенні патогенетичної терапії, метою якої є не лише досягнення короткотривалого ефекту, а й пролонгована дія.

Як патогенетичну терапію можна використовувати фітопрепарати, які мають високий терапевтичний потенціал. Сьогодні найбільш вивченим засобом рослинного походження є ехінацея. Проте рандомізовані дослідження не підтвердили її ефективності у пацієнтів із гострим тонзилітом.

До лікарських засобів рослинного походження, офіційно дозволених для продажу в аптеках Німеччини, України та ще 16 країн світу, належить фітокомплекс Імупрет®. Препарат містить у своєму складі 7 лікарських рослин: корінь алтею (*Radix althaeae*), квітки ромашки (*Flores chamomillae*), траву хвоща (*Herba equiseti*), листя волоського горіха (*Folia jugladis*), траву деревію (*Herba millefolii*), кору дуба (*Cortex quercus*) і траву кульбаби (*Herba taraxaci*).

Показаннями до застосування препарату Імупрет® є лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів (тонзиліту, фарингіту, ларингіту), профілактика ускладнень та рецидивів респіраторних вірусних інфекцій внаслідок зниження захисних сил організму.

У науковій літературі було оприлюднено дані про ефективність фітопрепарату у лікуванні та профілактиці вірусних респіраторних інфекцій. Проте тільки нещодавно стали доступними результати рандомізованого відкритого порівняльного багаточасового проспективного дослідження з оцінки ефективності фітонірингового екстракту BNO 1030 (Імупрет®) у лікуванні гострого тонзиліту.

У дослідженні взяли участь 238 педіатричних пацієнтів віком від 6 до 18 років. Учасників залежно від обраної схеми терапії розподілили на 2 групи: групу лікування (n=118) склали пацієнти, які отримували BNO 1030 (Імупрет®)

як додаток до стандартної терапії; контрольну групу (n=120) – діти, які отримували стандартну симптоматичну терапію. На 2-й день дослідження 14 пацієнтів виключили (через потребу у призначенні системної антибіотикотерапії), тому у групі лікування залишилось 114 пацієнтів, у контрольній групі – 110 пацієнтів. Клінічний діагноз «гострий тонзиліт» встановлювали на підставі наявності таких симптомів, як біль у горлі у стані спокою та під час ковтання, гіперемія та набряк мигдаликів із можливими гнійними пробками, шийний лімфаденіт і пірексія. Небактеріальний тонзиліт був діагностований у тих пацієнтів, у яких оцінка була від 1 до 3 балів за шкалою Мак-Айзека (для дітей віком від 3 до 14 років) та від 0 до 2 балів за шкалою Centor (для дітей старше 15 років).

Пацієнтам обох груп призначили базисні заходи (дієту, усунення дії фізичних та хімічних подразників), парацетамол як жарознижувальний засіб у вікових дозах (за наявності відповідних показань – біль, серйозна гіпертермія), пероральний спрей бензидаміну гідрохлориду: 0,255 мкг бензидаміну гідрохлориду – 1 натискання (4 натискання 3–4 рази на добу протягом 10 днів). У пацієнтів групи лікування додатково використовували BNO 1030 (Імупрет®) – пероральні краплі у таких дозах: при гострих проявах захворювання (перші 5 днів) діти віком 6–11 років отримували 15 крапель 6 р/добу; діти віком 12 років і старше – 25 крапель 6 р/добу. Після полегшення симптомів (5–10-й день захворювання) діти віком 6–11 років отримували 15 крапель 3 р/добу діти віком 12 років і старше – 25 крапель 6 р/добу.

Оцінку динаміки стану пацієнтів здійснював лікар під час 3 візитів протягом 10 днів лікування. Критерієм оцінки була наявність у дитини місцевих проявів тонзиліту (гіперемії задньої стінки глотки, гіперемії, набряку і гнійних пробок на мигдаликах, болю у горлі у стані спокою і під час ковтання, подразнення горла, пов'язаного з кашлем). Для оцінки ступеня вираженості кожного із симптомів використовували 4-бальну шкалу (0 балів – відсутній, 1 бал – легкий, 2 бали – середній, 3 бали – тяжкий). Загальний стан пацієнта оцінювали за 10-бальною шкалою. Крім цього, пацієнти вели індивідуальні щоденники, в яких за 10-бальною шкалою оцінювали інтенсивність суб'єктивних симптомів (болю у горлі у стані спокою та під час ковтання, подразнення горла, кашлю) та загальний стан.

Для оцінки ефективності призначеної терапії використовували такі критерії: зниження ступеня вираженості симптомів захворювання, динаміка змін загального стану хворого за оцінкою лікаря і самооцінкою пацієнта, динаміка полегшення симптомів тонзиліту за самооцінкою пацієнта. Враховували також додаткові критерії: зменшення загального бала (загальної суми балів за кожний симптом) за бальною шкалою оцінки місцевих проявів тонзиліту під час кожного наступного візиту порівняно з візитом 1, динаміку зниження потреби у використанні жарознижувальних засобів, а також терапевтичний ефект BNO 1030 (Імупрет®).

За результатами оцінки динаміки полегшення основних симптомів гострого тонзиліту на тлі призначеної терапії отримано такі дані:

- регресія болю у горлі під час ковтання: з $2,25 \pm 0,776$ бала до $1,01 \pm 0,910$ бала (-55%) на 5-й день терапії і до $0,30 \pm 0,544$ бала (-88%) на 10-й день у пацієнтів групи лікування; з $2,18 \pm 0,618$ бала до $1,31 \pm 0,994$ бала (-40%) на 5-й день і до $0,54 \pm 0,709$ бала (-75%) на 10-й день у пацієнтів контрольної групи;
- регресія болю у горлі у стані спокою: від $1,97 \pm 0,733$ бала до $0,91 \pm 0,877$ бала (-53,8%) на 5-й день і до $0,19 \pm 0,391$ бала (-90%) на 10-й день у групі лікування. У контрольній групі цей показник знизився з $1,93 \pm 0,570$ бала до $1,07 \pm 0,877$ бала (-44%) на 5-й день і до $0,38 \pm 0,597$ бала (-80,3%) на 10-й день лікування;
- регресія болю у горлі під час ковтання (за результатами самооцінки пацієнта за 10-бальною шкалою): з $5,90 \pm 2,236$ бала до $4,93 \pm 2,371$ бала (-16,4%) на 2-й день і до $1,33 \pm 1,751$ бала (-77,5%) на 10-й день у пацієнтів групи лікування; у пацієнтів контрольної групи цей показник

знизився з $5,51 \pm 2,021$ бала до $4,90 \pm 2,368$ бала (-11,1%) на 2-й день і до $2,40 \pm 1,765$ бала (-56,4%) на 10-й день;

- регресія болю у горлі у стані спокою (за результатами самооцінки пацієнта за 10-бальною шкалою): у пацієнтів групи лікування цей показник знизився з $4,89 \pm 2,179$ бала до $3,97 \pm 2,350$ бала (-18,8%) на 2-й день і до $0,88 \pm 1,573$ бала (-82,0%) на 10-й день; у пацієнтів контрольної групи – з $4,50 \pm 1,922$ бала до $3,98 \pm 2,055$ бала (-11,6%) на 2-й день і до $1,93 \pm 1,834$ бала (-57,1%) на 10-й день лікування;

- загальний стан пацієнта: у групі лікування цей показник покращився з $6,36 \pm 1,902$ бала до $3,09 \pm 2,446$ бала (-51,4%) на 5-й день і до $1,04 \pm 1,554$ бала (-83,6%) на 10-й день; у контрольній групі – з $5,68 \pm 1,961$ бала до $3,29 \pm 2,526$ бала (-42,1%) на 5-й день і до $1,52 \pm 1,724$ бала (-73,2%) на 10-й день лікування;

- загальний стан пацієнта (за результатами самооцінки пацієнта за 10-бальною шкалою): у групі лікування цей показник покращився з $6,30 \pm 1,882$ бала на 1-й день до $1,66 \pm 1,860$ бала (-73,7%) на 10-й день; у контрольній групі – з $5,94 \pm 1,616$ бала на 1-й день до $2,72 \pm 1,565$ бала (-54,2%) на 10-й день лікування.

Що стосується відповіді на лікування (зниження інтенсивності симптомів на 70% порівняно з вихідним рівнем), то на 10-й день у 93 із 114 пацієнтів групи лікування отримано відповідь на терапію, у 21 пацієнта не отримано відповіді (81,6% порівняно з 18,4%); серед 110 пацієнтів контрольної групи у 72 отримано відповідь, у 38 відповіді не досягнуто (65,4% порівняно з 34,6%).

У ході дослідження на тлі призначеної терапії в дітей знизилась потреба у використанні жарознижувальних препаратів. Починаючи з 4-го дня лікування встановлено значну відмінність потреби у застосуванні цих препаратів у пацієнтів обох груп (В. Попович, І. Кошель та співавт., 2018).

У нових рекомендаціях щодо лікування запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, зокрема гострого тонзиліту, зазначено увагу на використанні симптоматичних засобів (системних та місцевих) і уникненні необгрунтованого призначення антибактеріальних засобів. Антибіотикотерапію проводять тільки за наявності у дитини чітких показань. Донедавна достовірних даних про ефективність застосування фітопрепаратів у лікуванні таких пацієнтів не було. Тому результати цього дослідження відкривають нові можливості у лікуванні дітей із гострим тонзилітом. Доповнення класичної схеми симптоматичної терапії комплексним фітопрепаратом Імупрет® забезпечує високий терапевтичний ефект: у пацієнтів, які отримували BNO 1030, ступінь вираженості симптомів захворювання значно знизився – до 1 бала і нижче (за результатами оцінки лікаря за 4-бальною шкалою) на 5-й та 10-й день лікування (В. Попович, І. Кошель та співавт., 2018).

Терапевтична ефективність лікарського засобу Імупрет® зумовлена активною дією рослинних компонентів. Полісахариди, які містять ромашка та алтей, стимулюють неспецифічну реакцію імунної системи за рахунок підвищення фагоцитозу макрофагів і гранулоцитів. Ці активні компоненти також прискорюють внутрішньоклітинне руйнування бактерій у процесі фагоцитозу внаслідок підвищення виділення активних метаболітів кисню, які чинять бактерицидну дію. Полісахариди, ефірні олії та флавоноїди (містять ромашка, алтей та деревій) зменшують набряк слизової оболонки при інфекції дихальних шляхів. Дослідження *in vitro* підтвердили, що таніні (містять кора дуба) чинять противірусний ефект також відносно вірусу грипу. Хвощ, який входить до складу препарату, підсилює ці ефекти завдяки притаманним йому цілющим властивостям.

Отже, ведення педіатричних пацієнтів із гострим тонзилітом потребує комплексного індивідуального підходу для вибору оптимальної стратегії лікування. Якщо у дитини немає ознак бактеріального тонзиліту, чудовим доповненням схеми симптоматичного лікування стане лікарський засіб із доведеною ефективністю – BNO 1030 (Імупрет®).

За матеріалами: A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute nonbacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. Popovych, V.I., Am J Otolaryngol, <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.10.012>

Підготувала Ілона Цюпа

За підтримки ТОВ «Біонорика»



Цефіікс

Вчасно в потрібному місці



- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції^{1,2}.
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамами сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації³.

1. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова. Современное значение орального цефалоспорины III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. Н.А. Корovina, Э.Б. Мумладзе, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Свищицкая. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
3. Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. Современная антимикробная химиотерапия. /Руководство для врачей/.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

Склад: діюча речовина: цефіксим; 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма. Капсули; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактеріальної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або у разі ризику неефективності лікування; інфекції нижніх дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту); інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистouretrит, неускладнений пієлонефрит). Клінічно ефективний при лікуванні інфекцій, спричинених найчастішими патогенними мікроорганізмами, включаючи *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *E.coli*, *Proteus Mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae* (бета-лактамазопозитивні та -негативні), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (бета-лактамазопозитивні та -негативні) та *Enterobacter species*. Має високий ступінь стабільності у присутності бета-лактамаз. Більшість штамів ентерококів (*Streptococcus faecalis*, *Streptococci* групи D) та *Staphylococci* (зокрема коагулазопозитивні, коагулазонегативні та метициліностійкі штами) стійкі до цефіксиму. Крім того, більшість штамів *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* та *Clostridia* стійкі до цефіксиму. Протипоказання. Підтверджена гіперчутливість до антибіотиків групи цефалоспоринів або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до пеніцилінів; порфірія. Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, у разі необхідності – 14 днів. При інфекціях, спричинених *Streptococcus pyogenes*, курс лікування має бути не менше 10 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні. Дорослі та діти віком від 12 років з масою тіла більше 50 кг: рекомендована доза становить 400 мг 1 раз на добу. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонококових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок та скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»). Дозування при нирковій недостатності: цефіксим слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю. Доза коригується з урахуванням кліренсу креатиніну (КК). Якщо КК більший або 60 мл/хв, призначати стандартну дозу, якщо КК 21–60 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі – 75 % від стандартної дози зі збереженням інтервалів між застосуванням, якщо КК менше 20 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, призначати ½ стандартної дози зі збереженням інтервалів між застосуванням. Ні гемодіаліз, ні перитонеальний діаліз не видаляють значущої кількості цефіксиму з організму. Передозування. Симптоми: посилення проявів побічних реакцій, таких як запаморочення, нудота, блювання, діарея. Лікування: промивання шлунка, застосування антигістамінних засобів і глюкокортикоїдів; оксигенотерапія. Гемодіаліз або перитонеальний діаліз лише незначною мірою сприяють виведенню цефіксиму з організму. Терапія симптоматична. Специфічних антидотів для лікування передозувань немає. Побічні реакції. Побічні реакції, спричинені цефіксимом, незначні та виникають рідко. Можливі такі порушення: з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, дисфорія, гіперактивність. З боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху. З боку дихальної системи: диспное. З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, гранулоцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпотромбінемія (кровотечі та синці без видимих причин), тромбофлібіт, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз. З боку травного тракту: спазми у шлунку та кишечнику, біль у животі, діарея*, нудота, блювання, кандидоз слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, у поодиноких випадках – стоматит, глосит. З боку обміну речовин і харчування: анорексія. З боку гепатобіліарної системи: гепатит, холестаза, транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця, іктеричність склер, іктеричність шкіри. З боку нирок та сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, включаючи інтерстиціальний нефрит у якості основного патологічного стану, гематурія. З боку імунної системи та з боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, включаючи: висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, анафілактичні реакції; реакції, подібні до сироваткової хвороби; медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS); набряк обличчя, гіперемія шкіри, кропив'язь, мультиформна еритема або синдром Стівенса-Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка, макулопапульозні та вузлулопапульозні висипання, грибовий дерматит, злущення епітелію, сухість шкіри, випадання волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз. Інфекції та інвазії: вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення). Випадки діареї після застосування цефіксиму можуть бути пов'язані із *Clostridium difficile*. Дані лабораторних показників: більшість лабораторних змін транзиторні та не мають клінічного значення. Можливі підвищення сечовини крові, підвищення сироваткового креатиніну, хібно-позитивні результати тесту Кумбса, також можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропрусиду, але не з нітроферіціанідом. Прийом цефіксиму може призводити до хібно-позитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, зміни показників печінкових та ниркових проб. Загальні розлади: підвищене потовиділення, підвищена втомлюваність, слабкість, запалення слизових оболонок. * Діарея зазвичай пов'язана із застосуванням препарату у вищих дозах. Повідомляли про випадки діареї, від помірної до тяжкої; у такому випадку припинення терапії є виправданим. При виникненні тяжкої діареї застосування цефіксиму слід припинити.

Р.н.: UA/4151/02/01, UA/4151/01/01



З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

XC201602

О.В. Усачова, д. мед. н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб,
Т.М. Пахольчук, к. мед. н., доцент, Запорізький державний медичний університет

Сучасний стан проблеми менінгококової інфекції: діагностика і стартова терапія

Менінгококова інфекція (МІ) – одна з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, зважаючи на її значну поширеність, велику летальність, високу частоту інвалідизації реконвалесцентів, а також тенденцію до масових епідемічних спалахів і швидкого зростання захворюваності в популяції. Саме через ці особливості МІ Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) включила її у групу небезпечних інфекцій та здійснює постійний контроль захворюваності. МІ поширена у 155 країнах світу. В останні десятиліття постійним епідемічним осередком цього захворювання є країни, розташовані у східному Середземномор'ї та субсахарній Африці (на південь від Сахари). У США щорічно реєструють від 2400 до 3000 випадків МІ, летальність від неї становить близько 10% [1].

У більшості випадків МІ спричиняє *Neisseria meningitidis* серогруп А, В, С. У Великій Британії збудники серотипу С зумовлюють 40% випадків захворювання, яке щороку призводить до 150-260 летальних наслідків [4]. В Україні понад 30% випадків МІ, зареєстрованих в останні десятиліття, спричинені збудниками серотипу В.

Для цієї інфекції, особливо генералізованої форми МІ в осіб молодого віку, характерні: блискавичний перебіг, висока частота летальних наслідків, тривалість захворювання – не більше доби. У тяжких випадках визначальними для ефективного лікування є рання діагностика і швидке надання адекватної медичної допомоги [6]. При цьому найбільшу епідемічну небезпеку становлять особи, які не мають клінічних ознак захворювання, – носії МІ, а також хворі на менінгококовий назофарингіт, який, як правило, не діагностують через значну подібність його симптомів з гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ). Співвідношення кількості хворих та носіїв МІ не є сталим і, за різними оцінками, варіює від 1:2000 до 1:50 000 [7].

До винайдення антибіотиків ця хвороба була вкрай небезпечною, адже спричиняла смерть приблизно 70% пацієнтів. Незважаючи на те що нинішня ситуація щодо лікування МІ покращилася, вона і зараз становить загрозу життю людини.

Антибіотикотерапія – основа лікування генералізованої форми МІ [8, 9]. Попередні рекомендації передбачали, що при тяжкому перебігу менінгококсемії (МКЦ) слід застосовувати бактеріостатичний антибіотик левоміцетину сукцинат (хлорамфенікол). Проте дедалі частіше з'являються повідомлення про нечутливість менінгококу до пеніциліну та хлорамфеніколу через утворення аномального рецептора пеніцилінзв'язуючого білка (ПЗБ) 2 типу. Саме від зв'язку антибіотика з ПЗБ залежить вираженість і швидкість настання бактерицидного ефекту без наростання токсемії [9]. Критерієм вибору антибіотика при цій інфекції є також його здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) та створювати терапевтичну концентрацію у центральній нервовій системі (ЦНС) і крові [3, 7, 9]. Сьогодні, ґрунтуючись на результатах багатьох досліджень, констатують, що доцільним є раннє введення антибіотиків цефалоспоринового ряду III покоління – цефтріаксону та цефотаксиму [10].

Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, у пацієнтів із підозрою на МІ для антибактеріальної терапії використовують цефотаксим та/або амоксицилін, або ампіцилін. Якщо хворий упродовж 3 міс до початку захворювання приймав антибіотик

цефалоспоринового ряду, терапію рекомендовано доповнити ванкомицином [11].

Отже, МІ – це поширене захворювання. У більшості хворих спостерігаються локалізовані форми захворювання у вигляді назофарингіту та бактеріоносійства, що підтримує циркуляцію менінгококу у популяції. Тяжкі клінічні форми хвороби у вигляді менінгіту та менінгококового сепсису, які мають вкрай несприятливий прогноз та високу летальність, реєструють рідко. Підходи до антибактеріальної терапії при МІ із часом удосконалюються. Однак слід наголосити, що саме від своєчасності та адекватності надання медичної допомоги пацієнту залежать кінцеві наслідки захворювання.

Ми провели ретроспективний аналіз даних медичної документації 312 пацієнтів КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» (ОІКЛ) Запорізької обласної ради, які отримали стаціонарне лікування з приводу МІ у період 1995-2017 рр. Діти становили 175 (56%) від загальної кількості обстежених. Для відбору пацієнтів використовували поточний метод: у когорті обстежених були включені всі хворі, які надходили до стаціонару у вказаний період і мали клінічні симптоми, характерні для різних форм МІ – менінгококового назофарингіту, менінгіту, менінгококсемії.

Підтвердження діагнозу здійснювали на підставі даних бактеріологічного дослідження ліквору, крові, мазку з носоглотки на менінгокок, а також за допомогою реакції латекс-аглютинації (РЛА) з відповідним біологічним матеріалом (з 2005 по 2012 р.) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (починаючи з 2013 р.). Після виділення культури менінгококу визначали його серотип та чутливість до антибактеріальних препаратів методом радіальної дифузії за Манчіні. Дослідження проводили в бактеріологічній лабораторії ОІКЛ.

Згідно з нашими даними, серед дитячого населення Запорізької області за період 1995-2017 рр. щороку реєстрували в середньому 24 випадки МІ.

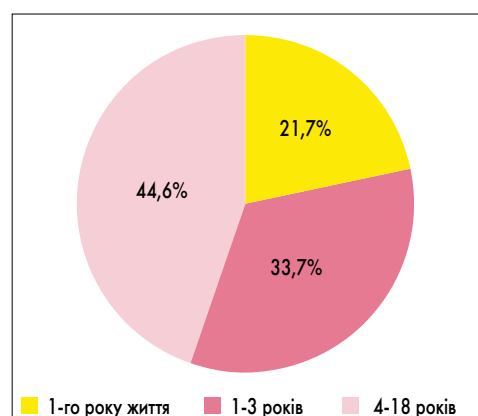


Рис. 1. Вікова структура захворюваності на МІ дитячого населення Запорізької області (1995-2017 рр.)

У загальній групі пацієнтів, дані яких проаналізовано, 38 (21,7%) дітей були 1-го року життя, 59 (33,7%) – віком 1-3 років, 78 (44,6%) – 4-18 років (рис. 1).

Отже, у загальній структурі педіатричних пацієнтів з МІ кожний 5-й – дитина 1-го року життя, кожний 3-й – дитина віком 1-3 років. При цьому більшість пацієнтів складають діти молодшого та старшого віку, які відвідують колективи (дитячий садок чи школу).

Отримані нами показники частоти захворюваності на МІ (рис. 2) відрізнялися у різні періоди року: у зимово-весняний період зареєстровано 66,9% випадків, а у літньо-осінній період – 33,1% ($p < 0,05$). Різницю цих показників можна пояснити більш тривалим перебуванням у закритому приміщенні у холодну пору року.

Аналіз клінічних даних різних років показав, що хворі здебільшого були госпіталізовані у 1-шу або 2-гу добу захворювання (68,2-81,3% випадків) і рідше – у 3-тю або 4-ту (14,8-22,7%), що свідчить про його стрімкий перебіг. У всіх пацієнтів початок хвороби був гострим, супроводжувався підвищенням температури тіла до 38-39 °С, головним болем, повторним блюванням.

Серед клінічних варіантів МІ найбільш тяжкими є МКЦ, або менінгококовий сепсис, та менінгококовий менінгіт (ММ), які мають вкрай несприятливий прогноз.

МКЦ, або менінгококовий сепсис, – клінічна форма МІ, для якої характерна циркуляція менінгококу у крові, що проявляється тяжкими загальнотоксичними симптомами та геморагічним ураженням шкіри, суглобів та інших органів (очей, селезінки, надниркових залоз, нирок). У дитини захворювання починається гостро з підвищення температури тіла до 40 °С і вище, різкого головного болю, блювання, судом. Основним клінічним симптомом МКЦ є специфічні висипання на шкірі – геморагічні елементи. Рання їх поява визначає більш

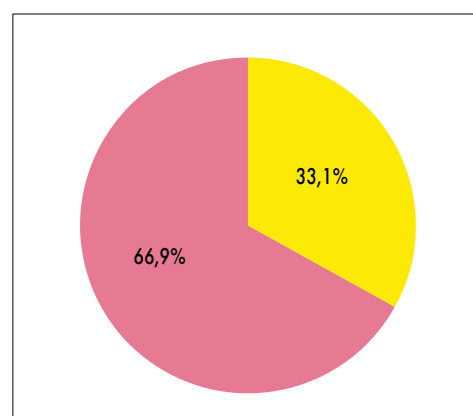


Рис. 2. Розподіл випадків МІ за періодами року



О.В. Усачова

тяжкий перебіг захворювання. Висип при МКЦ характеризується такими ознаками:

- геморагічний, елементи висипу зірчастої форми;
- розмір елементів варіює – від точкових крововиливів (петехій) до великих судин із некрозом у центрі висипу;
- висип щільний, виступає над поверхнею шкіри та не зникає при натисканні.

Отже, слід наголосити, що лікар повинен запідозрити МКЦ у будь-якої дитини з гіпертермічним синдромом та геморагічним висипом (навіть за наявності поодиноких елементів). Наступним обов'язковим етапом є вирішення питання про необхідність надання педіатричному пацієнту невідкладної допомоги через високий ризик розвитку інфекційно-токсичного шоку (ІТШ).

Для ММ характерні гострий початок захворювання і такі специфічні прояви:

- підвищення температури тіла до 39-41 °С;
- різкий головний біль дифузного характеру;
- дитина може стогнати, хапатися за голову, стає неспокійною, можливі галюцинації;
- розлади сну;
- головний біль посилюється при рухах голови, дії звукових та світлових подразників;
- збудливість дитини може змінюватися запамороченням, сонливістю, апатією;
- блювання, яке не пов'язане з прийомом їжі та не приносить полегшення (один з основних симптомів);
- судоми (у дітей молодшого віку їх частота вища);
- клінічні симптоми менінгіту – менінгеальні знаки: ригідність м'язів потилиці, симптом Брудзинського, симптом Керніга (у перші дні від початку захворювання);
- менінгеальний синдром (тільки в 7% випадків).

У дітей раннього віку специфічними симптомами ММ є:

- симптом Лесажа (у дітей 1-го року життя);
- тремор кінцівок, випинання великого тім'ячка, закидання голови назад, підвищення сухожильних рефлексів (у ранньому дитячому віці);
- вимушене положення з вигнутою спиною, закинутою назад головою, кінцівками, зігнутими у ліктьових і колінних суглобах.

Наявність вогнищевої симптоматики з боку ЦНС вказує на розвиток набряку головного мозку (НГМ). Серед додаткових симптомів часто спостерігаються

Продовження на стор. 30.

О.В. Усачова, д. мед. н., професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб,
Т.М. Пахольчук, к. мед. н., доцент, Запорізький державний медичний університет

Сучасний стан проблеми менінгокової інфекції: діагностика і стартова терапія

Продовження. Початок на стор. 29.

герпетичний висип на губах, блідість шкірних покривів, ін'єкція судин склер, тахікардія, глухість тонів серця, підвищений артеріальний тиск.

Змішана форма – поєднання МКЦ та ММ – зустрічається частіше, ніж ізольовані форми, має вкрай тяжкий перебіг, супроводжується одночасно геморагічним висипом, інтоксикаційним та менінгеальним синдромом.

Генералізована форма МІ має вкрай несприятливий прогноз через блискучість перебігу та високий ризик розвитку загрозливих для життя ускладнень: ІТШ, синдрому Уотерхауза – Фрідеріксена та НГМ.

Головну загрозу життю пацієнта становить ІТШ, для якого характерні стрімкий розвиток і тяжкі симптоми:

- підвищення температури тіла до 40-41 °С;

- геморагічний висип, який поширюється на всю поверхню тіла, його елементи місцями зливаються між собою та утворюють ділянки крововиливів (у перші години від початку захворювання);

- зниження артеріального тиску;
- ниткоподібний пульс;
- олігурія.

Загрозливим для життя дитини станом є також **синдром Уотерхауза – Фрідеріксена**, який клінічно проявляється гострою недостатністю надниркових залоз, зумовленою наявністю тотальних крововиливів в їх паренхіму.

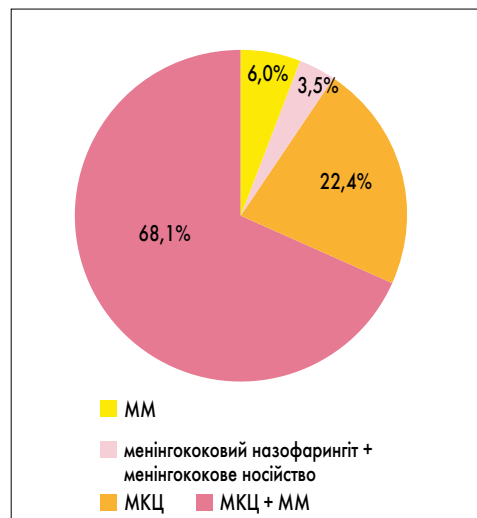


Рис. 3. Нозологічна структура МІ у дітей, включених в аналіз (дані 1997-2017 рр.)

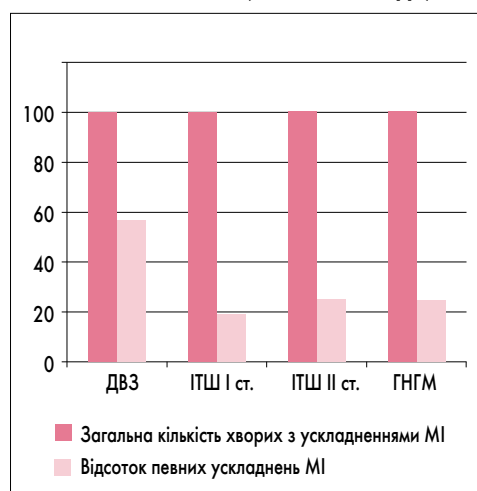


Рис. 4. Частота розвитку ускладнень МІ у дітей

Синдром Уотерхауза – Фрідеріксена має такі клінічні ознаки:

- елементи на шкірі ціанотичні, багряно-синього кольору;
- постійне блювання;
- зниження артеріального тиску;
- ниткоподібний пульс;
- короточасна втрата свідомості

змінюється періодами збудження і судомами;

- виражений менінгеальний синдром.

Хворі з вказаними станами потребують надання невідкладної медичної допомоги, тому необхідно негайно викликати реанімаційну бригаду!

Отже, лікар первинного контакту за наявності у дитини загрозливих для життя станів – ІТШ, синдрому Уотерхауза – Фрідеріксена, НГМ – повинен своєчасно запідозрити наявність МІ та негайно викликати реанімаційну бригаду!

Згідно з нашими даними, серед хворих на МІ пацієнти з діагнозом МКЦ складали від 6,8% (у 1997 р.) до 27,3% (у 2009 р.), у 57,8-86,4% дітей діагностували МКЦ із гнійним менінгітом, тобто змішану форму захворювання. Ізольовану форму ММ реєстрували у поодиноких випадках – у 10 дітей за період 1997-2017 рр. (рис. 3).

У більшості випадків (у 73,9-96,7%) спостерігається тяжкий клінічний перебіг захворювання, який супроводжувався порушеннями свідомості, судомами, появою менінгеальних знаків та зниженням артеріального тиску. Такі педіатричні пацієнти у 68-96,3% випадках потребували лікування у відділенні реанімації, де їм надавали невідкладну медичну допомогу переважно впродовж 3-4 діб, деяким хворим – протягом 5-7 діб.

Згідно з даними аналізу за період спостереження (1997-2017 рр.), більшість дітей мали ускладнений перебіг МІ (рис. 4). У 77,8-87,5% хворих на МІ спостерігалися такі ускладнення: у 18,8% – ІТШ I ступеня, у 25% – ІТШ II ст., у 57,5% – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові, у 25% – гострий набряк головного мозку (ГНГМ).

Щороку реєстрували летальні наслідки МІ (1-4 випадки на рік), причиною яких були несумісні з життям

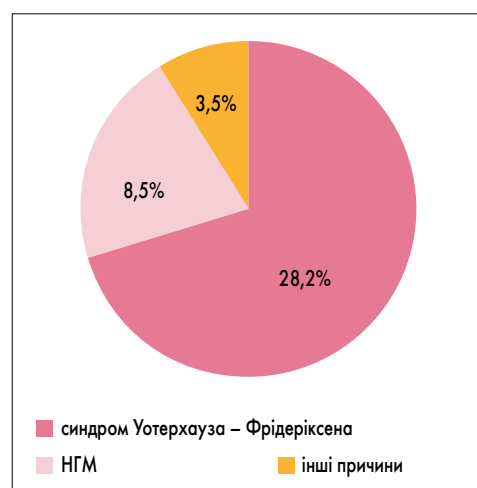


Рис. 5. Структура причин летальних наслідків МІ у дітей (дані за період 1997-2017 рр.)

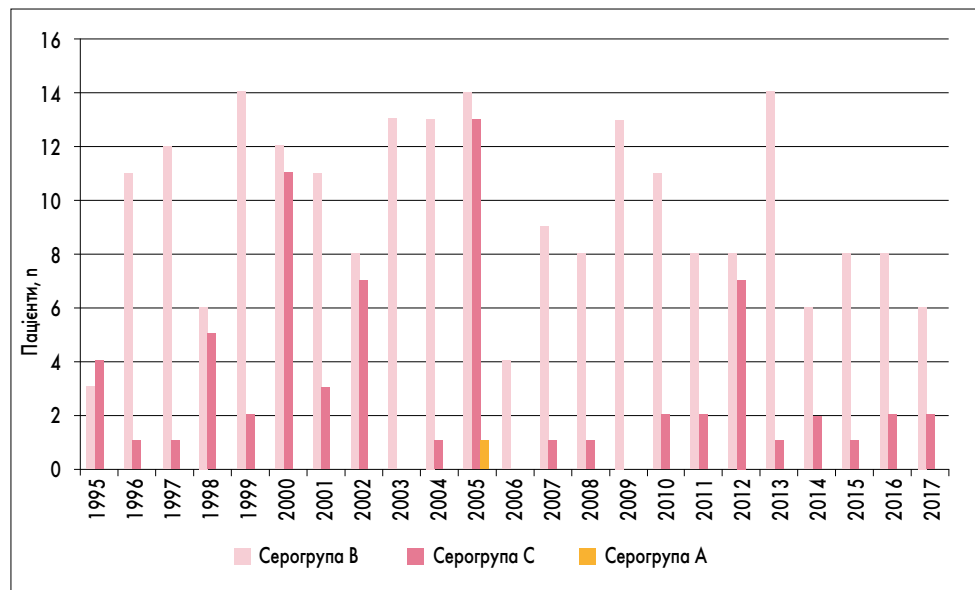


Рис. 6. Співвідношення груп сероварів менінгококу у дітей (дані за період 1995-2017 рр.)

ускладнення, переважно гостра надниркова недостатність (синдром Уотерхауза – Фрідеріксена). Загалом за проаналізований період зареєстровано 40 випадків: найбільша кількість (4) – у 2000 році, по 1 летальному випадку внаслідок МІ – у 1996, 1999, 2002, 2008, 2013-2015, 2017 рр., по 2 випадки – у 1995, 1997, 1998, 2000, 2001, 2003, 2004, 2007, 2009-2012 та 2017 рр.

Причина смерті більшості дітей (28 хворих) – гостра надниркова недостатність (синдром Уотерхауза – Фрідеріксена), наявність якої встановлено за результатами патологоанатомічного дослідження, а також – НГМ (у 8 пацієнтів), інші причини – у 4 дітей (вентиляторасоційована пневмонія, приєднання вторинної інфекції тощо). На рисунку 5 представлена структура причин летальних наслідків МІ у дітей.

Важливим для проведення *специфічної профілактики МІ* є визначення, які саме серогрупи менінгококу циркулюють у певному регіоні.

Дані бактеріологічного дослідження крові, ліквору та слизу з носа на *Neisseria meningitidis* були такими: щороку серовар менінгококу групи В виділяли у 61,5-91,6% хворих, серовар групи С – у 8,3-42,8%, серовар групи А – тільки в одній дитині за увесь проаналізований період. Отже, серед збудників МІ домінували менінгококи серогруп В та С, при цьому частота виділення сероварів менінгококу групи В була значно вищою (рис. 6).

Співвідношення груп сероварів менінгококу, які виділяли у дітей протягом проаналізованого періоду, змінювалось із певною періодичністю: у 1995, 1998, 2000, 2002, 2005, 2012, 2015 рр. співвідношення було майже однаковим, в інші роки значно домінували серовари групи В. Серовар групи А був виділений лише в одній дитині у 2005 році.

Важливе значення для ефективного лікування МІ має вибір *стартової антибактеріальної терапії*. У ході дослідження з'ясовано, що у хворих на МІ як стартовий антибіотик використовували: у період 1995-2000 рр. – пеніцилін у комбінації з ампіциліном або гентаміцином, з 2001 по 2005 р. – цефтріаксон + гентаміцин або ампіцилін + гентаміцин (частіше), пеніцилін + гентаміцин (рідше), з 2006 по 2010 р. – цефтріаксон + ампіцилін, а у 2011-2017 рр. – цефтріаксон або цефотаксим у комбінації з амікацином.

Отже, у лікуванні пацієнтів з МІ у період 1990-2005 рр. переважно використовували комбінацію пеніцилін + гентаміцин, з 2006 року – цефалоспорины III покоління у поєднанні з сучасними аміноглікозидами.

Стандартизовані зміни підходів до стартової антибактеріальної терапії дозволили поступово зменшити летальність внаслідок МІ. Так, якщо у 1995-2005 рр. цей показник становив 8,2-11,1% випадків, то у 2006-2017 рр. він зменшився до 4,5-6,3%. Динаміка показників свідчить про ефективність змін стартової антибактеріальної терапії.

На підставі результатів проведеного дослідження ми дійшли висновків:

1. В Україні циркулюють переважно менінгококи групи В, які не входять до складу полісахаридних вакцин через антигенну мімікрію з полісахаридами нервових тканин людини, що ускладнює організацію специфічної профілактики МІ.

2. МІ характеризується тяжким перебігом, а також високою частотою розвитку ускладнень у вигляді інфекційно-токсичного шоку і гострого набряку головного мозку.

3. Підходи до стартової антибактеріальної терапії при МІ змінювалися кожні 10 років: раніше використовували комбінацію пеніцилін + гентаміцин, потім – комбінацію цефалоспорины III покоління + амікацин.

4. Про ефективність зазначених змін свідчить зниження показників летальності – з 8,7-11,1% випадків (у 1995-2005 рр.) до 6,3-4,5% (у 2006-2017 рр.).

Література

1. Rosenstein N.E., Perkins B.A., Stephens D.S. et al. Medical Progress: Meningococcal Disease. N Engl J Med, 2007.
2. Levy M. Analysis of the impact of corticosteroids adjuvant treatment during experimental invasive meningococcal infection in mice / Levy M., Deghmane A.E., Aouiti-Trabelsi M., Dager S., Faye A., Mariani-Kurkdjian P., Taha M.K. Steroids, 2018 Aug 1; 36: 32-39.
3. Статистичні звіти медичних закладів та центру медичної статистики МОЗ України за 1991-2014 рр.: [Електронний ресурс] / Режим доступу: medstat.gov.ua.
4. Галузева звітність Державної санітарно-епідеміологічної служби України 2017 («Звіт про окремі інфекційні та паразитарні захворювання», ф. 1): [Електронний ресурс] / Режим доступу: www.dsesu.gov.ua.
5. Возіанова Ж.І. Менінгокова інфекція на сучасному етапі / Ж.І. Возіанова, А.М. Печінка // Мистецтво лікування / Режим доступу: http://m-l.com.ua.
6. Sudarsanam T.D. Pre-admission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease / Sudarsanam T.D., Rupali P., Tharyan P., Abraham O.C., Thomas K. // Cochrane Database Syst Rev, 2017 Jun 14.
7. Берман Р.Э., Климман Р.М., Джонсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону. – Т. 3. – Ч. XVI. – 2009.
8. Hart C.A. Meningococcal disease and its management in children / C.A. Hart, A.P.J. Thomson. BMJ, 2006 September 30; 333: 685-690.
9. Parenteral penicillin for children with meningococcal disease before hospital admission / A. Harnden, N. Ninis, M. Thompson et al. BMJ, 2006; 332: 1295-1298.
10. Nadel S. Treatment of Meningococcal Disease. J Adolesc Health, 2016 Aug; 59 (2 Suppl): 21-28.
11. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management / The National Institute for Health and Care Excellence // NICE-2018. – P. 22-26.

Сучасна стратегія ведення дітей з алергією

Алергія – це одна з найбільш актуальних проблем у світовій та вітчизняній педіатрії. Незважаючи на значні кроки вперед у лікуванні цих захворювань, зберігається тенденція до збільшення показників їх поширеності у загальній та дитячій популяціях. Однак каменем спотикання на шляху оптимізації лікування пацієнтів залишається пізня діагностика алергічної патології. З одного боку, вона впливає на достовірність статистичних даних про поширеність алергії в Україні, які не відображають невішну ситуацію, з іншого боку, пізня верифікація діагнозу захворювання значно знижує ефективність медикаментозного лікування, підвищує ризик прогресування хвороби та ризик розвитку ускладнень. Тому проблематика дитячої алергології є надзвичайно актуальною для педіатрів, сімейних лікарів, перед якими постає вкрай важливе завдання – виявити алергію на ранній стадії та своєчасно призначити дитині адекватне лікування. Про особливості перебігу найбільш поширених алергічних захворювань дитячого віку та сучасні підходи в їх лікуванні в актуальному інтерв'ю нашому виданню докладно розповіла головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук Тетяна Рудольфівна Уманець.



Т.Р. Уманець

? Тетяно Рудольфівно, вже протягом тривалого часу зберігається стійка тенденція до збільшення поширеності алергічних захворювань у дитячій популяції. Якими є причини такої динаміки цих показників? Чи доступні на сьогодні статистичні дані про поширеність алергічних захворювань у дитячій популяції в Україні та у світі?

— У країнах Європи, в тому числі в Україні, дійсно спостерігається стійка тенденція до збільшення поширеності алергічної патології. У багатьох наукових джерелах наголошується, що захворюваність на алергію у світі набула масштабів пандемії. Згідно з даними офіційної статистики, близько 50% жителів країн Європи мають симптоми алергії, серед яких 30% — діти. Найбільш поширеними алергічними захворюваннями є бронхіальна астма (БА), алергічний риніт (АР) та atopічний дерматит (АД).

Сьогодні у світі спостерігається друга хвиля зростання поширеності харчової алергії, яка, за приблизними оцінками, стала причиною 17 млн випадків захворювання. На великий жаль, за останні 10 років кількість тяжких анафілактичних реакцій зросла більш ніж у 7 разів. Серед системних проявів алергії 34% випадків припадає на анафілактичний шок. Окрім цього, реєструють збільшення показників поширеності інсектної алергії (з 0,3 до 8-9%).

В Україні статистичний аналіз охоплює три нозології — БА, АР, АД. Поширеність цих захворювань становить: АД — 0,86%, БА — 0,48-0,5%, АР — 0,54%. Проаналізувавши динаміку показників поширеності алергії в Україні протягом останніх 10 років, ми встановили, що по деяким нозологіям відзначається стабільна динаміка у вигляді «плато» або навіть зменшення кількості випадків алергії. Причиною того, що показники в Україні не відповідають світовим епідеміологічним даним, є недостатній рівень виявлення алергії.

Єдиної теорії, яка пояснювала б зростання поширеності алергії у світі, не існує. Ще у 1989 р. Девід Страчен висунув «гігієнічну» гіпотезу. Він припустив, що покращення гігієнічних умов життя сучасної людини, зменшення кількості членів сім'ї, внаслідок чого знижується мікробна експозиція дитини, стрімкий розвиток фармацевтичної галузі, нерациональне

застосування антибіотиків, погіршення екологічної ситуації впливають на формування імунної системи дитини, що у деяких випадках може трансформуватись в аномальну реакцію організму на дію зовнішніх факторів у вигляді алергії. У цей час триває активне обговорення гіпотези про роль мікробіому у формуванні імунної системи, яка знаходить дедалі більше своїх прихильників, а також питання впливу епігенетичних факторів на формування алергії.

? Які алергічні захворювання дитячого віку діагностують найчастіше? Чи існує взаємозв'язок між різними алергічними нозологіями?

— У дітей найчастіше виявляють респіраторні та шкірні алергози, зокрема АР, БА, АД. У педіатричній практиці алергічний контактний дерматит зустрічається досить рідко. Педіатри та алергологи дедалі частіше мають справу з кропив'янкою, проте даних офіційної статистики про поширеність цього захворювання в Україні немає. На жаль, у 60% пацієнтів виявляють ідіопатичну кропив'янку, тому у них неможливо ідентифікувати етіологічний чинник алергії.

Існує тісний взаємозв'язок між різними алергічними нозологіями. Зважаючи на це, у науковий обіг було введено термін «атопічний марш». Цей патогенетичний ланцюг алергії здебільшого маніфестує у віці до 6 міс із симптомів АД чи харчової алергії (найчастіше виникає аномальна реакція на білки коров'ячого молока). Наявність у дитини синдрому atopії у вигляді АД та/або АР є фактором ризику розвитку респіраторних проявів алергії, зокрема БА.

Слід також враховувати існування алергенів з високою гомологічністю, внаслідок чого формуються так звані перехресні алергічні реакції. Типовим прикладом є пилюково-харчовий перехрест, який у більшості хворих характеризується виникненням орального алергічного синдрому (або контактної кропив'янки на слизовій оболонці ротової порожнини) і у частини з них зумовлює гастроінтестинальні симптоми. Наприклад, за нашими даними, у 37% дітей з полінозом (особливо із сенсибілізацією до пилюки берези) виявляють харчову алергію на рослинні продукти харчування (фрукти, овочі, горіхи).

? Чи існують певні особливості перебігу різних алергічних захворювань у дітей залежно від віку? Наявність яких симптомів у дитини має викликати у педіатра підозру на алергію? Які респіраторні та шкірні симптоми слід розцінювати як достовірні ознаки алергічної патології?

— Алергічні захворювання у педіатричних пацієнтів характеризуються певними особливостями, які залежать від віку. У дітей до 1 року переважають шкірні прояви алергії (АД або харчової алергії). Що стосується респіраторних проявів алергії, то у 80% дітей БА формується у віці до 5 років. Слід підкреслити, що певні особливості перебігу БА у дітей раннього віку пов'язані з анатомо-фізіологічними характеристиками їх респіраторного тракту. У цих дітей у патогенезі бронхообструкції переважає вазосекреторний компонент (із набряком і вираженою секрецією, а не бронхоспазмом). Клінічно це проявляється змішаним характером ядухи, фізикальними змінами із переважанням вологих хрипів, а також тяжким перебігом загострень захворювання.

На жаль, специфічних шкірних і респіраторних симптомів, які чітко вказували б на алергічну природу захворювання, немає. Тому алергічна патологія потребує проведення ретельної диференційної діагностики з іншими захворюваннями: у дітей з респіраторними симптомами — з гострими респіраторними інфекціями, з шкірними симптомами (особливо у випадках тяжкого та рецидивуючого перебігу) — з первинним імунodefіцитом, метаболічними та інфекційними захворюваннями. Про алергічну природу захворювання можуть свідчити обтяжений анамнез, сезонність симптомів, наявність зв'язку між клінічними проявами та дією тригера, відсутність катаральних явищ при рецидивуванні та персистуванні респіраторних симптомів.

? Одним із поширених алергічних захворювань зі шкірними проявами у дітей є кропив'янка. Якими є її основні клінічні ознаки? У чому полягають сучасні рекомендації щодо ведення педіатричних пацієнтів із гострою та хронічною кропив'янкою?

— Кропив'янка — це поширене захворювання, яке проявляється уртикарним висипом, ангіонабряком або наявністю обох симптомів.

Супрастин®

хлоропірамін

ПОЛЕГШУЄ СИМПТОМИ АЛЕРГІЇ

максимум терапевтичного ефекту
в межах першої години після прийому
виражена протисвербіжна дія

**Дітям
від
1 місяця***

*Розчин для ін'єкцій. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Діюча речовина — хлоропірамін. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТС R06A C03. Супрастин таблетки Р.П. № UA/9251/01/01, Супрастин ампули Р.П. № UA/0322/01/01. Умови відпуску: ампули — за рецептом, таблетки — без рецепта. Показання: алергічні захворювання (алергічний риніт, кропив'янка, дерматит, харчова, інсектна алергія, алергія на ліки); у складі комплексної терапії системних анафілактичних реакцій та ангіоневротичного набряку. Побічні реакції. Седативний ефект, стомленість, запаморочення, головний біль, ейфорія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, аритмія, біль та дискомфорт в епігастральній ділянці, сухість у роті, фоточутливість та ін. Виробник. Фармацевтичний завод ЕГІС. Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТКАЛС ПЛС» в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

Для кропив'янки характерний хвилеподібний перебіг із періодичною появою висипу. При цьому уртикарний елемент зберігається не більше 1 доби. Залежно від тривалості захворювання виділяють дві форми кропив'янки: гостру (до 6 тижнів) та хронічну (понад 6 тижнів). Основними причинами виникнення гострої кропив'янки у дітей є гострі респіраторні інфекції, харчова та медикаментозна алергія.

При хронічній кропив'янці визначити причину захворювання можна тільки у половині випадків. Виділяють хронічну спонтанну (з відомих причин, наприклад аутореактивність, і невідомих причин) та хронічну індуковану (симптоматичний дермографізм, холодова, відстрочена кропив'янка, зумовлена стисканням, сонячна, теплова, вібраційна, холінергічна, контактна, аквагенна) кропив'янку. Уртикарний васкуліт, макулопапульозний шкірний мастоцитоз (попередня назва — пігментна кропив'янка), аутозпальні синдроми (наприклад, кропіринасоційовані періодичні симптоми або синдром Шнітцлера), неопосередковані медіаторами мастоцитів ангіонабряки (наприклад, брадикінін-опосередкований ангіонабряк) та інші захворювання, при яких можуть виникати пухири або ангіонабряки, не вважаються підтипами кропив'янки, оскільки патофізіологічні механізми їх розвитку інші.

XXI століття — це ера доказової медицини. Сьогодні доступні оновлені міжнародні рекомендації щодо ведення пацієнтів (у тому числі педіатричних) з кропив'янкою (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO-2017). З перекладом цих рекомендацій українською мовою лікарі можуть ознайомитися на сайті Асоціації дитячих алергологів України.

Ще одним актуальним питанням є алергічний риніт. Які основні клінічні прояви АР? Які сучасні рекомендації щодо ведення педіатричних пацієнтів з АР?

— Алергічний риніт — це хронічне захворювання слизової оболонки носової порожнини, в основі якого лежить IgE-залежне алергічне запалення, зумовлене дією різних алергенів, що клінічно характеризується появою свербіжів в носі, нападами чхання, ринореєю, закладенням носа. Діагноз риніту у дитини встановлюють за наявності 2 із наведених симптомів.

Хоча АР не є тяжким захворюванням, однак він істотно впливає на якість життя дітей та їх батьків. АР погіршує сон хворих, знижує їх працездатність і негативно позначається на успіхах у навчанні.

У веденні пацієнтів з АР варто дотримуватися сучасних рекомендацій щодо діагностики й терапії АР «Алергічний риніт і його вплив на астму» (ARIA). Більш детальний опис особливостей ведення педіатричних пацієнтів з АР подано в Європейському консенсусі з риносинуситів та назальних поліпів (EPOS). Основні положення цих рекомендацій аналогічні, проте в останньому документі більш детально представлені інші причини риніту у дітей.

Які підходи необхідно використовувати педіатрам для лікування алергії у дітей? Яку роль відіграють блокатори H₁-гістамінових рецепторів у лікуванні дітей з алергією?

— У лікуванні пацієнтів із БА, АР, АД, хронічною кропив'янкою використовують принцип ступінчастої терапії. Основні компоненти терапевтичних схем для різних нозологій відрізняються. У лікуванні пацієнтів із БА застосовують антилейкотрієнові засоби та/або інгалаційні

кортикостероїди, фіксовані комбінації інгалаційних кортикостероїдів та бронхолітиків, у пацієнтів з АД перевагу віддають місцевої терапії, у випадку важкого резистентного перебігу АД проводять системну терапію кортикостероїдами та інгібіторами кальциневрину, а також за необхідності імуносупресивну терапію. Якщо алергія має тяжкий перебіг, розглядають можливість використання моноклональних антитіл як біологічної терапії.

У дітей з АР та кропив'янкою препаратами вибору є антигістамінні засоби, які застосовують як першу лінію терапії. Ці препарати у вигляді монотерапії або у комбінації з інтраназальними кортикостероїдами демонструють високу ефективність у лікуванні сезонного та цілорічного АР.

Згідно з оновленими рекомендаціями EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2017 антигістамінні препарати слід використовувати як першу (у вікових дозах) та другу (зі збільшенням дози у 4 рази) лінії терапії у пацієнтів із хронічною кропив'янкою. У лікуванні гострої кропив'янки ці засоби також є препаратами вибору. Неседативні антигістамінні препарати демонструють не лише високу ефективність, а й безпечність у лікуванні дітей з алергічною патологією.

Виділяють два покоління антигістамінних препаратів. Представники кожного з них займають свою нішу у лікуванні алергічної патології у дітей. Високу ефективність антигістамінних препаратів II покоління доведено при АР та кропив'янці. Про це зазначено у нових рекомендаціях із лікування цих захворювань. У пацієнтів з алергічними захворюваннями (АД, гострою кропив'янкою), які супроводжуються сильним свербіжем, актуальним є використання лікарських засобів, які забезпечують контроль цього симптому. Свербіж істотно погіршує якість життя дитини: вона стає дратівливою, виникають розлади сну, знижується увага та успішність у навчанні.

В аспекті контролю цього симптому привертають увагу антигістамінні препарати I покоління, зокрема Супрастин® (фармацевтична компанія «Egis»), який, крім протиалергічної дії, чинить також седативний ефект.

При виборі антигістамінного препарату необхідно враховувати вік дитини. Неседативні антигістамінні препарати (дезлоратадин, левоцетиризин) застосовують у дітей з 6 місяців. Проте є пацієнти віком і до 6 місяців, у яких за показаннями необхідне призначення антигістамінних препаратів. Хлоропірамін у формі розчину для ін'єкцій (Супрастин®) в таких випадках може бути препаратом вибору.

Актуальною проблемою лікування педіатричних пацієнтів є вибір оптимального лікарського засобу. Яким критерієм має задовольняти сучасний лікарський засіб для лікування алергії у дітей? Чи має значення форма випуску препарату для застосування у педіатричних пацієнтів? Яка лікарська форма антигістамінного засобу, на Вашу думку, є найбільш оптимальною для лікування дітей?

— Оптимальний лікарський засіб для лікування алергії у педіатричних пацієнтів має задовольняти таким критеріям: високий профіль безпеки застосування у дітей різного віку, наявність дитячих лікарських форм, доведена ефективність у лікуванні цієї нозології. Тому при виборі оптимального препарату педіатр має обов'язково враховувати ці характеристики.

Таблетовані форми лікарських засобів дозволені для застосування у дітей старше 6 років. Тому в аспекті вибору оптимальної терапії алергічної патології у дітей актуальним

є використання рідких форм антигістамінних препаратів, які зручні у дозуванні для дітей різного віку. Педіатрам важливо звертати увагу не лише на діючу речовину, а й на допоміжні компоненти лікарського засобу. Ароматизатори, барвники та інші гаптени, які можуть містити у своєму складі рідкі лікарські форми, є потенційними тригерами алергії у таких дітей. У цьому аспекті привертають увагу препарати левоцитиризину (наприклад, краплі Алерзин®).

Від яких факторів залежить ефективність лікування алергічних захворювань у дітей? Як Ви оцінюєте обізнаність батьків щодо алергічних захворювань?

— Усі фактори, які впливають на ефективність лікування, умовно можна розділити на дві групи: зумовлені індивідуальними особливостями пацієнта та характеристиками лікарського засобу. До першої групи факторів належать особливості метаболізму, наявність супутньої патології, ступінь тяжкості основного захворювання тощо. Фактори, пов'язані з характеристиками лікарського засобу, включають: ефективність діючої речовини у лікуванні конкретної нозології, характеристики допоміжних компонентів (відсутність у складі препарату потенційних алергенів), профіль безпеки, а також лікарську форму, яка забезпечує правильне дозування. Характеристики препарату впливають на комплаєнс, адже педіатричні пацієнти та їхні батьки віддають перевагу засобам тривалої дії, що дозволяє зменшити кратність прийому препарату.

Лікарі часто не враховують такий важливий аспект лікування дітей з алергією, як навчання пацієнта та батьків. Ці заходи необхідно реалізовувати як шляхом організації спеціальних навчальних зустрічей для пацієнтів/батьків, так і під час індивідуального прийому пацієнта. Батьки та педіатричні пацієнти (старшого віку) мають бути обізнаними щодо основних проявів захворювання, методів лікування та профілактики загострень алергії. Насамперед це стосується відповідального ставлення до елімінаційних заходів та дотримання усіх рекомендацій лікаря.

На жаль, більшість батьків таких педіатричних пацієнтів недостатньо обізнані стосовно алергічних захворювань. У клінічній практиці педіатри часто стикаються з ситуаціями, коли батьки будь-які симптоми (особливо шкірні) інтерпретують як прояви алергії або, навпаки, недооцінюють симптоми, які можуть свідчити про наявність у дитини АР, БА чи іншої алергічної патології. Через пізню діагностику захворювання у таких дітей гірша відповідь на призначене лікування.

Отже, перебіг алергії у дітей має певні особливості, які повинні враховувати педіатри при виборі оптимального лікування. Для того щоб досягти максимальної ефективності лікування, важливо своєчасно запідозрити та верифікувати алергічну патологію у дитини та призначити адекватну терапію відповідно до нових світових рекомендацій. При АР та хронічній кропив'янці терапія першої лінії представлена неседативними антигістамінними препаратами. Проте для педіатричної практики своєї актуальності не втратили антигістамінні засоби I покоління, яким віддають перевагу у випадках гострого перебігу алергічних захворювань та для контролю вираженого свербіжу.

Підготувала Ілона Цюпа



Алерзин

левоцетиризин

ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ*

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 6–12 міс:	1,25 мг або 5 крапель 1 раз на добу
Діти 1–6 років:	1,25 мг або 5 крапель 2 рази на добу
Дорослі та діти старші 6 років:	5 мг або 20 крапель або 1 таблетка 1 раз на добу

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. Фармацевтичний завод EGIS. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

Cefavora

Цефавора



краплі оральні
100 мл

Активні речовини:
Гінкго білоба, Омела біла,
Глід

Порушення
артеріального тиску
та системи
кровообігу, що
супроводжуються
головним болем.

Цефавора

Гомеопатичний препарат

Зберігає активність мозку

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефавора.

Склад: 100 г (=98 мл) препарату містять Ginkgo biloba Ø 1,3 г, Viscum album Ø 2,7 г, Crataegus Ø 7,5 г. Фармакотерапевтична група. Комплексний гомеопатичний препарат. Показання для застосування. Порушення артеріального тиску та системи кровообігу, що супроводжуються головним болем. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Через вміст алкоголю (20 %) препарат Цефавора не слід застосовувати пацієнтам, які страждають на алкоголізм. Дитячий вік до 6 років. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують внутрішньо. Завдяки приємному смаку препарат Цефавора можна приймати у нерозведеному вигляді. Дорослим та дітям віком від 12 років – по 20 - 30 крапель 3 - 4 рази на добу. Дітям віком від 6 до 12 років – по 10 - 15 крапель 3 - 4 рази на добу. Побічні ефекти. Можливі розлади травлення, головний біль, алергічні реакції.

Р.п.: №UA/10843/01/01

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

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

П.В. Ковальчук, детский невролог, Винницкая областная детская клиническая больница; **А.В. Катилов**, к. мед. н., доцент, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова; **С.А. Паненко**, заведующая отделением неврологии, **О.П. Слична**, детский невролог, Винницкая областная детская клиническая больница; **Е.В. Дехтярь**, медицинский факультет № 2, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Головная боль напряжения у детей: эпидемиология, диагностика и тактика ведения

Головная боль напряженного типа (ГБНТ) – одно из самых распространенных расстройств, большая часть людей в мире перенесла хотя бы один приступ боли с характеристиками, соответствующими этому диагнозу. Так как ГБНТ является доброкачественным состоянием и в большинстве случаев не имеет существенного влияния на повседневную активность, очень важно определить возможную первопричину – интракраниальную патологию, лор-заболевания, влияние токсических, метаболических, психических факторов, травм и др. На этапе первичной оценки важно уметь определить «красные флажки», чтобы своевременно диагностировать угрожающие здоровью и жизни состояния и в то же время избежать излишнего назначения дорогостоящих, а иногда – вредных методов исследования, неэффективных и опасных методик лечения. Следующим этапом является использование наиболее эффективных для конкретного пациента методов лечения, улучшение качества жизни, восстановление для пациента и его близких четкой картины заболевания – с одной стороны, разубедить тревожных пациентов в наличии у них серьезных некурабельных заболеваний, с другой – объяснить близким пациента, что его состояние является заболеванием, а не нарушением поведения и адаптации. Несмотря на большое количество лекарственных средств с доказанной эффективностью, во всех странах мира, независимо от уровня экономического развития, сохраняется проблема ведения как взрослых, так и детей с головной болью [1].

В современных условиях украинской системы здравоохранения данный диагноз часто маскируется под терминами «вегето-сосудистая дистония», «сосудистая головная боль», «цефалгия» и др. Соответственно пациенты не проходят адекватного обследования и лечения, что влияет на качество жизни, затраты пациентов и медицинских учреждений.

Эпидемиология и патогенез

Головная боль напряженного типа (головная боль напряжения, tension-type headache) является самым распространенным видом головной боли в мире. Точная распространенность этого состояния на данный момент не известна ввиду разницы в критериях отбора в исследования. Количество людей в общей популяции, которые испытывали хотя бы один приступ головной боли с характеристиками ГБНТ, превышает 90%. По данным разных исследователей, у 21,7-86,5% пациентов на протяжении года возникает эпизод одного из типов ГБНТ. Если нечастая эпизодическая ГБНТ имеет место практически во всей популяции и не требует лечения, то частая эпизодическая и хроническая ГБНТ значительно нарушает качество жизни и требует вмешательства специалиста [2-4].

Существует мнение, что в механизме возникновения головной боли ведущая роль принадлежит комбинированному влиянию периферических и центральных факторов, включая ослабление антиноцицептивной системы супраспинальных структур с участием серотонина и эндогенных пептидов, сенситизации всех порядков нейронов задних рогов спинного мозга и ядер тройничного нерва с участием, соответственно, нитрата, кальцитонин-ген-зависимого пептида, субстанции P, нейроексина-A [14, 15].

Международная классификация головной боли 3-го издания (2018)

2. Головная боль напряженного типа.
- 2.1. Нечастая эпизодическая головная боль напряженного типа.
- 2.1.1. Нечастая эпизодическая головная боль напряженного типа, ассоциированная с чувствительностью надкостницы.
- 2.1.2. Нечастая эпизодическая головная боль напряженного типа без чувствительности надкостницы.
- 2.2. Частая эпизодическая головная боль напряженного типа.
- 2.2.1. Частая эпизодическая головная боль напряженного типа, ассоциированная с чувствительностью надкостницы.
- 2.2.2. Частая эпизодическая головная боль напряженного типа без чувствительности надкостницы.
- 2.3. Хроническая головная боль напряженного типа.
- 2.3.1. Хроническая головная боль напряженного типа, ассоциированная с чувствительностью надкостницы.
- 2.3.2. Хроническая головная боль напряженного типа без чувствительности надкостницы.
- 2.4. Вероятно головная боль напряженного типа.
- 2.4.1. Вероятно нечастая эпизодическая головная боль напряженного типа.
- 2.4.2. Вероятно частая эпизодическая головная боль напряженного типа.

2.4.3. Вероятно хроническая головная боль напряженного типа.

Диагностические критерии

Нечастая эпизодическая головная боль напряженного типа

- А. От 10 приступов головной боли, которые возникают не чаще 1 раза в месяц (не больше 12 дней в год), с критериями В-D.
- В. Продолжительность приступа от 30 мин до 7 дней.
- С. Удовлетворяет 2 характеристики или больше из 4:

- 1) двухсторонняя локализация;
- 2) давящий или стягивающий (не пульсирующий) характер боли;
- 3) легкая или средняя интенсивность головной боли;
- 4) не усиливается при рутинной физической активности (например, при ходьбе, подъеме по ступенькам).
- Д. Обе характеристики:
- 1) отсутствие тошноты или рвоты;
- 2) не более одной: фотофобия или фонофобия.

Е. Не может быть лучше описана другим диагнозом из Международной классификации головной боли 3-го издания (МКГБ-3).

Наличие или отсутствие чувствительности надкостницы (чувствительность при пальпации лобных, височных, теменных областей во время приступа) рекомендовано указывать в диагнозе [2].

Частая эпизодическая головная боль напряженного типа

- А. По крайней мере 10 приступов головной боли, которые возникают в среднем в течение 1-14 дней в месяц на протяжении более 3 мес (более 12, но не менее 180 дней в год), удовлетворяющие критерии В-D.
- В. Длительность приступа от 30 мин до 7 дней.
- С. Удовлетворяет по крайней мере 2 характеристики из 4:

- 1) двухсторонняя локализация;
- 2) давящая или стягивающая (не пульсирующая) боль;
- 3) легкая или средняя интенсивность головной боли;
- 4) не усиливается при рутинной физической активности (например, ходьбе или подъеме по лестнице).
- Д. Обе из следующих характеристик:
- 1) отсутствие тошноты или рвоты;
- 2) не более одной из двух: фотофобия или фонофобия.

Е. Не может быть лучше описана другим диагнозом из МКГБ-3.

Хроническая головная боль напряженного типа

- А. По крайней мере 10 приступов головной боли, которые возникают в среднем в течение 15 дней в месяц и более на протяжении больше 3 мес (более 180 дней в год), удовлетворяющие критерии В-D.
- В. Приступ длится в течение часов, дней или непрерывно.
- С. Удовлетворяет, по крайней мере, 2 характеристики из 4:
- 1) двухсторонняя локализация;
- 2) давящая или стягивающая боль (не пульсирующая);

3) легкая или средняя интенсивность головной боли;

4) не усиливается при рутинной физической активности (например, ходьбе или подъеме по ступенькам).

Д. Обе из следующих характеристик:

- 1) не более одной из трех: фотофобия, или фонофобия, или легкая тошнота.
- 2) отсутствие среднетяжелой, тяжелой тошноты или рвоты.

Е. Не может быть лучше описана другим диагнозом из МКГБ-3.

Дифференциальная диагностика

Вторичная головная боль у детей чаще всего связана с экстракраниальной инфекцией (острая респираторная вирусная инфекция, грипп, другие заболевания с интоксикацией). В таких случаях клинически определяется воспалительное заболевание, боль носит диффузный, подобный ГБНТ характер. При воспалительных заболеваниях лор-органов (фроните, гайморите, этмоидите, сфеноидите) боль локализуется на стороне пораженной пазухи, перкуссия болезненна, боль усиливается при наклоне вперед, сопровождается выделениями из носовых ходов, заложенностью носа. При отите отмечается боль в области уха, которая усиливается при пальпации (для подтверждения диагноза и дифференциальной диагностики используется отоскопия), при мастоидите возникает болезненность во время перкуссии сосцевидного отростка. Боль, связанную с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) или травмой шеи, определяют путем тщательного сбора анамнеза, оценки признаков травмы – гематом, ссадин, ран, шрамов, деформации костей черепа [4-13, 15].

Есть несколько тяжелых заболеваний, угрожающих жизни пациента, при которых из-за скудной и неспецифической клинической картины возможны диагностические ошибки: абсцесс мозга, опухоль мозга, сосудистые мальформации (аневризмы и врожденные пороки сосудов, которые до разрыва иногда вообще не имеют клинических проявлений), а также хроническая субдуральная гематома. Для исключения этих редких, но крайне опасных заболеваний следует соблюдать алгоритм осмотра и внимательно оценивать наличие «красных флажков» [4-13, 15].

Дифференциальный диагноз по характеру боли

Острая локализованная боль:

- 1) ассоциированная с инфекциями верхних дыхательных путей (синуситы, средний отит) или с вирусными инфекциями;
- 2) обусловлена травмой;
- 3) связанная с процессами в ротовой полости (зубная боль, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава);
- 4) обусловлена абсцессом мозга;
- 5) первый приступ мигрени.

Острая генерализованная боль:

- 1) при повышении температуры тела;
- 2) системная инфекция (грипп);
- 3) инфекции центральной нервной системы (менингит, энцефалит);
- 4) артериальная гипертензия, гипертоническая энцефалопатия;
- 5) внутричерепное кровоизлияние.



П.В. Ковальчук



А.В. Катилов



С.А. Паненко

Головная боль, обусловленная физической нагрузкой:

- 1) первый приступ мигрени;
- 2) последствия травмы;
- 3) воздействие токсинов (например, угарного газа), лекарственных средств (амфетаминов, пероральных контрацептивов), наркотических и психотропных веществ;
- 4) острая и повторяющаяся;
- 5) приступы мигрени;
- 6) кластерная головная боль.

Следует помнить, что объемные внутричерепные поражения также обуславливают головную боль, которая возникает или усиливается при физической нагрузке, натуживании, выполнении приема Вальсальвы.

Хроническая непрогрессирующая боль:

- 1) головная боль напряженного типа;
- 2) психические расстройства (депрессия, боязнь посещать школу);
- 3) посттравматическая, после сотрясения мозга;
- 4) абзусная головная боль (связанная с чрезмерным употреблением обезболивающих препаратов).

Хроническая прогрессирующая боль:

- 1) идиопатическая внутричерепная гипертензия;
- 2) объемные поражения (опухоли, абсцессы, паразитарные поражения, кровоизлияния, гидроцефалия, сосудистые мальформации);
- 3) посттравматическая, после сотрясения мозга.

Симптомы («красные флажки»), которые указывают на необходимость дальнейшего дополнительного обследования пациента

1. Первый эпизод самой интенсивной головной боли, особенно с резким началом, короткие пароксизмы головной боли, боль по типу удара грома.
2. Впервые возникшая прогрессирующая головная боль, которая длится днями, усиление интенсивности, частоты, длительности, изменение характера приступов.
3. Неврологический дефицит (например, диплопия, снижение остроты зрения, сенсорные расстройства, слабость, атаксия), нарушение сознания.

Продолжение на стр. 36.

П.В. Ковальчук, детский невролог, Винницкая областная детская клиническая больница; **А.В. Катилов**, к. мед. н., доцент, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова; **С.А. Паненко**, заведующая отделением неврологии, **О.П. Сличко**, детский невролог, Винницкая областная детская клиническая больница; **Е.В. Дехтярь**, медицинский факультет № 2, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Головная боль напряжения у детей: эпидемиология, диагностика и тактика ведения

Продолжение. Начало на стр. 35.

- Усиление боли или ухудшение общего состояния при натуживании, кашле, чихании, наклоне головы, движениях глазами, выполнении приема Вальсальвы, в положении лежа.
- Головной боли предшествовала травма головы, шеи или другая значительная травма либо наличие ее признаков (синяки, рубцы, повреждения кожных покровов), факты о жестоком обращении с ребенком в анамнезе.
- Изменение венозного рисунка головы: набухание вен, набухание, венозное полнокровие конъюнктивы.
- Головная боль, которая сопровождается ригидностью шейных мышц и/или жаром.
- Повторная локализованная головная боль, боль в области затылка.
- Недостаточный ответ на оптимальную терапию.
- Анамнез головной боли менее 6 мес.
- Наличие факторов риска развития интракраниальной патологии: онкологическое заболевание, скомпрометированный иммунитет (прием иммуносупрессантов – цитостатиков, кортикостероидов, синдром приобретенного иммунодефицита, врожденный иммунодефицит), наличие ликворешунтирующей системы.
- Впервые возникшая боль у лиц в возрасте <6-7 лет или у пациентов, контакт с которыми ограничен (дети с задержкой психического развития, в состоянии стресса).
- Головная боль, связанная с персистирующей тошнотой/рвотой, особенно утром.
- Повышение температуры и уменьшение массы тела.
- Артериальная гипертензия.
- Возможное влияние токсических веществ.
- Необычный анамнез или характер головной боли, которая не соответствует критериям диагноза ГБНТ.

Первичная головная боль. В случае, когда головная боль стереотипно повторяется и ее интенсивность не нарастает, вероятнее всего, имеет место первичная головная боль, т.е. без структурной этиологии. Дифференцировать ГБНТ от других типов первичной головной боли необходимо для назначения оптимального лечения. Другими видами первичной головной боли являются мигрень, автономные тригеминальные цефалгии, «разрушающая» мигрень, первичная головная боль по типу удара грома, первичная головная боль при физических нагрузках и другие в соответствии с МКГБ-3.

Вторичная головная боль. Самой частой является вторичная головная боль воспалительного происхождения, связанная с заболеваниями лор-органов (отит, синусит), и головная боль после ЧМТ, а также ассоциированная с другими болезнями, в том числе сосудистыми, токсическими поражениями (табл.).

Обязательно следует помнить об угрожающих жизни состояниях, которые проявляются головной болью: субарахноидальная кровоизлияния, внутричерепные мальформации сосудов, объемных поражениях, тромбозе центральных синусов черепа, спонтанном или травматическом расслоении внутренней сонной или позвоночной артерий. В целом вторичную этиологию головной боли у детей фиксируют редко, однако при наличии факторов риска необходимо применить методы нейровизуализации и/или выполнить другие исследования.

Ведение пациентов с ГБНТ

Лечение пациентов с ГБНТ включает 2 основных компонента: превентивная и abortивная терапия. Превентивное лечение можно разделить на медикаментозное и немедикаментозное (изменение способа жизни, избегание воздействия триггеров, использование психоневрологических методик). Важно исключить симптомы, которые могут свидетельствовать о вторичной этиологии головной боли (см. выше) [4-6, 11, 15, 16].

Abortивное лечение (неотложная помощь)

Врач, оказывающий неотложную помощь, должен уметь идентифицировать головную боль вторичного происхождения, причины которой требуют интенсивного лечения или хирургического вмешательства. Однако около 90% пациентов, которые обращаются за неотложной помощью по поводу головной боли, имеют мигрень, ГБНТ, вторичную головную боль доброкачественного происхождения. Поэтому приоритет следует отдавать симптоматическому обезболиванию [4-6, 11, 15, 16]. Отдых в темной тихой комнате, иногда – прикладывание холода к болезненному участку помогают уменьшить выраженность боли.

К препаратам первой линии для купирования приступа головной боли относятся:

- ибупрофен в дозе 7,5-10 мг/кг массы тела (показал более высокую эффективность у детей в сравнении с ацетаминофеном);
- ацетаминофен (парацетамол) в дозе 15 мг/кг.

Аспирин не следует применять при ГБНТ у детей ввиду риска развития синдрома Рейе. Комбинированные препараты, препараты с ограниченными данными относительно

использования у детей не следует применять ввиду возможного развития зависимости, абзусной головной боли, высокой вероятности побочных эффектов.

Частое применение нестероидных противовоспалительных препаратов может привести к формированию абзусной головной боли. Не рекомендовано принимать обезболивающие препараты чаще 2 дней в неделю. О риске развития данного осложнения необходимо уведомить пациента и его родителей/опекунов. При частых эпизодах головной боли следует рассмотреть возможность применения превентивной терапии.

Превентивное лечение

Что касается общих рекомендаций, то важным аспектом является обучение ребенка и его семьи. Ведение дневника головной боли с указанием даты, времени, длительности приступа, его характера, возможных провоцирующих факторов, лекарственных средств, которые были применены, и их эффективности поможет установить паттерн, возможные триггерные факторы, результаты лечения.

Первым шагом на пути преодоления головной боли является изменение образа жизни ребенка. Следует исключить воздействие следующих факторов:

- стресс, переутомление;
- нерегулярный прием пищи, гипогликемия, несбалансированное питание;
- недостаточное употребление воды;
- употребление продуктов, содержащих кофеин;
- недостаточное/несоответствующее возрасту количество часов сна, нарушения режима сна;
- длительный просмотр телепередач, использование компьютера и мобильных устройств, в частности перед сном;
- недостаточная физическая активность (рекомендовано выполнение аэробных упражнений начиная с 15 мин в день).

Медикаментозное лечение

На данный момент имеется недостаточно данных относительно эффективности медикаментозной профилактики ГБНТ у детей, большинство рекомендаций основаны на тактиках, опробованных у взрослых. Препаратом первой линии в большинстве руководств указывается amitриптилин в дозе 0,25 мг/кг в сутки перед сном с возможным повышением дозы на 0,25 мг/кг в сутки через 2-3 недели до достижения максимальной дозы 1 мг/кг в сутки. Возможные побочные эффекты при использовании высоких доз – сонливость, ортостатическая гипотензия.

Нельзя назначать трициклические антидепрессанты вместе с ингибиторами моноаминоксидазы!

Препаратом второй линии для подростков является топирамат в дозе 1-2 мг/кг в сутки с возможным ее повышением на 1-2 мг/кг в сутки с интервалом в 7 дней до достижения дозы 200 мг/сут. При этом необходим мониторинг возможных побочных эффектов: уменьшение массы тела, метаболический ацидоз, когнитивные нарушения. Учитывая противосудорожный эффект, топирамат рекомендован при коморбидности головной боли с эпилепсией и/или ожирением.

Психотерапия, в особенности поведенческая, обеспечивает хорошие результаты у пациентов с ГБНТ и другой первичной головной болью.

Стационарное лечение оправдано в случае частого возникновения эпизодов ГБНТ или хронической ГБНТ с целью мультидисциплинарного обследования пациента, мониторинга ранних побочных эффектов и ответа на медикаментозную терапию, работы с психологом.

Объем исследований

Необходимо уточнение анамнеза в отношении применения лекарственных препаратов, поскольку некоторые из них могут

вызывать головную боль: частый прием обезболивающих – аспирин, парацетамол, ибупрофен, кодеин, триптанов, других рецептурных обезболивающих средств (допустимой в большинстве протоколов считается частота применения не более 2 раз в неделю), препараты, содержащие кофеин, снотворные, противозачаточные средства, нитраты (нитроглицерин). Следует тщательно изучить анамнез по поводу других заболеваний, которые могут вызывать головную боль, – лор-патологии, ЧМТ, инфекционных заболеваний. Согласно консенсусу Международного общества по изучению головной боли, если головная боль возникла одновременно или через небольшой временной промежуток с другим нарушением, которое может проявляться таким образом, ее следует считать вторичной [5, 6, 11, 15, 17].

Необходимо провести измерение роста, массы тела, окружности головы с целью сопоставления данных с возрастными нормами, исключения признаков гидроцефалии, гигантизма или, наоборот, нанизма, определение уровня питания. Выполняют измерение артериального давления и пульса для исключения вторичной головной боли на фоне сердечно-сосудистой патологии, аускультацию области шеи и головы для исключения шумов при сосудистой мальформации. Проводят осмотр глазного дна и отоскопию: застойные явления на глазном дне требуют применения методик нейровизуализации, признаки отита служат подтверждением вторичного характера головной боли и основанием для назначения лечения. Осмотр и пальпация головы, шеи, плеч и спины дают возможность исключить наличие признаков травмы, цервикогенной головной боли. При неврологическом осмотре особое внимание уделяют определению состояния сознания, изучению функции черепных нервов, оценке двигательной функции (симметричность рефлексов, вставание из положения сидя без помощи рук, хождение на цыпочках и пятках), чувствительной сферы, функций мозжечка (обращается внимание на выполнение пациентом координационных тестов, в частности хождение по прямой линии – танцевальная ходьба; поза Ромберга). Любые выявленные отклонения следует расценивать как основание к применению методик нейровизуализации. При пальпации возможно выявление чувствительности височной, подзатылочных мышц, надкостницы лобной, теменных и височных костей, болевых точек в мышцах шеи и плечевого пояса, что соотносится с диагнозом ГБНТ и не требует проведения дополнительных исследований [5, 6, 11, 15, 17].

Состояния, соответствующие критериям диагноза «головная боль напряженного типа», без наличия «красных флажков» не требуют использования дополнительных методов исследования.

Для дифференциальной диагностики от вторичной головной боли применяют методики нейровизуализации, лабораторные исследования, которые назначают профильные специалисты – невролог, отоларинголог, нейрохирург. Сегодня доступны результаты исследования, в котором сравнивали диагностическую ценность и вред разных методов нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии – МРТ, МР-артерио- и венографии, спиральной компьютерной томографии – СКТ, КТ-артерио- и венографии, ангиографии, рентгенографии). Эти данные основаны на анализе обширной доказательной базы и могут использоваться в качестве обоснования для назначения того или иного исследования пациенту с головной болью [17].

В случае вторичной головной боли, как правило, полезно выполнение МРТ без контрастирования (при диагностической необходимости в процессе исследования – с введением контрастного вещества); СКТ без контрастирования, КТ-артерио- и венографии с внутривенным введением контрастного вещества, МР-артерио- и венографии без контрастирования. Остальные методики нейровизуализации применять нецелесообразно.

Неожиданно возникшая интенсивная головная боль (по типу удара грома) дает возможность предположить сосудистые нарушения – внутричерепное кровоизлияние, ишемический инсульт, диссекцию

Таблица. Этиология вторичной головной боли по данным разных авторов

Характеристика	L.G. Burton, 1997	D.W. Lewis, 2000	L. Kan, 2000	P. Scagni, 2008	T.M. Lateef, 2009	E. Conicella, 2008
Возраст	2-18	2-18	0-18	0-16	2-5	2-18
Количество пациентов	288	150	130	526	364	432
Частота вторичной головной боли, %				42,0	84,3	55,0
Вирусная патология	39,2	39,0	28,5	38,0	61,0	14,8
Синуситы	16,0	9,0				16,7
Травма головы	6,6	20,0		–*	13,0	8,7
Фарингит, вызванный β-гемолитическим стрептококком	4,9	9,0				
Вирусный менингит	5,2	9,0	2,3	0,4	1,1**	2,5
Несостоятельность вентрикулоперитонеального шунта	0,3	2,0	11,5	0,4	3,8	1,8
Опухоль мозга		2,6		0,4	1,9	1,1
Состояние после судорог		1,3		0,9	0,5	
Цереброваскулярные заболевания				0,5	0,3***	

Процентные данные рассчитаны относительно всех вариантов головной боли; * в исследовании не представлены данные относительно головной боли после травмы, при бактериальном менингите; ** бактериальный или вирусный менингит; *** инфекционное поражение головного мозга или острый рассеянный энцефаломиелит.

артерії. В такому випадку переважно інформативні СКТ без контрастування, МРТ, МР-артеріографія без контрастування, а також може бути корисна КТ-артеріографія з контрастуванням; інші методи застосовувати нецелесообразно.

При головній болі, пов'язаній з інфекцією, рекомендована МРТ без контрастування (з контрастуванням в разі виникнення діагностичної необхідності в процесі дослідження); СКТ і МР-веніографія з контрастуванням або без нього; може бути інформативна МР-артеріографія без контрастування. Решта методик застосовувати нецелесообразно.

Таким чином, в більшості випадків достатньо виконати МРТ і МР-ангіографію з контрастуванням або без нього, по інформативності вони еквівалентні КТ. Тому за винятком випадків, коли МРТ недоступна, стан пацієнта нестабільно, він не контактує, існує ризик внутрішнього магнітного поля в області голови або передпозвоночного клінічного значущого пошкодження кістки (перелом основи черепа, вдавнені, оскольчасті переломи, епідуральні гематоми – визначення джерела кровотечі для планування оперативного втручання), перевагу надається МРТ внаслідок кращої якості візуалізації, відсутності іонізуючого випромінювання. Звичайна рентгенографія має низький поріг чутливості, не забезпечує можливості візуалізувати пошкодження м'яких тканин, піддає пацієнта облученню. По суті, на краніограмах можна з впевненістю розрізняти переломи або новоутворення свода черепа і чужорідні тіла, окремі кісткові ознаки об'ємних пошкоджень (зміщення турецького седла, «волосатий» череп, розрив кістки над новоутворенням, зміщення кальцифікованої шишкоподібної залози). Рентгенографія широко застосовується в розвиваючись країнах внаслідок доступності і дешевизни.

В разі виявлення змін при нейровізуалізації слід отримати консультацію спеціаліста з приводу того, чи можуть ці зміни бути причиною головної болі (часто випадково виявляють «бессимптомні» трифуркацію середньої мозкової артерії, гіпоплазію або аплазію судин вилізьева кола або позвоночних артерій, арахноідальні кисти без мас-ефекта, кисту шишкоподібної залози або мікроаденому гіпофіза).

Розповсюджені помилки ведення пацієнтів з ГБН
Неправильно встановлений діагноз
Вегетосудинна дистонія – це саме має на увазі лікар? Вегетативну нейропатію при діабеті? Вазовагальні синкопи? Постуральну ортостатичну тахікардію? Мультисистемну атрофію?

Судинна головна біль – абсолютно правомірний і патогенетичний діагноз. Згідно МКГБ-3, такою є біль, пов'язаний з пошкодженнями судин голови і шиї, – ішемічний інсульт, нетравматичне кровоизлияние, нерозривався судинна мальформація, васкуліти, стани після інвазивних процедур (ендартеріотомії, артеріальне і венозне стентування, ангіографія, артеріальні диссекції), зворотний синдром церебральної вазоконстрикції (RSVS), хвороба м'якої і церебральна амилоїдна ангіопатія, інші рідкі васкулопатії. К сожалению, зарубіжні колеги не знайшли застосування реоенцефалографії для діагностики цих важких захворювань, як і позитивного ефекта від похідних гамма-аміномасляної кислоти і інших ноотропних препаратів.

Назначення непотрібних досліджень
При первинній головній болі (класична головна біль напруженого типу без «червоних прапорців» і успішно піддається ліченню) не потрібно проведення нейровізуалізації, частота виявлених відхилень відповідає такій в загальній популяції. Реоенцефалографія не має

діагностичної цінності, так як тонус судин головного мозку підпорядковується потужній системі ауторегуляції, і його часті зміни є наслідком, а не причиною патогенетичних механізмів головної болі. Її патологічне збільшення (вазоспазм при субарахноїдальному кровоизлиянии, ЧМТ, інсульті) однозначно є небезпечним ускладненням, але проведення реоенцефалографії в цьому випадку нецелесообразно.

Назначення препаратів без доказаної ефективності при ліченні конкретного захворювання

Ефективність седативних засобів, що підтримують рослинні компоненти (не вважаючи опійного маку), окремих амінокислот, ноотропних, гомеопатических, «судинних» препаратів, мультивітамінів не доведена, в більшості розвинених країн вони зареєстровані як біологічно активні добавки або не зареєстровані взагалі. В окремих випадках, при наявності високої впевненості в домінуванні невротического компонента, можна призначати їх, з урахуванням побічних дій, в якості плацебо (результати досліджень підтверджують хороший відгук, особливо у підлітків).

Література

1. Атлас головного болю (видає БООЗ, сумісно з Lifting the Burden (глобальна компанія проти головного болю) в 2011 році) http://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en.
2. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211 / International Headache Society 2018. http://www.ihs-headache.org/binary_data/3245_ichd-3-cephalgia-2018-issue-1.pdf.
3. GBD2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016; 388: 1545-1602. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31678-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31678-6/abstract).
4. Clinical Practice Guideline for Chronic Headache 2013, Japanese Society of Neurology, Japanese Headache Society, Guideline Executive Committee. <http://www.jhsnet.org/english/guideline2013.pdf>.
5. Beran R.G. Management of chronic headache. Australian Family Physician. 2014; 43(3), march.

The Royal Australian College of General Practitioners 2016. <https://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2014/March/201403beran.pdf>.

6. Headache, Clinical Practice Guidelines. The Royal Children's Hospital Melbourne. https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Headache.
7. Forthys P.A., Posner J.B. Headache in patients with brain tumors; A STUDY OF 111 PATIENTS. Neurology. 1993 Sep.; 43(9): 1678-1683.
8. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European Academy of Neurology, 20 August 2017. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13381/full>.
9. Cerebral Sinovenous Thrombosis, Department of Neurology and Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States, Front. Pediatr., 27 July 2017. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2017.00163/full>.
10. Craniocervical Arterial Dissection in Children: Diagnosis and Treatment, Curr Treat Options Neurol. 2011 Dec; 13(6): 636-648. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297486>.
11. Headaches in over 12s: diagnosis and management, Clinical guideline [CG150] Published date: Sept. 2012. Last updated: Nov. 2015, NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/chapter/Recommendations>.
12. Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage in Children, Mark Getzoff, MS4, Brahm Goldstein, MD, Pediatrics In Review. 1999; 20(12) Dec. 01: 422. <http://pedsinreview.aappublications.org/content/20/12/422>.
13. Vascular anomalies of the head and neck in children, Kate Mahady, Stefanie Thust, Rupert Berkeley, Sam Stuart, Alex Barnacle, Fergus Robertson, and Kshitij Mankad, Quant Imaging Med Surg. 2015 Dec; 5(6): 886-897. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4700245>.
14. Kiran U., Behari M. et al. The effect of autogenic relaxation on chronic tension headache and in modulating cortisol. Indian J Anaesth. 2005. 49(6): 474-478.
15. Tension-type headache in children, Hope O'Brien, MD, FAHS, Section Editors: Marc C Patterson, MD, FRACP, Jerry W Swanson, MD, MHPE, Deputy Ed.: John F Dashe, MD, PhD, Graphic 54034 Version 6.0, 2019 UpToDate, Inc.
16. Packman B., Packman E., Doyle G., Cooper S., Ashraf E., Koronkiewicz K., Jayawardena S. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. Headache. 2000; 40(7): 561.
17. American College of Radiology, ACR Appropriateness Criteria® Headache-Child, revised 2017, Expert Panel on Pediatric Imaging: Laura L. Hayes, MD; Susan Palasis, MD; Twyla T. Bartel, DO; Timothy N. Booth, MD; Ramesh S. Iyer, MD; Jeremy Y. Jones, MD; Nadja Kadom, MD; Sarah S. Milla, MD; John S. Myseros, MD; Ann Pakalnis, MD; Sonia Partap, MD, MS; Richard L. Robertson, MD; Maura E. Ryan, MD; Gaurav Saigal, MD; Bruno P. Soares, MD; Aylin Tekes, MD; Boaz K. Karmazyn, MD.



Анкета читача



Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Педіатрія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.

1.
2.
3.

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

Публікації яких авторів вас цікавлять?

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

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2 (колишня Механізаторів).

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Педіатрія»

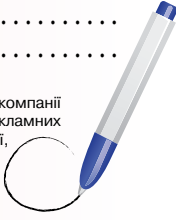
Прізвище, ім'я, по батькові.....

Спеціальність, місце роботи.....

Індекс.....
місто.....
село.....
район..... область.....
вулиця..... будинок.....
корпус..... квартира.....
Телефон: дом.....
роб.....
моб.....
E-mail:.....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис.....





ПОЛЕГШУЄ БІЛЬ У ГОРЛІ



ЧИНИТЬ БАКТЕРИЦИДНУ
ТА ПРОТИГРИБКОВУ ДІЮ



ПОМ'ЯКШУЄ СЛИЗОВУ
ОБОЛОНКУ



1312A.MKT.CH.09.2018.0310

ОРАСЕПТ®

НЕВІДКЛАДНА ДОПОМОГА ПРИ БОЛЮ В ГОРЛІ

Реклама лікарського засобу. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Повну інформацію про лікарський засіб наведено в інструкції для медичного застосування. ТОВ «Байер», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б, Реєстраційне посвідчення № UA/7397/01/01 від 29.11.2017

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Роль місцевих антисептиків у лікуванні інфекційно-запальних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей

Група гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) об'єднує широке коло нозологій різної етіології (вірусної, бактеріальної, грибкової, атипової, мікст-інфекції), які характеризуються різним рівнем ураження респіраторного тракту. Великий інтерес для педіатрів становлять інфекції верхніх дихальних шляхів, до яких належать гострий фарингіт (код J02 за МКХ-10) та гострий тонзиліт (код J03). Діти зазвичай одночасно мають обидва захворювання, що стало підставою для появи нового клінічного діагнозу – «гострий тонзилофарингіт», який широко використовують педіатри та ЛОР-лікарі. Труднощі у лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів пов'язані насамперед із тим, що за наявності у дитини симптомів захворювання батьки часто віддають перевагу самолікуванню, яке є нерациональним і неефективним, зумовлює високий ризик прогресування патології та розвитку тяжких ускладнень. Тому вибір оптимального лікування ГРІ, які супроводжуються ураженням верхніх відділів респіраторного тракту, не втрачає актуальності, особливо в осінньо-зимовий та зимово-весняний періоди, коли кількість таких пацієнтів значно зростає.

Кожна людина принаймні один раз у житті має епізод гострого фарингіту та гострого тонзиліту. Діти раннього віку більш схильні до інфекційного ураження верхніх дихальних шляхів, зокрема ЛОР-органів, що зумовлено певними анатомо-фізіологічними особливостями (АФО): вузький просвіт носових ходів, чутлива слизова оболонка з густою сіткою кровоносних судин, несформованість приносових пазух, недорозвиненість лімфоїдної тканини (зокрема, глоткового лімфоїдного кільця Пирогова – Вальдеєра, яке захищає дихальні шляхи від потрапляння чужорідних інфекційних агентів) та ін. АФО ЛОР-органів у дітей також визначають підвищений ризик розвитку ускладнень гострого тонзиліту та гострого фарингіту, оскільки через широкий та прямий просвіт слухової труби патогенним мікроорганізмам легше потрапити до порожнини внутрішнього вуха і спричинити запалення. Тому лікування захворювання необхідно розпочати якомога раніше для того, щоб запобігти поширенню інфекції на інші відділи респіраторного тракту і ЛОР-органи.

Гострий тонзилофарингіт – це поліетіологічне захворювання, яке має широкий діапазон клінічних проявів – від мінімальних ознак запалення до вираженого інтоксикаційного синдрому, болю у горлі, кашлю. Серед інфекційних збудників домінують віруси: аденовіруси, віруси паргрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус Епштейна – Бар, риновіруси, цитомегаловіруси, ентеровіруси, коронавіруси. Бактерії рідше спричиняють гострий тонзилофарингіт, проте бактеріальна інфекція має більш тяжкий перебіг та вищий ризик розвитку ускладнень. Особливе клінічне значення має бета-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА). Бактеріальними збудниками захворювання є стрептококи груп С, G, стафілококи, нейсерії, коринебактерії, пневмококи. У розвитку запального процесу можуть брати участь представники атипової флори (спірохети, лістерії, мікоплазми, хламідії).

Етіологічна структура гострого тонзилофарингіту має певні відмінності залежно від вікової категорії: на частку вірусних тонзилофарингітів у дітей віком до 5 років припадає 95% випадків, у дітей старше 5 років та підлітків – 70%, у дорослих – 85-95% (G.J. Worrall, 2007). Таким чином, частота бактеріальних збудників захворювання у дітей з віком зростає.

Гострий тонзилофарингіт проявляється неспецифічними ознаками інтоксикаційного синдрому (лихоманкою, зниженням апетиту, слабкістю, дратівливістю), болем у горлі, збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів. Виразний больовий синдром при гострому фарингіті зумовлений інтенсивною іннервацією органа (И.И. Акулич и соавт., 2005). Глотка іннервується чутливими, руховими, вегетативними нервами глоткового сплетіння (утворене язикоглотковим, блукаючим черепно-мозковим нервами та симпатичними волокнами верхнього шийного ганглія), які мають зв'язки з іншими нервовими структурами (другою гілкою трійчастого нерва та верхнім гортанним нервом). Цим пояснюється характерна для фарингіту іррадіація болю у вуха, нижню щелепу тощо (М. Рябова, 2010). Гострий тонзилофарингіт може проявлятися також іншими симптомами (кашель, нежить, кон'юнктивіт, слюзотеча, абдомінальний біль, диспептичні розлади та ін.), оцінка яких допоможе лікарю встановити збудник ГРІ. Варіативність клінічної картини гострого тонзилофарингіту пов'язана з тим, що він може бути як самостійним (первинним) захворюванням, так і клінічним проявом іншої інфекційної чи гематологічної

патології (скарлатини, дифтерії, агранулоцитозу, гемоластозу тощо).

Вибір раціонального лікування педіатричних пацієнтів із гострим тонзилофарингітом залежить від типу збудника, який спричинив запалення. Діагностика захворювання включає ретельний збір скарг та анамнезу захворювання, повне фізикальне обстеження дитини та додаткові методи дослідження. Вже на етапі опитування дитини та її батьків можна зробити припущення про тип збудника у конкретному клінічному випадку. На вірусну етіологію тонзилофарингіту вказують: ранній вік дитини, обтяжений епідеміологічний анамнез (контакт дитини з хворим на ГРІ), несезонний характер захворювання, поступова поява симптомів, інтенсивність яких є максимальною на 4-5-й день захворювання. Для бактеріального тонзилофарингіту характерні: вік дитини 5-10 років, інгаляційний характер зараження або анамнестичні дані про прямий контакт із хворим на гострий тонзилофарингіт, сезонний характер (зимово-весняний період), раптова поява симптомів, які найбільш виражені на 3-5-й день захворювання (D.M. Langlois, M. Andreae, 2011; R. Gereige, B. Cunill de Sautu, 2011).

З метою диференційної діагностики гострого тонзилофарингіту вірусного та бактеріального походження канадські дослідники розробили шкалу, яку переважно використовують у модифікації Мак-Айзека. Вона враховує клінічні ознаки, які найбільш характерні для стрептококового тонзилофарингіту. Цю шкалу використовують як у дітей, так і у дорослих. За цією шкалою оцінюють такі параметри: температура тіла вище 38 °C, відсутність кашлю, збільшення та болючість шийних лімфатичних вузлів, набряклість мигдаликів; вік хворого. Наявність будь-якої ознаки з перелічених оцінюють в 1 бал, відповідно, чим більша сума балів, тим вища ймовірність стрептококової інфекції (W.J. McIsaac, 2010). Проте навіть якщо бална оцінка є максимальною (>4 балів), ймовірність виділення БГСА становить лише 51-53%.

Тому для остаточної верифікації збудника захворювання використовують додаткові методи дослідження: бактеріологічне дослідження мазка зі слизової оболонки задньої стінки глотки та/або мигдаликів; експрес-тест на стрептокок. Незважаючи на те що культуральний метод має високу чутливість і специфічність, проведення культурального дослідження в амбулаторній практиці пов'язане зі значними труднощами: тривалість дослідження становить більше 2 діб, а достовірні результати можна отримати тільки за умови доставки біологічного матеріалу до лабораторії протягом 2 год і строгого дотримання техніки проведення дослідження. Стрептотест – хороша альтернатива культуральному методу. Його проведення потребує менших затрат часу, він має високу чутливість і специфічність. У деяких розвинених країнах швидкий стрептотест широко використовують як рутинний метод виділення БГСА, що сприяє істотному зниженню частоти нерационального призначення антибіотиків.

У вітчизняних реаліях у дитини з гострим тонзилофарингітом не завжди є можливість провести лабораторну діагностику, особливо це стосується віддалених регіонів країни. Проте педіатр повинен обрати оптимальну терапевтичну стратегію, яка буде ефективною для конкретної дитини. Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції», затвердженого наказом МОЗ України від 16.06.2014 № 499, етіотропне лікування

педіатричних пацієнтів із гострим тонзилофарингітом має бути обгрунтованим та проводитись чітко за показаннями. У цьому документі наведено аргументи щодо важливості симптоматичного лікування ГРІ, у тому числі гострого тонзилофарингіту, а також акцентовано увагу на необхідності покращити якість життя пацієнта.

Симптоми гострого тонзилофарингіту дійсно спричиняють значне погіршення якості життя дитини: через виражений біль у горлі вона відмовляється від їжі, інколи – навіть від пиття, стає дратівливою, у школярів спостерігається зниження зацікавленості до навчання.

Критеріями вибору оптимального лікарського засобу для усунення симптомів гострого тонзилофарингіту у дитини є такі його характеристики: ефективність, високий профіль безпеки (для різних лікарських форм), органолептичні властивості, зручність застосування, доступність, можливість призначення дітям раннього віку. Враховуючи відповідність цим критеріям, педіатри у своїй клінічній практиці можуть ефективно використовувати препарат Орасепт® (фармацевтична компанія Bayer). Діюча речовина лікарського засобу – антисептик фенол у низькій концентрації (1,4 %) у вигляді водно-гліцеринового розчину. Орасепт® чинить антисептичний (бактерицидний та протигрибковий) та місцевий знеболювальний ефекти. Бактерицидна дія лікарського засобу зумовлена здатністю молекули фенолу проникати всередину патогенного мікроорганізму та забезпечувати денатурацію білків, необхідних для їхньої життєдіяльності. Гострий тонзилофарингіт супроводжується неприємними відчуттями (інколи – болем) у горлі, тому для покращення якості життя пацієнта велике значення має знеболювальний ефект засобу. Застосування спрею Орасепт® сприяє усуненню болю у горлі, що істотно покращує самопочуття дитини.

Високий профіль безпеки лікарського засобу визначають:

- відсутність у складі цукру, спирту (не подразнює слизову оболонку горла);
- пом'якшувальна дія гліцерину на порожнину рота;
- зручна упаковка, яка складається з короткого розпилювача (завдяки цьому застосування препарату не супроводжується виникненням блювального рефлексу) та пластикової пляшечки.

Для покращення комплаєнсу педіатричних пацієнтів велике значення мають органолептичні властивості препарату. Спрей Орасепт® має приємний вишневий аромат, тому дітям подобається така терапія.

За допомогою функціонального розпилювача розчин можна рівномірно розподілити по всій поверхні слизової оболонки порожнини рота. Одного флакона препарату Орасепт® вистачить на кілька курсів лікування.

Орасепт® призначають дітям з інфекційно-запальними захворюваннями порожнини рота і глотки (ангіною, фарингітом, тонзилітом, стоматитом, гінгівітом, пародонтитом), після маніпуляцій у порожнині рота та глотки, стоматологічних операцій; при використанні зубних протезів або ортодонтичних апаратів. Препарат можна застосовувати у дітей з 2 років.

Лікування інфекційно-запальних уражень верхніх дихальних шляхів у дітей є актуальною проблемою сучасної педіатрії. З одного боку, недооцінювання симптомів захворювання може призвести до прогресування патології, приєднання вторинної бактеріальної флори та розвитку низки ускладнень (поширення інфекції на інші відділи респіраторного тракту – середнього отиту, бронхіту, пневмонії, активації аутоімунного процесу). З іншого боку, надмірне лікування дитини за наявності симптомів гострого тонзилофарингіту, головним чином, необгрунтоване призначення антибіотиків, може мати серйозні наслідки для її здоров'я. Тому лікар для кожної дитини з врахуванням її індивідуальних особливостей має обрати раціональну терапевтичну стратегію. Для цього рекомендуємо педіатру зупинити свій вибір на препараті Орасепт®, який не тільки усуває місцеві симптоми гострого тонзилофарингіту, а й чинить антисептичний та місцевий знеболювальний ефекти.

Підготувала Ілона Цюпа



Амоксилав® 2S – точне дозування для вдалого лікування.



Препарат №1 у протоколах лікування дітей з гострими та рецидивуючими інфекціями²

- Точність дозування завдяки **шприцу-дозатору³**
- Зручний дворазовий прийом¹
- Повний курс лікування **1 флаконом*¹**

*При лікуванні дітей з масою тіла до 25 кг курсом 5 днів. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АМОКСИЛАВ® 2S, порошок для оральної суспензії, 400 мг/57 мг в 5 мл. 2. Наказ МОЗ України №181 від 21.04.2015. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "дитяча отоларингологія". Під "препаратом №1 в протоколах лікування" мається на увазі молекула амоксицилін клавуланова кислота. 3. Yin HS et al. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010 Feb;164 (2):181-6. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.269. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП № UA/15213/01/01. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). 4-02-AMB-АИГ-0818.

Гострі респіраторні інфекції у дітей: чи є місце антибіотикам у лікуванні таких пацієнтів?

Антибіотикорезистентність – глобальна проблема людства, актуальність якої зростає з кожним роком. Нечутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів стає причиною смерті понад 700 млн осіб щороку. Масштаби та динаміка поширення антибіотикорезистентності зумовлюють потребу в терміновому реагуванні. Основною стратегією стримування прогресування антибіотикорезистентності є раціональна антибіотикотерапія, основні принципи якої відображені у стратегії SMART: Standard (стандарт) – вибір лікарського засобу має бути оснований на світових стандартах та рекомендаціях, які ґрунтуються на даних доказової медицини; Mind (раціональність) – рішення про призначення антибіотика необхідно підтверджувати конкретними показаннями; Adequate (адекватність) – засіб призначають в оптимальному дозуванні; Resistance (резистентність) – антибіотик має бути дієвим відносно основних збудників захворювання; Time (час та оптимальний курс лікування) – своєчасність антибіотикотерапії. У педіатричній практиці необґрунтоване застосування антибактеріальних засобів найчастіше зустрічається при гострій респіраторній інфекції (ГРІ), тому рішення про призначення препаратів цієї групи дитині з ГРІ має бути чітко вивіреним.

ГРІ – це будь-які гострі інфекційні захворювання верхніх або нижніх дихальних шляхів, які супроводжуються розвитком респіраторного та інтоксикаційного синдромів різного ступеня тяжкості. У більшості випадків респіраторний синдром є домінуючим. Його прояви залежать від рівня ураження дихальних шляхів (ларингіт, трахеїт, бронхіт тощо). До інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів належать гострий риносинусит, гострий середній отит, фарингіт/тонзиліт і ларингіт. Інфекції нижніх дихальних шляхів включають гострий бронхіт, гострий трахеїт, бронхіоліт і пневмонію.

Актуальність проблеми ГРІ передусім пов'язана з особливостями епідеміології цих захворювань. Щорічно в Україні на ГРІ хворіють 10-14 млн осіб. Найвищі показники захворюваності на ГРІ фіксують у віковій категорії 6 міс – 3 роки. Як повідомляють експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я, протягом останніх років спостерігається стала тенденція до збільшення кількості випадків цих захворювань у всьому світі. Цьому сприяють соціальні, біологічні, природні, кліматичні, біоценологічні фактори: швидкі темпи урбанізації та часте контактування між окремими особами, що створюють оптимальні умови для повітряно-крапельної передачі збудника, зниження напруженості захисних механізмів організму, стійкість збудників ГРІ у зовнішньому середовищі тощо. Актуальність проблеми ГРІ також зумовлює відсутність можливості широкого застосування специфічних методів діагностики для верифікації збудника у кожному конкретному випадку. Тому лікарям усіх спеціальностей необхідно розуміти, у яких випадках пацієнту достатньо призначити базисні терапевтичні заходи (постільний режим, молочно-рослинна дієта, адекватна регідратація, підтримання оптимальної температури та вологості повітря у приміщенні, де перебуває хвора дитина), а коли необхідно включити у схему лікування антибактеріальні засоби.

Найефективнішим є те лікування, яке спрямоване на усунення етіологічного чинника захворювання. У 80% випадків збудниками ГРІ є віруси: у 40% – риновіруси, у 10% – коронавіруси, у 30% – віруси простого герпесу, цитомегаловірус, неідентифіковані штами і тільки в 10% – віруси грипу, парагрипу, аденовіруси та респіраторно-синцитіальні віруси (М.Є. Маменко, 2018). Проте у 20% випадків інфекційне ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів спричинене типовими й атипичними мікроорганізмами, а саме *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila*

pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, а також грибами роду *Candida*. Тобто кожен 5-й випадок ГРІ викликаний не вірусним агентом, а отже, потребує індивідуального підходу із призначенням антибактеріальних засобів.

ГРІ слід розглядати як поліетіологічні захворювання, при яких вибір терапевтичної тактики залежить від типу збудника. Призначення антибіотиків дітям із проявами ГРІ при наявності достовірних даних про бактеріальну природу інфекції обмежене конкретними показаннями. В Уніфікованому клінічному протоколі первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції», затвердженому наказом МОЗ України від 16.07.2014 № 499, наведені принципи стратегії раціональної антибіотикотерапії. Згідно з ними антибіотики слід призначати негайно у разі тяжкого стану хворого, наявності симптомів та ознак серйозного захворювання та/або ускладнення (пневмонія, мастоїдит, перитонзиллярний абсцес, перитонзиллярна флегмона, внутрішньоочні або внутрішньочерепні ускладнення), пацієнтам, які належать до групи високого ризику розвитку тяжких ускладнень через супутні хвороби (хвороби серця, легень, нирок, печінки, нервово-м'язового апарату, імуносупресія, муковісцидоз; дітям перших місяців життя, які народилися недоношеними), дітям віком до 2 років з двобічним середнім отитом; дітям з отореєю, що стала наслідком гострого середнього отиту; пацієнтам з гострим боєм у горлі/гострим тонзилітом за наявності трьох критеріїв Сентора або більше (набряклість мигдаликів і наявність на них ексудату; збільшені та болючі передньошийні лімфатичні вузли; лихоманка >38 °C в анамнезі; відсутність кашлю). Доцільність призначення протимікробних засобів при гострому риносинуситі обґрунтована в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий риносинусит», затвердженому наказом МОЗ України від 11.02.2016 № 85. Абсолютним показанням до призначення антибіотиків є негоспітальна пневмонія, яка за відсутності адекватного лікування може стати причиною тяжких, навіть летальних, наслідків.

Найчастішими бактеріальними збудниками типової негоспітальної пневмонії у дітей є *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та *Moraxella catarrhalis*. Великий інтерес становлять пневмококи, які є представниками облігатної мікрофлори носоглотки та ротової порожнини людини. Анатомо-фізіологічні особливості респіраторного тракту у дітей (вужкий просвіт евстахієвої труби,

бронхів, слабкість дихальних м'язів, недостатня активність місцевого імунітету), а також наявність інших несприятливих факторів (зокрема вірусної інфекції) створюють передумови для інфікування пневмококами нижніх дихальних шляхів.

Внаслідок надмірного та необґрунтованого призначення антибактеріальних засобів, особливо при ГРІ, у всьому світі відзначається тенденція до підвищення стійкості бактеріальних збудників до наявних антибіотиків. Сумна статистика спонукає до поглибленого вивчення чутливості бактерій до протимікробних препаратів, які найчастіше призначаються лікарями. Одним із наймасштабніших фундаментальних клінічних досліджень, у якому взяли участь дослідницькі центри 26 країн світу на 4 континентах, став Alexander Project. Під час дослідження було вивчено 8882 ізоляти *Streptococcus pneumoniae*, 8523 – *Haemophilus influenzae* та 874 – *Moraxella catarrhalis*, які були взяті у пацієнтів з бактеріальним ураженням нижніх відділів респіраторного тракту. Визначали чутливість мікроорганізмів до 24 антибіотиків. Результати дослідження продемонстрували, що основний бактеріальний збудник ГРІ – *Streptococcus pneumoniae* – зберігає достатньо високу чутливість до антибіотиків пеніцилінового ряду (амоксациліну та амоксициліну/клавуланової кислоти). Була відзначена висока резистентність цього збудника до макролідів – 24,6%. У *Haemophilus influenzae* продукція β-лактамаз становила 16,9%, тоді як поширеність β-лактамазо-негативних штамів, стійких до ампіциліну, була низькою – 0,2%. Продукція β-лактамаз у *Moraxella catarrhalis* у всьому світі залишалася високою – 92,1% (M.R. Jacobs et al., 2003).

Не менш актуальними є результати багатоцентрового проспективного дослідження ПеГАС, у якому вивчали антибіотикочутливість 2419 штамів *Streptococcus pneumoniae*. Під час дослідження було встановлено, що пеніциліни, зокрема амоксицилін та амоксицилін/клавуланова кислота, зберігали стабільно високу фармакодинамічну активність проти пневмококів. За результатами аналізу чутливості стрептокока до різних антибактеріальних засобів, який проводили протягом тривалого часу (1999-2009 рр.), амоксицилін/клавуланат продемонстрував високу ефективність протягом усього періоду спостереження: 100% – 1999-2003 рр., 99,7% – 2004-2005 рр., 99,6% – 2006-2009 рр. Частка нечутливих штамів не перевищувала 0,4%. Варто відзначити, що у зв'язку із великою популярністю макролідів з'являються та поширюються нечутливі до представників цієї фармакологічної групи штами *Streptococcus pneumoniae* (Р.С. Козлов і соавт., 2010).

Наведені результати клінічних досліджень свідчать, що пеніциліни не втратили своїх позицій і є ефективними проти основних бактеріальних збудників ГРІ.

Дані доказової медицини також відображені у рекомендаціях авторитетних міжнародних організацій (Всесвітня організація охорони здоров'я, Британське торакальне товариство, Американське товариство дитячих інфекційних захворювань, Американське товариство інфекційних захворювань), у яких препаратом вибору для емпіричного лікування дітей з неускладненою типовою негоспітальною пневмонією є амоксицилін. Амоксицилін/клавуланова кислота як препарат першої лінії рекомендований у разі пневмонії вірусно-бактеріальної природи, яка сьогодні реєструється дуже часто.

У лікуванні дітей з негоспітальною пневмонією свою нішу займають також інші антибактеріальні засоби. Зокрема, застосування макролідів доцільне у випадку неефективності препаратів першої лінії або наявності достовірних даних про участь атипичної флори (*Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*).

Таким чином, при ГРІ, спричинених бактеріальними збудниками, терапія першої лінії представлена пеніцилінами для перорального застосування, ефективність яких не поступається парентеральним формам. Основний критерій, якому має відповідати сучасний протимікробний засіб, є його висока ефективність проти основних збудників захворювання. У зв'язку з віковими особливостями пацієнтів не менш важливо, щоб лікарський засіб був безпечним, зручним у застосуванні та доступним.

Сьогодні в Україні представлений високоякісний антибактеріальний засіб Амоксиклав® 2S (амоксицилін/клавуланова кислота) від компанії Sandoz. Амоксиклав® 2S виготовлений у формі порошку для приготування оральної суспензії для двократного прийому. Для точного дозування антибіотика, що є важливою умовою ефективної та безпечної антибіотикотерапії, у комплект кожної упаковки входить шприц-дозатор. Він дає змогу з точністю до 0,1 мл виміряти потрібний об'єм суспензії, необхідний конкретній дитині.

Отже, сучасна стратегія раціональної антибіотикотерапії передбачає не так синтез нових активних молекул, як розумне використання уже наявних. Сьогодні доступні антибіотики, які проявляють високу ефективність проти основних бактеріальних збудників інфекційних захворювань, зокрема ГРІ. Дані доказової медицини підтверджують, що пеніциліни не втратили своєї актуальності для лікування бактеріальних уражень дихальної системи, вони є ефективними та безпечними лікарськими засобами, у тому числі для дітей. У цьому аспекті уваги педіатрів заслуговує препарат Амоксиклав® 2S, дозволений до застосування у дітей з 2 місяців.

Підготувала Ілона Цюпа

Інформація для спеціалістів
сфери охорони здоров'я.

4-02-АМВ-АИГ-0219



Ювенільна системна склеродермія

Група склеродермічних захворювань об'єднує різні нозологічні форми та синдроми, що розвиваються унаслідок поширеного порушення мікроциркуляції, локального або системного фіброзу шкіри та патологічних змін у внутрішніх органах. Доведена генетична зумовленість виникнення склеродермії. Так, понад 90% хворих на системну склеродермію мають хромосомні зміни: порушення цілісності хроматид, наявність крайових фрагментів і кільцевих хромосом.

У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду виділена група склеродермічних захворювань:

- M34. Системний склероз.
- M34.0. Прогресуючий системний склероз.
- M34.1. Синдром CREST.
- M34.2. Системний склероз, спричинений лікарськими засобами та хімічними сполуками.
- M34.8. Інші форми системного склерозу:
- J99.1. з ураженням легень;
- G73.7. з міопатією.
- M34.9. Системний склероз неуточнений.
- M35.1. Інші перехресні синдроми.
- M35.0. Сухий синдром (Шегрена).

Етіологія

Факторами, що зумовлюють розвиток захворювання, є віруси, переохолодження, травми, стреси, ендокринні зміни, токсичний вплив хімічних речовин, окремих лікарських препаратів. Деякі автори поширену склеродермію вважають пізнім проявом бореліозу (хвороби Лайма), що підтверджується виявленням антитіл до борелій Бургдорфера.

Патогенез

Патогенетичною основою склеродермії є аутоімунне ураження стінок судин із порушенням мікроциркуляції, активацією проліферації ендотелію судин і гладеньком'язових клітин, звуженням діаметра судин та деформацією капілярної сітки стазом, порушенням трофіки тканин. Ураження ендотелію призводить до активації гіперактивних фібробластів із підвищеним біосинтезом колагену та інших компонентів сполучної тканини і розвитком регіонарного або генералізованого фіброзу. Далі специфічно трансформовані фібробласти можуть функціонувати в автономному режимі аутокринної стимуляції.

Класифікація

У МКХ-10 група склеродермічних захворювань включає такі патологічні стани:

1. Обмежена склеродермія:
 - а) вогнищева (бляшкова та генералізована);
 - б) лінійна («удар шаблі», геміформна).
2. Системна склеродермія (ССД; системний склероз; M34):
 - а) дифузна;
 - б) лімітована;
 - в) сполучна (ССД і дерматоміозит, ССД і ревматоїдний артрит);
 - г) вісцеральна;
 - д) ювенільна.
3. Дифузний еозинофільний фасцит.
4. Склередема Бушке.
5. Мультифокальний фіброз (локальний системний склероз).
6. Індукована склеродермія:
 - а) фармацевтична, або хімічна;
 - б) вібраційна;
 - в) пухлиноасоційована.
7. Псевдосклеродермія:
 - а) метаболічна;
 - б) спадкова.

Системну склеродермію, яка маніфестує у дітей до 16 років, називають ювенільною системною склеродермією (ЮССД); захворювання є формою системного склерозу (M34.9). Виділення ЮССД в окрему форму свідчить про специфіку клінічного перебігу цієї патології у дитячому віці. Поширеність

захворювання не визначена, дівчатка хворіють частіше, ніж хлопчики. Дебют хвороби здебільшого спостерігається у віці 5-7 років.

Нещодавно почали виділяти ювенільну локалізовану склеродермію (M34.9, системний склероз неуточнений), коли у клінічному статусі виражені системні ураження відсутні, а захворювання проявляється переважно ураженням шкіри та суглобів. Таким чином, ювенільна локалізована склеродермія – хронічне захворювання сполучної тканини, яке характеризується появою на різних ділянках тіла вогнищ локального запалення (еритеми, набряку), характеризується надлишковим накопиченням колагену, що загалом призводить до фіброзу з подальшим формуванням склерозу і/або атрофії шкіри та прилеглих тканин.

Хоча локальна (вогнищева) склеродермія відома як дерматологічне захворювання, у літературі також повідомлялося про можливість вісцерального поширення патологічного процесу, тобто ймовірність трансформації у системну форму. Незважаючи на різну клінічну сутність, системна та локальна склеродермія у дітей мають аналогічні гістопатологічні прояви. Крім того, наявність аутоантитіл або синдром Рейно спостерігають також при локальній формі.

Ураження дрібних артерій, артеріол, капілярів є первинним при розвитку запально-фіброзних змін шкіри, нирок, легень, серця, кишечника тракту. Імунне запалення, пов'язане з активацією макрофагів, супроводжується виділенням прозапальних і фіброгенних цитокінів з активацією фібробластів та розвитком фіброзу, при цьому сполучну тканину стінок судин замінює фіброзна тканина. Найперше уражається базальна мембрана судин та ендотелій, далі відбувається потовщення інтими, що супроводжується зменшенням внутрішнього діаметра судин, їх облітерацією. При цьому порушується регуляція кровообігу, розвивається перша ознака захворювання – вторинний синдром Рейно. У процесі облітерації дрібних судин посилюється ішемія шкіри та внутрішніх органів. Крім облітерації судин, у розвитку ішемії органів певну роль відіграє судинний спазм. У його виникненні беруть участь вазоактивні субстанції (ендотелін 1), дефіцит судинорозширювальних нейропептидів, активація тромбоцитів зі збільшенням виділення тромбоцитарного фактора росту та подальшою проліферацією фібробластів і синтезом колагену.

Клінічний перебіг ЮССД характеризується поширеними вазоспастичними та вазотрофічними порушеннями (синдром Рейно), ураженням шкіри, суглобів, внутрішніх органів (залучення легень, серця, шлунково-кишкового тракту, нирок) тощо.

Спеціальної класифікації ЮССД не розроблено, тому у клінічній практиці педіатри використовують класифікацію Н.Г. Гусєвої (1975), яка включає:

1. Варіант перебігу ЮССД.

1. Гострий (злоякісний), або швидкопрогресуючий, – характеризується дифузним фіброзом шкіри, ураженням внутрішніх органів (фіброзні зміни легень), судинною патологією (склеродермічна нирка), які розвиваються протягом перших 2 років захворювання.

2. Підгострий, або помірно прогресуючий, – переважають ознаки аутоімунного запалення у вигляді набряку шкіри, артрити, міозиту.

3. Хронічний, або повільно прогресуючий, – характеризується переважанням судинної патології



Т.В. Марушко

(синдром Рейно), яка супроводжується прогресуванням ішемії з поступовим розвитком змін з боку шкіри та залученням внутрішніх органів (ураження серця, легень, шлунково-кишкового тракту, нирок).

II. Стадії перебігу ЮССД:

I стадія – початкова – виявляють 1-3 ділянки локалізації хвороби;

II стадія – генералізації – характеризується дифузним ураженням шкіри, полісиндромністю процесу;

III стадія – термінальна – наявна недостатність одного або більше органів (серця, легень, нирок).

Деякі автори виділяють ступінь активності патологічного процесу:

I – мінімальний;

II – середній;

III – високий.

Визначення ступеня активності при ЮССД ускладнюється низкою факторів. По-перше, у багатьох пацієнтів, особливо з локальною формою, спостерігається повільно прогресуючий перебіг, у клінічній картині переважають судинні розлади без чітких ознак запалення. По-друге, відсутні конкретні лабораторні ознаки із послабленою гострофазовою відповіддю.

Особливості клінічного перебігу ЮССД:

- 1) тривала наявність синдрому Рейно;
- 2) переважання вогнищового ураження шкіри;
- 3) суглобовий синдром із розвитком контрактур;
- 4) вісцеральна патологія з невираженими клінічними проявами, яка в основному проявляється функціональними змінами з боку органів і систем;
- 5) наявність вогнищ гіпер- і гіпопигментації;
- 6) переважно хронічний перебіг захворювання;
- 7) середня активність аутоімунного запального процесу;
- 8) можливе настання стійкої ремісії захворювання без прогресування.

Клінічні ознаки ЮССД

1. Синдром Рейно – початковий, найчастіший симптом ЮССД. Він проявляється облітеруючою мікроангіопатією з поширеними вазоспастичними порушеннями, які призводять до ішемізації окремих ділянок і порушення трофіки тканин. Вазоспазм розвивається або посилюється під впливом холоду, емоційного стресу і проявляється у вигляді чітких змін забарвлення пальців кистей, губ, підборіддя, кінчика носа, вух. На початку нападу ділянка є блідою, потім, через декілька хвилин, стає синювато-фіолетовою. Хворі відчувають похолодіння, оніміння, порушення чутливості. Після припинення спазму шкіра стає рожевою або червоною, виникає біль. Вазоспастичні порушення поширюються на кисті, стопи, нижню частину обличчя, можлива вісцеральна локалізація синдрому Рейно (серце, легені, нирки).

2. Ураження шкіри – набряк, індурація, атрофія, гіпер- або депігментація (у вигляді «солі з перцем»), алопеція, кальциноз. Ураження шкіри є основною діагностичною ознакою ССД та може локалізуватися у будь-якій ділянці тіла: на тулубі, обличчі, кінцівках, сідницях тощо. Спочатку спостерігається набряк

тканин, потім відбувається їх часткова атрофія, ущільнення та натягнення шкіри, можуть виникати телеангіектазії. Гіперпігментація обмежена або дифузна, з ділянками гіпо- або депігментації.

Набряк та індурація шкіри кистей зі зменшенням рухової активності та розвитком контрактур (склеродактилія) характерні для ураження верхніх кінцівок. На ділянках ущільнення шкіри на голові атрофуються потові залози, виникає вогнищева алопеція.

При тривалому перебігу хвороби під шкірою можливе відкладання солей кальцію, які під час рентгенологічного або ультразвукового дослідження візуалізуються у вигляді вузликів (кальцинатів). Відкладання солей кальцію можливе під шкірою розгинальних поверхонь міжфалангових, ліктьових, колінних суглобів. В окремих хворих спостерігається частковий кальциноз надгортанника, голосових зв'язок, перикарда, м'язів і клапанного апарату серця, капсули печінки та селезінки. Величина кальцієвих відкладень варіює від незначних до великих конгломератів. У крові зберігається нормальна концентрація кальцію, фосфору та лужної фосфатази, інші ознаки первинних порушень метаболізму кальцію відсутні. Відкладення кальцію розглядається як результат локального ушкодження тканин — репаративна або дистрофічна кальцифікація.

На початку ЮССД частіше спостерігається вогнищеve ураження шкіри. Однак при подальшому прогресуванні хвороби розвивається загальне ураження шкіри, залучається весь шкірний покрив тулуба. Іноді ознакою склеродермічного ураження шкіри стає зміна її кольору — ділянки гіпо- та гіперпігментації (синдром «брудної шкіри»).

Залежно від ступеня поширеності уражень шкіри виділяють лімітовану (при цій формі уражаються кисті та обличчя) та дифузну форму (процес поширюється на тулуб). Спостерігається зменшення ротової апертури (симптом кисета) — стоншення червоної облямівки губ, навколо яких формуються радіальні складки. На дистальних фалангах пальців кистей розвиваються дигітальні виразки, які можуть бути різко болючими, відрізняються резистентністю до лікування і рецидивуючим перебігом. Виразкові ураження шкіри спостерігаються над ліктьовими, колінними, надп'яtkово-гомільковими та п'яtkовими суглобами.

3. Ураження слизових оболонок у дітей виявляють рідко. У хворих спостерігається хронічний кон'юнктивіт, атрофічний риніт, стоматит, потовщення та вкорочення вуздечки язика.

4. Ураження суглобів у дітей проявляється поліартралгіями, ранковою скутістю, в основі яких лежить порушення функції зв'язкового апарату, шкіри з переродженням колагеноластинової основи на фіброзну, ішемізацією навколосуглобових ділянок.

Виділяють три варіанти суглобового синдрому при ЮССД: 1) поліартралгії; 2) склеродермічний поліартрит із переважанням фіброзно-індуративних змін, при якому виявляють (пальпаторно) симптом тертя сухожиль — крепітацію, зумовлену активними згинальними і розгинальними рухами пальців і кистей; 3) поліартрит із розвитком контрактур. Унаслідок локального ущільнення шкіри, сухожиль спостерігається пальпаторна крепітація навколо суглобів, розвиток згинальних контрактур, ступінь тяжкості яких корелює з активністю та прогресуванням патологічного процесу. Ознак запального процесу (припухлість, місцеve підвищення температури, деструкція суглобових поверхонь, наявність синовііту при ультразвуковому дослідженні суглоба), рентгенологічних змін при ЮССД не виявляють, а їх наявність дає змогу припустити поєднаний аутоімунний патологічний процес (ЮССД та ювенільний ревматоїдний артрит).

5. Ураження м'язів у дітей може проявлятися незапальною міопатією — незначною слабкістю проксимальних груп м'язів із мінімальним підвищенням рівня креатинінфосфокінази.

6. Ураження легень при ЮССД, як і у дорослих, але зі значно меншою частотою, проявляється інтерстиціальним захворюванням (фіброз легень) із поступовим розвитком легеневої гіпертензії. Клінічно при розвитку фіброзу легень виникають задишка, кашель, слабкість. При аускультатії вислуховують поширену двобічну крепітацію в базальних відділах легень. На рентгенограмі органів грудної

порожнини спостерігають симптом «матового скла». Клінічні ознаки пневмофіброзу на початковій стадії незначні або відсутні, у той час як функціональні порушення вже наявні, тому навіть на початковій стадії фіброзу можна виявити зниження життєвої ємності легень. Усім хворим на ЮССД показане планове проведення спірографії для оцінювання стану легень.

При первинному ураженні судин легень також можливий розвиток первинної легеневої гіпертензії, а при прогресуванні фіброзних змін у тканині легень — вторинної легеневої гіпертензії. При цьому задишка посилюється, під час аускультатії вислуховують акцент і роздвоєння другого тону на легеневій артерії та над тристулковим клапаном. В окремих пацієнтів розвиток фіброзного переродження інтерстиціальної тканини легень, задишка, ознаки легеневої гіпертензії можуть бути первинним симптомом ЮССД, тому встановити діагноз у таких випадках дуже складно.

7. Ураження шлунково-кишкового тракту при ЮССД проявляється гіпотонією стравоходу з ознаками дисфагії (утруднення ковтання, порушення проходження їжі, особливо твердої, по стравоходу). У разі горизонтального положення тіла хворого в результаті атонії стравоходу виникає гастроезофагеальний рефлюкс із закиданням вмісту шлунка у стравохід і загрозою аспірації. Окрім цього, на тлі гастродуоденального рефлюксу на слизовій оболонці стравоходу виникають подразнення через вплив кислого вмісту шлунка, ерозії, виразки, що значно погіршує стан хворого. Трансформація гладеньких м'язів стравоходу у фіброзну тканину призводить до розвитку стриктури (звуження стравоходу в нижній третині та розширення частини над звуженням), що унеможлиблює ковтання твердої їжі. При ураженні товстої кишки розвивається її гіпотонія із запором.

8. Склеродермічне ураження серцевого м'яза зумовлене фіброзно-склеротичними змінами, які клінічно проявляються тахікардією, відсутністю адекватної адаптації до фізичного навантаження, швидкою втомлюваністю. На електрокардіограмі спостерігається тахіаритмія, внутрішньошлуночкові та передсердно-шлуночкові блокади, екстрасистолія. Можливий розвиток вторинної дилатаційної кардіоміопатії. На ехокардіограмі фіксують зміну скоротливої активності міокарда зі зниженням фракції викиду, розширення порожнини шлуночків, вторинну недостатність стулок клапанів. Ураження серця є основною вісцеральною ознакою склеродермії та головною причиною синдрому раптової смерті. У разі фіброзного ураження коронарних судин може виникати непостійна стенокардія, особливо після фізичного навантаження.

9. Ураження нирок, підтверджене результатами морфологічного дослідження, спостерігається у 15-30% хворих на ЮССД. Воно є результатом склеродермічного ураження судин органа і проявляється склеродермічною нефропатією (протеїнурія, гематурія, артеріальна гіпертензія), можливий розвиток ниркової недостатності. Розвиток швидкопрогресуючого гломерулонефриту, виникнення склеродермічного ниркового кризу свідчить про системне ураження і швидкопрогресуючий перебіг захворювання та обтяжує прогноз при цій патології.

10. Ураження нервової системи у дітей в основному проявляється полінейропатією, зумовленою синдромом Рейно (периферичним вазоспазмом).

11. Про ураження щитоподібної залози свідчить розвиток тиреоїдиту зі зниженням функції залози (тиреоїдит Хашимото), тому при ураженнях інших внутрішніх органів у хворих на ЮССД потрібне обстеження щитоподібної залози.

Лабораторна діагностика

У загальному аналізі крові відображаються неспецифічні зміни, які свідчать про наявність системного запального процесу: підвищення швидкості осідання еритроцитів, гіпохромна анемія. Підвищення швидкості осідання еритроцитів не є маркером активності ЮССД.

Результати загального аналізу сечі відображають стан функції нирок, а його зміни корелюють із ступенем ураження органа при ЮССД.

Біохімічний аналіз крові не дає інформації про специфічні зміни, зумовлені основним захворюванням, а отримані дані свідчать про наявність вторинної патології.

Імунологічні дослідження є інформативними. При ЮССД спостерігається підвищення титру антинуклеарного фактора, що свідчить про наявність аутоімунного запального процесу. Особливе значення має виявлення склеродермоспецифічних аутоантитіл: до топоізомерази-1 (АТ Scl-70), які є маркером гострого перебігу та дифузної форми захворювання, антицентромерних антитіл, що переважно виявляють у хворих із лімітованою формою ЮССД, та антитіл до РНК-полімерази III, які виявляють переважно у хворих із дифузною формою ЮССД і комбінованими формами захворювання.

Шкірний рахунок

Для визначення активності ССД використовують характеристику та кількісне оцінювання вираженості основної ознаки хвороби — ураження шкіри. Шкірні зміни оцінюють за 3-бальною системою.

Бальна шкала оцінювання ущільнення шкіри:

- 0 — відсутність змін;
- 1 — незначне ущільнення шкіри (шкіра легко збирається у складку);
- 2 — помірне ущільнення шкіри (шкіра збирається у складку з труднощами);
- 3 — виражене ущільнення шкіри (у складку не збирається, дошкоподібна).

Зміни оцінюють у 3 непарних зонах (обличчя, груди, живіт) і 7 парних зонах (пальці рук, кисті, передпліччя, плечі, стегна, гомілки, стопи). Сума виявлених показників складає загальний шкірний рахунок. Діапазон рахунку може варіювати від 0 (ущільнення шкіри немає) до 51 бала (максимальна сума балів у всіх 17 ділянках тіла). Шкірний рахунок доцільно використовувати під час лікування для аналізу його ефективності.

Інструментальні методи

Морфологічне дослідження біоптату шкіри має значну інформативність навіть на ранніх стадіях захворювання. При вивченні біоптату шкіри можна виявити такі характерні для склеродермії ознаки, як наявність запальної мононуклеарної інфільтрації, яка найбільш виражена у глибоких шарах дерми та навколо судин. Пізніше відбувається фіброз та склероз дерми з атрофією епідермісу та придатків шкіри, фіброзом та облітерацією судин малого діаметра. При вивченні біоптату м'язів виявляють ознаки дегенерації, фіброзу й атрофії, збільшення маси інтерстиціальної сполучної тканини.

Доплерографія судин — інформативний метод, який дозволяє вивчити швидкість кровотоку в артеріях і венах, стан стінок судин, ступінь їх стенозу.

Ураження дрібних артерій, артеріол, капілярів є первинним у разі розвитку фіброзних змін шкіри, нирок, легень, серця, кишкового тракту при системній склеродермії, що є першою ланкою в діагностиці цієї патології. Тому вивчення стану стінок судин та кровообігу в окремих ділянках є перспективним діагностичним методом, що може застосовуватися вже на ранніх стадіях захворювання. Доплерографія артерій верхніх кінцівок дозволяє вимірювати ступінь судинної недостатності, яка пов'язана з клінічними проявами локального запалення (еритеми, набряку), з подальшим формуванням у них склерозу і/або атрофії шкіри та прилеглих тканин.

Капіляроскопія виявляє патологічні зміни капілярів нігтьового ложа у вигляді розширення та звивистості, крайової редукції (відсутність кровотоку, аваскулярні поля), що істотно допомагає у ранньому встановленні діагнозу. Ці ознаки можуть спостерігатися в різних поєднаннях. Зміни можуть охоплювати всі капіляри нігтьового ложа або локалізуватися в окремих ділянках. Залежно від переважання тих чи інших капіляроскопічних ознак виділяють два варіанти склеродермічних змін: активний та неактивний. Активний варіант змін характеризується значним зменшенням кількості капілярів із формуванням безсудинних полів, розширення капілярів має середню вираженість. Таку клінічну картину частіше спостерігають в осіб

Продовження на стор. 44.

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

Ювенільна системна склеродермія

Продовження. Початок на стор. 42.

із дифузним ураженням шкіри та швидкопрогресуючим перебігом хвороби. Неактивний, або повільний, варіант змін характеризується великою кількістю значно розширених капілярів, аваскулярні ділянки відсутні або мінімальні. Часто виявляють екстравазати з характерним розташуванням. Описані зміни зустрічаються переважно у пацієнтів із хронічним перебігом хвороби.

При повторній капіляроскопії виявляють специфічну закономірність розвитку ураження капілярів. На ранній стадії захворювання спостерігається розширення діаметра судин, далі — редукція капілярів, виникнення безсудинних полів. Ці процеси не є взаємовиключними і можуть спостерігатися одночасно, тобто патологічний процес у різних капілярах може проходити різні етапи.

Диференційна діагностика

Диференційну діагностику ЮССД проводять насамперед від обмеженої склеродермії — локального ураження шкіри. Виділяють три стадії локальної склеродермії:

I — запальна — набряк ділянки шкіри з явищами еритеми;

II — ущільнення шкіри зі зміною кольору (дисхромія);

III — склероз ділянки шкіри.

Обмежена склеродермія може мати пляшкову (вогнище у вигляді кола може бути поодиноким, розташоване на голові, кінцівках) та лінійну (вогнища розташовані на кінцівках уздовж судинного пучка, окрім шкіри, уражаються м'язи, кістки, що призводить до порушення росту кінцівок) форми. Найчастіше лінійна форма обмеженої склеродермії має вигляд «удару шаблі».

Капіляроскопія є основним методом диференційної діагностики первинного та вторинного синдрому Рейно. Синдром Рейно значно поширений серед дітей. Крім того, синдром Рейно може бути першим і упродовж тривалого часу єдиним проявом захворювання сполучної тканини. Існує думка (Р.М. Houtman et al., 1985), що зменшення кількості капілярів менше 6 на 1 мм є високоспецифічною ознакою вторинного синдрому Рейно, а наявність аваскулярних ділянок з понад 2 мегакапілярами на 1 пальці підвищує ризик розвитку захворювань склеродермічної групи на 70-88%.

Синдром Паррі — Ромберга, відомий також як хвороба Ромберга або прогресуюча геміатрофія обличчя, є рідкісним атрофічним розладом, що характеризується прогресуванням атрофії шкіри та м'язів тканин половини обличчя. У процес здебільшого залучаються ліва частина обличчя (частіше у жінок), а також язик, м'яке піднебіння, ясна. Синдром Паррі — Ромберга часто супроводжується неврологічними розладами. Прогресування атрофії може тривати від 5 до 10 років або більше. Косметична операція залишається основним способом лікування синдрому Паррі — Ромберга, вона полягає у пересадці м'язів тканин з іншої ділянки тіла за допомогою мікрохірургічних методів.

Лікування

Основною метою лікування пацієнтів з ЮССД є сповільнення прогресування хвороби, стабілізація та регресування патологічного процесу, нормалізація стану хворого. Донині схема патогенетичної терапії при ЮССД не розроблена, тому у разі призначення лікування слід дотримуватися певних принципів:

1. Лікування призначається індивідуально після обстеження в умовах стаціонару, залежно від клінічної форми, перебігу захворювання, залучення в патологічний процес внутрішніх органів, клінічних ознак, під постійним лікарським, лабораторним, інструментальним контролем.

2. Етичні принципи: на період лікування, яке може тривати все життя, потрібно налагодити тісний контакт із батьками та дитиною. Необхідні повні

довіра та розуміння пацієнта, його рідних для тривалого контролю та оцінювання стану дитини, ефективності лікування, можливості відміни чи заміни лікарських препаратів.

3. Створення сприятливих умов для лікування хворого: уникнення психоемоційних навантажень, впливу холоду, інсоляції, забезпечення комфортного режиму навчальної діяльності, підбір індивідуального комплексу лікувальної фізкультури, профілактика соматичних захворювань, виключення планових щеплень.

Раціон має бути калорійним, легкозасвоюваним, неподразливим, містити велику кількість поліненасичених жирних кислот. Їжу слід вживати 4-5 разів на день, невеликими порціями.

Препаратами першої лінії для лікування пацієнтів із синдромом Рейно, асоційованим із ЮССД, є блокатори кальцієвих каналів (антагоністи кальцію) групи дигідропіридину, головним чином ніфедипін або фелодипін. Для зменшення частоти та вираженості побічних реакцій краще призначати антагоністи кальцію тривалої дії. Лікування починають із мінімальних доз, поступово підвищуючи їх до максимально ефективних. Середньодобова доза ніфедипіну — 30 мг.

Простаноїди для внутрішньовенного застосування (ілопрост, алпростадил) призначають при вираженому синдромі Рейно у разі неефективності антагоністів кальцію. Алпростадил вводять внутрішньовенно по 40 мкг (попередньо розчинивши вміст ампули в 50 мл 0,9% розчину натрію хлориду) 2 рази на добу або по 50-200 мкг 1 раз на добу (при більш тяжких станах — 50-100 мкг 2 рази на добу). Тривалість інфузії має становити не менше 2 год, розчин слід готувати безпосередньо перед введенням. Тривалість лікування в середньому становить 14 днів, при позитивному ефекті терапію препаратом можна продовжити ще на 7-14 днів. Курс лікування не має перевищувати 4 тижнів.

Застосування блокаторів ендотелінових рецепторів (бозентан) сприяє зменшенню частоти і тривалості атак синдрому Рейно, частоти появи нових дигітальних виразок або їх рецидивів, але не впливає на загоєння наявних виразок. Бозентан рекомендується для лікування множинних і рецидивуючих дигітальних виразок у хворих із дифузною ЮССД при неефективності антагоністів кальцію та простаноїдів.

Системне введення глюкокортикоїдів використовують при лінійних, генералізованих і глибоких підтипах ЮССД. Призначають щомісячне пульс-введення метилпреднізолону внутрішньовенно в дозі 30 мг/кг маси тіла на день (максимально 1000 мг на день) протягом 3 днів поспіль упродовж 3-6 місяців. Перорально глюкокортикоїди (преднізолон) застосовують у дозі 0,5-2,0 мг/кг на день, протягом 2-4 тижнів. Клінічні ефекти спостерігаються в перші 3 місяці лікування.

Для лікування пацієнтів із ранньою дифузною ЮССД застосовують метотрексат у дозі 10-15 мг/м² площі поверхні тіла на добу тривалим курсом — не менше 6 місяців.

Антиагреганти (для покращення мікроциркуляції) — пентоксифілін по 0,1-0,3 г на добу за 2 прийоми;

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту при проліферативних змінах у нирках: каптоприл 0,3 мг/кг 1 раз на добу; еналаприл 0,07-0,47 мг/кг за 1-2 прийоми; лізиноприл 0,08 мг/кг 1 раз на добу.

Основне місце в лікуванні інтерстиціального ураження легень при ЮССД посідає циклофосфамід (ЦФ) у поєднанні з глюкокортикоїдами. ЦФ призначають внутрішньовенно в дозі 500-750 мг/м² на місяць або перорально в дозі 1-2 мг/кг на добу залежно від ефективності та переносимості препарату. Спосіб введення ЦФ (перорально або внутрішньовенно) значно не впливає на зміну показників функціональних легневих тестів. Тривалість курсу лікування ЦФ має становити не менше 6 місяців.

У разі неефективності або непереносимості терапії ЦФ можливе застосування інших імуносупресивних

препаратів: мікофенолату мофетилу, азатіоприну, циклоспорину А. Так, мікофенолату мофетил приймають у дозі 250-750 мг на добу.

Генно-інженерні біологічні препарати: тоцилізумаб внутрішньовенно крапельно при масі тіла менше 30 кг — 12 мг/кг 1 раз на 2-4 тижні, більше 30 кг — 8 мг/кг 1 раз на 2-4 тижні або підшкірно 162 мг 1 раз на тиждень. Абатацепт — внутрішньовенно крапельно дітям 6-17 років з масою тіла менше 75 кг — 10 мг/кг, після першого застосування препарат у такій дозі рекомендується вводити через 2 і 4 тижні, а потім через кожні 4 тижні.

У разі неефективності імуносупресивної терапії та прогресування легеневого фіброзу показана трансплантація легень за умови відсутності вираженої патології інших внутрішніх органів.

Антифіброзні препарати: гіалуронідаза — по 32-64 УО підшкірно або внутрішньом'язово 12 ін'єкцій через день 2 рази на рік. Показаний також електрофорез або аплікації гіалуронідази на ділянки контрактур і склеротично змінених тканин.

Лонгідаза — внутрішньом'язово в дозі 1500-3000 МО курсом від 5 до 15 введень (залежно від тяжкості захворювання) з інтервалом між ін'єкціями від 3 до 10 днів. Лонгідазу призначають дітям після 12 років. Лонгідаза проявляє пролонговану ферментативну протеолітичну (гіалуронідазну) активність, а також імуномодуляторні, антиоксидантні та протизапальні властивості. За необхідності рекомендується провести повторний курс лікування через 2-3 місяці. У разі лікування захворювань, що супроводжуються тяжким хронічним продуктивним процесом у сполучній тканині, після стандартного курсу рекомендується тривала підтримувальна терапія Лонгідазою 3000 МО з інтервалом між ін'єкціями 10-14 днів. Лонгідазу можна використовувати для місцевого лікування: для електрофорезу препарат розводять у дистильованій воді, для інгаляцій — у 0,9% розчині натрію хлориду.

З метою впливу на біосинтез колагену, покращення еластичності стінок судин призначають мадекасол. Препарат проявляє антифібринозну дію, чинить позитивний вплив на судинні трофічні порушення, може використовуватись у формі таблеток при хронічному та підгострому перебігу (10-30 мг/добу), але найбільш ефективний у формі мазі.

Засоби, що містять омега-3-поліненасичені жирні кислоти, призначають по 1 капсулі 2 рази на день протягом 1-2 місяців.

Місцеве лікування (мазі, гелі): контрактубекс — гальмує проліферацію та ріст фібробластів; гель втирають у шкіру 2-3 рази на день упродовж місяця.

Мазь мадекасол наносять 2-3 рази на добу на уражені ділянки шкіри протягом 3-6 місяців. Хімічний компонент мазі інгібує синтез колагену та інших компонентів сполучної тканини.

У схеми комплексного лікування хворих на ЮССД обов'язково включають лікувальну фізкультуру, масаж, місцеву терапію. Окрім мазі та гелю, які наносять на уражені ділянки, можна використовувати аплікації 15% розчину диметилсульфоксиду — 10 процедур по 30-40 хв на курс.

Санаторно-курортне лікування показане пацієнтам із хронічним перебігом захворювання і включає бальнео-, фізіотерапію, грязелікування. Показані сірководневі та вуглецеві ванни.

Прогноз

Прогноз при ЮССД, незважаючи на прогресуючий перебіг захворювання, при належному лікуванні для життя сприятливий. Несприятливий прогноз мають пацієнти, в яких розвинулись дифузна форма, фіброз легень, легенева гіпертензія. У дітей частіше спостерігаються обмежені форми захворювання, можлива асиметрія росту кінцівок (при ураженні однієї кінцівки), відставання в рості, збільшення маси тіла. Таких дітей повинен оглядати дитячий кардіоревматолог для виключення прогресування системного запального аутоімунного процесу.

На першому році захворювання через кожні 3 місяці, а потім 2 рази на рік хворим необхідні обстеження та корекція лікування в умовах стаціонару. Профілактичні щеплення не проводять.

Список літератури знаходиться в редакції.



Детская аллергология на сегодняшний день является одним из наиболее динамично развивающихся направлений клинической педиатрии. Практически ежедневно на веб-сайтах и в зарубежных профильных печатных изданиях появляются публикации, посвященные различным аспектам аллергической патологии у детей. В этой рубрике мы продолжаем знакомить читателей с результатами недавно опубликованных исследований, которые могут представлять практический интерес как для детских аллергологов, семейных врачей и педиатров, так и для врачей ряда смежных специальностей.

Аллергический ринит и риск возникновения ночного энуреза у детей: данные популяционного когортного исследования

Предположения о возможной взаимосвязи между аллергической патологией и ночным энурезом (НЭ) у детей высказываются на протяжении почти столетия, однако научные данные по этому вопросу все еще остаются противоречивыми. Известно, что ассоциированные с аллергическим ринитом (АР) нарушения дыхания во сне часто приводят к микропробуждениям во время ночного сна, снижению эффективности сна, а также изменениям характера сна и поведения ребенка в дневное время суток. При этом НЭ представляет собой очень частое расстройство, возникающее у детей во время сна и вызывающее значительную тревогу у родителей. В этой связи интерес представляют результаты недавно завершеного популяционного когортного исследования по изучению частоты и риска развития НЭ у детей с АР. В период с 2000 по 2012 гг. в него было включено 327 928 детей с АР и 327 601 ребенок без АР (контрольная группа). К концу 2012 г. исследователи рассчитали частоту диагностирования НЭ в обеих когортах и оценили факторы, способствовавшие ее повышению у детей различных подгрупп. Как показал анализ полученных результатов, скорректированный относительный риск (сОР) возникновения НЭ в течение исследуемого периода был в 1,7 раза выше в когорте детей с АР в сравнении с контрольной когортой детей без данного аллергического заболевания. Риск возникновения НЭ был выше у мальчиков, детей в возрасте младше 6 лет, детей с такими сопутствующими заболеваниями, как бронхиальная астма (БА), атопический дерматит и синдром дефицита внимания с гиперактивностью, а также у тех детей, родители которых более 5 раз за год обращались к врачу по поводу отмечающейся у ребенка клинической симптоматики АР. Риск возникновения НЭ в когорте детей с АР в течение периода последующего наблюдения снижался, будучи максимальным в течение первого года после установления диагноза АР. Таким образом, на основании данного исследования можно утверждать, что дети с АР имеют несомненно более высокий риск развития и частоту диагностирования НЭ, чем дети без этой аллергической патологии.

P.H. Lai et al., Int Forum Allergy Rhinol. 2018 Nov; 8(11): 1260-1266. Epub 2018 Oct 3.

Аллергия у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) все чаще диагностируется у детей во всем мире, вызывая серьезные проблемы с их социальной адаптацией. При этом предполагается, что в ряде случаев СДВГ может возникать вторично по отношению к уже имеющейся у ребенка аллергической патологии. Как СДВГ, так и аллергия по сути являются результатом сложного взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. Недавно в журнале

European annals of allergy and clinical immunology было опубликовано интересное исследование, цель которого заключалась в определении частоты возникновения аллергии у детей с СДВГ, установлении у них наиболее частых аллергических заболеваний и аллергенов, а также влияния аллергии на симптоматику и степень тяжести этого неврологического поведенческого расстройства развития. В него было включено 100 детей с диагнозом СДВГ, которых обследовали психиатры с целью установления типа и степени тяжести данного расстройства. Также у этих детей оценивали аллергологический анамнез, проводили кожные прик-тесты с типичными аллергенами, определяли общий уровень IgE в сыворотке крови и выполняли пищевые провокационные пробы. Дети с коморбидными психоневрологическими расстройствами, сниженным интеллектом и хроническими заболеваниями были исключены из этого исследования. Контрольную группу составили 60 здоровых детей.

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что аллергия имела место у 35 (35%) детей с СДВГ. При этом в большинстве случаев СДВГ сочетался с АР и БА (25%). Типичными аллергенами у обследованных детей с СДВГ и аллергической патологией являлись пыль (43%) и различные виды пыльцы (37,5%). Авторы исследования пришли к выводу о том, что у детей с СДВГ отмечается повышенная распространенность аллергических заболеваний, поэтому прицельное обследование на наличие аллергии при этом весьма распространенном у детей расстройстве развития должно стать обязательным.

Z.B. Abd El-Hamid et al., Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2018 Nov; 50(6): 262-267.

Ассоциация бронхиальной астмы и аллергического ринита с нарушениями дыхания во сне

БА и АР – наиболее распространенные хронические заболевания в детстве, связь которых с нарушениями дыхания во сне (НДВС) уже была установлена ранее. Цель исследования, недавно проведенного учеными из Греции, заключалась в оценке ассоциации между риском развития НДВС и контролем БА у детей с сопутствующим АР или без такового. В целом в него было включено 140 детей (65 – с БА, 57 – с БА и АР, 18 – только с АР), у которых выполнялась оценка фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и исследование функции внешнего дыхания. Кроме того, у детей с БА заполняли педиатрический вариант теста по контролю над БА (с-АСТ) и шкалу балльной оценки НДВС, взятую из педиатрического опросника по оценке сна (Pediatric Sleep Questionnaire, PSQ). Показатели балльной оценки по с-АСТ ≤ 19 указывали на неудовлетворительный контроль БА, в то время как НДВС при значениях PSQ $\geq 0,33$ свидетельствовало о высоком риске развития этих расстройств. Средний возраст включенных в исследование детей $\pm$ сОР составлял $7,8 \pm 3,1$ года. Средние показатели балльной оценки по PSQ $\pm$ CO и с-АСТ $\pm$ CO составляли $0,17 \pm 0,14$ и $24,9 \pm 3,2$ соответственно.

При анализе полученных результатов высокий риск развития НДВС был выявлен у 26 из 140 детей. Дети с высоким риском НДВС имели достоверно более низкую оценку по с-АСТ ($p=0,048$), а между показателями балльной оценки по с-АСТ и PSQ-НДВС отмечалась отрицательная ассоциация ($r=-0,356$, $p<0,001$). Кроме того, у детей с высоким риском развития НДВС в 88,5% случаев были диагностированы оба аллергических заболевания, тогда как среди детей с низким риском НДВС этот показатель составлял 29,8%. Авторы исследования пришли к выводу, что неудовлетворительный контроль БА ассоциирован с развитием НДВС. Наличие АР у детей с БА, по-видимому, увеличивает частоту формирования НДВС в этой конкретной популяции, указывая на необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

E. Perikleous et al., Front Pediatr. 2018 Sep 11; 6: 250.

Сравнение долгосрочной эффективности подкожной иммунотерапии у детей и взрослых с аллергическим ринитом

Данные относительно долгосрочной эффективности и безопасности подкожной иммунотерапии (ПКИТ) с использованием аллергенов клещей домашней пыли (аКДП) у детей и взрослых с АР все еще достаточно ограничены. В свежем выпуске журнала Allergy, Asthma and Immunology Research опубликованы результаты нового исследования по данной проблеме, в ходе которого сравнивались долгосрочные эффекты ПКИТ с использованием аКДП у детей и взрослых с АР. В целом в него было включено 124 пациента, которым проводилась ПКИТ на протяжении 3 лет. При этом у 118 пациентов длительность периода последующего наблюдения составила 2 года. До начала лечения (исходно), на момент окончания лечения (3-й год) и через 2 года после прекращения лечения (5-й год) у всех пациентов выполнялась балльная оценка выраженности назальных и офтальмологических симптомов и качества жизни. Также оценивалась безопасность проведения ПКИТ с использованием аКДП на основании анализа зафиксированных нежелательных явлений.

Анализ полученных результатов через 3 года лечения и через 2 последующих года наблюдения продемонстрировал, что ПКИТ с использованием аКДП значительно ослабляла симптоматику АР и улучшала показатели качества жизни как у взрослых, так и у педиатрических пациентов. Однако более выраженное долгосрочное улучшение течения заболевания на 3-м и 5-м году наблюдения отмечалось у детей по сравнению со взрослыми. Меньшая длительность анамнеза АР перед ПКИТ (<10 лет в сравнении с ≥ 10 годами) была ассоциирована с более выраженным улучшением состояния пациентов через 3 и 5 лет наблюдения. ПКИТ с использованием аКДП характеризовалась высоким профилем безопасности как у детей, так и у взрослых с АР.

Y. Huang et al., Allergy Asthma Immunol Res. 2019 Jan; 11(1): 68-78.

Подготовила Елена Терещенко

Алерзин

левоцетиризин

ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ*

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Діти 6–12 міс:	1,25 мг або 5 крапель 1 раз на добу
Діти 1–6 років:	1,25 мг або 5 крапель 2 рази на добу
Дорослі та діти старші 6 років:	5 мг або 20 крапель або 1 таблетка 1 раз на добу

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Побічні реакції: Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник: Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти;
Т.В. Гишак, д. мед. н., доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків

Закінчення. Початок у № 4 (47), стор. 53-58.

Медикаментозне лікування

Метою антигіпертензивної терапії, крім зниження АТ до цільового рівня, є запобігання і профілактика прогресування та регресія ураження органів-мішеней. Цільовий рівень АТ становить <90-го перцентилію. Проте при хронічних захворюваннях нирок цільовий рівень АТ нижчий: <75-го перцентилію у пацієнтів без протеїнурії та <50-го перцентилію у пацієнтів із протеїнурією.

Слід враховувати те, що терапевтичний ефект у випадку уражень органів-мішеней досягається у різні строки. Так, відповідних змін з боку гіпертрофованого ЛШ слід очікувати не раніше ніж через 6 міс, показники ШКФ при гіпертензивній нефропатії можуть покращитися через кілька років лікування, зменшення протеїнурії відбувається впродовж кількох тижнів або місяців, регрес потовщення комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій спостерігається як мінімум через рік терапії. Наприклад, у дослідженні M. Litwin та співавт. (2010) показано, що частка пацієнтів із гіпертрофією ЛШ у результаті лікування тривалістю 12 міс зменшилася з 46,5% до 31,4%.

Загальним положенням при ініціюванні антигіпертензивної фармакотерапії є початкове призначення мінімальної дози одного препарату із поступовим її титруванням до досягнення необхідного терапевтичного ефекту або виникнення непереносимості. Перевагу віддають лікарським засобам із тривалою дією, які при одноразовому прийомі можуть забезпечити контроль АТ протягом 24 год. У разі непереносимості лікарського засобу його замінюють на препарат іншої групи.

Якщо монотерапія є неефективною, призначають комбінацію лікарських засобів різних груп, їх дози також

підбирають методом титрування з визначенням мінімально ефективних. Рекомендації щодо використання комбінацій препаратів різних груп схематично представлені на рисунку 3.

Оцінка ефективності антигіпертензивного лікування проводиться через 8-12 тижнів від його початку. Оптимальна тривалість медикаментозної терапії визначається індивідуально залежно від динаміки захворювання, проте мінімально необхідним вважається курс 3 міс, бажано – 6-12 міс. За умови правильно підібраної терапії тільки після 3 міс безперервного медикаментозного та немедикаментозного лікування при стабільно нормальному АТ розглядають можливість поступового зниження дози антигіпертензивних препаратів аж до повної їх відміни та питання щодо подальшого продовження немедикаментозної терапії.

За останні 15 років проведено випробування близько 20 нових антигіпертензивних препаратів у дітей, проте всі вони показують подібні результати ефективності застосування щодо нормалізації АТ та відрізняються іншими системними, у тому числі побічними, ефектами.

На сьогодні найкращий препарат першої лінії терапії для дітей поки що не визначений, а клінічна практика характеризується значною варіативністю.

У таблиці 14 наведено рекомендовані дози антигіпертензивних лікарських засобів (для перорального прийому та внутрішньовенного введення), які застосовуються для лікування педіатричних пацієнтів з АГ та ГК.

Інгібітори АПФ

Останнім часом дедалі більшу увагу лікарів-клініцистів і науковців привертає група інгібіторів АПФ (ІАПФ) завдяки їх здатності не тільки ефективно знижувати АТ,



Ю.В. Марушко



Т.В. Гишак

а й сприяти регресу ураження органів-мішеней. Так, доведено, що препарати цієї групи забезпечують регресію гіпертрофії ЛШ і зменшення проявів ендотеліальної дисфункції. Позитивним ефектом застосування ІАПФ також є збільшення ниркового кровотоку і покращення функції нирок.

Окрім гіпотензивного ефекту, ІАПФ чинять протисклеротичну, протизапальну, антипроліферативну, трофічну та мембраностабілізуючу дію, знижують оксидативний стрес і підвищують інсулінорезистентність, активують адаптаційні процеси. Як наслідок, у пацієнтів молодого та середнього віку з ПАГ покращуються когнітивні функції.

Встановлено, що ІАПФ позитивно впливають на ремоделювання міокарда, сприяють нормалізації об'ємних показників серця і покращують діастолічну функцію ЛШ за рахунок ефекту релаксації.

Антигіпертензивна дія ІАПФ насамперед пов'язана з гальмуванням перетворення ангіотензину I на ангіотензин II. Крім зменшення концентрації ангіотензину II, препарати цієї групи знижують рівень альдостерону, підвищують рівень реніну та ендотеліального релаксуючого фактора (оксиду азоту), перешкоджають розпаду брадікініну.

Виявлено, що ІАПФ пригнічують пресорну (симпато-адреналову) та активують депресорну (калікреїн-кінінову і простагландинову) системи організму. У результаті їх застосування поступово знижується АТ практично без зміни частоти серцевих скорочень, зменшуються загальний периферичний опір судин і післянавантаження на серце, знижується тиск у правому передсерді та малому колі кровообігу.

ІАПФ не впливають на метаболізм глюкози та ліпопротеїдів, що робить цю групу лікарських засобів препаратами вибору для лікування дітей із метаболічним синдромом. Навпаки, ІАПФ, які блокують РАС в ендотелії та гладеньких м'язових волокнах судинної стінки, сприяють зменшенню впливу інсуліну та інсуліноподібного фактора росту I на ріст і гіпертрофію судинних елементів.

Доведено, що у корі надниркових залоз, особливо в пучковій та гломерулярній зоні, концентрація ангіотензину II є однією з найвищих порівняно з іншими органами. У наднирниках ангіотензин II бере участь у синтезі кортикостероїдів та альдостерону. Тому ІАПФ можна застосовувати з метою зниження рівня глюко- і мінералокортикоїдів у дітей з АГ.

У дорослих пацієнтів із прийомом ІАПФ пов'язані такі побічні ефекти: гіперкаліємія, хронічний кашель

Таблиця 14. Рекомендації щодо застосування антигіпертензивних препаратів у дітей з АГ (ААР, 2017)					
Препарат	Вік дитини	Початкова добова доза	Максимальна добова доза	Частота прийому	Лікарська форма
ІАПФ					
Беназеприл	≥6 років	0,2 мг/кг маси тіла (до 10 мг)	0,6 мг/кг (до 40 мг)	1 р/добу	Таблетки 5, 10, 20, 40 мг Порошок для приготування розчину 2 мг/мл
Каптоприл	Немовлята	0,05 мг/кг	6 мг/кг	1-4 р/добу	Таблетки 12,5, 25, 50, 100 мг
	Діти	0,5 мг/кг	6 мг/кг	3 р/добу	Порошок для приготування розчину 1 мг/мл
Еналаприл	≥1 міс	0,08 мг/кг (до 5 мг)	0,6 мг/кг (до 40 мг)	1-2 р/добу	Таблетки 2,5, 5, 10, 20 мг Розчин 1 мг/мл
Фозіноприл	≥6 років	0,1 мг/кг (до 5 мг)	40 мг	1 р/добу	Таблетки 10, 20, 40 мг
	<50 кг	5 мг			
Лізіноприл	≥6 років	0,07 мг/кг (до 5 мг)	0,6 мг/кг (до 40 мг)	1 р/добу	Таблетки 2,5, 5, 10, 20, 30, 40 мг Розчин 1 мг/мл
Блокатори рецепторів ангіотензину					
Кандесартан	1-5 років	0,02 мг/кг (до 4 мг)	0,4 мг/кг (до 16 мг)	1-2 р/добу	Таблетки 4, 8, 16, 32 мг Порошок для приготування розчину 1 мг/мл
	≥6 років	4 мг	16 мг		
	<50 кг		32 мг		
Ірбесартан	6-12 років	75 мг	150 мг	1 р/добу	Таблетки 75, 150, 300 мг
	≥13 років	150 мг	300 мг		
Лосартан	≥6 років	0,7 мг/кг (до 50 мг)	1,4 мг/кг (до 100 мг)	1 р/добу	Таблетки 25, 50, 100 мг Порошок для приготування розчину 2,5 мг/мл
Олмесартан	≥6 років	10 мг	20 мг	1 р/добу	Таблетки 5, 20, 40 мг Порошок для приготування розчину 2 мг/мл
	<35 кг		40 мг		
Валсартан	≥6 років	1,3 мг/кг (до 40 мг)	2,7 мг/кг (до 160 мг)	1 р/добу	Таблетки 40, 80, 160, 320 мг Порошок для приготування розчину 4 мг/мл
Тіазидні діуретики					
Хлоралідон	Діти	0,3 мг/кг	2 мг/кг (50 мг)	1 р/добу	Таблетки 25, 50, 100 мг
Хлортіазид	Діти	10 мг/кг	20 мг/кг (до 375 мг)	1-2 р/добу	Таблетки 250, 500 мг Суспензія 250/5 мл
Гідрохлортіазид	Діти	1 мг/кг	2 мг/кг (до 37,5 мг)	1-2 р/добу	Таблетки 12,5, 25, 50 мг
Блокатори кальцієвих каналів					
Амлодипін	1-5 років	0,1 мг/кг	0,6 мг/кг (до 5 мг)	1 р/добу	Таблетки 2,5, 5, 10 мг Порошок для приготування розчину 1 мг/мл
	≥6 років	2,5 мг	10 мг		
Фелодипін	≥6 років	2,5 мг	10 мг	1 р/добу	Таблетки (зі сповільненим вивільненням) 2,5, 5, 10 мг
Ісрадипін	Діти	0,05-0,1 мг/кг	0,6 мг/кг (до 10 мг)	Капсули: 1-3 р/добу; таблетки 1 р/добу	Капсули 2,5, 5 мг Таблетки (зі сповільненим вивільненням) 5, 10 мг
Нифедипін із сповільненим вивільненням	Діти	0,2-0,5 мг/кг	3 мг/кг (до 120 мг)	1-2 р/добу	Таблетки (зі сповільненим вивільненням): 30, 60, 90 мг

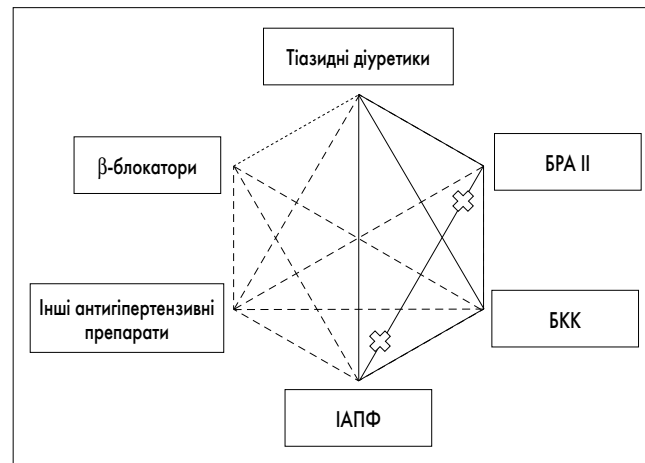


Рис. 3. Рекомендації щодо використання комбінацій антигіпертензивних препаратів різних класів

ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II; ББК – блокатори кальцієвих каналів. Суцільна лінія – комбінації, яким слід віддавати перевагу; пунктирна лінія – комбінації є корисною; штрихова лінія – можлива, проте недостатньо вивчена комбінація; перекреслена лінія – комбінація є шкідливою

та ангіодистрофія. Що стосується досліджень за участю педіатричних пацієнтів, то повідомлялося про кашель, що вказує на нижчу частоту побічних ефектів у дітей порівняно з дорослими.

Одне з найбільш масштабних клінічних досліджень з оцінки ефективності застосування еналаприлу у лікуванні АГ у дітей (подвійне плацебо-контрольоване) провели у 2002 р. Т.А. Wells та співавт. [28]. На підставі отриманих результатів автори зробили висновок про те, що порівняно з плацебо лікування еналаприлом у дозах – від 2,5 до 20 мг у дітей із масою тіла <50 кг і 5–40 мг для дітей із масою тіла >50 кг – забезпечує ефективне зниження САТ і ДАТ. Дози від 0,625 до 1,25 мг не впливають на АТ у дітей. Не виявлено істотних відмінностей гіпотензивного ефекту еналаприлу у дітей різного віку, статі та стадії статевого дозрівання. У дослідженні показано хорошу переносимість препарату протягом 4 тижнів лікування. Протягом цього періоду найчастішими побічними явищами були запаморочення (3,6%) і головний біль (1,8%). Тільки в одному випадку (<1%) прийом препарату припинено через побічну дію.

Згідно з класифікацією виділяють три класи ІАПФ, які відрізняються переважно шляхом екскреції з організму (табл. 15).

Ліпофільні властивості ІАПФ зумовлюють їх схильність до кумуляції в жировій тканині, тому вони мають низьку ефективність у дітей із надмірною масою тіла.

ІАПФ III класу лізіноприл завдяки гідрофільним властивостям не метаболізується в організмі, а виділяється нирками у незміненому вигляді, тому він безпечний для застосування у пацієнтів з АГ та ураженням печінки. Крім того, цей препарат має такі переваги: низька здатність до зв’язування з білками плазми крові, не змінює фармакокінетику інших препаратів і може застосовуватись у комбінації з серцевими глікозидами, антикоагулянтами, антиаритмічними та іншими препаратами. Різні представники групи ІАПФ мають різну тканинну чутливість, що схематично представлено на рисунку 4.

Експерти Європейського товариства кардіологів (ESC) у консенсусі з лікування АГ про застосування ІАПФ зазначили: «По суті, всі доступні ІАПФ можна розглядати як однаково ефективні для зниження АТ».

Найбільш поширеним побічним ефектом ІАПФ є сухий нав’язливий кашель, що може потребувати заміни препарату, наприклад, на блокатор рецепторів ангіотензину II.

Наш власний досвід застосування ІАПФ еналаприлу свідчить, що при індивідуальному підборі дози цього препарату слід враховувати середньодобовий рівень АТ за даними ДМАТ. Орієнтовно вважають, що 1 мг еналаприлу знижує рівень середньодобового САТ на 1 мм рт. ст. Відповідно, для досягнення цільового рівня САТ, наприклад, 130 мм рт. ст. у дитини з початковими показниками середньодобового САТ 140 мм рт. ст. достатньо застосування добової дози препарату 10 мг. Водночас у дитини з середньодобовим рівнем САТ >150 мм рт. ст. ця доза буде неефективною. Така дитина потребує для контролю гіпертензії добової дози >20 мг. При недостатньому ступені нічного зниження АТ дозову еналаприлу доцільно розділити на 2 прийоми.

Блокатори рецепторів ангіотензину II

Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) показані для застосування у дітей із непереносимістю ІАПФ. Ці препарати використовують переважно у підлітків, враховуючи вікові обмеження, що містять інструкції для медичного застосування лікарських засобів, зареєстрованих в Україні.

БРА, так само як попередня група препаратів, блокують каскад РААС, проте шляхом дії на рецептори ангіотензину II. Загалом показання для застосування та ефекти БРА подібні до таких ІАПФ, проте препарати цієї групи мають більш виражений церебральний ангіопротекторний ефект та дуже низьку частоту побічних явищ у вигляді кашлю.

У разі недостатньої ефективності монотерапії ІАПФ або БРА у схему терапію, як правило, включають сечогінні препарати, переважно тіазидні діуретики.

Таблиця 15. Класифікація ІАПФ (за Л.Н. Оріє, 1999)	
Клас I	Ліпофільні ліки (каптоприл, алацеприл)
Клас II	Ліпофільні проліки: препарати з переважно нирковою екскрецією (беназеприл, хінаприл, периндоприл, цилазаприл, еналаприл); препарати з двома основними шляхами екскреції (моексиприл, раміприл, фозіноприл, квінаприл); препарати з переважно печінковою екскрецією (спіраприл, трандолаприл)
Клас III	Гідрофільні ліки (лізіноприл, лібензаприл, церонаприл)



Рис. 4. Тканинна чутливість ІАПФ (W. Frishman et al., 2004)

Тіазидні діуретики

Препарати цієї групи протягом перших 1-2 тижнів лікування зменшують об’єм циркулюючої крові за рахунок зниження реабсорбції натрію та води нирками. Це приводить до зменшення серцевого викиду та розвитку рефлексаторної вазодилатації і, як наслідок, до зниження АТ. Через кілька тижнів лікування діуретиками показники об’єму циркулюючої крові та серцевого викиду нормалізуються, тоді як периферична вазодилатація залишається основним механізмом антигіпертензивної дії діуретиків у разі тривалої терапії. Препарати цієї групи показані для застосування у пацієнтів з АГ, спричиненою затримкою натрію та води. Діуретики (крім калійзберігаючих – спіронолактону і триамтерену) є ідеальною опцією для комбінації з ІАПФ/БРА у пацієнтів з АГ, патогенетичним механізмом якої є дисфункція РААС та об’ємно-сольове перевантаження. Слід зазначити, що одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків та ІАПФ/БРА знижує ризик розвитку гіпокаліємії через гіперкаліємічний ефект останніх. І, навпаки, комбінація ІАПФ/БРА з антагоністами альдостерону не рекомендована через взаємопотенціювання гіперкаліємічного ефекту.

Блокатори кальцієвих каналів

Якщо у дитини з АГ комбінація ІАПФ/БРА з діуретиком є малоефективною, то схему лікування доповнюють третім антигіпертензивним препаратом. При цьому перевагу віддають блокаторам кальцієвих каналів (БКК).

Механізм дії БКК полягає у блокаді повільних кальцієвих каналів у кардіоміоцитах та гладеньком’язових волокнах медії периферичних судин. Зменшення току кальцію приводить до зниження скоротливості міокарда та периферичної вазодилатації. Згідно з результатами досліджень за участю дорослих пацієнтів з АГ БКК знижують ризик розвитку інфаркту міокарда та інсульту, проте підвищують ризик виникнення застійної серцевої недостатності.

Розрізняють три покоління БКК (табл. 16), які відрізняються переважно тривалістю дії.

Бета-блокатори

У деяких випадках замість БКК можна використовувати β-блокатори. Проте слід враховувати, що більшість кардіоселективних β-блокаторів, зареєстрованих в Україні, мають вікові обмеження щодо їх застосування.

Антигіпертензивний ефект β-адреноблокаторів зумовлений блокуванням впливу симпатичного відділу ВНС та циркулюючих катехоламінів на серце (кардіоселективні – метопролол, бісопролол, атенолол) або одночасно на серце та судини (кардіонеселективні – пропранолол). Призначення β-блокаторів є обґрунтованим у випадках АГ на фоні гіперсимпатикотонії (супроводжується синусовою тахікардією, переважанням підвищення САТ над підвищенням ДАТ, високим пульсовим тиском, гіперкінетичним типом кровообігу, відповідними ознаками за даними аналізу варіабельності серцевого ритму), тривожно-фобічних розладів (психогенна гіперсимпатикотонія) та гіпертиреозу (підвищення чутливості серця до дії катехоламінів). Застосування β-блокаторів може зашкодити пацієнту з АГ на фоні ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 типу, оскільки, за даними деяких досліджень, вони підвищують інсулінорезистентність тканин та у поодиноких випадках у разі тривалого прийому можуть сприяти розвитку ЦД 2 типу у схильних до цього осіб. Винятком є карведілол та небіволлол. Лікування β-блокаторами потребує регулярного моніторингу ЕКГ для своєчасного виявлення побічних ефектів (синусової брадикардії та АВ-блокади), корекції дози препарату чи його відміни.

Таблиця 16. Класифікація антагоністів кальцію (за Т. Тоґо-Ока, W.G. Naylor, 1996)		
I покоління	ніфедипін, ділтіазем – бензотіазепіни (артерії = серце), верапаміл – фенілалкіламіни (артерії < серце)	
II покоління	IIA	IIБ
	ніфедипін (SR і GITS), нікардипін (SR), фелодипін (SR), ділтіазем (SR), верапаміл (SR)	бендипідін, ізрадипін, нікардипін, нільвадипін, німодипін, нізольдипін, нітрендипін, фелодипін
III покоління	найбільша тривалість дії (амлодипін, лацидипін, лерканідипін і манідипін)	

Окрім β-блокаторів, препаратом четвертої лінії терапії також може бути α-блокатор або ще один діуретик.

Медикаментозна терапія із застосуванням препаратів інших фармакологічних груп

У лікуванні пацієнта з ПАГ слід враховувати поєднання у нього підвищеного АТ із вегетативними розладами, а також із такими станами, як тривожність і астенічний синдром. Своєчасна корекція цих розладів із проведенням терапії седативними, ноотропними, метаболічними препаратами дозволяє зупинити прогресування захворювання на ранній стадії. Препарати цих груп мають особливе значення у дітей з лабільною ПАГ, у яких відсутні показання для застосування антигіпертензивних препаратів. Спектр лікувальних заходів при лабільній ПАГ подібний до такого при синдромі вегетативної дисфункції. Такі препарати, як, наприклад, вінпоцетин і цинаризин, покращують кровотік у церебральних венах, мають помірний спазмолітичний ефект.

Цинаризин покращує мозковий, периферичний та коронарний кровообіг, має високу тропність до судин головного мозку. Препарат інгібує надходження до клітини іонів кальцію і зменшує вміст у депо її плазмолемі, що значною мірою пов’язано з блокуванням мембранних кальцієвих каналів. Цинаризин знижує тонус гладенької мускулатури артерій, безпосередньо впливає на гладеньку мускулатуру судин, зменшує реакції на біогенні судинозвужувальні речовини (адреналін, норадреналін, брадикінін), посилює стійкість тканин до гіпоксії. Препарат має помірну антигістамінну активність, зменшує збудливість вестибулярного апарату. У пацієнтів із порушенням периферичного кровообігу він покращує кровопостачання та потенціює постішемичну гіперемію. У дітей цинаризин застосовують у початковій дозі 6,25 мг (1/4 таблетки), яку потім підвищують до 25 мг (1 таблетка), тричі на добу курсом 1 міс.

Кавінтон має комплексний механізм терапевтичної дії: покращує мозковий кровообіг та церебральний метаболізм, а також реологічні властивості крові. Препарат чинить нейропротективний ефект за рахунок зменшення цитотоксичних реакцій, спричинених стимулюючими амінокислотами; інгібує функціональну активність як клітинних трансмембранних натрієвих та кальцієвих каналів, так і рецепторів NMDA і AMPA; потенціює нейропротективний ефект аденозину; стимулює церебральний метаболізм (посилює поглинання та засвоєння мозком глюкози та кисню); підвищує стійкість нейронів до гіпоксії (стимулює транспорт глюкози через гематоенцефалічний бар’єр); сприяє зсуву метаболізму глюкози у бік більш енергетично вигідного аеробного; вибірково інгібує Ca²⁺-калмодулін-залежну цГМФ-фосфодієстеразу, підвищує концентрацію цАМФ і цГМФ у тканинах мозку, а також концентрацію АТФ та співвідношення АТФ/АМФ; покращує церебральний метаболізм норадреналіну та серотоніну; стимулює висхідну норадренергічну систему; чинить антиоксидантну дію.

Вказаний механізм дії забезпечує також церебропротективний ефект кавінтону. Препарат покращує мікроциркуляцію у тканинах мозку (блокує агрегацію тромбоцитів); зменшує патологічно підвищену в’язкість крові; збільшує здатність еритроцитів до деформації та гальмує поглинання ними аденозину; стимулює внутрішньотканинний транспорт кисню, зменшуючи спорідненість до нього еритроцитів. Кавінтон вибірково підсилює мозковий кровотік: збільшує мозкову фракцію хвилинного об’єму; зменшує опір мозкових судин без зміни параметрів загального кровообігу, практично не впливає на хвилинний об’єм, частоту пульсу, загальний периферичний опір; не спричиняє феномен «обкрадання». Навпаки, у разі застосування цього препарату передусім посилюється кровопостачання ішемізованої, але ще життєздатної ділянки з низьким рівнем перфузії – феномен «зворотного обкрадання».

Вінпоцетин застосовують у формі таблеток 5 мг тричі на добу протягом місяця, переважно у підлітків, враховуючи вікові обмеження щодо його застосування у дітей.

Застосування препаратів пірацетаму покращує енергетичний метаболізм у головному мозку, зменшує церебро-астенічні прояви. Пірацетам, який являє собою циклічне

Ю.В. Марушко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти;
Т.В. Гишак, д. мед. н., доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків

Продовження. Початок на стор. 46.

похідне ГАМК, є ноотропним лікарським засобом, який позитивно діє на функцію головного мозку, покращуючи когнітивні функції (здатність до навчання, пам'ять, увагу), а також розумову працездатність. Припускають, що існує кілька механізмів позитивної дії пірацетаму на ЦНС: зміна швидкості поширення збудження у головному мозку; посилення метаболізму у нервових клітинах; покращення мікроциркуляції за рахунок зміни реологічних характеристик крові. При цьому препарат не чинить судинорозширювальної дії. Пірацетам покращує зв'язки між півкулями головного мозку і синаптичну провідність у неокортикальних структурах; пригнічує агрегацію тромбоцитів і відновлює еластичність мембрани еритроцитів, зменшує адгезію еритроцитів; чинить протективну і відновлювальну дію при порушенні функції головного мозку внаслідок гіпоксії або інтоксикації. Препарат позитивно впливає на метаболічні процеси у ЦНС, стимулює обмін макроергічних з'єднань, регулює споживання глюкози та кисню тканинами мозку, покращує кровопостачання головного мозку, процес міжнейрональної передачі імпульсів, стимулює регенерацію пошкоджених нейронів. Пірацетам активує асоціативні процеси, інтегративну діяльність мозку, процеси мислення та пам'яті, покращує здатність до концентрації уваги та навчання. Препарат не чинить седативної дії та не спричиняє ейфорії. У дітей з АГ пірацетам застосовують у дозі 400 мг (1 таблетка) 2-3 р/добу курсом тривалістю 1 міс.

Фенібут – фенільне похідне γ -аміноасляної кислоти та фенілетиламіну. Препарат чинить насамперед антигіпоксичну та антиамнестичну дію. Він усуває напруження, тривожність, страх, поліпшує сон; подовжує та підсилює дію снодійних, наркотичних, нейролептичних та протисудомних лікарських засобів. Фенібут – ноотропний препарат, який полегшує ГАМК-опосередковану передачу нервових імпульсів у ЦНС (шляхом прямої дії на ГАМК-ергічні рецептори), має також транквілізуючий, психостимулювальний, антиагрегантний та антиоксидантний ефекти. Препарат покращує функціональний стан мозку за рахунок нормалізації метаболізму у його тканинах та впливу на мозковий кровообіг (збільшує об'ємну та лінійну швидкість мозкового кровотоку, зменшує опір мозкових судин, поліпшує мікроциркуляцію); позитивно впливає на холіно- та адренорецептори; зменшує прояви астениї та вазовегетативні симптоми (головний біль, відчуття важкості в голові, порушення сну, дратівливість, емоційну лабільність тощо), підвищує розумову працездатність, покращує психологічні показники (увагу, пам'ять,

швидкість і точність сенсорно-моторних реакцій). У пацієнтів з астеною з перших днів терапії фенібутом покращується суб'єктивне самопочуття, підвищуються зацікавленість та ініціативність (мотивація діяльності) без небажаної седативної та збудження. Після тяжких черепно-мозкових травм препарат стимулює біоенергетичні процеси у головному мозку. Він також покращує мікроциркуляцію у тканинах ока. У дітей з АГ фенібут застосовують у дозі 250 мг (1 таблетка) тричі на добу протягом 1 міс.

На підставі результатів досліджень з оцінки ефективності лікування дітей із ПАГ, проведених на кафедрі педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця у 2004-2016 рр., розроблено алгоритм, згідно з яким додавання до гіпотензивних препаратів медикаментозних засобів інших груп у схемах терапії АГ потенціює дію антигіпертензивних препаратів та зменшує строки нормалізації АТ, а також сприяє більш швидкому регресу ураження органів-мішеней [29]. До таких препаратів належать комбіновані препарати магнію і вітаміну В₆, а також ГАМК-ергічні препарати та кардіометаболітичні засоби [30, 31].

На рисунку 5 схематично представлена ступінчаста терапія ПАГ. На початкових стадіях захворювання, коли показники АТ не досягають високих значень, проте формується фаза первинної дезадаптації, для якої характерна виражена симптоматика та недостатня активність стрес-лімітуючих систем, ефективним є короткий курс ноотропної та седативної терапії із застосуванням фенібуту і комбінованого препарату магнію та вітаміну В₆ у поєднанні з немедикаментозними методами лікування, зокрема фізіотерапевтичними методами седативної спрямованості, необхідними для нормалізації режиму праці та відпочинку дитини. У таких випадках обов'язковими є контроль рівня магнію у сироватці крові та своєчасна корекція його дефіциту, що значно зменшує астеничні прояви та активізує стрес-лімітуючі системи організму.

Застосування цієї схеми лікування у дітей із лабільною ПАГ дозволяє запобігти прогресуванню захворювання та його переходу у стабільну форму.

Якщо ПАГ у дитини з часом прогресує, відбувається стабілізація гіпертензії – захворювання переходить у фазу компенсації адаптації, організм пристосовується до функціонування за умов високого АТ. У таких пацієнтів, незважаючи на малосимптомний перебіг, прогресує ураження органів-мішеней, що потребує обов'язкового застосування антигіпертензивних препаратів та проведення кардіометаболічної терапії.

На тлі вторинної дезадаптації, коли відбувається виснаження стрес-лімітуючих систем організму, скарги

хворих поновлюються, спостерігається дисбаланс регуляції АТ на всіх рівнях, прогресує ураження органів-мішеней. Такі зміни важко піддаються зворотному розвитку, потребують тривалої антигіпертензивної терапії та застосування високих доз антигіпертензивних препаратів. У дітей з ПАГ у фазі вторинної дезадаптації у схеми комплексної терапії необхідно включати поряд з немедикаментозними заходами повторні курси нейро- і кардіотропної терапії, а також своєчасно коригувати дефіцит магнію.

Література

- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr, Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Oviagele B., Smith S.C. Jr, Spencer C.C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams K.A. Sr, Williamson J.D., Wright J.T. Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Soc Hypertens. 2018 Aug; 12(8): 579.
- Марушко Ю.В. Аналіз та перспективи нових клінічних рекомендацій ААР (2017) щодо скринінгу та контролю високого артеріального тиску у дітей та підлітків / Ю.В. Марушко, Т.В. Гишак // Современная педиатрия. – 2018. – № 4(92). – С. 27-39.
- Flynn J.T. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents / J.T. Flynn, D.C. Kaelber, C.M. Baker-Smi et al. Pediatrics. 2017; 140(3).
- Lurbe E. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents / Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J.K. et al. J Hypertens. 2016. Oct; 34(10): 1887-1920.
- Brady T.M., Stefani-Gluckberg A., Simonetti G.D. Management of high blood pressure in children: similarities and differences between US and European guidelines. Pediatr Nephrol. 2018 Mar 28.
- Antza C., Doundoulakis I., Stabouli S., Kotsis V. Comparison Among Recommendations for the Management of Arterial Hypertension Issued by Last US, Canadian, British and European Guidelines. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018 Mar; 25(1): 9-16.
- Badi M.A. Overweight/obesity and hypertension in schoolchildren aged 6-16 years, Aden Governorate, Yemen, 2009 / M.A. Badi, B.E. Garcia-Triana, R. Suarez-Martinez. East Mediterr Health J. 2012; 18(7): 718-722.
- Chirita-Emandi A. Arterial hypertension in school-aged children in western Romania / A. Chirita-Emandi, M. Puiu, M. Gafencu, C. Pienar. Cardiol Young. 2013; 23(2): 189-196.
- Litwin M. Pediatric hypertension – definition, normative values, epidemiology, screening and treatment / M. Litwin, K. Zbigniew. Postepy Nauk Medycznych. – 2015. – Т. XXVIII. – № 11. – p. 134-145.
- Menghetti E. Hypertension and obesity in Italian school children: The role of diet, lifestyle and family history / E. Menghetti, P. Strisciuglio, A. Spagnolo et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015; 25 (6): 602-607.
- Майданник В.Г. Особливості артеріального тиску у дітей із надлишковою масою тіла (за даними добового моніторингу) / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, Л.І. Місора, О.М. Кужель // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т. 5. – № 3. – С. 18-23.
- Коренев М.М. Артеріальна гіпертензія та ожиріння в підлітків / М.М. Коренев, Л.Ф. Богмат, О.М. Носова // Український журнал дитячої ендокринології. – 2014. – № 2. – С. 79-80.
- Погодина А.В. Мочевая кислота и факторы кардиометаболического риска при артериальной гипертензии у подростков / А.В. Погодина, В.В. Долгих, Л.В. Рычкова // Кардиология. – 2014. – № 7. – С. 36-42.
- Feig D.I. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young / D.I. Feig. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012; 14: 346-352.
- Ровда Ю.И. Метаболические нарушения как факторы риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей и подростков / Ю.И. Ровда, Н.Н. Миняйлова, Е.Г. Бунина [и др.] // Педиатрия. – 2010. – № 3. – С. 6-9.
- Долгих В.В. Особенности коагуляционного гемостаза и фибринолиза при эссенциальной артериальной гипертензии у детей / В.В. Долгих, М.В. Гомелля, Е.С. Филиппов, Л.В. Рычкова // Кардиология. – 2016. – № 11. – С. 69-72.
- Peotta V. Neonatal growth restriction-related leptin deficiency enhances leptin-triggered sympathetic activation and central angiotensin II receptor-dependent stress-evoked hypertension / V. Peotta, K. Rahmouni, J.L. Segar [et al.]. Pediatr Res. 2016; 80(2): 244-251.
- Bertagnoli M. Activation of the Cardiac Renin-Angiotensin System in High Oxygen-Exposed Newborn Rats: Angiotensin Receptor Blockade Prevents the Developmental Programming of Cardiac Dysfunction / M. Bertagnoli, A. Dios, S. Beland-Bonenfant [et al.]. Hypertension. 2016; 67 (4): 74-82.
- Favero G. Melatonin and its atheroprotective effects: a review / G. Favero, L.F. Rodella, R.J. Reiter, R. Rezzani. Mol Cell Endocrinol. – 2014. – V. 15. – № 382 (2). – p. 926-937.
- Хомазюк Т.А. Когнітивні порушення у хворих на артеріальну гіпертензію в реальній лікарській практиці / Т.А. Хомазюк [та ін.] // Медичні перспективи. – 2015. – Т. 20. – № 2. – С. 42-47.
- Шлімкевич І.В. Особливості психоемоційного статусу та когнітивні функції в дітей із первинною артеріальною гіпертензією / І.В. Шлімкевич // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 197-199.
- Bijlsma M.W. Why pediatricians fail to diagnose hypertension: a multicenter survey / M.W. Bijlsma, H.N. Blufpand, G.J. Kaspers, A. Bokenkamp. J Pediatr. 2014; 164: 173-177.
- Ewald D.R. Risk Factors in Adolescent Hypertension / D.R. Ewald, L.A. Haldeman. Glob Pediatr Health. 2016; 16: 3-12.
- Postel-Vinay N., Bobrie G., Savard S., Persu A., Amar L., Azizi M., Parati G. Home blood pressure measurement and digital health: communication technologies create a new context. J Hypertens. 2018 Nov; 36(11): 2125-2131.
- Khouri P.R., Mitsnefes M., Daniels S.R., Kimball T.R. Age-Specific Reference Intervals for Indexed Left Ventricular Mass in Children // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2009. – Vol. 22. – p. 709-714.
- Lang R.M. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.]. J Am Soc Echocardi. 2005; 18 (12): 1440-1463.
- Wong T.Y., Mitchell P.N. Hypertensive retinopathy // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 351. – № 22. – p. 2310-2317.
- Wells T. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension / T. Wells, V. Frame, B. Soffer [et al.]. J Clin Pharmacol. 2002; 42: 870-880.
- Марушко Ю.В. Фази адаптації у дітей з первинною артеріальною гіпертензією / Ю.В. Марушко, Т.В. Гишак // Современная педиатрия. – 2016. – № 7(79). – С. 88-93.
- Марушко Ю.В. Ефективність застосування препарату ноофен у дітей із стабільною первинною артеріальною гіпертензією / Ю.В. Марушко, Т.В. Гишак // Современная педиатрия. – 2016. – № 8(80). – С. 94-102.
- Марушко Ю.В., Гишак Т.В., Злобинец А.С., Марушко Е.Ю. Опыт применения левокарнитина в клинической педиатрии // Педиатрия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 155-164.
- Марушко Ю.В. Обґрунтування застосування препаратів магнію в педіатричній практиці / Ю.В. Марушко, Т.В. Гишак // Современная педиатрия. – 2016. – № 6. – С. 27-32.

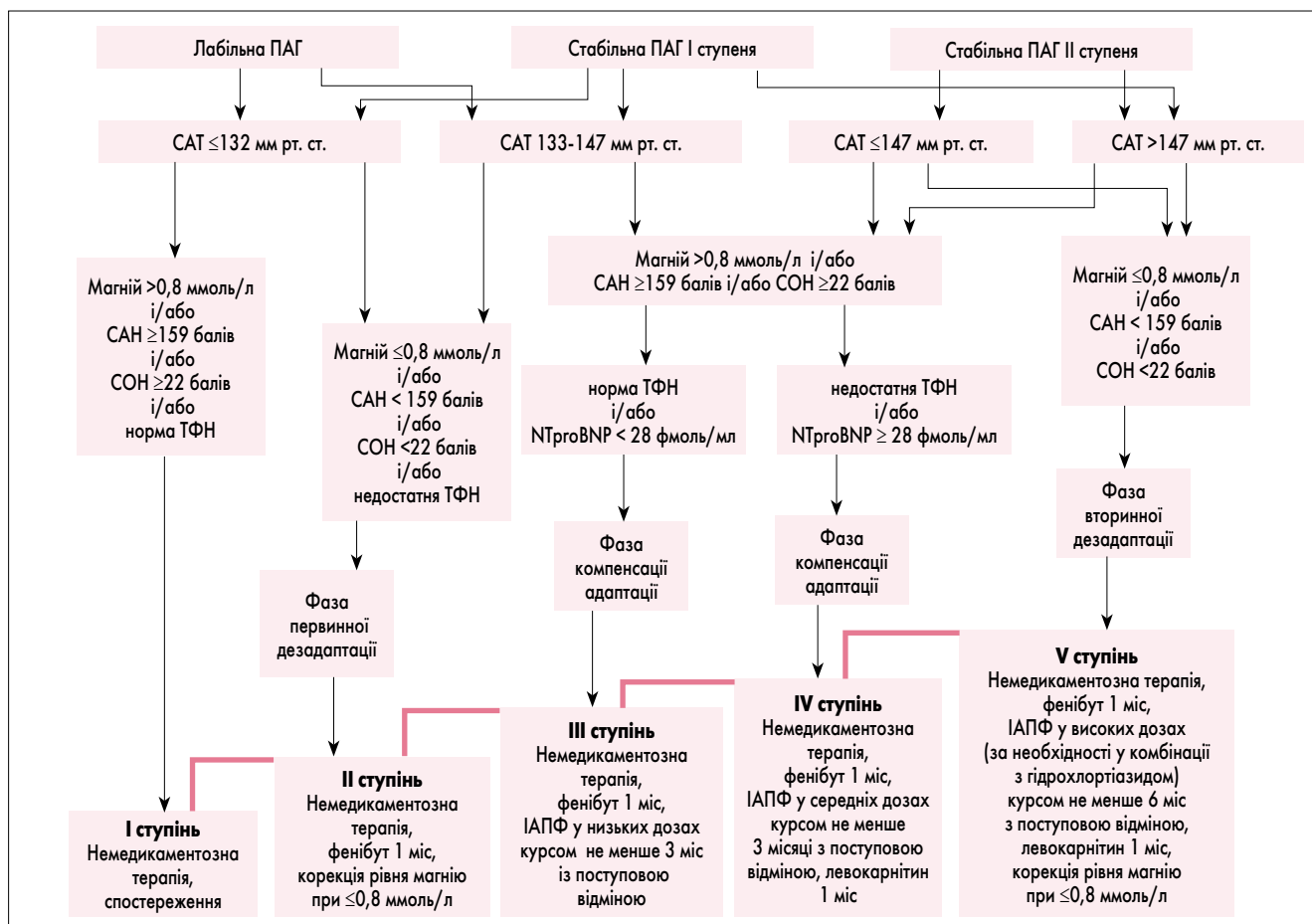


Рис. 5. Алгоритм лікувальної тактики у дітей з ПАГ з урахуванням фази адаптації

CAT – середньодобовий систолічний АТ за даними ДМАТ; ТФН – толерантність до фізичного навантаження; CAH – сумарна бальна оцінка тесту самооцінки функціонального стану; COH – сумарна бальна оцінка тесту суб'єктивної оцінки якості нічного сну

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2019 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28:

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

Передплатний індекс – 37638
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 340,00 грн.

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

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

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

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»
Громадська організація «Асоціація дитячих алергологів України»
Громадська організація «Рух за здоров'я нації»

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Актуальні питання та практичні аспекти дитячої пульмонології та алергології: стандарти медичної допомоги»

21-22 травня, м. Київ

Місце проведення: готель «Братислава», вул. А. Малишка, 1.
Конференція проходить у формі пленарних, сателітних симпозіумів, стендових доповідей і майстер-класів.
Запрошуємо до участі дитячих пульмонологів та алергологів, педіатрів, сімейних лікарів, лікарів інших спеціальностей, клінічних ординаторів та інтернів.

Контактні особи

З питань організації: Ігор Дзуенко
тел.: +38(067)209-08-59; e-mail: Igor@worldservice.ua

З питань виступу: д. мед. н. Тетяна Рудольфівна Уманець
тел.: +38(044) 483-90-94; e-mail: tetiana.umanets@gmail.com

Тромбофилия у детей: какие тесты и когда необходимо проводить?

Тромбофилия – наследственное или приобретенное состояние, характеризующееся чрезмерной склонностью к тромбообразованию в кровеносных сосудах с началом в раннем возрасте [1]. В классическом понимании тромбофилия не является болезнью и может проявляться тромбозом или длительное время протекать бессимптомно. Тромбообразование, по существу, – нормальный процесс, который препятствует чрезмерному истечению крови в местах повреждения сосуда. Однако когда тромбообразующий процесс является избыточным, тогда он становится патологическим [2]. Несмотря на то что тромбообразующие состояния значительно чаще встречаются у лиц старшего возраста, наличие тромбофилии может иметь место в детском возрасте, начиная с периода новорожденности.

К настоящему времени выявлено около 20 разных форм тромбофилии, которые могут вносить определенный вклад в развитие тромбоза. Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) объединяет два связанных заболевания – тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Он является многофакторной патологией, в развитии которой участвуют как наследственные, так и приобретенные факторы, в том числе тромбофилия. ВТЭ все чаще встречается у детей. Так, частота тромбоза у детей в первые 6 месяцев жизни составляет 5 на 100 000 новорожденных [3]. В 1990-х годах регистрируемая заболеваемость ВТЭ у детей колебалась от 0,07 до 0,14 на 10 000 в год (у взрослых 10-15 на 10 000) и составляла 5,3 на 10 000 госпитализаций [4-6]. За последние десятилетия заболеваемость ВТЭ у детей значительно увеличилась [7, 8], это увеличение наблюдается во всех возрастных категориях. ВТЭ приводит к развитию посттромботического синдрома у 12,4% пациентов и частым рецидивам тромбоза – у 8,1% [9].

История

ВТЭ впервые был описан Briggs еще в 1905 г. Изучение этой патологии продолжили (хотя и без понимания патофизиологии самого процесса) F. Jordan и A. Nandorff в 1956 г. [10]. В 1965 г. O. Egeberg [11] описал случай из своей клинической практики. Он наблюдал семью из Норвегии с наследственным дефицитом антитромбина III (АТ-III) и рекуррентным тромбозом. 45-летняя женщина и ее 12-летний сын из этой семьи были одновременно госпитализированы с тромбозом нижних конечностей. В этом случае впервые выявили связь между сниженной концентрацией природного антикоагулянта и наследственным тромбозом.

Почти 20 лет спустя была обнаружена связь между дефицитом протеинов С и S и семейным тромбозом [12, 13]. Первое описание ребенка с гомозиготным дефицитом С осуществили H. Branson и соавт. в 1983 г. [14]. В 1990-х годах обнаружение резистентности к протеину С положило

начало исследованию мутации фактора V (фактор Лейдена). Данная мутация представляет собой однократную замену глутаминовой аминокислоты на аспарагиновую в положении 506. Это первый изученный тромбофильный дефект, который вызывал усиление коагуляции или, правильнее сказать, снижение антикоагулянтной активности [15, 16]. Точечная мутация в нетранслируемой области 3'с гена F2 протромбина, или мутация F2 G20210A, связанная с повышенными уровнями циркулирующего протромбина, обнаружена в 1996 г. [17]. Идентификация этого и других наследственных дефектов привела к значительному увеличению количества определяемых случаев тромбофилии за последние годы [18]. В дальнейшем было открыто множество генетических мутаций, обуславливающих дисфункцию факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняющих склонность индивидуумов к тому или иному виду тромбофилии в аспекте риска развития тромбоза. Роль многих из них продолжает изучаться, так как их истинное значение в тромбообразовании до конца не ясно.

Патогенез тромбоза у детей

Патогенез тромбоза почти всегда комплексный. Эпизоды тромбоза у детей возникают вследствие сочетанного воздействия наследственных и приобретенных факторов (табл. 1).

Основными предрасполагающими и провоцирующими протромботическими факторами у детей являются:

- установленный сосудистый катетер;
- инфекционные заболевания;
- мальформация или повреждение сосудов;
- химиотерапия L-аспарагиназой;
- заболевание сердца;
- протезирование сердечных клапанов;
- системная красная волчанка;
- ревматоидный артрит;
- болезнь Крона;
- язвенный колит;
- первичный антифосфолипидный синдром;

- полицитемия;
- серповидноклеточная анемия и другие гемоглобинопатии;
- заболевание почек;
- сахарный диабет;
- воспаление.

Для диагностики тромбофилии у детей используют:

- 1) анализ клинической картины и факторов риска, гемостазиологический анамнез ребенка и семейный анамнез;
- 2) инструментальные методы диагностики (ультразвуковая доплерография, компьютерная и магнитно-резонансная томография, ангиография);
- 3) лабораторные методы исследования.

Лабораторные тесты для диагностики тромбофилии у детей

Рекомендованные лабораторные тесты для установления диагноза тромбофилии у детей представлены в таблице 2.

Наследственные и приобретенные факторы участвуют в развитии клинической картины тромбоза. Риск развития тромбоза может повышаться у лиц, которые имеют один или несколько наследственных факторов тромбофилии, однако у них на протяжении жизни может не возникнуть ни одного эпизода тромбоза. Наличие длинных бессимптомных периодов между эпизодами тромбообразования и при рекуррентном тромбозе является очень важным с точки зрения доказательства того факта,

что присутствие только наследственных факторов недостаточно для развития этого процесса, так как при этом играют определенную роль также приобретенные факторы [19-24]. Было показано, что у детей приобретенные факторы чаще по сравнению с наследственными вызывают тромбоз. Как правило, приобретенные факторы включают использование катетера, злокачественные заболевания, инфекцию, заболевание сердца, нефротический синдром [25]. Наследственные факторы важны только у подростков, а также у детей, у которых ВТЭ развился при отсутствии триггерных факторов (частота 60%) [26].

Наследственные факторы тромбофилии у детей

Наследственный дефицит естественных антикоагулянтов, таких как АТ-III, протеины С и S, является доказанным фактором риска как первичного, так и повторных эпизодов венозного тромбоза у детей.

1. Наследственный дефицит АТ-III. Распространенность дефицита АТ-III колеблется от 2 до 20 на 10 000 населения [27], а частота обнаружения у детей с тромбозом – от 1,4 до 12,5% [28].

2. Наследственный дефицит протеина С. Дефицит протеина С встречается у 5,4-13,9% детей с тромбозом [29] при средней распространенности 1 на 6000-32 000 населения.

3. Наследственный дефицит протеина S. Предполагаемая распространенность дефицита протеина S в популяции составляет не менее 5 на 100 000 человек. Дефицит этого естественного антикоагулянта отмечается у 1,0-14,3% детей с тромбозом [30].

К наследственным факторам тромбофилии у детей также относятся: полиморфизм тромбоцитарных факторов,

Таблица 2. Рекомендованные лабораторные тесты для установления диагноза тромбофилии у детей

Уровень	Диагностические критерии тромбофилии	Лабораторные тесты
Уровень I Базовая оценка для всех детей	Мутация фактора V Лейдена G1691A	Полимеразная цепная реакция
	Мутация протромбина фактора II G20210A	Полимеразная цепная реакция
	Дефицит АТ-III	Хромогенный или клоттинговый метод
	Резистентность к активированному протеину С	Хромогенный метод
	Дефицит протеина С	Хромогенный или клоттинговый метод
	Дефицит протеина S	Хромогенный или иммунологический метод, определение свободного и общего протеина S
	Гомоцистеин	Хемилюминесцентный иммуноанализ
	Метилентетрагидрофолатредуктаза, MTHFR T677T	Полимеразная цепная реакция
	Липопротеин (a)	Иммунотурбидиметрия
	Антифосфолипидные антитела	Ферментный иммуносорбентный анализ (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) и фосфолипидзависимые клоттинговые методы
Уровень II Расширенная оценка для детей с нормальными результатами исследований уровня I и рецидивирующим тромбозом, наличие тромбоза в семейном анамнезе или тяжелый тромбоз	Серповидные клетки	Электрофорез гемоглобина
	Дисфибриногенемия	Концентрация фибриногена, продукты деградации фибрина. Клоттинговый метод по Клауссу, иммунологический метод, тромбиновое время
	Не 0-группа крови	Определение группы крови
	Ингибитор активатора плазминогена I (PAI-1)	Метод ELISA
	Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI)	Метод ELISA
Уровень III Не доказанные, но предполагаемые маркеры тромбофилии	Факторы VIII, IX, XI, XII	Клоттинговый метод
	Фактор Виллебранда	Метод ELISA
	Полиморфизм рецепторов тромбоцитов	Метод ELISA
	Спонтанная агрегация тромбоцитов	Агрегометрия

Таблица 1. Факторы риска развития ВТЭ у педиатрических пациентов

Наследственные факторы	Приобретенные факторы	
	Временные/потенциально обратимые	Длительные
Дефицит АТ-III Дефицит протеина С Дефицит протеина S Резистентность к активированному протеину С/фактор V Лейдена Мутация гена протромбина G20210A Гипергомоцистеинемия Дисфибриногенемия	Установленный центральный венозный катетер Травма Обширное оперативное вмешательство Иммобилизация (наличие гипсовых повязок, прикованность к постели из-за болезни) Инфекции (сепсис и др.) Воспалительное заболевание кишечника Нефротический синдром Ожирение Дегидратация Парентеральное питание Рак Химиотерапия	Наличие антифосфолипидных антител Врожденный порок сердца Сосудистые/анатомические аномалии

дисфибриногенемии, гиперлипопротеинемии (а), митохондриальная патология.

Выполнение тестов при наследственной тромбофилии у детей с тромбозом

При исследованиях с целью подтверждения наследственной тромбофилии наиболее распространенными тестами являются определение содержания АТ-III, протеинов С и S, фактора V Лейдена и мутации фактора II протромбина. Дефицит АТ-III, протеинов С и S или положительные результаты всех этих тестов характеризуются как тромбофилия высокого риска, а носительство фактора V Лейдена или мутации фактора II протромбина — как тромбофилия низкого риска. Было показано, что дети с дефицитом АТ-III и мутацией протромбина имеют повышенный риск ВТЭ (соответственно в 8,73 и 2,63 раза).

Рекомендации. Проведение исследования с целью подтверждения наследственной тромбофилии выполняется в том случае, если тромбоз обнаружен, повторяется и встречается в абнормальных областях у педиатрических пациентов, а также у лиц с тромбозом в семейном анамнезе.

Тем не менее, выполнение тестов по поводу наследственной тромбофилии является спорным в некоторых клинических ситуациях. Учитывая большое влияние приобретенных факторов на развитие тромбоза у детей, решение о тестировании с целью подтверждения наследственной тромбофилии должно быть принято на основании оценки клинического состояния пациента.

Приобретенные факторы тромбофилии у детей

1. Катетеризация сосудов. По данным обзора литературы за 1948–2012 гг., выполненного С. Park и соавт. [31], риск возникновения тромбоза в неонатальный период составляет 9,2%. При неонатальном тромбозе приобретенные факторы выявляют значительно чаще по сравнению с наследственными [32, 33]. У новорожденных тромбоз, связанный с установкой катетера, является редким, но представляет собой серьезную проблему. Хотя в более ранних исследованиях подчеркивалось, что 89% случаев неонатального тромбоза связаны с установкой катетера, однако в современных исследованиях показано, что связь этого фактора обнаружена у 54% пациентов с венозным тромбозом и 27% — с артериальным тромбозом [34]. Причина снижения частоты тромбоза, связанного с установкой катетера у новорожденных, объясняется введением гепарина в профилактических дозах и использованием более подходящих катетеров (риск тем выше, чем дольше катетер находится в вене) [35]. Этиология тромбоза при катетеризации может заключаться в повреждении эндотелия, присутствии инородного тела, нарушении ламинарного кровотока, воспалении и инфузии гипертонических растворов. Тромбоз у новорожденных, возникающий в связи с катетеризацией пупочной и периферических вен, составляет 80% всех случаев тромбоза. Чаще всего тромбы образуются в венах печени, правого предсердия и нижней полой вене. При лечении могут эффективно использоваться низкомолекулярные гепарины вместе с тромболитическими препаратами. Хотя введение гепарина в профилактических дозах не препятствует развитию тромбоза, тем не менее его действие продлевает время использования катетера и уменьшает возможность окклюзии [36].

Рекомендации. Не рекомендуется проведение исследования с целью подтверждения наследственной тромбофилии у новорожденных с тромбозом, который связан с катетеризацией.

2. Онкологические заболевания. Некоторые типы онкологических заболеваний у детей (например, лейкоз) связаны с более высокими показателями ВТЭ по сравнению с другими видами рака. Локализация опухоли также играет определенную роль при риске развития ВТЭ. Так, при интраторакальной локализации [37] и метастатической болезни [38] отмечается более высокий риск возникновения ВТЭ. Возраст пациента (подростковый, молодой) является очень важным фактором риска развития ВТЭ. В целом, возраст старше 10 лет связан со значительным увеличением риска возникновения тромбоза по сравнению с таковым у детей младшего возраста [39]. Множество факторов способствуют повышению риска развития ВТЭ у подростков с раком, включая протромботические изменения системы гемостаза (снижение активности АТ-III, плазминогена, повышение активности фактора VIII, фактора Виллебранда, PAI-1). Необходимо отметить, что некоторые подростки начинают принимать гормональные контрацептивы. В обзоре Кокрановской базы данных указано, что применение всех форм комбинированных оральных контрацептивов (эстроген + прогестерон) был связан с повышенным риском ВТЭ [40]. Ожирение является фактором, способствующим повышению риска развития ВТЭ у больных раком молочной железы [41]. Ожирение часто выступает в роли фактора риска развития ВТЭ у девушек-подростков, которые используют гормональные контрацептивы [42]. Использование некоторых химиотерапевтических агентов, таких как L-аспарагиназа и кортикостероиды, связано с увеличением тромботического риска [43]. До 2000-х годов было рекомендовано выполнять тестирование с целью подтверждения наследственной тромбофилии у пациентов с лейкозом. Однако в дальнейших исследованиях было выявлено, что тромбоз развивался в первый месяц у больных лейкозом с установленными катетерами, а наследственные факторы не были обнаружены [44].

Рекомендации. Нет необходимости выполнять исследования с целью подтверждения наследственной тромбофилии у детей с лейкозом или малигнизацией за исключением тех случаев, когда у ребенка имеются соответствующие симптомы или тромбоз в семейном анамнезе.

3. Нефротический синдром. Частота тромбоза (артериальный и венозный тромбоз различной локализации) при нефротическом синдроме составляет до 28%. У 9–36% детей с нефротическим синдромом может развиваться вторичный тромбоз из-за дефицита АТ-III и протеина S. Однако гипоальбуминемия (83%) и инфекции (31%) являются более распространенными причинами развития нефротического синдрома, чем наследственная тромбофилия [45].

Рекомендации. Выполнение исследования с целью подтверждения наследственной тромбофилии у детей с нефротическим синдромом нецелесообразно.

4. Инсульт и транзиторная ишемическая атака. Частота инсульта у детей в возрасте от 1 до 18 лет колеблется в пределах 1,29–13,0 на 100 000 детского населения в год, а у новорожденных достигает 25,0 на 100 000 в год, при этом в половине случаев инсульт имеет ишемическую природу. Исследования показали, что частота инсульта и транзиторной ишемической атаки у новорожденных и детей увеличивается в 7,06 раза при дефиците АТ-III, 8,76 раза — при дефиците протеина С, в 3,20 раза — при дефиците протеина S, в 3,26 раза — при мутации фактора V Лейдена, в 1,58 раза — при мутации *MTHFR*, в 6,96 раза — в присутствии антифосфолипидных антител,

в 6,27 раза — при увеличении уровня липопротеина (а) и в 11,86 раза — в присутствии комбинации наследственных факторов тромбофилии [46, 47].

Рекомендации. Целесообразно выполнение исследования с целью подтверждения наследственной тромбофилии у детей с инсультом и транзиторной ишемической атакой.

5. Дети с заболеванием сердца. У детей с заболеванием сердца может наблюдаться венозный (52,5%), артериальный (35,6%), венозный и артериальный (11,9%) тромбоз. Важнейшими факторами риска развития сердечно-сосудистых нарушений являются врожденная болезнь сердца и кардиомиопатия. Другие важные факторы риска включают хирургическое вмешательство, проведение ангиографии, установку катетера, инфекции и гипоксию. Роль наследственной тромбофилии в развитии тромбоза у детей с заболеваниями сердца довольно незначительна [48].

Рекомендации. Тестирование с целью подтверждения наследственной тромбофилии нецелесообразно у детей с врожденным заболеванием сердца.

6. Сепсис и другие инфекции. Сепсис является одной из основных причин синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. Он представляет собой большие проблемы у детей с менингококковым сепсисом и фульминантной пурпурой. При синдроме ДВС активируются пути свертывания, отмечается дисфункция природных ингибиторов и фибринолитической системы. При сепсисе бактерии и бактериальные продукты изменяют взаимодействие между эндотелием и циркулирующей кровью, что приводит к прокоагулянтному состоянию [49, 50]. В этом процессе происходит активация свертывания через фактор XI [51], увеличение уровня тканевого активатора плазминогена (tPA), комплекса плазмин/ α 2-антиплазмин [52], снижение содержания тромбомодулина в эндотелии и его повышение в плазме крови, снижение концентрации протеинов С и S, антипротромбина [53, 54], увеличение содержания тканевого фактора и PAI-1 [55].

При фульминантной пурпуре острый быстропрогрессирующий потенциально летальный ДВС-синдром, вызванный выработкой ингибирующих антител к природным антикоагулянтам, связан с дефицитом протеина С и S (почти 100% летальность при отсутствии патогенетической терапии). В начале заболевания кожные элементы характеризуются как мелкие экхимозы, которые в дальнейшем увеличиваются в диаметре, приобретают пурпурно-черную окраску и в их центре формируется булла, после чего наблюдаются некротические и гангренозные явления. Такие элементы, как правило, формируются на конечностях, однако могут наблюдаться на ягодицах, животе, в паху, а также на коже головы. Кроме того, пурпурозные элементы возникают в местах пункций, давления или травматизации.

Рекомендации. Детям с клинической картиной фульминантной пурпуры показано незамедлительное определение активности протеинов С и S.

Общие положения тестирования детей на наличие генетических факторов риска

Прежде чем проводить тестирование детей на наличие наследственной тромбофилии, врачам следует рассмотреть вопрос о том, может ли тестирование улучшить клинические результаты, связанные с терапией или профилактикой [56]. В обзоре Всемирной организации здравоохранения в разделе «Этические вопросы в медицине» имеется рекомендация: «Все тестирования должны быть добровольными, которым предшествует адекватная информация и информированное

согласие... Тестирование детей или подростков должно выполняться только в том случае, если имеется потенциальная выгода» [57]. Выявление маркеров тромбофилии оказывает значимое психологическое воздействие на пациентов подросткового возраста и их родителей/родственников, что может нарушать нормальное развитие ребенка. Несмотря на многочисленные публикации, до сих пор нет единого мнения, какое место занимает тромбофилия в формировании риска тромбоза у детей. Зачастую необоснованное ожидание тромбоза у ребенка приводит к повышенной настороженности и необоснованному профилактическому назначению антикоагулянтных препаратов или модуляции образа жизни. Врачи, которые заказывают такое тестирование, должны основываться на индивидуальной для каждого пациента оценке риска и выгоды.

Выводы

К настоящему времени проведено небольшое количество исследований, определяющих влияние тех или иных факторов тромбофилии на риск развития тромбоза у детей. Согласно данным метаанализов, наличие тромбофилии значимо и статистически достоверно повышает риск повторного тромбоза у детей. Однако до сих пор имеются лишь единичные исследования, характеризующие роль тромбофилии в формировании риска первого эпизода тромбоза у детей, причем большинство из них носят ретроспективный характер. Венозная тромбоэмболия является многофакторным заболеванием, и приобретенные факторы риска (установка центрального венозного катетера — единственный наиболее важный фактор риска) у детей играют более важную роль по сравнению с наследственными. Тестирование на наличие тромбофилии не рекомендуется проводить у детей в возрасте младше 15 лет, так как тромбоз, связанный с тромбофилией, является очень редким. При отсутствии катетеризации сосудов и активной формы рака частота возникновения ВТЭ у детей и подростков остается очень низкой (менее 1 на 100 000 человек в популяции в возрасте до 13 лет).

Консультирование и ведение пациентов с ВТЭ и выявленными маркерами тромбофилии должен осуществлять опытный гематолог или специалист в области гемостаза.

Литература

- Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W. et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia, 2006. 1827 p.
- Buller H.R., Sohne M., Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. J. Thromb. Haem. 2005; 3: 1554–1560.
- Nowak-Gottl U., von Krie R., Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 1997; 76(3): 163–167.
- Andrew M., David M., Adams M. et al. Venous thrombotic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994; 83(5): 1251–1257.
- Chalmers E.A. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. Thromb. Res. 2006; 118(1): 3–12.
- van Ommen C.H., Heijboer H., Buller H.R., Hirsing R.A., Heijmans H.S., Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. J. Pediatr. 2001; 139(5): 676–681.
- Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. Pediatrics. 2009; 124(4): 1001–1008.
- Boulet S.L., Grosse S.D., Thornburg C.D., Yusuf H., Tsai J., Hooper W.C. Trends in venous thromboembolism-related hospitalizations, 1994–2009. Pediatrics. 2012; 130(4): e812–e820.
- Tormene D., Simioni P., Prandoni P. et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. Blood 2002; 100: 2403–2405.
- Jordan F.L., Nandorff A. The familial tendency in thrombotic disease. Acta Medica Scandinavica. 1956; 156: 267–275.
- Wertz D.C. Ethical, social and legal issues in pharmacogenomics. The Pharmacogenom. J. 2003; 3: 194–196.

Полный список литературы находится в редакции.

Субалін

пробіотик спеціально для дітей



Пригнічує патогенну та умовно-патогенну мікрофлору



Сприяє нормалізації мікрофлори кишечника



Підвищує опірність організму до вірусних інфекцій



1

З першого дня
прийому антибіотиків

Дієтична добавка Субалін-форте, Субалін (флакони), Субалін (саше). Не є лікарським засобом. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Має застереження до застосування. Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціальних семінарах, конференціях з медичної тематики, або для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перед призначенням слід обов'язково ознайомитися з листком-вкладишем та загальними застереженнями. Зберігати у місцях недоступних для дітей. Інформація надана скорочено. Виробник ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», за додатковою інформацією звертайтеся за адресою 09100, м.Біла Церква, вул. Київська, 37, Тел.: +38 (044) 277-36-10. ТУ У 10.8-36273281-001:2013.

 biopharma