

Перинатология и Педиатрия



1 (53) 2013

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕРИНАТОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ

ДЕТСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Отривін Бебі

Допоможемо носуку малюка
дихати вільно разом з Отривін Бебі

Отривін Бебі — ефективний і комфортний комплекс для догляду за порожниною носа у малюків від 0 до 2 років



Легкість використання:

КРОК 1: зволожити порожнину носа розчином для зрошення Отривін Бебі



КРОК 2: звільнити порожнину носа від слизового секрету за допомогою аспілятора назального Отривін Бебі



Виробник усіх медичних виробів — Новавіс Консильєр Хелс С.А., Швеція. Представництво в Україні: 02096, м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 490-53-58; факс: (044) 490-53-99. Розповсюдження виробу: Складово-розповсюджені підприємства Державного інституту з контролю якості лікарських засобів МОЗ України. № ЦА10255/2011 від 10.06.2011 р. — Розчин для зволоження порожнини носа Отривін Бебі: 5 мл №18, № ЦА10555/2011 від 10.06.2011 р. — Аспіратор назальний зі змішаними насадками Отривін Бебі, змінені насадки Отривін Бебі — 3 шт., змінені насадки Отривін Бебі — 10 шт. Зберігати у недоступному для дітей місці.

9 771992 589002



*З рук бабусі в руки мами,
досвід, що прийшов з роками!*

Важлива примітка: Ідеальним харчуванням для дитини першого року життя є грудне молоко, однак у разі нестачі або відсутності материнського молока рекомендується використовувати молочну суміш «Малютка 2», що забезпечить усі харчові потреби дитини. Завдяки збалансованому складу комплексу «Еко баланс» та вищому рівню вуглеводів, суміш забезпечує подальший повноцінний розвиток малюка.

Висновок санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04/91310 від 13.09.2011



- НАТУРАЛЬНІ КОМПОНЕНТИ:**
- ✓ без ГМО
 - ✓ без консервантів
 - ✓ без ароматизаторів
 - ✓ без барвників



Хорольський Комбінат
Дитячих Продуктів
• 1972 •

Безкоштовна гаряча лінія:
0 800 30 14 14
www.malysh.ua

Дзвінки зі стаціонарних телефонів
в межах України – безкоштовні.

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ» НАМН УКРАЇНИ
ПЕРИНАТОЛОГІЯ И ПЕДІАТРІЯ
Научно-практический журнал
ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ
Науково-практичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР: Лук'янова Олена Михайлівна

Академік НАН, НАМН України, Російської АМН,
д.м.н., професор, радник директора Державної установи «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології» НАМН України, м. Київ

ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА: Антипкін Юрій Геннадійович

Академік НАН, НАМН України, д.м.н., професор, директор Державної установи «Інститут педіатрії,
акушерства і гінекології» НАМН України, м. Київ

НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ: Степанківська Галина Костянтинівна

д.м.н., професор, член-кор. НАН, НАМН України, м. Київ

Омельченко Людмила Іванівна

д.м.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ» НАМН України, м. Київ

ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР: Квашніна Людмила Вікторівна

д.м.н., професор, завідувач відділення медичних проблем здорової дитини та переморбідних станів
Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України, м. Київ

ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ: Бахтіярова Дана Олегівна

ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН: Щербатих Володимир Станіславович

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Абатуров Олександр Євгенійович
Айсберг Юрій Рувімович
Бережний В'ячеслав Володимирович
Венцківський Борис Михайлович
Вовк Ірина Борисівна
Волосянко Андрій Богданович

Гордієнко Ірина Юріївна
Гнатейко Олег Зиновійович
Грищенко Валентин Іванович
Дука Катерина Дмитрівна
Задорожна Тамара Данилівна
Запорожан Валерій Миколайович

Знаменська Тетяна Костянтинівна
Іванюта Лідія Іванівна
Коломіїцева Антоніна Георгіївна
Пісарєва Світлана Петрівна
Подольський Василь Васильович
Ципкун Анатолій Григорович

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Аряев Микола Леонідович
Банадига Наталія Василівна
Бесєдін Віктор Михайлович
Волосовець Олександр Петрович
Гойда Ніна Григорівна
Денисова Маргарита Федорівна
Євтушенко Станіслав Костянтинівич
Кирилова Людмила Григорівна
Коренев Микола Михайлович

Крамарев Сергій Олександрович
Коржинський Юрій Степанович
Крючко Тетяна Олександрівна
Лапшин Володимир Федорович
Майданик Віталій Григорович
Маркін Леонід Борисович
Моїсеєнко Раїса Олександрівна
Неділько Віктор Петрович
Няньковський Сергій Леонідович

Сенаторова Ганна Сергіївна
Сулима Олена Григорівна
Тищенко Валентина Андріївна
Тяжка Олександра Василівна
Туманова Лариса Євгенівна
Чайка Володимир Кирилович
Чернишов Віктор Павлович
Шунько Єлизавета Євгенівна

Постановою Президії ВАК України № 1-05/4 від 26.05.2010 р. журнал «Перинатологія та педіатрія» включено до переліку наукових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових фахових ступенів доктора і кандидата наук.

Журнал «Перинатологія та педіатрія» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

ВИДАВЦІ

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ» НАМН УКРАЇНИ
ВИДАВНИЦТВО «ЕКСПЕРТ»

Атестовано Вищою атестаційною комісією України № 1-05/4 від 26.05.2010 р.

Адреса для листування: Україна, 04210, м.Київ-210, а/я 32.

E-mail: pediatr@d-line.org.ua; expert@nbi.com.ua

<http://medexpert.org.ua/>

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 15781-4253 ПР від 24.09.2009 р.

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України Протокол № 3 від 13.03.2013 р.

Підписано до друку 25.03.2013 р.

Формат 60x90/8. Папір офсетний. Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95

Загальний наклад 8000 прим.

Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,
м. Київ, вул. Причальна, 5, тел. (044) 550-52-44

Передплатити «Перинатологію та педіатрію» можна в будь-якому поштовому відділенні.

Передплатний індекс 22811

Усі статті рецензовані. Цілковито або часткове розмноження в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології» НАМН України, 2013
©Видавництво «Експерт», 2013

Внимание! Подписаться на журнал «Перинатология и педиатрия»
Вы можете во всех отделениях связи Украины
Подписной индекс 22811

PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

HEAD EDITOR: Lukyanova Olena Mykhailivna

*Academician of the NAS, NAMS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences,
Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of Public Institution
«Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv*

DEPUTY HEAD EDITOR: Antypkin Iurii Gennadiyovych

*Academician of NAMS of Ukraine, Associate Professor of the Medical Sciences, Professor,
Director of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv*

SCIENTIFIC ADVISERS: Stepankovska Galyna Kostyantynivna

*group member, NAS, NAMS of Ukraine, Associate Professor
of the Medical Sciences, Professor, Kyiv*

OMELCHENKO LYUDMILA IVANIVNA

*Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the
SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv*

ACADEMIC SECRETARY: Kvashnina Lyudmila Viktorivna

*Associate Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the medical problems
of healthy child and premorbid conditions department SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine» Kyiv*

PROJECT DIRECTOR Bakhtiarova Dana Olegivna

LAYOUT AND DESIGN Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych

EDITORIAL STAFF:

ABATUROV Oleksand Evgeniyovych

AISBERG Iurii Ruvimovych

BEREZHNYI Vyacheslav Volodymyrovych

AISBERG Iurii Ruvimovych –

Honored Doctor of Ukraine, the Chief Doctor

of Zhytomyr Regional Mother

and Child Health Care Center

VENTSKIVSKYY Boris Mykhailovych

VOVK Irina Borysivna

VOLOSANKO Andriy Bogdanovych

GORDIENKO Irina Iuriiivna

GNATEIKO Oleg Zinoviyovych

GRYSHCHENKO

DUKA Kateryna Dmytriivna

ZADOROZHNA Tamara Danylivna

ZAPOROZHAN Valeriy Mykolayovych

ZNAMENSKA Tetyana Kostyantynivna

IVANYUTA Liliya Ivanivna

KOLOMIYTSEVA Antonina Georgiivna

PISARYEVA Svitlana Petrivna

PODOLSKYY Vasil' Vasylyovych

TSYPKUN Anatoliy Grygoriyovych

EDITORIAL BOARD:

ARYAYEV Mykola Leonidovych

BANADYGA Natalia Vasylivna

BESEDIN Viktor Mykolayovych

VOLOSOVETS Oleksandr Petrovych

GOIDA Nina Grygoriivna

DENYSOVA Margaryta Fedorivna

EVTUSHENKO Stanislav Kostyantynovych

KYRYLOVA Lyudmyla Grygoriivna

KORENYEV Mykola Mykhailovych

KRAMARYOV Sergey Oleksandrovych

KORZHYNSKYI Iurii Stepanovych

KRYUCHKO Tetyana Oleksandrivna

LAPSHYN Volodymyr Fedorovich

MAIDANNYK Vitaly Grygorovych

MARKIN Leonid Borisovich

MOISEYENKO Raisa Oleksandrivna

NEDIL'KO Victor Petrovych

NYAN'KOVSKYY Sergiy Leonidovych

SANATOROVA Ganna Sergiivna

SULIMA Olena Grygoriivna

TYSHCHENKO Valentina Andriivna

TYAZHKA Oleksandra Vasylivna

TUMANOVA Larysa Evgenivna

CHAIKA Volodymyr Kyrylovych

CHERNYSHOV Viktor Pavlovych

SHUL'KO Elizaveta Evgenivna

By the Order of the Presidium of HSC of Ukraine № 1-05/4 of 26.05.2010 journal «Perinatology and Pediatrics» is included to the list of scientific publications of Ukraine, in which can be published the results of thesis works and achievement of the scientific levels of doctor and candidate of sciences.

The journal «Perinatology and Pediatrics» abstracted by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine

PUBLISHERS

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY NAMS UKRAINE»

Publishing house «Expert Ltd»

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Order of the Presidium HAC of Ukraine 1-05/4 from 26.05.2010

Mailing address: Kiev-210, POB 32, 04210, Ukraine, post box 32, LLC «Expert Ltd», «Perinatology and Pediatrics»

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

<http://medexpert.org.ua>

Certificate of State Registration KB 15780-4252 IIP from 27.10.2009 y.,

Published since 1999 y.

Publishing frequency – 4 Times/Year

Recommended by the Academic Council SD «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Medical Sciences of Ukraine» Protocol № 3 from 13.03.2013 y.

Passed for printing 25.03.2013 y.

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13,95.

Total circulation is 8 000 copies.

Printed in the «Aurora-print» printing house,

5, Prichalnaya Str., Kiev, tel. (044) 550-52-44

Subscribe to «Perinatology and Pediatrics» journal you can at every post office

Subscription index 22811

All articles reviewed. Total or partial copy of materials published in this publication at any way is available only by the letter of permission of the journal staff.

Advertiser is responsible for the content of advertising materials.

©SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», 2013

©Publishing house «Expert Ltd», 2013

**Attention! Subscribe to the journal «Perinatology and Pediatrics»
you can at every post offices of Ukraine
Subscription index 22811**

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ
Научно-практический журнал
ПЕРИНАТОЛОГІЯ ТА ПЕДІАТРІЯ
Науково-практичний журнал
PERINATOLOGY AND PEDIATRICS
Scientific and Practical journal

1 (53) 2013

СОДЕРЖАНИЕ

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕРИНАТОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ**

**АГЕНЕЗИЯ МОЗОЛИСТОГО ТІЛА: СТАН ПРОБЛЕМИ,
ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ**
Т.В. Авраменко, О.А. Шевченко

**АМПЛИТУДНО-ИНТЕГРОВАННЫЙ
ЭЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФИЧНИЙ МОНИТОРИНГ НЕМОВЛЯТ
З ВАЖКОЮ АСФІКСІЄЮ ПІД ЧАС
КРАНІОЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ПІПОТЕРМІЇ**
Ю. Коржинський, В. Здвижкова, С. Лапоног

**ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО
ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ
ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ
У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ**
В.Е. Маркевич, В.О. Петрашенко

**ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ IL-10
(-592 C/A) ТА (-1082 G/A) У ВАГІТНИХ ЖІНОК**
*І.І. Воробйова, Т.С. Толкач, В.Б. Ткаченко,
С.М. Толкач, А.М. Кучеренко*

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «КРАТАЛ ДЛЯ ДЕТЕЙ»
У ДЕТЕЙ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ И ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ
ФОРМАМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
В 4 СООБЩЕНИЯХ (СООБЩЕНИЕ 3)**
*Л.В. Квашнина, Т.Б. Игнатова,
В.П. Родионов, Ю.А. Маковкина, Е.В. Скобенко*

ОПТИМІЗАЦІЯ ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ
В.К. Козакевич, Е.Б. Козакевич

**СТАН ЙОДНОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ
ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ВИГОДОВУВАННЯ**
Н.А. Бєлих

**МАТЕРИНСЬКІ ФАКТОРИ РИЗИКУ НАРОДЖЕННЯ
ДІТЕЙ З ЕКСТРЕМАЛЬНО НИЗЬКОЮ МАСОЮ ТІЛА**
Л.Г. Кирилова, Я.А. Мартиненко

**ПРЕДИКТОРИ НЕЕФЕКТИВНОСТІ
АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ
У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ**
Н.В. Котова, Н.В. Грищенко, К.С. Ковалевська

**ФОРМУВАННЯ СМАКОВИХ ПЕРЕВАГ,
ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ І ПОРУШЕННЯ
АПЕТИТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ**
А.А. Ковальчук

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ

**ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТІВ МІСЦЕВОЇ ДІЇ
В ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ФАРИНГІТУ У ДІТЕЙ**
Н.А. Бєлих, Н.А. Плугатаренко, І.В. Губіна, В.В. Головін

CONTENTS

**TOPICAL ISSUES
OF PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY**

5 **AGENESIS OF THE CORPUS CALLOSUM: STATE
OF THE PROBLEM, PRENATAL DIAGNOSTICS, CLINICAL CASES**
T.V. Avramenko, A.A. Shevchenko

12 **AMPLITUDE-INTEGRATED ELECTROENCEPHALOGRAPHIC
CHANGES AFTER HYPOXIC INJURY IN THE NEWBORNS
WITH HYPOXIC-ISCHAEMIC ENCEPHALOPATHY TREATED
BY THERAPEUTIC HYPOTHERMIA**
Yu. Korzhynskyy, V. Zdvizhkova, S. Laponog

18 **DIAGNOSTIC MARKERS
OF PERINATAL HYPOXIC-ISCHEMIC
AFFECTS OF THE CENTRAL NERVOUS
SYSTEM IN PRETERM INFANTS**
V.E. Markevich, V.A. Petraschenko

24 **PATTERNS OF POLYMORPHISM OF IL-10
(-592 C/A AND -1082 G/A) GENE IN PREGNANT WOMEN**
*I.I. Vorobyeva, T.S. Tolkach, V.B. Tkachenko,
S.M. Tolkach, A.M. Kucherenko*

TOPICAL ISSUES OF PEDIATRICS

28 **EXPERIENCE OF THE USE OF «KRATAL FOR KIDS»
IN CHILDREN WITH NEUROCIRCULATORY
AND VEGETATIVE -VASCULAR FORMS OF VEGETATIVE
DYSFUNCTION BY THE RESULTS OF CLINICAL STUDIES
IN 4 REPORTS (REPORT 3)**
*L.V. Kvashnina, T.B. Ignatova,
V.P. Rodionov, Yu.A. Makovkina, E.V. Skobenko*

32 **OPTIMIZATION OF EARLY INFANT NUTRITION**
V.K. Kozakevych, E.B. Kozakevych

35 **IODINE STATUS IN BREASTFED
AND FORMULA-FED INFANTS**
N. A. Belykh

40 **MATERNAL RISK FACTORS FOR
WITH EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS**
L.G. Kirilova, Y. A. Martynenko

43 **PREDICTORS OF ANTIRETROVIRAL
THERAPY FAILURE
IN HIV-INFECTED CHILDREN**
N.V. Kotova, N.V. Gryshchenko, K.S. Kovalevska

47 **THE DEVELOPMENT OF GUSTATORY
PREFERENCES, EATING BEHAVIOR
AND EATING DISORDERS IN INFANTS**
A.A. Kovalchuk

ENT-ORGANS DISEASES

49 **COMPERISON OF THE EFFECTIVENESS OF EXTERNAL PREPARA-
TIONS IN THE TREATMENT OF ACUTE PHARYNGITIS IN CHILDREN**
N.A. Belykh, N.A. Plugatarenko, I.V. Gubina, V.V. Golovin

ДЕТСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ II ГЕНЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИЙ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
Т.М. Клименко, Е.А. Сердцева, О.Ю. Карапетян, Т.Ю. Краснова

РЕАКТИВНІСТЬ ІМУНОЇ СИСТЕМИ НОВОНАРОДЖЕНИХ, ХВОРИХ НА ВРОДЖЕНУ ПНЕВМОНІЮ, ЯК КЛІНІЧНИЙ КРИТЕРІЙ У ДИНАМІЦІ ЗАХВОРЮВАННЯ
Т.К. Знаменська, Т.М. Килимник, А.О. Писарев, О.А. Пояркова, Т.В. Дзядик

ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ БРОНХИТАМИ
Т.А. Гридина, И.В. Андрущенко

ВРОДЖЕНА ПНЕВМОНІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ – КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА: МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ФОРМУВАННЯ ДІАГНОСТИЧНОГО ПРОЦЕСУ ТА ТРАКТОВКИ ПОКАЗНИКІВ
Т.К. Знаменська, Т.М. Килимник, Т.В. Куриліна, Е.В. Зброжик, Т.В. Петрецьок

ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ВПЛИВ ПАТОЛОГІЇ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ НА МОРФОГЕНЕЗ ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ
Ю.Г. Резніченко, О.М. Лебединець, М.А. Волошин

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

ХРОНИЧЕСКИЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ НЕЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ У ДЕТЕЙ
О.Ю. Белоусова

ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ В ДІТЕЙ ПРИ ПОРУШЕННІ ГЕМОПОЕЗУ ТА НАЯВНОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1В ТА 10
В.М. Дудник, Г.Ю. Звенігородська

ЙОДНИЙ ДЕФИЦИТ ТА ЙОДОДЕФИЦИТНИ ЗАХВОРЮВАННЯ (Лекції)
М.Є. Маменко

ВЛИЯНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ РЕКУРРЕНТНЫХ ОБСТРУКТИВНЫХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ
Е.И. Юлиш, С.И. Вакуленко, А.С. Тюрин

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ У ДІТЕЙ
О.В. Зубаренко, Т.Ю. Кравченко

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА
А.С. Сенаторова, М.А. Гончарь, А.Д. Бойченко

ПЕРЕЛІК ДОКТОРСЬКИХ ДИСЕРТАЦІЙ, ЩО БУЛИ ЗАТВЕРДЖЕНІ ПК «ПЕДІАТРІЯ» АМН ТА МОЗ УКРАЇНИ ДО ВИКОНАННЯ У I–II КВАРТАЛІ 2012 Р.

ПЕРЕЛІК КАНДИДАТСЬКИХ ДИСЕРТАЦІЙ, ЩО БУЛИ ЗАТВЕРДЖЕНІ ПК «ПЕДІАТРІЯ» АМН ТА МОЗ УКРАЇНИ ДО ВИКОНАННЯ У III–IV КВАРТАЛІ 2012 Р.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

CHILDREN PULMONOLOGY

54 **EXPERIENCE OF THE USE OF CEPHALOSPORINS OF THE II GENERATION IN THE TREATMENT OF PNEUMONIA IN TERM INFANTS**
Т.М. Клименко, Е.А. Сердцева, О.Ю. Карапетян, Т.Ю. Краснова

58 **REACTIVITY OF THE IMMUNE SYSTEM OF NEWBORNS SUFFERED BY CONGENITAL PNEUMONIA AS A CLINICAL CRITERIA IN THE COURSE OF DISEASE**
Т.К. Znamenskaya, Т.М. Kilimnik, А.О. Pisarev, О.А. Poyarkova, Т.В. Dzyadik

69 **ULTRASOUND ASSESSMENT OF BILIARY TRACT STATE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND RECURRENT BRONCHITIS**
Т.А. Gridina, I.V. Andruschenko

73 **CONGENITAL PNEUMONIA IN NEWBORNS – CLINICO-PATHOGENETIC FEATURE: METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC PROCESS AND RENDERING OF THE DATA**
Т.К. Znamenskaya, Т.М. Kilimnik, Т.В. Kurilina, Е.В. Zbrozhik, Т.В. Petretyuk

PEDIATRIC CARDIOLOGY

82 **EFFECT OF PATHOLOGY OF ANTENATAL PERIOD ON MORPHOGENESIS AND FUNCTION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM**
Yu.G Reznichenko A.N. Lebedinets, N.A. Voloshin

LECTURES AND REVIEWS

87 **CHRONIC NON-SPECIFIC NONULCER COLITIS IN CHILDREN**
O.Yu Belousova

92 **DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS COURSE IN CHILDREN DURING THE HEMATOPOIESIS DISORDERS AND THE PRESENTS OF INTERLEUKINS 1B AND 10 GENES POLYMORPHISM**
V.M. Dudnik, A.Yu Zvenigorodskaya

97 **IODINE DEFICIENCY AND IODINE DEFICIENCY DISORDERS (Lectures)**
M.Ye. Mamenko

106 **IMPACT OF PERSISTENT INFECTIONS ON DEVELOPMENT AND COURSE OF RECURRENCE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN CHILDREN**
E.I. Yulish, S.I. Vakulenko, A.S. Tyurina

114 **MODERN LOOK TO GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN**
A.V. Zubarenko, T.Y. Kravchenko

123 **MODERN PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND TACTICS OF CARE NEWBORNS WITH CONGENITAL HEART DISEASES**
A.S. Senatorova, M.A. Gonchar, A.D. Boychenko

128 **LIST OF DOCTORAL DISSERTATIONS THAT WERE APPROVED BY PC «PEDIATRICS» ACADEMY OF MEDICAL SCIENCE AND THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE FOR ACTION IN THE I–II QUARTER 2012Y.**

128 **LIST OF MASTER'S DISSERTATIONS THAT WERE APPROVED BY PC «PEDIATRICS» ACADEMY OF MEDICAL SCIENCE AND THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE FOR ACTION IN THE III–IV QUARTER 2012Y**

129 **HISTORY OF MEDICINE**

АГЕНЕЗИЯ МОЗОЛИСТОГО ТІЛА: СТАН ПРОБЛЕМИ, ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА, КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

Т.В. Авраменко, О.А. Шевченко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. Наведено основні відомості про рідкісну вроджену аномалію центральної нервової системи — агенезію мозолистого тіла. Обґрунтована необхідність використання методу магнітно-резонансної томографії під час вагітності для покращення пренатальної діагностики. Наведені описи клінічних випадків двох пацієнтів з аномалією мозолистого тіла різного генезу, які проходили обстеження та лікування в клініці дитячої психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН України».

Ключові слова: агенезія мозолистого тіла, пренатальна діагностика, вроджені вади розвитку, діти.

Агенезія мозолистого тіла є рідкісною вродженою аномалією, що характеризується частковою або повною відсутністю ділянки мозку, яка з'єднує дві півкулі головного мозку і зустрічається з частотою 1 випадок на 4000 нейрорентгенологічних досліджень [20]. За даними різних авторів, частота виявлення цієї аномалії варіює і залежить від особливостей досліджуваної популяції та методів діагностики [15, 19, 26, 27, 35]. Реальна частота агенезії мозолистого тіла є невідомою, оскільки в деяких випадках ця аномалія не має клінічних симптомів. Дані про частоту цієї вади коливаються у межах 0,03–0,7% у загальній популяції [35]. Частота агенезії мозолистого тіла при проведенні пренатальної ехографії становить 0,11–0,18 на 1000. Однак частота вад у разі проведення аутопсії плодів і новонароджених вища і дорівнює 3%, що свідчить про складнощі передпологової діагностики. У дітей із затримкою розумового розвитку в 2–3% виявляється агенезія мозолистого тіла [12, 15].

Мозолисте тіло є найбільшим пучком нервових волокон у всій нервовій системі. За наближеною оцінкою, в ньому налічується близько 200 млн аксонів. Дана структура має важливе значення в координації інформації та обміні сенсорними стимулами між півкулями, в процесі навчання і пам'яті [14].

Мозолисте тіло встановлено на початку 60-х років ХХ ст. групою вчених під керівництвом Р. Сперрі, який згодом у 1981 р. отримав Нобелівську премію «за відкриття, що стосуються функціональної спеціалізації півкуль головного мозку». Проведено науково-клінічний пошук лікування епілепсії з частими нападами. Після вдалих експериментів над тваринами проведено операцію над людиною (роз'єднання півкуль головного мозку, з'єднання мозолистим тілом, — кальозотомія). Такі операції дали змогу позбутися епілептичних нападів, але змінювали здібності людини, наприклад, «правші» не могли писати лівою рукою і малювати правою; могли визначити правою рукою, якого предмету вони торкаються і вибрати такий на картинці, але не могли його назвати тощо. В подальшому інтерес до вивчення функцій мозолистого тіла значно підсилювався у процесі дослідження пацієнтів, що перенесли кальозотомію. Після перших досліджень Р. Сперрі і його колег загально визнано, що в організації будь-якої психічної функції бере участь як ліва, так і права півкулі мозку, але при цьому можна з них робити свій специфічний внесок: з механізмами лівої півкулі тісно пов'язане логіко-знакове мислення, а з механізмами правої — образне. В цьому і полягає явище «функціональної асиметрії мозку» [8, 11, 13, 14].

Мозолисте тіло формує нижню стінку міжпівкульної борозни і дах третього шлуночка. Розвиток мозолистого тіла відбувається на пізніх етапах церебрального онтогенезу плода, зокрема, між 12 і 18-м тижнями гестації.

До 4-го місяця гестації формується ростральна частина мозолистого тіла, потім — каудальна. До 20-го тижня вагітності процес утворення мозолистого тіла завершується повністю, але у більшості випадків діагноз агенезії встановити до 20-го тижня вагітності неможливо. Агенезія є однією з найбільш частих вроджених вад мозолистого тіла, при якому порожнина III шлуночка залишається відкритою. Чим раніше діє патологічний фактор, тим більша вірогідність формування повної агенезії. Також розрізняють первинну і вторинну, тотальну і часткову агенезію мозолистого тіла, а ступінь дефекту мозолистого тіла залежить від стадії розвитку плода. Первинна агенезія зазвичай розвивається на більш ранніх етапах розвитку плода і часто поєднується з іншими вадами розвитку мозку. Вторинне ураження формується на більш пізніх стадіях розвитку плода внаслідок дії токсичних, травматичних ушкоджень, анексії в системі передніх мозкових артерій, внутрішньоутробних запальних процесів. У випадках часткової агенезії відсутня задня частина мозолистого тіла, значно рідше — передня [5, 10].

Вказана вада розвитку може бути спадково обумовленою і внаслідок спонтанних мутацій як ізольованою, так і поєднуватися з генетичними і хромосомними синдромами. Існують такі типи успадкування агенезії мозолистого тіла: аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний і Х-зчеплений типи. Агенезія мозолистого тіла можлива при більш ніж 40 хромосомних абераціях, 120 моногенних захворюваннях і синдромах, що супроводжуються вадами розвитку. З агенезією найбільш часто поєднуються голопрозенцефалія, синдром Денді—Уокера і Арнольда—Кіарі. Серед хромосомних синдромів найчастіше відзначаються трисомії 13 і 18, серед поєднаних вад розвитку — кістозні внутрішньочерепні утворення, синдром Денді—Уокера, вади розвитку серця і сечостатевої системи. Агенезія мозолистого тіла та його аномалії зустрічаються у разі вроджених порушень метаболізму, зокрема, у разі неклетотичної гіпергліцинемії, муколіпідозу, синдрому Цельвегера, дефіциту піруваткарбоксілази. Також агенезія мозолистого тіла входить до складу таких синдромів, як синдром Айкарді, синдром Міллера—Дікера, синдром Ролкера—Варбурга, синдром Андермана, септо-оптична дисплазія, синдром Менкеса, синдром Шапіро, Моуат—Вільсона та ін. Проведені ретроспективні дослідження вказують на те, що 30–45% випадків агенезії мозолистого тіла мають ідентифіковані причини, у 10% вони обумовлені хромосомними аномаліями, а інші 20–35% мають визначені генетичні синдроми. Вказана патологія також може спричинюватися інфекцією або травмою на 12–20-му тижні вагітності (внутрішньоутробно), що призводить до порушення розвитку мозку плода. Вживання значної кількості алкоголю матір'ю під час вагітності (фетальний алкогольний синдром у плода) може призвести до агенезії мозолистого тіла [3, 20, 24, 36].

Оцінка мозолистого тіла при ультразвуковому дослідженні (УЗД) можлива після 20 тижнів вагітності. Ехографія агенезії мозолистого тіла являє собою певні складності і проблеми. За даними P. Volpe і співавторів [24], пренатально агенезія мозолистого тіла встановлена у 37% випадків. У разі проведення УЗД рекомендується не тільки поперечне сканування головного мозку, але й вивчення анатомії мозку в коронарних і сагітальних площинах. Найбільш показовим січенням для візуалізації мозолистого тіла є середнє сагітальне січення голови плода, на якому мозолисте тіло являє собою гіпоехогенну смугу, обмежену зверху і знизу двома ехогенними лініями. УЗД дає змогу встановити непрямі ознаки відсутності мозолистого тіла: зміщення доверху третього шлуночка, диспропорціональне збільшення задніх рогів бокових шлуночків, вузькі та зміщені латерально передні роги бокових шлуночків, розширення міжпівкульної борозни і відсутність порожнини прозорої перетинки. Для поліпшення візуалізації структур мозку можна використовувати трансвагінальне дослідження (у разі головного передлежання плода) [4, 9, 10, 15, 16]. За даними досліджень, у зв'язку із впровадженням у клінічну практику магнітно-резонансної томографії (МРТ) чутливість цього методу у діагностиці даної патології плода становить 93,2%, специфічність – 100%, діагностична точність – 93,9%, передбачувана точність позитивних результатів – 100% [38]. Слід зазначити, що венетрикуломегалія є одним з показань до МРТ, оскільки зустрічається при багатьох аномаліях розвитку головного мозку плода, які погано піддаються ультразвуковій візуалізації. Це є необхідним для більш точного пренатального діагнозу. Виходячи із зазначеного вище, МРТ плода є високоінформативним методом діагностики порушень внутрішньоутробного розвитку центральної нервової системи (ЦНС) плода. Це дає змогу уточнити і доповнити дані УЗД, якість пренатальної діагностики і оптимізувати тактику ведення вагітності й родорозрішення. Слід зазначити, що протягом тривалого часу в якості обмеження (ще до застосування методу МРТ) під час вагітності було необхідно зберегти тривале і нерухливе положення плода під час сканування. Деякі дослідження проводили із внутрішньовенним введенням вагітній седативних препаратів. Однак розвиток МРТ сприяв появі методик зі скороченням часу отримання МРТ з кількох хвилин до кількох секунд, тому вже відпала необхідність призначати вагітній седативні препарати. Анатомічне уточнення патології структур мозку плода за допомогою методу МРТ може мати вирішальне значення для остаточного діагнозу в складних і суперечливих випадках, а розвиток новітніх технологій у дитячій хірургії і неонатології потребує точної нозологічної і топічної діагностики. Також перевагою МРТ є відсутність іонізуючого випромінювання, що визначає безпечність у разі застосування даної методики у вагітних. Водночас, застосування комп'ютерної томографії під час вагітності протипоказане, що пов'язано з негативним впливом іонізуючого випромінювання на організм матері і на плод. До програми пренатального обстеження слід включити і визначити каріотип. При виявленні поєднаної патології або хромосомних дефектів прогноз розцінюється як несприятливий [18, 23, 29–31].

У випадку вроджених вад ЦНС прогноз несприятливий, більшість з них несумісні з життям. Якщо у плода діагностовано вад розвитку ЦНС, вагітній докладно розповідають про характер і особливості захворювання. У разі необхідності жінці пропонують переривання вагітності за медичними показами. Переривання вагітності показане

при вроджених вадах розвитку, несумісних із життям, при відсутності можливості хірургічної корекції, а також при вадах, сумісних із життям, але таких, що тяжко коригуються хірургічним шляхом. У разі пізньої діагностики вродженої вади розвитку або відмови батьків від переривання даної вагітності жінка перебуває під наглядом жіночої консультації, їй проводиться повне клініко-лабораторне обстеження, консультації спеціалістів, і за 2 тижні до пологів її госпіталізують у пологовий стаціонар III рівня для родорозрішення. **У разі вроджених аномалій ЦНС родорозрішення проводять шляхом операції кесаревого розтину!**

Основними етапами перинатальної технології при вроджених вадах та спадковій патології слід вважати такі:

1-й етап – проведення масового ультразвукового скринінгу у вагітних за місцем проживання з 10–14-го тижня (комірцевий простір, носова кістка) до 18–22-го тижня вагітності (усі маркери УЗД). У разі підозри на вроджені вади розвитку плода – направлення вагітної до спеціалізованого перинатального центру III рівня;

2-й етап – підтвердження вади (вад) розвитку плода при УЗД, за необхідності – використання інвазивних методів діагностики (амніоцентез, кордоцентез із хромосомним аналізом плода, амніоскопія, ембріоскопія тощо). Консиліум (генетик, дитячий хірург, анестезіолог, акушер-гінеколог) вирішує питання щодо подальшого ведення вагітності, а саме: зберігання або переривання до 22-го тижня гестації у випадку множинних вад розвитку, несумісних з життям (вторинна профілактика);

3-й етап – госпіталізація вагітної (36–38 тиж.) до спеціалізованого перинатального центру III рівня для подальших пологів. Консиліум (акушер-гінеколог, дитячий хірург та анестезіолог) вирішує питання щодо тактики ведення пологів, обсягу постнатальної інтенсивної терапії та хірургічної допомоги;

4-й етап – пологи у присутності дитячого хірурга і анестезіолога, проведення з перших хвилин життя дитині адекватної інтенсивної терапії, переведення новонародженого до відділення дитячої реанімації, продовження передопераційної підготовки і паралельне постнатальне обстеження новонародженого з метою виявлення супутніх вад розвитку або захворювань;

5-й етап – рання хірургічна корекція вади [1]. Слід зробити акцент на необхідності включення до Лікарського консиліуму й дитячого невролога з метою поліпшення клініко-прогностичної оцінки у разі діагностики вродженої патології ЦНС.

Клінічні прояви агенезії мозолистого тіла відрізняються поліморфізмом: може бути поєднання дизрафічного статусу, розумової відсталості різного ступеня, епілептичних нападів, рухових порушень і аномалій розвитку внутрішніх органів. У дітей з агенезією мозолистого тіла у віці до року часто спостерігаються судоми, відставання у моторному розвитку, мала модуляція крику, порушення сенсорних реакцій, зниження комунікабельності. Пригнічуються спінальні сегментарні автоматизми і не формується ланцюговий симетричний рефлекс. Ці клінічні симптоми можна вважати характерними для лобно-каллозного синдрому в неонатальному періоді [7, 20, 32, 37, 39]. У старших дітей порушується терморегуляція (гіпотермія), відмічається дефіцит координації, зорової та слухової пам'яті. У більшості випадків визначається розумова відсталість. Для дітей з агенезією мозолистого тіла характерними є порушення зорово-просторових функцій, зниження локалізації звука в просторі, розлади у разі виконання бімануальних проб, «синдром чужої руки», емоційний

дефіцит, психо-соціальні труднощі, проблеми в розумінні розповідей і сцен соціального характеру [6, 34]. Одна з важливих функцій мозолистого тіла – забезпечення можливості міжпівкульового гальмування для диференціації активності півкуль і більш ефективної обробки інформації. Від якості міжпівкульової взаємодії залежить рівень інтелекту. Аномалія мозолистого тіла з порушенням його функції може відігравати істотну роль у виникненні відхилень розвитку, неврологічних і психічних розладів – аутизму, шизофренії, синдрому дефіциту уваги і гіперактивності, дизлексії тощо. У разі обстеження дітей з ранньою гідроцефалією встановлено, що розширення шлуночків у цих випадках спричиняє атрофію мозкової тканини, особливо в ділянці мозолистого тіла, яке при ранньому початку шизофренії потонщується, і, навпаки, потовщується при пізньому початку захворювання і поєднується із порівняно задовільним прогнозом [22, 25].

Нижче наведено різні клінічні випадки двох пацієнтів з аномалією мозолистого тіла різного генезу, ступеня тяжкості і прогнозу, що проходили обстеження та лікування у

відділенні дитячої психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН України».

Клінічний випадок №1.

Хвора Т., 1,5 року, діагноз: «Нейрометаболічна епілептична енцефалопатія з частими змішаними епілептичними нападами, резистентними до антиконвульсивної терапії (некетотична гіпергліцинемія), з грубими структурними змінами на МРТ, виражена затримка психо-моторного розвитку, вторинна мікроцефалія. Дефект міжпередсердної перетинки, дисплазія правого шлуночка, помірна гіпертензія в системі легеневої артерії».

Дитина госпіталізована у відділення з приводу відставання в розвитку (з народження), епілептичних нападів, частіше у разі засинання у вигляді відведення очей в різні боки, міоклоній повік (тривалістю до 30 с) і «посмикування ніжок», майже щодня.

З анамнезу: дитина від другої вагітності (від першої вагітності – дівчинка 4 років, здорова), під час другої вагітності перенесено грип в 5–6 місяців з підвищеною температурою до 38,5°C, анемія легкого ступеня. Обстежен-



Мал. 1. МР-томограми дитини з некетотичною гіпергліцинемією і аномалією мозолистого тіла

ня на TORCH-інфекції — результати негативні. Родорозрішення відбулося природним шляхом у терміні 40 тижнів. Під час пологів зроблено розріз плідного міхура, через 4 години народилася дитина масою 3200 г, довжиною тіла 52 см, обводом голови 34 см, оцінкою за шкалою Апгар 6/7 балів. Виписано з пологового будинку на 4-ту добу. На 13-ту добу після народження ввечері у дівчинки з'явився неспокій, рухове збудження, здуття живота. Стан дитини почав прогресивно погіршуватись. Наступного дня температура тіла підвищилася до 37°C, спостерігалися часті випорожнення, млявість. На 15-ту добу життя дитина відмовилась від їжі, була млявою, гіпотонічною, зі зниженою руховою активністю, вираженою сонливістю. Відмічалися слабкий крик, порушення смоктання. Каретою швидкої допомоги дитина була доставлена в лікарню за місцем проживання, в лікарні виникли респіраторні порушення із зупинкою дихання, летаргія з переходом в кому, міоклонії. Діагноз при госпіталізації: «Менінгоенцефаліт? Інфекційно-токсичний шок? Гастроентероколіт, пневмонія? Судомний синдром, ДВЗ-синдром, ДН 2–3 ст.». В подальшому дитину спостерігали і лікували з діагнозом: «Метаболічна енцефалопатія, судомний синдром, синдром помірної м'язової гіпотонії». Проведено обстеження і консультацію в спеціалізованому медико-генетичному центрі. Враховуючи час маніфестації (перші дні життя), гострий початок захворювання, стрімкий розвиток погіршення стану, респіраторні порушення (зупинка дихання), млявість, гіпотонія, летаргія з переходом в кому, судоми, підвищення концентрації гліцину в крові — 0,730 ммоль/л (норма — 0,107–0,343 ммоль/л) при проведенні рідинної хроматографії амінокислот крові і нормальними рівнями інших амінокислот, відсутність органічних кислот у сечі, порушень обміну жирних кислот, відсутність кетозу, встановлено діагноз некетотичної гіпергліцинемії. За цитогенетичним дослідженням, у дівчинки каріотип 46, XX.

У віці 1,5 року дитина госпіталізована у клініку дитячої психоневрології ДУ «ІПАГ НАМН України» для проведення подальшого обстеження і призначення антиконвульсивної, нейропротекторної і нейрометаболічної терапії, враховуючи часті епілептичні напади і виражену затримку психомоторного розвитку.

В неврологічному статусі: обвід голови 40 см, голова мікроцефальної форми. За предметом не слідує, парез *n.Abducens* обох очей, обличчя симетричне, язик по середній лінії, високе готичне піднебіння, глотковий рефлекс є. Голову тримає невпевнено, не сидить, не стоїть. М'язовий тонус зменшений. Сухожилкові рефлекси, D=S, червні рефлекси, D=S, позитивний синдром Бабінського з обох боків. Інструкції не виконує. Гулить. Мови не має. Виражена затримка психомоторного розвитку.

Електроенцефалографія: на фоновій ЕЕГ домінування полічастотного тета-ритму зі згладженими зональними відмінностями, зустрічаються гострі хвилі дифузно. На фото на стимуляцію — слабка відповідна реакція, поодинокі комплекси, гостра хвиля — повільна хвиля в лівій скроневій ділянці без тенденції до генералізації. Рекомендовано повторне ЕЕГ через 3–4 місяці.

Консультація офтальмолога: за предметом не слідує, парез *n.Abducens* обох очей, оптичні середовища прозорі, очне дно — диски зорових нервів бліді, межі чіткі, різко звужені артерії. Діагноз: «Субатрофія зорових нервів обох очей, парез *n.Abducens* обох очей. Амавроз центрального генезу».

Консультація кардіолога: дефект міжпередсердної перетинки, вторинна дисплазія правого шлуночка, помір-

на гіпертензія в системі легеневої артерії. Оперативне лікування не показано.

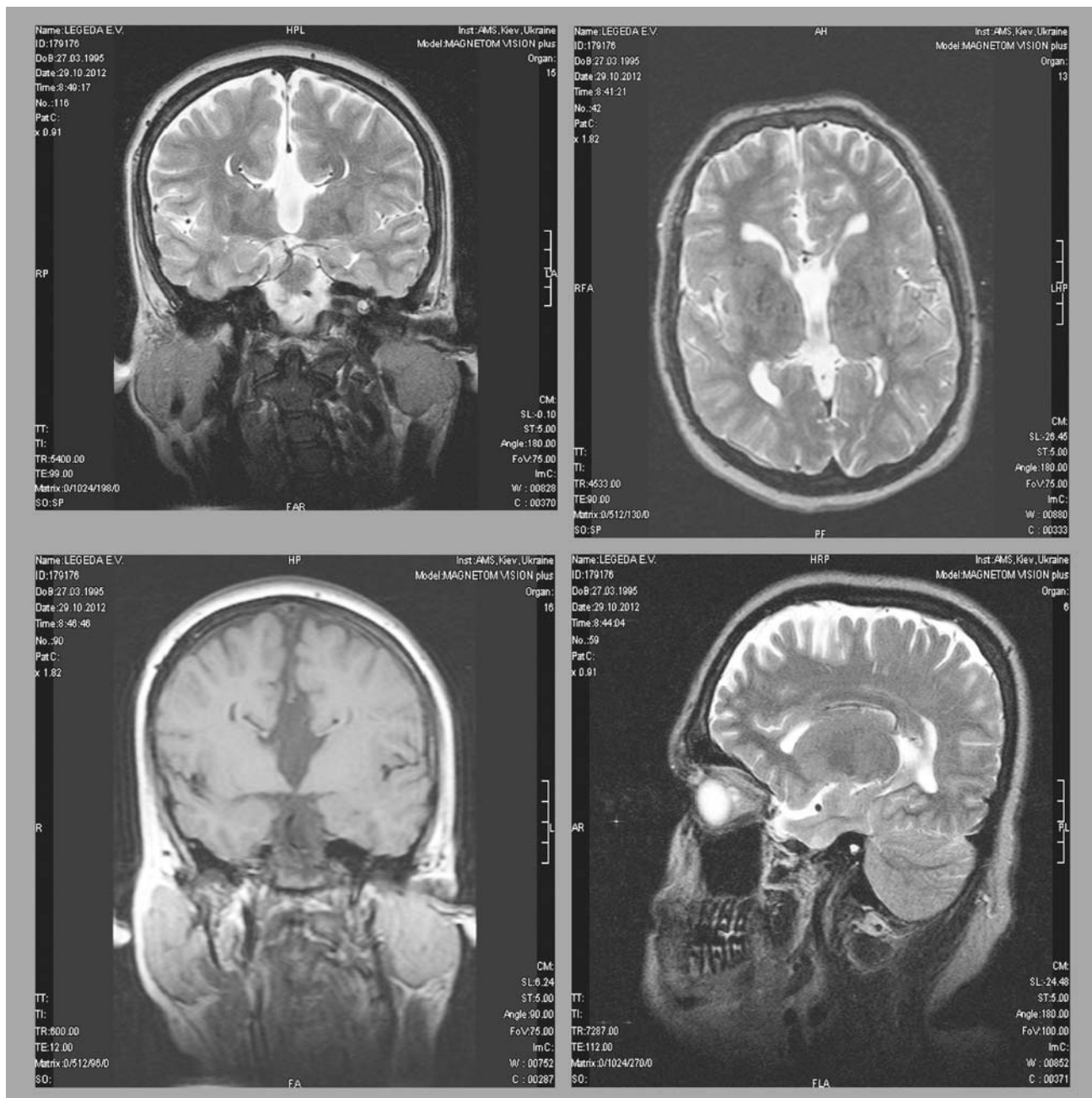
Ехокардіографія: УЗ-ознаки вродженої вади серця: дефекту міжпередсердної перетинки, помірної гіпертензії легеневої артерії, дисплазії правого шлуночка.

МРТ головного мозку: на серії МР-томограм головного мозку утворення середньої лінії не зміщені. Третій і боковий шлуночки нерівномірно розширені (більше правий) до 2,2 см. Кора півкуль великого мозку стоншена, субкортикальна біла речовина зменшена в об'ємі, має неоднорідно підвищену на T2 і знижену на T1 ВІ інтенсивність МР-сигналу, містить множинні ділянки мікрокістозної енцефаломалії. В тім'яних і потиличних долях по ходу підпаутинних просторів спостерігаються лінійні вогнища підвищення інтенсивності МР-сигналу на T1 ВІ. **Мозолисте тіло різко стоншене.** Базальні ядра диференційовані недостатньо. Зорові нерви, хіазма, гіпофіз, стовбурові відділи мозку, мозочок без особливостей (мал. 1).

Дитині проведено комплексну терапію частих епілептичних нападів із застосуванням сучасних антиконвульсантів (леветірацетам за схемою) в поєднанні з препаратами нейропротекторної та нейрометаболічної дії (цитіколін, коензим Q10, дієта з низьким вмістом білка). Частота нападів зменшилась >50%.

В даному випадку в розвитку патологічного процесу і аномалії мозолистого тіла важливу роль відіграв токсичний вплив гліцину на ЦНС і наслідки постнатальної гіпокісії (метаболічно-гіпоксичний вплив). Гліцин є одним з нейромедіаторів ЦНС, який має інгібуючу дію на синапси і модулюючий вплив на специфічні рецептори мозкової тканини.

Некетотична гіпергліцинемія є спадковим захворюванням з аутосомно-рецесивним типом успадкування, що пов'язано з дефіцитом ферментної системи, яка трансформує гліцин у серин, і проявляється високим рівнем гліцину в біологічних рідинах при відсутності кетозу. Зазначена система включає чотири білкові компоненти: Р-протеїн (локалізація гена GLDC — 16q24), Т-протеїн (локалізація гена GCST — 9p22), Н-протеїн (локалізація гена GCSH — 3p21.2-p21.1) і L-протеїн (локалізація гена не встановлена). Вперше некетотична гіпергліцинемія описана в 1965 р. J. Balfe та співавт. і T. Gerritsen та співавт. Частота даної патології становить 1 на 55 000 новонароджених. У пацієнтів з некетотичною гіпергліцинемією знижується активність гліцин-розщеплювальної системи. Недостатність ферменту призводить до порушення розщеплення гліцину і його накопичення в біологічних рідинах і тканинах. Гліцин діє як інгібітор у спинному мозку і стовбурі головного мозку, з чим може бути пов'язаний розвиток м'язової гіпотонії і апное. Також гліцин відіграє важливу роль у збудженні нейронів головного мозку, що пояснює розвиток міоклонічних епілептичних нападів і ушкодження головного мозку у даних пацієнтів. Неонатальна форма некетотичної гіпергліцинемії характеризується гострим початком у перші дні життя дитини з прогресуючим погіршенням її стану: млявість, сонливість, летаргія, респіраторні порушення, апное, судоми, зниження сухожилкових і періостальних рефлексів, у деяких випадках — гідроцефалія і легенева гіпертензія. У разі МРТ головного мозку часто виявляють агенезію мозолистого тіла, затримку мієлінізації і корково-підкоркову атрофію. Діагноз підтверджується шляхом визначення рівня гліцину в крові, плазмі крові, спинно-мозковій рідині. Можливо й проведення ДНК-діагностики. Слід відзначити необхідність диференціальної діагностики з органічними ацидеміями, аміноацидопатіями, мітохондріальни-



Мал. 2. МР-томограми дитини з агенезією мозолистого тіла і прозорої перетинки в поєднанні з субependимарною гетеротопією кори

ми захворюваннями і перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС [2, 21, 28, 33].

Клінічний випадок №2.

Хворий Л., 17 років, діагноз: «Вроджені вади розвитку головного мозку (агенезія мозолистого тіла і прозорої перетинки в поєднанні з субependимарною гетеротопією кори). Субатрофія зорових нервів обох очей. Міопічний астигматизм обох очей. Розумова відсталість легкого ступеня. Дизграфія, дизлексія. Ожиріння 3 ст. церебрального генезу. Вальгусна деформація гомілок».

Дитина госпіталізована зі скаргами на частий головний біль у скроневих і потиличних ділянках, переважно ввечері, кілька разів на тиждень, швидка стомлюваність, похитування під час ходи, періодичне підвищення артеріального тиску до 140/90 мм.рт.ст., надмірну вагу.

З анамнезу: дитина від третьої вагітності (перша вагітність — пупирний занос, друга вагітність — хвороба Дауна,

дитина померла в 2 міс.). Перебіг третьої вагітності: ранній токсикоз, загроза переривання вагітності в першій та другій половині вагітності. Обстеження на TORCH-інфекції показало негативні результати. Планове УЗД не виявлено патології, але встановило багатоводдя. Родорозрішення відбулося природнім шляхом у 37 тижнів. Маса при народженні — 2900 г, довжина тіла — 55 см, закричав відразу. Оцінка за Апгар — 7 балів. При народженні спостерігалася асиметрія обличчя. Проходив лікування у відділенні патології новонароджених. До 1-го місяця була жовтяниця. Знаходився під наглядом невролога з народження. Розвиток з народження — із затримкою: сидіти почав в 1 рік 3 місяці, ходити — в 3 роки, перші слова — після 3 років. Із 3–4 років почав швидко набирати вагу. Інвалід з дитинства.

В неврологічному статусі: обвід голови 60 см, парез n.Oculomotorius лівого ока, порушена конвергенція, язик

по середній лінії, глотковий рефлекс позитивний. Під час ходи — похитування, стопи ставить носком назвни, синдактилія 2 і 3 пальців обох стоп. Сухожилкові рефлекс, D=S. Пальцево-носову пробу виконує задовільно. Пише, їсть лівою рукою. Словниковий запас — у межах вікової групи. Увага нестійка. Виконує прості інструкції. Пише з помилками. Порушена емоційно-вольова сфера, підвищена образливість. Страх темряви, страх залишитись одному, страх нових приміщень і ситуацій. Дизграфія, дизлексія. Розумова відсталість легкого ступеня.

Висновок офтальмолога: $vis\ od/os=0,2.$ $os\ dev\ 20^\circ$ до скроні. Оптичні середовища прозорі, очне дно — диски зорових нервів бліді, межі чіткі, різко звужені артерії. Діагноз: «Субатрофія зорових нервів обох очей, міопічний астигматизм обох очей. Парез *n.Oculomotorius* лівого ока».

При проведенні електроенцефалографії: патерн низьковольтної ЕЕГ, домінування модульованого альфа-ритму зі згладженими міжпівкульовими відмінностями. На гіпервентиляції — дизритмія, дезорганізація. Специфічних ознак епіактивності немає.

Електрокардіографія: синусова брадикардія, частота серцевих скорочень 60 уд. за хвилину. Горизонтальне положення електричної вісі серця. Порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса. Обмінні зміни в міокарді.

Ехокардіографія: мінімальна недостатність мітрального клапану. Лабораторно-біохімічні показники — в межах норми.

За цитогенетичним дослідженням, у дитини нормальний чоловічий каріотип (46, XY).

МРТ головного мозку: на серії МР-томограм головного мозку — агенезія мозолистого тіла і прозорої перетинки. Передні роги і тіла бокових шлуночків широко розставлені, їх медіальні стінки мають паралельний хід. Відмічається високе стояння третього шлуночка між передніми рогами і тілами бокових шлуночків мозку. Субендідмарно по відношенню до задніх рогів бокових шлуночків мозку візуалізуються ділянки ізointensивного у корі

мозку МР-сигналу діаметром 0,6–1,2 см. Утворення середньої лінії не зміщені. Розширені підпаутинні простори над лобними долями мозку. Зорові нерви, хіазма, гіпофіз, стовбурові структури і утворення задньої черепної ямки — без особливостей.

Висновки

МР-ознаки аномалії розвитку головного мозку — агенезія мозолистого тіла і прозорої перетинки в поєднанні з субендідмарною гетеротопією кори.

Нижче приведено кілька МР-томограм, які відображають вищенаведені зміни (аксіальна, фронтальна, сагітальна проекції), мал. 2.

Дитині провели необхідну нейропротекторну терапію і заняття з логопедом. У задовільному стані виписали додому.

Даний випадок відображає вроджену ваду розвитку головного мозку (агенезія мозолистого тіла і прозорої перетинки в поєднанні з субендідмарною гетеротопією кори) і більш легкий характер перебігу патологічного процесу на фоні аномалії мозолистого тіла у порівнянні з першим клінічним випадком.

Таким чином, агенезія мозолистого тіла є серйозною вродженою аномалією ЦНС, яка може бути як ізольованою, так і поєднаною з різними генетичними і хромосомними синдромами. Пренатальна діагностика даної патології являє собою складну проблему з основними термінами її виявлення в другому і третьому триместрах вагітності. У разі підозри на агенезію мозолистого тіла необхідно провести ретельне дослідження анатомічних особливостей плода, щоб виключити поєднані вади, оскільки дана патологія часто входить до складу синдромів із множинними і поєднаними вадами розвитку і з несприятливим прогнозом для життя. Метод МРТ у разі підозри на вказану патологію (починаючи з 20-го тижня вагітності) дає змогу уточнити і доповнити дані УЗД, якість пренатальної діагностики і оптимізувати тактику ведення вагітності та родорозрішення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко Т.В. Стан надання перинатальної медичної допомоги в Україні / Т.В. Авраменко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2012. — Т. II, №1 (3). — С. 6—10.
2. Белоусова Е.Д. Наследственные болезни обмена веществ, проявляющиеся в периоде новорожденности / Е.Д. Белоусова, М.Ю. Никанорова, Е.А. Николаева // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2000. — №6. — С. 12—19.
3. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / под ред. Б.М. Петриковского, М.В. Медведева, Е.В. Юдиной. — М.: Реальное время, 1999. — С. 27—29.
4. Джуккаев Р.А. Случай пренатальной ультразвуковой диагностики агенезии мозолистого тела / Р.А. Джуккаев, А.А. Гапон, Н.А. Посухова // Пренатальная диагностика. — 2004. — № 1. — С. 63—64.
5. Дисгенезии мозга: гипо-, агенезия мозолистого тела (обзор литературы) / Н.В. Чернышева, О.А. Милованова, М.А. Лобов [и др.] // Клиническая неврология. — 2012. — №1. — С. 38—40.
6. Ковязина М.С. Особенности высших психических функций при патологии мозолистого тела / М.С. Ковязина, Е.Ю. Балашова // Вестник Томского государственного университета. — 2008. — №313. — С. 193—200.
7. Корниенко В.Н. Педиатрическая нейрорадиология / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. — М., 2006. — 1328 с.
8. Ларина О.В. Лауреаты Нобелевской премии. Роджер Сперри / О.В. Ларина, Т.В. Гитун. — «Дом Славянской книги», 2006. — С. 430—431.
9. Медведев М.В. Пренатальная эхография, дифференциальный диагноз и прогноз / М.В. Медведев. — М.: Реал Тайм, 2009. — С. 35—37.
10. Некрасова Е.С. Пренатальная ультразвуковая диагностика погной и частичной агенезии и гипоплазии мозолистого тела / Е.С. Некрасова, Б. Тутчек // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2011. — №2. — С. 39—46.
11. Семенович А.В. Межполушарное взаимодействие. Хрестоматия / А.В. Семенович, М.С. Ковязина. — М.: Генезис, 2009. — 400 с.
12. Слепцов А.Р. Пренатальная диагностика: пос. для врачей и интернов / А.Р. Слепцов, М.Б. Охалкин. — Ярославль, 2004. — 22 с.
13. Тейлор Д. Биология в 3 томах / Д. Тейлор, Н. Грин, У. Стаут; под ред. Р. Сопера. — М.: Мир, 2004. — Т. 2. — 436 с.
14. Хьюбел Д. Глаз, мозг, зрение / Д. Хьюбел. — М.: Мир, 1990. — 241 с.
15. Шерстнева О.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика агенезии мозолистого тела / О.В. Шерстнева // Мед. альманах. — 2011. — №4 (17). — С. 259—261.
16. Achiron R. Development of the human fetal corpus callosum: a high resolution, cross sectional sonographic study / R. Achiron, A. Achiron // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 18 (4). — P. 343—347.
17. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients / E. Klopocki, V.M. Kalscheuer, M. Muenke, H. von Voss // Am. J. Med. Genet. A. — 2008. — Vol. 146A (19), Oct. 1. — P. 2501—2511.
18. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis / M.L. Moutard, V. Kieffer, J. Feingold [et al.] // Childs Nerv. Syst. — 2003. — Vol. 19, №7—8. — P. 471—476.
19. Agenesis of the corpus callosum in California 1983—2003: a population-based study / H.C. Glass, G.M. Shaw, C. Ma, E.H. Sherr // Am. J. Med. Genet. A. — 2008. — Oct 1. — Vol. 146A (19). — P. 2495—2500.
20. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity / Lynn K. Paul, Warren S. Brown, Ralph Adolphs [et al.] // Neuroscience. — 2007. — Vol. 8, April. — P. 287—299.

21. Applegarth D.A. Nonketotic hyperglycinemia (glycine encephalopathy): laboratory diagnosis / D.A. Applegarth, J.R. Toone // *Mol. Genet. Metab.* — 2001. — Vol. 74. — P. 139—146.
22. Banich M. A lifespan perspective on interaction between the cerebral hemispheres / M. Banich, W. Brown // *Developmental Neuropsychology.* — 2000. — Vol. 18, №1. — P. 1—10.
23. Brugger P.C. Fetal abdominal magnetic resonance imaging / P.C. Brugger, D. Prayer // *Europ. J. Radiology.* — 2006. — Vol. 57. — P. 278—293.
24. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus / P. Volpe, D. Paladini, M. Resta [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 27 (5). — P. 509—516.
25. Corballis M.D. Finlay Interhemispheric visual integration in three cases of familial callosal agenesis / M.D. Corballis // *Neuropsychology.* — 2000. — Vol. 14, №1. — P. 60—70.
26. Corpus callosum anomalies: birth prevalence and clinical spectrum in Hungary / C.C. Schell-Apacik, K. Wagner, M. Bihler [et al.] // *Pediatr. Neurol.* — 2011. — Vol. 44 (6). — P. 420—426.
27. Corpus callosum anomalies: birth prevalence and clinical spectrum in Hungary / N. Szabo, G. Gergev, J. Kobor [et al.] // *Pediatr. Neurol.* — 2011. — Jun., Vol. 44 (6). — P. 420—426.
28. Fenichel G.M. Clinical pediatric neurology. A signs and symptoms approach — Saunders Elsevier / G.M. Fenichel. — Philadelphia, 2009. — 415 p.
29. Fetal central nervous system anomalies, comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis / G.B. Wang, P.Q. Shan, YX. Ma [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl).* — 2006. — Vol. 119. — P. 1272—1277.
30. Glenn O.A. Magnetic Resonance Imaging of the Fetal Brain and Spine: An Increasingly Important Tool in Prenatal Diagnosis, Part 1 / O.A. Glenn, J. Barkovich // *AJNR.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1604—1611.
31. Glenn O.A. Magnetic Resonance Imaging of the Fetal Brain and Spine: An Increasingly Important Tool in Prenatal Diagnosis, Part 2 / O.A. Glenn, J. Barkovich // *AJNR.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1807—1814.
32. Lasky J.L. Notch signaling, 26 brain development and human disease / J.L. Lasky, H. Wu // *PediatrRes.* — 2005. — Vol. 57. — P. 104—109.
33. Menkes J.H. Child Neurology / J.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria; 7th Edition, Copyright-2006. — Lippincott Williams & Wilkins, 2006. — 1156 p.
34. Paul L.K. Social processing deficits in agenesis of the corpus callosum: narratives from the Thematic Appreciation Test / L.K. Paul, B. Schieffer, W.S. Brown // *Arch. Clin. Neuropsychol.* — 2004. — Vol. 19, №2. — P. 215—225.
35. Penny S.M. Agenesis of the corpus callosum: neonatal sonographic detection / S.M. Penny // *J. Radiol. Technol.* — 2006. — Vol. 78 (1). — P. 14—18.
36. Prenatal diagnosis of hypoplasia of the corpus callosum in association with nonketotic hyperglycinemia / A. Paupe, L. Bidat, P. Sonigo [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 20 (6). — P. 616—619.
37. Shevell M.I. Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum / M.I. Shevell // *J. Child Neurol.* — 2002. — Vol. 17. — P. 896—900.
38. Solopova A.E. Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of the central nervous system anomalies / A.E. Solopova, V.E. Sinityna, T. Huisman // *Russian electronic journal of radiology.* — 2011. — Vol. 3 (1). — P. 32—43.
39. Sztrihai L. Spectrum of corpus callosum agenesis / L. Sztrihai // *Pediatr. Neurol.* — 2005. — Vol. 32. — P. 94—101.

АГЕНЕЗИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Т.В. Авраменко, А.А. Шевченко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Резюме. Представлены основные сведения о редкой врожденной аномалии центральной нервной системы — агенезии мозолистого тела. Обоснована необходимость использования метода магнитно-резонансной томографии во время беременности для улучшения пренатальной диагностики. Описаны клинические случаи двух пациентов с аномалией мозолистого тела различного генеза, проходивших обследование и лечение в клинике детской психоневрологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Ключевые слова: агенезия мозолистого тела, пренатальная диагностика, врожденные пороки развития, дети.

AGENESIS OF THE CORPUS CALLOSUM: STATE OF THE PROBLEM, PRENATAL DIAGNOSTICS, CLINICAL CASES

T.V. Avramenko, A.A. Shevchenko

SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

Summary. The paper presents major data about rare congenital anomaly of the central nervous system — agenesis of the corpus callosum. There were grounded the benefit of the use of the modern method of neuroimaging — magnetic resonance for improvement of the prenatal diagnostics during pregnancy. Descriptions of clinical examples of two patients with various origin of the agenesis of the corpus callosum during examination and treatment in the clinic of childrens psychoneurology of the Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology National academy of medical sciences of Ukraine.

Key words: agenesis of the corpus callosum, prenatal diagnostics, congenital malformations, children.

АМПЛІТУДНО-ІНТЕГРОВАНІЙ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЧНИЙ МОНІТОРИНГ НЕМОВЛЯТ З ВАЖКОЮ АСФІКСІЄЮ ПІД ЧАС КРАНІОЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГІПОТЕРМІЇ

Ю. Коржинський¹, В. Здвижкова², С. Лапоноз³

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна¹

Український медичний центр реабілітації дітей з органічними ураженнями ЦНС, м. Київ, Україна²

Житомирський обласний перинатальний центр, Україна³

Мета: вивчити особливості функціональної активності головного мозку в новонароджених під час гіпотермії; оцінити можливості взаємозв'язку між змінами даних амплітудно-інтегрованої електроенцефалографії (аЕЕГ) і неврологічним прогнозом у віці 12–18 міс.

Пацієнти та методи. У дослідженні взяло участь 26 дітей. Критерії включення у дослідження: ознаки асфіксії важкого ступеня в пологах, які складаються з А, В і С критеріїв. Охолодження немовлят проведено із застосуванням системи краніоцеребральної гіпотермії OLYMPIC COOL CAP. Моніторинг активності головного мозку здійснено із використанням аЕЕГ монітору OLYMPIC CFM 6000. Неврологічний статус немовлят обох груп оцінено із застосуванням Войта-діагностики до 12–18 міс. Психічний розвиток оцінено за допомогою Мюнхенської функціональної діагностики.

Результати. Після народження новонароджені, які отримували гіпотермію, демонстрували у 65,4% патерн епілептичного статусу «зуби пили». Під час охолодження немовлята групи гіпотермії демонстрували такі аЕЕГ патерни: поява патернів DNV та Flat trace, зникнення патерну «зуби пили», патерн BS займав 69,3% від усіх патернів. На 10-ту добу життя активність головного мозку нормалізувалася у вигляді появи нормальних патернів: CNV+DNV у 88,4% випадків.

Висновки. Таким чином, верхня межа активності головного мозку при народженні $\leq 20 \mu V$, відновлення DNV більше 148,8 год., час відновлення SWC (ЦСБ) понад 182 год. можуть бути критеріями можливості несприятливого неврологічного прогнозу.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, краніоцеребральна гіпотермія, неврологічний прогноз, аЕЕГ.

Вступ

Амплітудно-інтегрована електроенцефалографія (аЕЕГ) може використовуватись для моніторингу функціонального стану центральної нервової системи (ЦНС) та для передбачення наслідків після перенесеної важкої асфіксії. Саме цей факт сприяв більш широкому використанню методу аЕЕГ у клінічній практиці. Моніторинг аЕЕГ дає змогу виявити аномальну активність головного мозку, яку не вдається виявити іншими методами. За даними Geraldine Youlan та співавторів, понад 50% судом у новонароджених перебігають як субклінічні, тобто без зовнішніх м'язових проявів [9]. Моніторинг аЕЕГ у новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією може бути використаний для вимірювання фонові активності, дослідження циклів сну-бадьорості (ЦСБ), визначення ранніх змін функцій головного мозку, визначення судом та їх динамічного перебігу на тлі протисудомної терапії, селекції пацієнтів для нейропротективної терапії — гіпотермії та з метою раннього прогнозування неврологічного дефіциту, тобто в перші години життя новонародженого [7, 8, 15, 16].

Ступінь і тривалість депресії аЕЕГ корелюється з важкістю перинатально-гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС

[17, 19, 20]. У немовлят електрокортикальна активність є важливим високочутливим предиктором неврологічного прогнозу, якщо запис проводився у перші години після гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС [3–6, 10]. Декілька досліджень демонструють, що неврологічний прогноз можна передбачити у перші години після пологів [2, 7, 8, 13–16, 18]. Автори рекомендують використовувати методику аЕЕГ у рутинній практиці відділень інтенсивної терапії новонароджених з метою верифікації важкості ступеня ураження ЦНС і формування віддаленого неврологічного прогнозу.

Мета роботи — вивчити особливості функціональної активності головного мозку в новонароджених під час гіпотермії; оцінити можливості взаємозв'язку між змінами аЕЕГ і неврологічним прогнозом у віці 12–18 міс.

Матеріал і методи дослідження

Загальна кількість дітей, яка була включена у дослідження, склала 26. Критерії включення у дослідження: ознаки асфіксії важкого ступеня в пологах, які складаються з А, В і С критеріїв [1].

Охолодження немовлят проведено із застосуванням системи краніоцеребральної гіпотермії OLYMPIC COOL

Таблиця 1

Загальна аЕЕГ активність немовлят групи гіпотермії, n, (%)

аЕЕГ-дані	До гіпотермії	Під час гіпотермії	Після закінчення гіпотермії	На 10-ту добу життя
Патерн CNV	0	0	2 (7,7)	20 (76,9)
Патерн DNV	0	2 (7,7)	3 (11,5)	3 (11,5)
Патерн BS+	4 (15,4)	12 (46,2)	17 (65,4)	2 (7,7)
Патерн BS-	1 (3,8)	6 (23,1)	3 (11,5)	0
Патерн CLV	4 (15,4)	3 (11,5)	1 (3,8)	0
Патерн Flat trace	0	3 (11,5)	0	0

Таблиця 2

Амплітуда аЕЕГ немовлят групи гіпотермії, mean±SD, μV

Амплітуда аЕЕГ	До гіпотермії	Під час гіпотермії	Після гіпотермії	На 10-ту добу
Нижня межа аЕЕГ	7,7±5,9	3,2±1,0	3,9±1,3	9,3±4,6
Верхня межа аЕЕГ	28,1±17,7	26,5±18,4	32,1±18,5	36,5±15,3

САР. Моніторинг активності головного мозку здійснено шляхом використання аЕЕГ монітору OLYMPIC SFYM 6000. Використано біфронтальне розташування гольчастих електродів, міжелектронний імпеданс підтримано в межах 5 Ом.

Оцінка аЕЕГ проведена з урахуванням її амплітуди (верхньої та нижньої границі) та з використанням класифікації аЕЕГ патернів, запропонованої L. Hellström-Westas та L. S. de Vries [9].

Оцінка неврологічного статусу немовлят обох груп проведена із застосуванням Войта-діагностики віком 12–18 міс. Психічний розвиток оцінено за допомогою Мюнхенської функціональної діагностики. Одержаний цифровий матеріал статистично опрацьований.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз біоелектричної активності головного мозку немовлят, народжених в асфіксії, розподілено на: активність до гіпотермії, під час гіпотермії, після гіпотермії (через 72 год. після початку охолодження) і на 10-ту добу життя.

Після народження, перед початком охолодження, новонароджені, які отримували гіпотермію, демонстрували фонову активність у вигляді патернів BS+, BS-, CLV (табл. 1). Крім того, у 65,4% немовлят спостерігалися електрографічні судоми (патерн «зуби пили»).

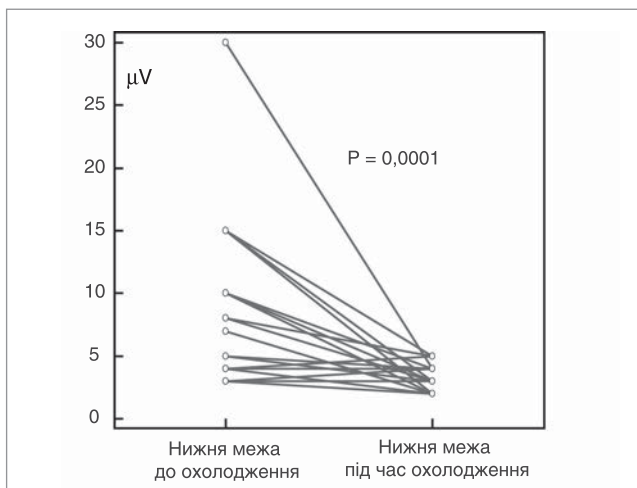
Ми оцінили наявність взаємозв'язку між оцінкою за шкалою Апгар на 1-й, 5-й та 10-й хв. після народження клінічних і даними аЕЕГ. Отримані результати свідчать про відсутність взаємозв'язку між оцінками за шкалою Апгар на 1-й, 5-й та 10-й хв. після народження та аЕЕГ-даними. Взаємозв'язок між оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хв. при народженні та показниками верхньої та нижньої межі активності головного мозку ($R^2=0,0007$, $p=0,9$ для верхньої межі активності головного мозку та для нижньої межі активності головного мозку $R^2=0,006$, $p=0,8$). Взаємозв'язок між оцінкою за шкалою Апгар на 5-й хв. після народження і даними нижньої та верхньої межі аЕЕГ. Нижня межа активності головного мозку та оцінка за шкалою Апгар на 5-й хв.: ρ (Spearman's coefficient rank correlation)=0,193, $p=0,3$. Для верхньої межі активності головного мозку: $\rho=0,06$, $p=0,76$. Взаємозв'язок між оцінкою за шкалою Апгар на 10-й хв. при народженні та даними нижньої та верхньої меж аЕЕГ. Нижня межа активності головного мозку та оцінка за шкалою Апгар на 10-й хв.: $\rho=0,285$, $p=0,16$. Для верхньої межі активності головного мозку: $\rho=0,246$, $p=0,23$.

Виявлено взаємозв'язок між оцінкою ступеня важкості гіпоксично-ішемічної енцефалопатії за Sarnat&Sarnat у перші 20 хв. життя (до початку охолодження) та нижньою і верхньою межами активності головного мозку. Нижня межа активності головного мозку та оцінка за шкалою Sarnat&Sarnat: $\rho=-0,29$, $p=0,15$. Для верхньої межі активності головного мозку: $\rho=-0,27$, $p=0,17$. Отримані результати свідчать про відсутність достовірного взаємозв'язку.

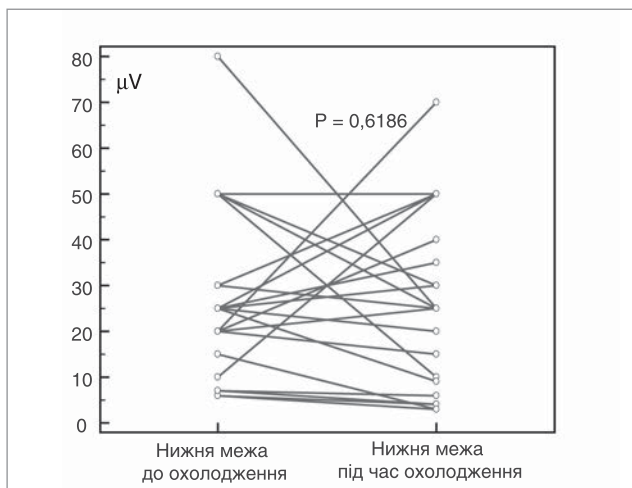
Отже, у дослідженні не встановлено достовірного взаємозв'язку між клінічними даними оцінки стану немовлят, народжених у важкій асфіксії, й такими аЕЕГ-показниками стану ЦНС, як верхня та нижня межа біоелектричної активності.

Додатково визначено взаємозв'язок між показниками кислотно-лужного стану дитини після народження, рН та ВЕ і даними аЕЕГ: після народження. Виявлено взаємозв'язок між значеннями рН при народженні та нижньою і верхньою межами активності головного мозку. Нижня межа активності головного мозку та значення рН: $\rho=0,1$, $p=0,64$. Для верхньої межі активності головного мозку: $\rho=0,155$, $p=0,48$. Отримані результати свідчать про відсутність взаємозв'язку. Також визначено взаємозв'язок між значеннями ВЕ при народженні та нижньою і верхньою межами активності головного мозку. Нижня межа активності головного мозку та значення ВЕ: $\rho=-0,04$, $p=0,85$. Для верхньої межі активності головного мозку: $\rho=0,3$, $p=0,16$. Отримані результати свідчать про відсутність взаємозв'язку між показниками рН та ВЕ у пологовому залі та даними аЕЕГ трендів протягом 20 хв.

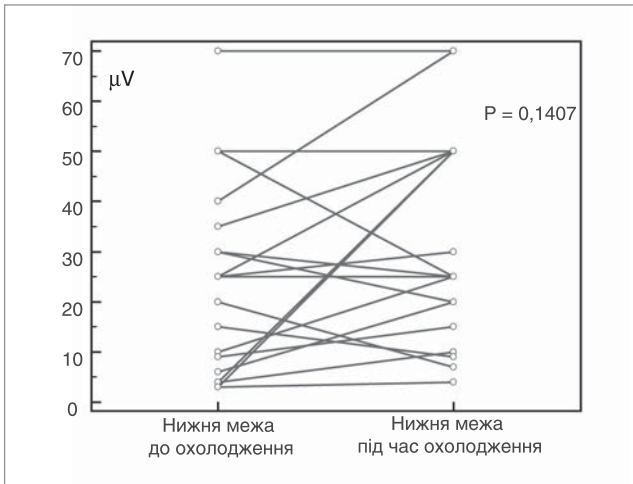
Під час охолодження немовлята групи гіпотермії демонстрували такі аЕЕГ патерни: поява патернів DNV та неактивного Flat trace. Під час охолодження, на фоні протиепілептичної та седативної терапії, нерідко спостерігалася зникнення патерну «зуби пили», однак у цілому ряді випадків електрографічні судоми у вигляді підвищення нижньої, а в деяких випадках і верхньої, меж електричної активності з'являлися на фоні охолодження. Іноді спостерігалася повторна поява патерну «зуби пили» під час гіпотермії. Такі електрографічні судоми спостерігалися також і під час прогрівання, і після закінчення гіпотермії на фоні нормотермії. аЕЕГ моніторинг дав змогу вчасно виявляти неонатальні судоми та своєчасно застосовувати протисудомну терапію, що сприяло припиненню аЕЕГ-судом, а також клінічних їх проявів, якщо вони спостерігалися. Судомний синдром під час охолодження спостерігався у



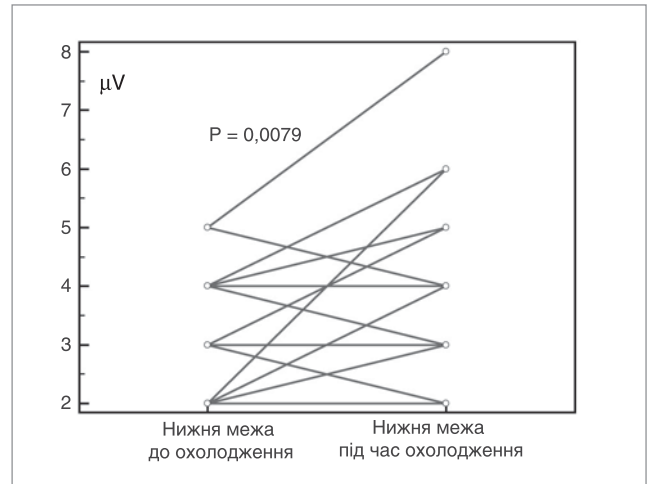
Мал. 1. Нижня межа активності головного мозку до та під час охолодження



Мал. 2. Верхня межа активності головного мозку до та під час охолодження



Мал. 3. Верхня межа активності головного мозку під час охолодження та після



Мал. 4. Нижня межа активності головного мозку під час охолодження та після

77% новонароджених, який був верифікований електроенцефалографічно. Судомний синдром найчастіше виявлявся на тлі патологічних патернів, а саме «спалах – пригнічення». Таким чином, формування патологічного патерну «saw tooth» під час гіпотермії залежало від адекватності проведеної протисудомної терапії.

На гіпотермії встановлено перевагу патерну BS+ (46,2%) й патерну BS- (23,1%). Разом патологічний патерн BS займає 69,3% від усіх патернів на тлі гіпотермії. Різниця частоти появи патерну BS до гіпотермії та на тлі гіпотермії достовірна ($p=0,0008$).

Зафіксовано значне зниження нижньої межі активності головного мозку (мал. 1) на тлі гіпотермії до $3,2 \pm 1,0$ з $7,7 \pm 5,9$ ($p=0,0001$, test Wilcoxon). Верхня межа активності головного мозку (мал. 2) була без суттєвих змін ($p=0,62$, test Wilcoxon). Патерн CLV до та на тлі гіпотермії – без суттєвих змін ($p=0,99$). Патерн BS – до гіпотермії та під час гіпотермії – без суттєвих змін ($p=0,99$). Частота патерну BS+ на гіпотермії суттєво переважала частоту патерну BS+ до гіпотермії ($p=0,035$).

Після закінчення охолодження немовлята демонстрували такі аЕЕГ зміни:

1. Поява нормального патерну активності головного мозку – CNV (7,7%), якого не було після народження, що статистично не достовірно ($p=0,47$).

2. Відсутність змін у патерні DNV (11,5%), порівняно з його частотою до гіпотермії ($p=0,24$).

3. Тенденція до збільшення патерну BS+ (65,4%) після гіпотермії, порівняно з даними на тлі гіпотермії ($p=0,27$). Статистично значуще збільшення патерну BS+ порівняно із ситуацією до застосування гіпотермії ($p=0,0007$).

4. Відсутність патерну Flat trace після гіпотермії, порівняно з наявністю патерну під час охолодження, хоча ця відмінність статистично не достовірна ($p=0,24$).

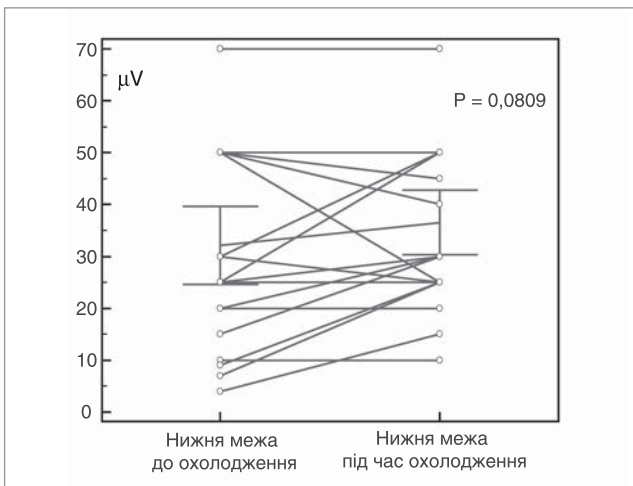
5. Статистично не значне зниження частоти патерну CLV (3,8%) після охолодження у пацієнтів з дуже важким ураженням головного мозку ($p=0,6$). Тобто немовлята з важким ураженням головного мозку, які демонстрували патерн CLV, не мали позитивних змін з боку даних аЕЕГ.

6. Відсутність достовірної зміни верхньої межі активності головного мозку (мал. 3), порівняно з межею на тлі гіпотермії (попарний t-test, $p=0,14$).

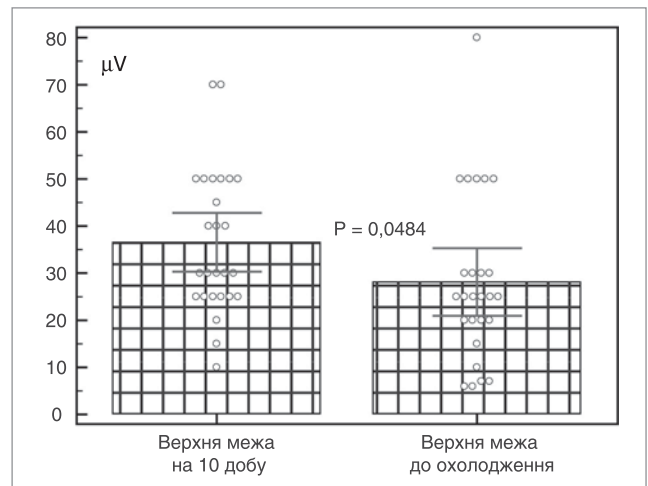
7. Підвищення нижньої межі аЕЕГ (мал. 4) після закінчення гіпотермії, порівняно з нижньою межею на тлі гіпотермії (Wilcoxon test, $p=0,0079$).

Оцінка аЕЕГ-даних на 10-ту добу життя немовлят з групи гіпотермії:

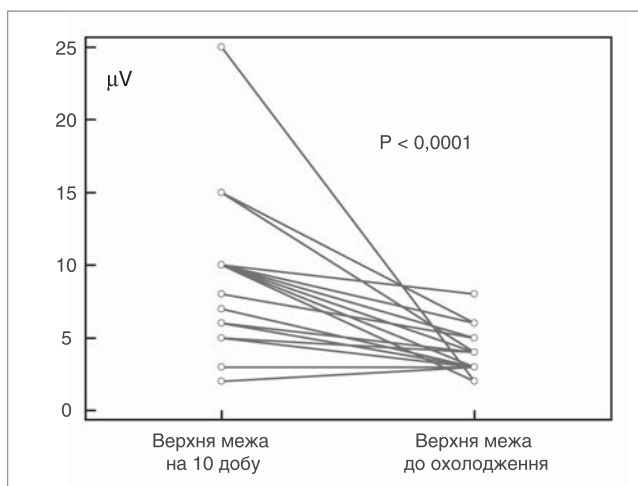
1. Патерн CNV. На 10-ту добу значно збільшився патерн нормальної активності головного мозку, порівняно з активністю головного мозку на 4-ту добу, тобто без-



Мал. 5. Верхня межа активності мозку після охолодження та на 10-ту добу



Мал. 6. Верхня межа активності мозку на 10-ту добу та до охолодження



Мал. 7. Нижня межа активності головного мозку на 10-ту добу та після охолодження

посередньо після закінчення гіпотермії ($p < 0,0001$). Кількість нормальних патернів: CNV+DNV на 10-ту добу значно більше (88,4%), порівняно з нормальною активністю головного мозку при народженні ($p < 0,0001$).

2. Статистично значуще знизилася частота появи патерну BS+ на 10-ту добу, порівняно з 4-ю добою ($p = 0,0001$), однак порівняно з патернами після народження ($p = 0,66$) не було суттєвої різниці. Ті самі зміни відбулися з патерном BS-, порівняно від народження та після закінчення охолодження.

3. Відсутність на 10-ту добу патернів Flat trace та CLV.

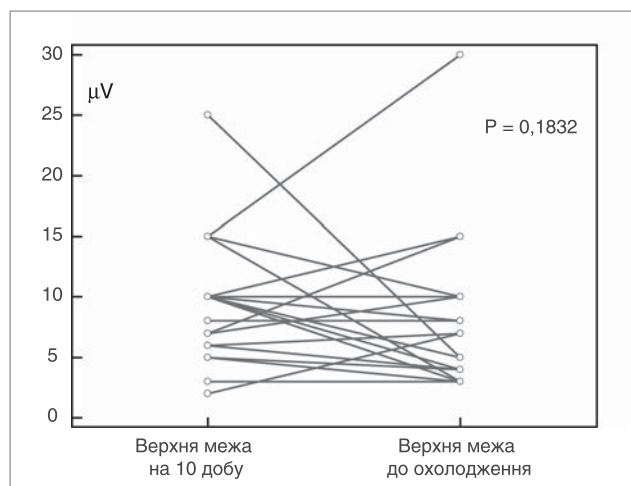
4. У 3,8% випадків спостерігалася наявність патерну «зуби пили» (на 10-ту добу). Відмічено значну перевагу патерну «saw tooth» при народженні ($p < 0,0001$), порівняно з його наявністю на 10-ту добу.

5. Верхня межа активності головного мозку на 10-ту добу підвищилася (мал. 5), порівняно з 4-ю добою ($p = 0,08$, попарний t-тест, що свідчить про пограничну достовірність), та особливо порівняно з верхньою межею активності головного мозку після народження ($p = 0,048$), (мал. 6).

6. Нижня межа активності головного мозку на 10-ту добу, порівняно з нижньою межею на 4-ту добу, після закінчення охолодження (мал. 7) суттєво збільшилася ($p < 0,0001$, Wilcoxon test). Відмічалася тенденція до збільшення нижньої межі активності головного мозку на 10-ту добу, порівняно з нижньою межею після народження ($p = 0,18$, Wilcoxon test), (мал. 8).

Проведено оцінку взаємозв'язку даних аЕЕГ при народженні з віддаленим прогнозом після проведеної краніоцеребральної гіпотермії. З боку аЕЕГ оцінено верхню та нижню межу аЕЕГ. Використано метод логічної регресії. При оцінці взаємозв'язку верхньої та нижньої меж аЕЕГ ($p = 0,0071$) з прогнозом у віці 12–18 міс. у групі гіпотермії отримано такі дані: нижня межа активності головного мозку не мала переконливого взаємозв'язку з прогнозом ($p = 0,98$), верхня межа активності головного мозку демонструвала пограничний зв'язок з прогнозом ($p = 0,0532$). Відношення шансів верхньої межі активності головного мозку: OR=1,2 (95% CI: 0,99–1,35). Площа під ROC-кривою (AUC)=0,89, стандартна похибка=0,0627, 95% CI: 0,711–0,980.

Додатково проаналізовано ROC-криву для верхньої межі активності головного мозку при народженні. Критичним значенням амплітуди верхньої межі аЕЕГ активності, що допомагає визначити неврологічний прогноз, є $20 \mu V$:



Мал. 8. Нижня межа активності головного мозку на 10-ту добу та до охолодження

амплітуда $\geq 20 \mu V$ передбачає сприятливий прогноз, а $\leq 20 \mu V$ – несприятливий. Чутливість=85,7%, 95% CI : 42,1–99,6; специфічність=78,9%, 95% CI: 54,4–93,9; позитивне прогностичне значення (ППЗ)=60%, 95% CI: 24,5–88,9; негативне прогностичне значення (НПЗ)=93,7%, 95% CI: 68,6–99,8; площа під ROC-кривою (AUC)=0,887, $p < 0,0001$.

Одним із показників відновлення функціонального стану ЦНС є поява ЦСБ на аЕЕГ. Як відомо, затримка відновлення ЦСБ чітко корелює з неврологічним прогнозом (летальність і неврологічний прогноз у віці 12–18 міс.) [11, 12]. Так, у групі дітей, які отримували краніоцеребральну гіпотермію, критичним значенням відновлення ЦСБ, що допомагає визначити неврологічний прогноз, визначено час появи ЦСБ до 182 год. При проведенні оцінки значущості відновлення ЦСБ у дітей, які отримували краніоцеребральну гіпотермію, методом логічної регресії, отримано такі результати. Коефіцієнт регресії=-0,0082, $p = 0,0028$, стандартна похибка=0,014. OR=0,97, 95% CI: 0,94–0,99. Площа під ROC-кривою (AUC)=0,83. Чутливість=73,7%, 95% CI: 48,8–90,9; специфічність=83,3%, 95% CI: 35,9–99,6 ; ППЗ=93,3%, 95% CI: 66,8–99,9; НПЗ=50%, 95% CI: 18,7–81,3.

З метою визначення значущих показників аЕЕГ, пов'язаних із прогнозом у немовлят, які отримували лікувальну гіпотермію, проведено модель логічної регресії між часом появи CNV, DNV, аSWC (незрілий цикл сну-будьорості), nSWC (нормальний ЦСБ) після охолодження. Виявлено, що найбільше прогностичне значення має час появи стабільного патерну DNV, статистична впливовість якого $p = 0,0926$. Тривалість відновлення DNV 148,8 год. визначає сприятливий неврологічний прогноз. Чутливість=57,1%, (95% CI: 18,4–90,1); специфічність=100,0%, (95% CI: 81,5–100,0); ППЗ (позитивне прогностичне значення)=100,0%, (95% CI: 39,8–100,0); НПЗ (негативне прогностичне значення)=85,7% (95% CI: 63,7–97,0).

Висновки

Після народження новонароджені, які отримували гіпотермію, демонстрували у 65,4% патерн епілептичного статусу «зуби пили». Під час охолодження немовлята групи гіпотермії демонстрували такі аЕЕГ патерни: поява патернів DNV та Flat trace, зникнення патерну «зуби пили». Патологічний патерн BS займає 69,3% від усіх

патернів на гіпотермії. аЕЕГ-моніторинг дає змогу успішно контролювати та лікувати неонатальні судоми до, під час та після закінчення лікувальної гіпотермії. На 10-ту добу життя нормалізація активності головного мозку спостерігалася у вигляді появи нормальних патернів: CNV+DNV у 88,4% випадків. Верхня межа активності головного мозку при народженні $\leq 20 \mu V$, відновлення

DNV більше 148,8 год., час відновлення SWC (ЦСБ) понад 182 год. можуть бути критеріями можливості несприятливого неврологічного прогнозу.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні більші напрацювання з метою спостереження за аЕЕГ-зміними у немовлят, які отримують охолодження головного мозку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коржинський Ю.С. Національні медичні стандарти лікувально-профілактичної допомоги новонародженим / Ю.С. Коржинський, С.П. Лапоног // Роль керованої гіпотермії в лікуванні у немовлят, народжених в асфіксії: науково-практична конференція: мат. конф. — Львів, 2009. — С. 10—18.
2. Al Naqeeb N. Assesment of neonatal encephalopathy by amplitude integrated electroencephalography / N. al Naqeeb, A. D. Edwards, F. M. Cowan // Pediatrics. — 1999. — Vol. 103. — P. 1263—1271.
3. Archbald F. Cerebral function monitor in the neonate. II Birth asphyxia / F. Archbald, U. L. Verma., N. A. Tejani // Dev. Med. Child. Neurol. — 1984. — Vol. 26. — P. 162—168.
4. Azzopardi D. Prediction of neurological outcome after birth asphyxia from early continuous two-channel electroencephalography / D. Azzopardi, I. Guarino, C. Brayshaw // Early. Hum. Dev. — 1999. — Vol. 55. — P. 113—123.
5. Biagioni E. Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imagine in full-term neonates with acute encephalopathy / E. Biagioni, E. Mercuri, M. Rutherford // Pediatrics — 2001. — Vol. 107. — P. 461—468.
6. Bjerre I. Monitoring of cerebral function after severe birth asphyxia in infancy / I. Bjerre, L. Hellstro«m-Westas, I. Rose'n // Arch. Dis. Child. — 1983. — Vol. 58. — P. 997—1002.
7. Eken P. Predictive value of early neuroimaging, pulsed doppler and neurophysiology in full term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy / P. Eken, M.C. Toet, F. Groenendaal // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. — 1995. — Vol. 73. — F 75—80.
8. Hellstr«m-Westas L. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants / L. Hellstr«m-Westas, I. Rosen, N.W. Svenningsen // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. — 1995. — Vol. 72. — F 34—38.
9. Hellstr«m-Westas L. An atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn / L. Hellstro«m-Westas, L.S. de Vries, I. Rose'n. — London, United Kingdom: Parthenon Publishing. — 2003. — Vol. 1. — P. 150.
10. Holmes G.L. Prognostic value of Background patterns in the neonatal EEG / G.L. Holmes, C.T. Lombroso // J. Clin. Neurophysiol. — 1990. — Vol. 10. — P. 323—352.
11. Marianne Thoresen. Effect of Hypothermia on Amplitude-Integrated Electroencephalogram in Infants With Asphyxia / Thoresen Marianne, Lena Hellstr«m-Westas, Xun Liu and Linda S. de Vries // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126. — E131-e139; originally published online Jun 21, 2010. DOI : 10.1542 / peds. 2009 — 2938. Pub.Med.
12. Osredkar D. Sleep-wake cycling on amplitude-integrated EEG in full-term newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy / D . Osredkar, M.C. Toet, L.C.M. van Rooij // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115. — P. 327—346.
13. Shalak L.F. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy / L.F. Shalak, A.R. Laptook, S.C. Velaphi // Pediatrics. — 2003. — Vol. 111. — P. 351—357.
14. Ter Horst H.J. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates / H.J. ter Horst, C. Sommer, K.A. Bergman. // Pediatr. Res. — 2004. — Vol. 55(6). — P. 1026—1033.
15. Thornberg E. Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia / E. Thornberg, B. Ekstrom-Jodal // Acta Paediatr. — 1994. — Vol. 83. — P. 596—601.
16. Thornberg E. Cerebral function monitoring: a method of predicting outcome in term neonates after severe perinatal asphyxia / E. Thornberg, B. Ekstrom-Jodal // Acta Paediatr. — 1994. — Vol. 83. — P. 596—601.
17. Toet M.C. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated EEG (cerebral function monitor) and standard EEG in neonates / M.C. Toet, W. van der Meij, L.S. de Vries // Pediatrics. — 2002. — Vol. 109. — P. 772—779. Pub.Med.
18. Van Rooij L.G. Recovery of amplitude integrated electroencephalographic background patterns within 24 hours of perinatal asphyxia / L.G. van Rooij, M.C. Toet, D. Osredkar // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. — 2005. — Vol. 90. — F. 245—251.
19. Wertheim D. Prognostic value of continues electroencephalographic recording in the infants with hypoxic ischemic encephalopathy / D. Wertheim, E. Mercuri, J.C. Fandez // Arch. Dis. Child. — 1995. — Vol. 71. — F. 97—102.
20. Williams C.E. Outcome after ischemia in the developing brain: an electroencephalographic and histological study / C.E. William, A.S. Gunn, C. Mallard // Ann. Neurol. — 1992. — Vol. 31. — P. 14—21.

АМПЛИТУДНО-ИНТЕГРИРОВАННЫЙ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЙ (аЭЭГ) МОНИТОРИНГ НОВОРОЖДЕННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ АСФИКСИЕЙ ВО ВРЕМЯ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ

Ю. Коржинський¹, В. Здвижкова², С. Лапоног³

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина¹
Украинский центр реабилитации детей с органическим поражением ЦНС, г. Киев, Украина²
Житомирский областной перинатальный центр, г. Житомир, Украина³

Цель: изучить особенности функциональной активности головного мозга у новорожденных во время краниocereбральной гипотермии, оценить взаимосвязь между данными амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) и неврологическим результатом в возрасте 12–18 мес.

Пациенты и методы. В исследование вошло 26 детей. Критерии включения в исследование: наличие асфиксии тяжелой степени A+B+C критерии. Охлаждение новорожденных проведено с использованием аппарата краниocereбральной гипотермии OLYMPIC COOL CAP. Мониторинг активности головного мозга осуществлен при помощи монитора OLYMPIC CFM 6000. Неврологический статус оценен с использованием Войта-диагностики в возрасте 12–18 мес. Психическое развитие оценено с помощью Мюнхенской функциональной диагностики.

Результаты. После рождения новорожденные, которые получали краниocereбральную гипотермию, демонстрировали в 65,4% паттерн эпилептического статуса «зубы пилы». Во время охлаждения новорожденные демонстрировали следующие аЭЭГ паттерны: появление DNV и Flat trace паттернов, исчезновение паттерна «зубы пилы», патологический паттерн BS занимал 69,3% от всех паттернов на гипотермии. На 10-е сутки жизни активность головного мозга нормализовалась в виде появления нормальных паттернов аЭЭГ: CNV+DNV в 88,4% случаев.

Выводы. Таким образом, верхняя граница биоэлектрической активности головного мозга при рождении $\leq 20 \mu V$, восстановление (появление) паттерна DNV более 148,8 часа, время появления цикла сон-бодрствование (ЦСБ) более 182 часов, могут быть критериями неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, краниocereбральная гипотермия, неврологический прогноз, аЭЭГ.

AMPLITUDE-INTEGRATED ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHANGES AFTER HYPOXIC INJURY IN THE NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHAEMIC ENCEPHALOPATHY TREATED BY THERAPEUTIC HYPOTHERMIA

Yu. Korzhynskyy¹, V. Zdvizhkova², S. Laponog³

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine¹
Ukrainian Center of Rehabilitation of Children with Organic Impairment of CNS, Kyiv, Ukraine²
Zhytomyr Mother-and-Child Healthcare Perinatal Center, Ukraine³

Aim investigation: evaluate aEEG tracing in newborn with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) underwent selective head cooling. We were estimate neurodevelopmental status at the age of 12–18 months.

Patients and methods. 26 term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy underwent selective head cooling using cool-cap equipment. Cool-cap treatment was started at the first 6 hours of life and lasted for 72 hours. aEEG registration was started soon after birth and was continued up to 10-th day of life. Children were examined at the age of 12–18 months and their neurodevelopmental status was evaluated using Voita and Munich scales. Predictive value of different factors was evaluated by means of logistic regression.

Results. Upper margin of aEEG activity higher than 20 μ V soon after birth was associated with favourable outcome. Established discontinuous normal voltage (DNV) aEEG pattern appearance later than 148,8 hours after the start of cooling suggests unfavorable outcome while rise of normal sleep-wake cycle (nSWC) before 182 hours after start of cooling suggests favorable outcome. Vast majority of infants demonstrated clinical and/or electrographic seizures during cooling which were treated with anticonvulsants.

Key words: hypoxic-ischaemic encephalopathy, time of onset, normal neurodevelopmental outcome, predictive value.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Правила подачи материала для публикации:

- Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейшего развития в данном направлении; список литературы, рефераты на русском, украинском и английском языках.
- Материал должен сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором он был выполнен, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности в открытой печати.
- На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет общаться.
- Авторский текстовый оригинал должен состоять из двух экземпляров на украинском или русском языке:
 - текста (объем оригинальных статей, в том числе рисунков, литературы, рефератов, не более 8 страниц, обзоров литературы, лекций, проблемных статей — не более 12 страниц, кратких сообщений, рецензий — не более 7 страниц);
 - списка литературы (если в статье есть ссылки, не более 20 литературных источников, в обзорах — не более 50),
 - таблиц;
 - рисунков (не более 4) и подписей к ним;
- рефератов на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках, объемом не более 1/3–1/2 страниц.
- Статьи набираются на компьютере в программе Word и подаются распечатанными с CD-диск (дискеты приниматься не будут). Текст реферата следует набирать шрифтом 12 пунктов с межстрочным интервалом — 1,5, придерживаясь таких размеров полей: верхний и нижний — 20 мм, левый — 25 мм, правый — 10 мм. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel и в виде отдельных файлов и вместе с текстовым файлом подаются на диске.
- На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, город в скобках, название статьи, название учреждения, где работают авторы.
- Список литературы подается сразу же за текстом. Авторы упоминаются по алфавиту — сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованных на русском или украинском языках, далее иностранных авторов, а также отечественных, опубликованных на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.
- Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. В библиографическом описании книги нужно указать фамилии и инициалы авторов, ее название (если четыре и более авторов — название книги, а потом с косой чертой инициалы и фамилии всех авторов или, если более четырех, трех авторов и слова «и др.»), город, издательство, год издания, общее количество страниц; статьи — фамилии и инициалы авторов, название периодического издания (журнала, сборника научных работ), год, номер (том, выпуск) и страницы (начальная и последняя); автореферата диссертации — фамилия и инициалы автора, название автореферата, далее с заглавной буквы после двоеточия указывают, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой отрасли науки, когда и где защищалась (в каком научном учреждении), город и год издания, общее количество страниц. Сокращение слов и их соединений приводят согласно с ГСТУ 3582 97 «Сокращения слов в украинском языке в библиографическом описании. Общие требования и правила».
- Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания их. В подписи к рисунку приводят его название, пояснение всех условных обозначений (цифр, букв, кривых и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.
- Обозначения разных мер, единицы физических величин, результаты клинических и лабораторных исследований следует приводить согласно Международной системы единиц (СИ), медицинские термины — согласно Международной анатомической и Международной гистологической номенклатурам, названия заболеваний — по Международной классификации заболеваний 10-го пересмотра, лекарственные средства — по Державной Фармакопее (X, XI). Названия фирм и аппаратов необходимо подавать в оригинальной транскрипции.
- Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной во всем тексте.
- В рефератах необходимо указать название статьи, инициалы и фамилию автора (авторов), город в скобках, лаконично изложить содержание статьи.
- Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) полагается на авторов. Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.
- Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статей может осуществляться без объяснения его причины и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Редакционный совет

ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

В.Е. Маркевич, В.О. Петрашенко

Сумський державний університет, медичний інститут, Україна

Мета: підвищити ефективність діагностики гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ЦНС) у недоношених новонароджених дітей шляхом визначення активності нейроспецифічної ендолази (НСЕ) та дослідження стану енергетичного забезпечення протягом неонатального періоду.

Пацієнти та методи. У дослідженні взяли участь 15 умовно здорових недоношених новонароджених та 64 недоношених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, які були поділені на три групи: I група — 26 дітей із малою масою тіла (ММТ) та легким ураженням ЦНС, II група — 20 немовлят із ММТ і важким гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, III група — 18 новонароджених із важким ураженням ЦНС та дуже малою масою тіла (ДММТ). У зазначених дітей концентрація НСЕ визначалася імуноферментним методом, сукцинатдегідрогенази (СДГ) — кількісним цитохімічним методом, лактатдегідрогенази (ЛДГ) — кінетичним методом.

Результати. У недоношених новонароджених із ММТ легке перинатальне ураження ЦНС спричинило альтерацію нейрональних мембран, про що засвідчило зростання рівня НСЕ на 45%. Крім того, у дітей цієї групи легка гіпоксія призвела до пригнічення активності аеробного гліколізу та зниження морфометричних показників активності СДГ (загальна кількість гранул формазану знизилася на 35%). Рівень ЛДГ у сироватці крові, навпаки, збільшився в 2,5 рази. У передчасно народжених із ММТ на тлі важкого ураження ЦНС спостерігалися глибокі деструктивні зміни клітинних мембран та зростання енергодефіциту. Це проявлялося у зростанні сироваткової концентрації НСЕ та зменшенні кількості гранул формазану в лімфоцитах. У недоношених новонароджених із ДММТ важка гіпоксія призвела до максимального підвищення концентрації НСЕ. Про розвиток глибокого енергодефіциту засвідчило зменшення загальної кількості гранул формазану у лімфоцитах та збільшення вмісту ЛДГ у сироватці крові.

Висновки. У якості маркерів тяжкості перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених протягом неонатального періоду доцільно використовувати показники активності СДГ, ЛДГ та НСЕ.

Ключові слова: гіпоксія, нейроспецифічна ендолаза, сукцинатдегідрогеназа, лактатдегідрогеназа, недоношений новонароджений.

Вступ

Гіпоксія плода та новонародженого посідає особливе місце серед пошкоджувальних факторів центральної нервової системи (ЦНС). Ця патологія, як правило, є наслідком плацентарної недостатності, що супроводжує майже всі ускладнення вагітності — невиношування, гестози, затримку розвитку плода, передчасні пологи, інфекції. Особливо велике значення має гіпоксичне ураження недоношених новонароджених, у яких воно в 10–15 разів частіше стає причиною загибелі дітей [2].

Будь-яка форма кисневої недостатності супроводжується розвитком біоенергетичної гіпоксії, яка призводить до напруження метаболічних процесів організму [1]. Метаболічний вплив гіпоксії виявляється у різкому зниженні активності мітохондрій через значне пригнічення активності ферментів циклу Кребса: сукцинатдегідрогенази (СДГ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ). Ці ензими є ключовими у процесах аеробного та анаеробного гліколізу, а зниження їх активності служить маркером загальної мітохондріальної дисфункції [6, 7]. Тому об'єктивним критерієм оцінки ступеня тяжкості ураження ЦНС є показники енергообміну клітин.

Механізми гіпоксичного ураження клітин головного мозку характеризуються складним каскадом патофізіологічних процесів, кінцевим результатом яких є загибель нейронів внаслідок некрозу та апоптозу [8]. Дотепер у сучасній медицині досить актуальною залишається діагностика тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. У новонароджених дітей не завжди можливо об'єктивно оцінити стан ЦНС, бо часто тяжкість ураження не відповідає клінічній симптоматиці, особливо у недоношених новонароджених. Різні види альтерацій нейрональних мембран, які виникають під впливом гіпоксії, супроводжуються високим рівнем у крові нейроспе-

цифічних білків, до яких належить нейроспецифічна ендолаза (НСЕ) [3].

Нейроспецифічна ендолаза — це гліколітичний фермент, який міститься у цитоплазмі та дендритах нейронів і нейроендокринних клітин. Значне проникнення його у кров через уражені плазматичні мембрани клітин головного мозку внаслідок перинатального ураження ЦНС може свідчити про значні структурно-функціональні та деструктивні порушення цитомембран мозку [5]. А отже, НСЕ є одним із найбільш специфічних і ранніх діагностичних маркерів ураження нейронів, що обумовлює актуальність його дослідження у недоношених новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС.

Мета роботи — підвищити ефективність діагностики гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених дітей шляхом визначення активності НСЕ та дослідження стану енергетичного забезпечення протягом неонатального періоду.

Матеріал і методи дослідження

Активність НСЕ визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми «Fujirebio» (Швеція) на автоматичному аналізаторі «Multiscan Plus» фірми «Labsystems» (Фінляндія). Матеріалом для дослідження була периферійна венозна кров новонароджених, яку брали шляхом венепункції зранку натщесерце.

Стан енергетичного забезпечення у новонароджених дітей оцінювали за показниками активності СДГ у лімфоцитах і ЛДГ у сироватці крові.

Активність СДГ у лімфоцитах периферійної крові визначали кількісним цитохімічним методом із застосуванням реактивів фірми «SIGMA-ALDRICH» (Швейцарія).

Для дослідження стану анаеробного обміну в новонароджених визначали активність ЛДГ у сироватці крові

Таблиця 1

Частота патологічних станів неонатального періоду в недоношених новонароджених, P±s (%)

Патологічний стан	I група	II група	III група	УЗНН
Респіраторний дистрес-синдром	10,1±3,66 p**	44,4±8,4 p*; p1**	92,3±3,73 p*; p1*; p2*	–
Неонатальна жовтяниця	23,2±5,12	16,7±6,3	32,7±6,57 p***	12,0±4,64
Рання анемія недоношених	5,8±2,83 p***	8,33±4,67 p1***	13,5±4,78 p**	–
Виразково-некротичний ентероколіт	–	8,33±4,67 p***; p1***	13,5±4,78 p**; p1**	–
Реалізація інфекції	34,8±5,78 p*	44,4±8,4 p*	46,2±6,98 p*	–
Відкриті фетальні комунікації	14,5±4,27 p*	19,4±6,69 p3**	13,5±4,78 p**	–
Синдром поліорганної недостатності	–	22,2±7,03 p*; p1*	34,6±6,66 p*; p1*	–
Постгіпоксична кардіопатія	13,0±4,08 p**	16,7±6,3 p**	17,3±5,3 p*	–

Примітки: p1 – достовірність різниці показників відносно дітей групи I; p2 – достовірність різниці показників відносно дітей групи II; p – достовірність різниці показників відносно УЗНН. * – p<0,001; ** – p<0,01; *** – p<0,05.

кінетичним методом на напівавтоматичному фотометрі з використанням наборів реактивів фірми «Ольвекс», відповідно до оптимізованого стандартизованого методу DGKC (Німецьке Товариство Клінічної Хімії) UV-тест (піруват ==>лактат).

Вміст ферментів у крові досліджували у ранньому неонатальному та наприкінці неонатального періодів.

Концентрацію НСЕ, СДГ та ЛДГ визначали у 15 умовно здорових недоношених новонароджених (УЗНН) та 64 недоношених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, які були поділені на три групи: I група – 26 дітей із малою масою тіла (ММТ) та легким ураженням ЦНС, II група – 20 немовлят із малою масою тіла та важким гіпоксично-ішемічним ураженням, III група – 18 новонароджених із важким ураженням ЦНС та дуже малою масою тіла (ДММТ).

Перинатальне ураження ЦНС діагностували за даними анамнезу, об'єктивної оцінки стану новонародженого, результатів оцінки неврологічного статусу у динаміці та інструментальних методів обстеження (НСГ). Основними критеріями ступеня тяжкості ураження ЦНС були рівень порушення свідомості, тону м'язів, активність смоктання, фізіологічні рефлекси, наявність чи відсутність судом, стовбурові рефлекси та дихання дитини.

Статистична обробка результатів досліджень проведена за допомогою програм Excel та Statistica 6.0. Використано методи варіаційної статистики, придатні для медико-біологічних досліджень. Визначено середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m). За допомогою критерію Стьюдента (t) визначено показник достовірності (P).

Результати досліджень та їх обговорення

Середній гестаційний вік і маса тіла при народженні у групах дітей становили відповідно 33,77±0,26 тижня і 2024±32,1 г у I групі, 33,16±0,58 тижня та 2015,48±34,2 г – у II групі і 28,88±0,72 тижня та 1126,48±24,3 г – у III групі. До групи УЗНН увійшли діти, народжені у термін 35,26±0,51 тижня, маса тіла яких при народженні становила 2194,8±81,11 г.

Перебіг вагітності без патологічних відхилень спостерігався лише у 34,8% матерів I групи, 27,8% жінок II групи та 13,5% породіль III групи. У 48,0% матерів, які народили УЗНН, вагітність перебігала фізіологічно.

Через природні пологові шляхи народжено 86,9% немовлят I групи, 83,3% дітей II групи та 78,8% новонароджених III групи. Решта дітей народжені шляхом кесаревого розтину. Частота кесаревого розтину у групі УЗНН становила 12,0%.

У клінічній картині гострого періоду хвороби у новонароджених I групи домінував синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості (84,1%). Основним клінічним синдромом гіпоксично-ішемічного ураження

ЦНС у дітей II та III у 83,3% та 90,4% випадків відповідно був синдром пригнічення.

Перинатальна гіпоксія значною мірою ускладнює перебіг раннього неонатального періоду в недоношених новонароджених і створює преморбідний фон для розвитку патологічних станів і хвороб. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС знижує захисні механізми новонароджених і призводить до порушення ранньої адаптації немовлят. Структура захворюваності протягом неонатального періоду наведена у таблиці 1.

Визначення рівня НСЕ у сироватці крові недоношених новонароджених встановило, що наприкінці раннього неонатального періоду у клітинах головного мозку дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС виявлялися деструктивні зміни мембран нейронів, про що свідчило достовірне зростання рівня цього ферменту. Так, у дітей із ММТ у разі перинатального ураження ЦНС легкого ступеня вміст НСЕ у плазмі крові збільшувався на 45% відносно УЗНН (p<0,05). Отже, навіть легка гіпоксія спричиняла значну альтерацію нейрональних мембран та ураження тканин мозку. У немовлят із ММТ на фоні важкої гіпоксії спостерігалось ще більше зростання активності даного ферменту у крові, що проявлялося збільшенням сироваткової концентрації НСЕ у 2,2 разу відносно дітей I групи (p<0,001) (рис. 1).

Свого максимального значення концентрація НСЕ досягла у недоношених новонароджених з ДММТ і важким гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС – 85,22±7,32 мг/мл (рис. 1).

Отже, гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС викликає підвищення проникності клітинних мембран та вихід у кров нейроспецифічного білка НСЕ. Високі показники НСЕ у сироватці крові недоношених новонароджених на фоні гіпоксичного ураження свідчать про порушення функціонального стану клітинних мембран нейронів та відповідають ступеню тяжкості ураження головного

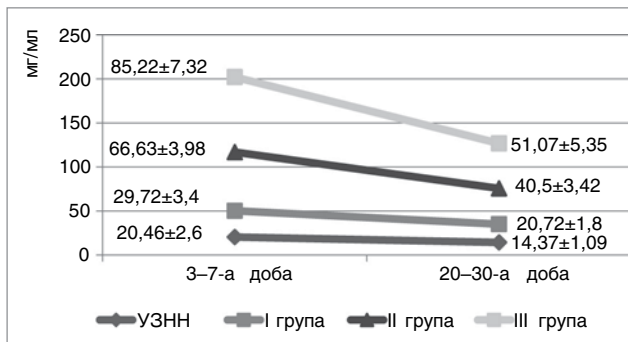


Рис. 1. Динаміка рівня нейроспецифічної енлази в недоношених із гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи у неонатальному періоді, мг/мл

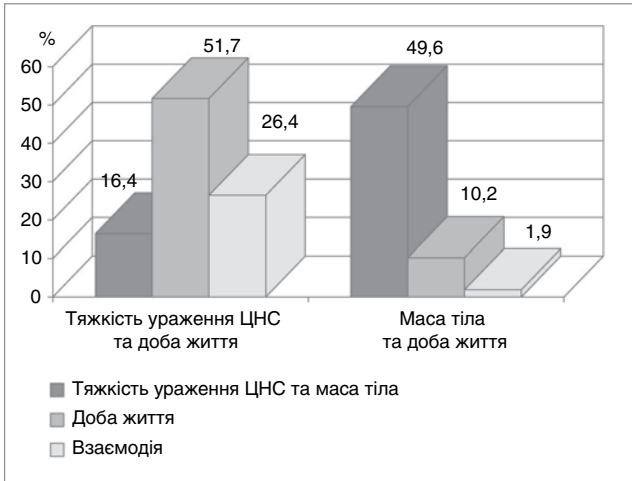


Рис. 2. Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу маси тіла, доби життя та ступеня тяжкості гіпоксії на показники нейроспецифічної ендолази в сироватці крові (%)

мозку внаслідок гіпоксії [8]. Тому для оцінки тяжкості гіпоксії уже в ранньому неонатальному періоді у недоношених новонароджених доцільно визначити вміст НСЕ у сироватці крові.

Протягом неонатального періоду у сироватці крові немовлят усіх груп достовірно знизилася концентрація НСЕ, що свідчило про поступове відновлення стану нейронів. Але навіть до кінця неонатального періоду рівень НСЕ у сироватці крові дітей усіх груп був високим.

Отже, у недоношених новонароджених у разі перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС за відсутності будь-якої клінічної симптоматики на кінець неонатального періоду стан клітинних мембран нейронів не стабілізується, на що вказують високі показники НСЕ у сироватці крові. Ці дані свідчать про можливість розвитку віддалених наслідків ураження ЦНС і вказують на необхідність контролю рівня НСЕ протягом неонатального періоду.

З метою дослідження впливу маси тіла, доби життя та ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС на рівень НСЕ у сироватці крові проведено двофакторний дисперсійний аналіз, за результатами якого встановлено, що на рівень НСЕ у групах дітей із ММТ переважно впливав вік дитини (51,7%), тоді як концентрація ензиму на 16,4% залежала від ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Крім того, велике значення мала комбінація зазначених факторів, сила дії яких склала 26,4% (рис. 2).

У групах передчасно народжених із ММТ та ДММТ на тлі важкого гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС концентрація НСЕ переважно залежала від маси тіла (49,6%). Не слід заперечувати і впливу віку дитини – 10,2% (рис. 2).

Таким чином, глибока гестаційна незрілість недоношених новонароджених у поєднанні з дією гіпоксії визначають тяжкість перебігу перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Предиктором вкрай важкого перебігу гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС є маса тіла дитини. Ступінь морфофункціональної зрілості організму прямопропорційно залежить від гестаційного віку дитини та маси тіла при народженні. У недоношених із ММТ, а особливо ДММТ, через морфофункціональну незрілість клітинних мембран гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС призводить до значного пошкодження останніх та апоптозу клітин. Крім того, у передчасно народжених новонароджених значно збільшена проникність гематоенцефалічного бар'єру, функція якого ще більше порушується в умовах ураження ЦНС.

Саме тому гестаційний вік дитини найбільше визначає здатність організму до постнатальної адаптації в умовах перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

Крім того, перинатальна гіпоксія призводить до напруження усіх метаболічних процесів в організмі. У недоношених новонароджених метаболічний вплив гіпоксії уже у ранньому неонатальному періоді проявляється різким пригніченням дихальної активності мітохондрій, про що свідчить зниження активності основного аеробного ферменту СДГ.

Так, у немовлят із ММТ на фоні легкого перинатального ураження ЦНС у ранньому неонатальному періоді загальна кількість гранул формазану у клітинах знизилася на 33% відносно УЗНН ($p < 0,001$). Низьким був даний показник і в групах дітей із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС важкого ступеня (табл. 2).

Поряд зі зменшенням загальної кількості гранул формазану, знизилася кількість клітин, яка містила ці гранули, а також показник середньої кількості гранул на клітину. Зниження активності СДГ вказало на початковий етапи процесу декомпенсації, яка супроводжувалася порушенням енергетичного обміну та призвела до формування тканинної гіпоксії. При тяжкому ураженні ЦНС подальше зниження активності цього ферменту засвідчило прогресування декомпенсації та формування тяжких енергетичних розладів.

Протягом неонатального періоду в лімфоцитах периферійної крові недоношених новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС спостерігалася лише тенденція до відновлення активності СДГ. Достовірно низькою залишалася кількість клітин, яка містила ензим.

Дані показники вказали на неефективність процесів аеробного гліколізу навіть наприкінці першого місяця життя, що дало змогу говорити про довготривалий енергодефіцит у недоношених новонароджених внаслідок гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, а це потребує розробки ефективних методів корекції.

Таблиця 2

Морфоцитохімічні показники активності сукцинатдегідрогенази у лімфоцитах периферійної крові

Група	Загальна кількість гранул	Кількість клітин з гранулами	Кількість гранул на клітину
УЗНН n=15	424,62±14,9	43,5±0,5	9,76±0,3
	20–30-а доба	43,4±0,5	9,66±0,5
I група n=26	319,0±17,3 p*; p1**; p2*	36,4±0,7 p*; p1**; p2*	8,73±0,4 p2*
	20–30-а доба	39,9±0,7 p**; p1*; p2*	8,95±0,4 p1***; p2*
II група n=20	249,37±10,4 p*	32,5±0,9 p*	7,70±0,4 p**; p2***
	20–30-а доба	34,2±0,9 p*	7,74±0,4 p**
III група n=18	207,87±18,1 p*	30,6±1,9 p*	6,72±0,2 p*
	20–30-а доба	32,8±1,1 p*	7,09±0,2p*

Примітки: p – достовірність різниці показників відносно групи порівняння; p1 – достовірність різниці показників відносно II групи; p2 – достовірність різниці показників відносно III групи; * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,05$.

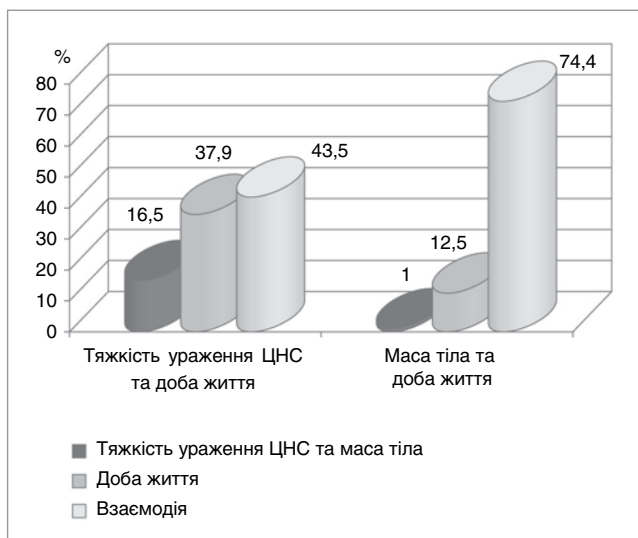


Рис. 3. Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу маси тіла, доби життя та ступеня тяжкості гіпоксії на морфометричні показники сукцинатдегідрогенази (%)

Дослідження впливу тяжкості гіпоксії та віку дитини на деякі морфометричні показники активності СДГ методом двофакторного аналізу встановило, що рівень загальної кількості гранул формазану у лімфоцитах на 43,5% залежав від взаємного впливу віку та ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

У той самий час у малюків із ММТ та ДММТ комбінована дія маси та віку вплинула на рівень гранул із силою у 74,4% (рис. 3.)

На підставі отриманих даних можна припустити, що ступінь активності метаболічних процесів в організмі дитини залежить не тільки від патологічних станів і хвороб, але ще й від гестаційного віку. У передчасно народжених із ММТ та ДММТ, у міру своєї морфофункціональної незрілості, ефективність енергообміну значно знижена та ще більше страждає в умовах гіпоксичного навантаження.

Таким чином, результати цитохімічного дослідження лімфоцитів встановили, що у недоношених новонароджених на фоні перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС спостерігаються виражені зміни метаболічної адаптації.

Мозок як основний орган-мішень у разі гіпоксії дуже чутливий до гіпоксії. Енергетичне забезпечення мозку обумовлене передусім аеробними механізмами. В умовах енергетичної напруги компенсаторно активується анаеробний шлях утилізації глюкози, при якому підвищується активність анаеробних ферментів, насамперед ЛДГ.

Дослідження рівня ЛДГ у сироватці крові недоношених новонароджених дітей на фоні перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС встановили, що в умовах кисневої недостатності у немовлят усіх груп достовірно підвищується рівень цього ензиму, а отже, активується анаеробний гліколіз. Так, у ранньому неонатальному періоді у дітей із ММТ та легким гіпоксичним ураженням концентрація ферменту збільшилася у 2,5 разу відносно УЗНН ($p < 0,001$). Це свідчить про максимальне напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів, спрямованих на ефективне засвоєння енергетичних субстратів з метою запобігання розвитку енергодефіциту. В умовах важкої гіпоксії значно виснажені ці компенсаторні механізми активації анаеробного гліколізу (рис. 4).

Протягом неонатального періоду поступово деактивувався анаеробний гліколіз та відновився аеробний шлях

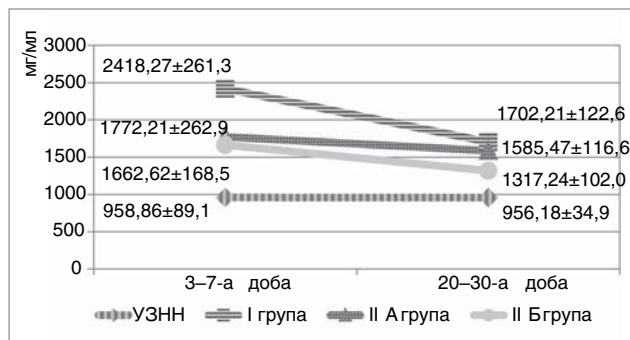


Рис. 4. Динаміка рівня лактатдегідрогенази у недоношених із гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, мг/мл (%)

утилізації глюкози, на що вказувало деяке зниження рівня ЛДГ у сироватці крові новонароджених із перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС. Достовірне зменшення концентрації цього ензиму спостерігалось лише у немовлят на фоні легкої гіпоксії. Але слід зауважити, що навіть наприкінці першого місяця вміст ЛДГ у крові дітей усіх груп був високим, що вказало на відсутність відновлення адекватного енергообміну в клітинах.

Двофакторний дисперсійний аналіз встановив, що на концентрацію ЛДГ у сироватці крові малюків із ММТ переважно вплинула взаємодія ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС та доба життя — 74,9%. Тоді як окремо тяжкість гіпоксії та вік дитини вплинув на сироватковий вміст ЛДГ лише на 2,1% і 12,9% відповідно.

Схожа динаміка спостерігалася в групах дітей із ММТ та ДММТ на фоні важкого перинатального ураження ЦНС, де рівень ЛДГ у сироватці крові на 72,5% залежав від поєднаного впливу маси тіла та доби життя. У випадку окремого впливу зазначених факторів сила дії становила 10% (рис. 5).

Отже, на підставі отриманих даних можна стверджувати, що навіть у недоношених новонароджених із ММТ легке перинатальне ураження ЦНС спричиняє альтерацію нейрональних мембран, про що свідчить зростання рівня НСЕ на 45%. Крім того, у дітей даної групи легка гіпоксія призводить до пригнічення активності аеробного

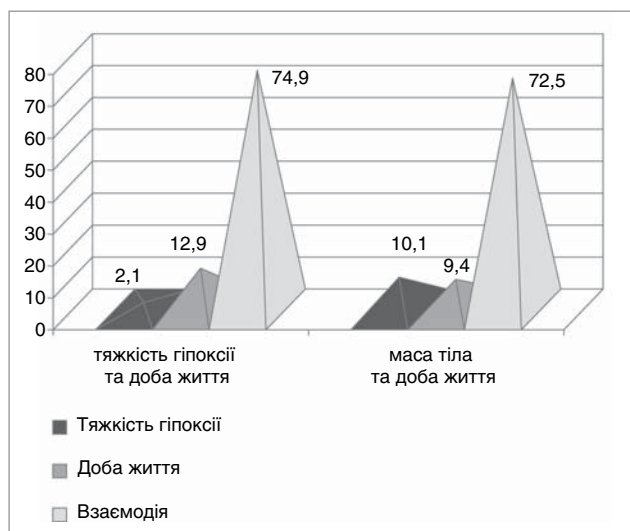


Рис. 5. Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу ступеня тяжкості гіпоксії, доби життя та маси тіла на показники лактатдегідрогенази в сироватці крові (%)

гліколізу та зниження морфометричних показників активності СДГ (загальна кількість гранул формазану знижується на 35%). Поряд із тим, рівень ЛДГ у сироватці крові, навпаки, збільшується у 2,5 разу.

У передчасно народжених із ММТ на тлі важкого ураження ЦНС спостерігається глибокі деструктивні зміни клітинних мембран та зростання енергодефіциту. Це проявляється у зростанні сироваткової концентрації НСЕ та зменшенні кількості гранул формазану в лімфоцитах.

У недоношених новонароджених із ДММТ важка гіпоксія призводить до максимального підвищення концентрації НСЕ. Про розвиток глибокого енергодефіциту свідчить зменшення загальної кількості гранул формазану у лімфоцитах та збільшення вмісту ЛДГ у сироватці крові.

Отже, процес аеробного гліколізу відбувається в мітохондріях мозкових клітин у разі дифузії в них кисню з міжклітинного простору за участю ферментів циклу Кребса, основним із яких є СДГ [1, 4].

Гіпоксія знижує активність аеробного гліколізу, що проявляється низькою активністю ферменту циклу Кребса — СДГ. Обмінні процеси у клітинах мозку набувають характеру анаеробного з активацією відповідних ферментів (ЛДГ) [1]. Функціональна активність мозку пригнічується, що клінічно проявляється прогресуючим порушенням свідомості. Гіпоксія блокує включення пірвіноградної кислоти до циклу Кребса, яка не окислюється, а перетворюється в молочну кислоту. Збільшення концентрації останньої викликає ацидоз, який є чинником руйнування клітинних мембран нейронів. Порушення цілісності

нейрональних мембран спричиняє вихід у кров нейроспецифічного маркера ураження клітин головного мозку — НСЕ, концентрація якої у сироватці крові новонароджених із гіпоксичним ураженням ЦНС різко зростає [5].

Таким чином, у якості маркерів тяжкості перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених протягом неонатального періоду доцільно використовувати показники активності СДГ, ЛДГ та НСЕ.

Висновки

1. У якості маркерів тяжкості перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених протягом неонатального періоду доцільно використовувати показники активності СДГ, ЛДГ та НСЕ.

2. Метаболічний ефект впливу гіпоксії у передчасно народжених малюків проявляється у різкому пригніченні дихальної активності мітохондрій, що виявляється у зниженні активності основного аеробного ферменту СДГ та активації ЛДГ у сироватці крові. Протягом неонатального періоду у малюків із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС не нормалізуються рівні НСЕ, СДГ та ЛДГ, що свідчить про розвиток енергодефіциту та потребує розробки ефективних методів корекції цього стану.

3. Перинатальна гіпоксія у недоношених новонароджених спричиняє значну альтерацію нейрональних мембран та вихід у кров нероспецифічного білка НСЕ, концентрація якого корелює зі ступенем важкості ураження ЦНС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Громада Н.Е. Иммунологические и структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование исходов, оптимизация лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Н.Е. Громада. — Екатеринбург, 2009. — 21 с.
2. Никонов В.В. Метаболическая терапия гипоксических состояний / В.В. Никонов, А.Ю. Павленко // Медицина неотложных состояний. — 2009. — № 3—4. — С. 22—23.
3. Према Картик. Патогенез поздних гестозов беременных / Према Картик // Междунар. мед. журнал. — 2010. — №1. — С. 62—66.
4. Синчихин С.П. Прогностическое значение определения перед родами ферментативной активности лимфоцитов у беременных женщин / С.П. Синчихин, Э.У. Лечнева // Вестник ВолГМУ. — 2008. — № 2(26). — С. 68—70.
5. Хлынина Т.Н. Нейропротекторная терапия в клинко-метаболической адаптации новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы: автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Т.Н. Хлынина — Томск, 2008. — 20 с.
6. Graham R.M. A unique pathway of cardiac myocyte death caused by hypoxia-acidosis / R.M. Graham, D.P. Frazier, J.W. Thompson // J. Exp. Biol. — 2004. — №207. — P. 3189—3200.
7. Jacob D. Feala. Metabolism as means for hypoxia adaptation: metabolic profiling and flux balance analysis / Jacob D. Feala, Laurence Coquin, Dan Zhou // BMC Systems Biology. — 2009. — P. 91—99.
8. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Savman, P. Lives [et al.] // Acta Paediatr. — 2001. — Vol. 90. — P. 1171—1175.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

В.Э. Маркевич, В.А. Петрашенко

Сумской государственной университет, медицинский институт, Украина

Цель: повысить эффективность диагностики гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у недоношенных новорожденных детей путем определения активности нейроспецифической енолазы (НСЕ) и исследования состояния энергетического обеспечения в течение неонатального периода.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 15 условно здоровых недоношенных новорожденных и 64 недоношенных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, которые были разделены на три группы: I группа — 26 детей с низкой массой тела (НМТ) и легким поражением ЦНС, II группа — 20 малышей с НМТ и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, III группа — 18 новорожденных с тяжелым поражением ЦНС и очень низкой массой тела (ОНМТ). У этих детей концентрация НСЕ определялась иммуноферментным методом, сукцинатдегидрогеназы (СДГ) — количественным цитохимическим методом, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — кинетическим методом.

Результаты. У недоношенных новорожденных с НМТ легкое перинатальное поражение ЦНС привело к альтерации нейрональных мембран, о чем засвидетельствовало повышение уровня НСЕ на 45%. Кроме того, у детей этой группы легкая гипоксия привела к угнетению активности аэробного

гликолиза и снижению морфометрических показателей активности СДГ (общее количество гранул формазана снизилось на 35%). Уровень ЛДГ в сыворотке крови, наоборот, увеличился в 2,5 раза. У преждевременно рожденных с НМТ на фоне тяжелого поражения ЦНС наблюдались глубокие деструктивные изменения клеточных мембран и увеличение энергодефицита. Это проявлялось в повышении сывороточной концентрации НСЕ и уменьшении количества гранул формазана в лимфоцитах. В недоношенных новорожденных с ОНМТ тяжелая гипоксия привела к максимальному повышению концентрации НСЕ. О развитии глубокого энергодефицита засвидетельствовало уменьшение общего количества гранул формазана в лимфоцитах и увеличение содержания ЛДГ в сыворотке крови.

Выводы. В качестве маркеров тяжести перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС у недоношенных новорожденных детей в течение неонатального периода целесообразно использовать показатели активности СДГ, ЛДГ и НСЕ.

Ключевые слова: гипоксия, нейроспецифическая енолаза, сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, недоношенный новорожденный.

DIAGNOSTIC MARKERS OF PERINATAL HYPOXIC-ISCHEMIC AFFECTS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PRETERM INFANTS

V.E. Markevich, V.A. Petrashenko

Sumy State University, Medical Institute, Ukraine

Objective: To improve the efficiency of diagnosis of hypoxic-ischemic affect of the central nervous system (CNS) in preterm infants by determining of neurospecific enolase activity (NSE) and the research of the state of energy supply during the neonatal period.

Patients and methods. The study included 15 apparently healthy preterm infants and 64 premature infants with hypoxic-ischemic lesions of the CNS, which were divided into three groups: Group I — 26 children with low birth weight (LBW) and light affect of CNS, group II — 20 infants with LBW and severe hypoxic-ischemic affect of CNS, III group — 18 infants with severe affects of the central nervous system and very low birth weight (VLBW). Concentration of NSE in these children was determined by immunoenzyme method, succinate dehydrogenase (SDH) — by quantitative cytochemical method, lactate dehydrogenase (LDH) — by kinetic method.

Results. In preterm infants with LBW light perinatal affect of CNS is resulted to the alterations of the neuronal membrane about what certified the high level of NSE on 45%. In addition, mild hypoxia in children of this group led to inhibition of aerobic glycolysis activity and reduction of morphometric data of SDH activity (total number of formazan granules decreased on 35%). The level of LDH in the blood serum, on the contrary, increased on 2.5 once. In preterm infants with LBW in the set of severe CNS affect were observed deep destructive changes of the cell membrane and increase of energy shortage. It was expressed by the rise of serum concentration of NSE and reduces of the number of formazan granules in lymphocytes. In preterm infants with VLBW severe hypoxia is led to maximum rise of concentration of NSE. The development of a deep energy is marked by decrease of the total number of formazan granules in lymphocytes and increase of LDH in the blood serum.

Conclusions. It is advisable to use the indicators of activity of SDH, LDH and NSE as markers of severity of perinatal hypoxic-ischemic affects of the central nervous system in preterm infants during the neonatal period.

Key words: hypoxia, neurospecific enolase, succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, preterm infants.

ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ IL-10 (-592 C/A) ТА (-1082 G/A) У ВАГІТНИХ ЖІНОК

І.І. Воробйова, Т.С. Толкач, В.Б. Ткаченко, С.М. Толкач, А.М. Кучеренко
ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України» м. Київ, Україна
ННЦ «Інститут біології» Київський національний університет ім. Т. Шевченка, Україна

Мета: вивчити особливості розподілу поліморфізмів гена IL-10 у жінок з невиношуванням вагітності та у здорових.

Пацієнти та методи. Основну групу обстежених склали 54 вагітні з невиношуванням вагітності в анамнезі, а контрольну — 106 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та без репродуктивних втрат в анамнезі. Виконано молекулярно-генетичне дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції з виділенням ДНК з периферичної крові. Проведено статистичний аналіз отриманих даних.

Результати. Встановлено, що у носіїв алеля G в локусі (-1082 G/A) гена IL-10 шанси на фізіологічний перебіг вагітності зростають в 1,49 разу, а в носіїв алеля C в локусі (-592 C/A) гена IL-10 — в 1,827 разу.

Висновки. Отже, маркерами успішного перебігу вагітності є алель G в локусі (-1082 G/A) та алель C в локусі (-592 C/A) гена IL-10.

Ключові слова: невиношування вагітності, фізіологічний перебіг вагітності, гени, IL-10.

Вступ

Перед сучасною медициною особливо гостро поставлено питання стосовно необхідності розвитку новітніх методик виявлення, профілактики та лікування акушерсько-гінекологічної патології, спрямованих на забезпечення та всебічне сприяння реалізації жінкою функції материнства, починаючи з етапу запліднення й до народження здорової дитини. В умовах несприятливої демографічної ситуації з негативним природним приростом населення набуває державного значення питання щодо відтворення населення.

На сьогодні невиношування вагітності залишається однією з провідних проблем у сучасному акушерстві, що зумовлено високою частотою даної патології (за даними ВООЗ, 15–20% результатів усіх вагітностей). В Україні останніми роками цей показник у загальній кількості бажаних вагітностей зріс з 7,3% до 17,0%, що набуває не тільки медичного, але й соціального значення [9].

Відомо, що в 25–57% випадків генез невиношування вагітності не визначений [4, 8].

Останніми роками доведено, що в патогенезі невиношування вагітності важлива роль належить порушенням імунного гомеостазу, у т.ч. генетично обумовленим, які спричиняють певну відповідь імунної системи матері на алоантигени плода [3].

Обов'язковою умовою для успішного перебігу вагітності є індукція гестаційної цитокін-опосередкованої імуносупресії. А однією з найбільш значущих причин передчасного переривання вагітності є дисбаланс у цитокіновій системі [1].

Встановлено, що основну роль у процесах індукції толерантності до алоантигенів плода відіграє протизапальний IL-10.

Світові дослідження показали, що IL-10 пригнічує продукцію цитокінів прозапального ряду й призводить до зниження рівня ПГЕ2 у тканинах. Крім того, IL-10 посилює катаболізм простагландинів. У дослідях на мавпах доведено, що IL-10 блокує розвиток передчасних пологів, індукованих IL-1β. Зниження рівня IL-10 в крові і цервікальному слизу у вагітних з загрозою передчасного переривання вагітності свідчить про його безпосередню участь у процесах імунологічного контролю фізіологічного перебігу вагітності [7].

Функціонування цитокінової ланки при вагітності залежить від багатьох причин, серед яких — індивідуальні відмінності в продукції імунорегуляторних молекул, що також можуть обумовлюватися рядом генетичних особливостей [2].

Методами молекулярної медицини встановлено, що гени цитокінів характеризуються наявністю одного чи кількох структурних поліморфізмів, які впливають на функціональну активність чи рівень експресії білків, що ними кодуються [5].

З метою ідентифікації молекулярно-генетичних маркерів схильності до невиношування вагітності проаналізовано розподіл поліморфних варіантів гена IL-10 у вагітних жінок української популяції.

Мета дослідження — вивчити особливості розподілу поліморфізмів гена IL-10 у жінок зі звичною втратою вагітності різних термінів і фізіологічним перебігом вагітності.

У дослідженні вивчено поліморфізми -592C/A та -1082G/A гена IL-10, з огляду на його важливу роль у регуляції та підтримці імунологічного балансу при успішній вагітності.

Матеріал і методи дослідження

Для даного дослідження обрано 54 жінки з однією та більше втратами клінічно доведеної вагітності та загрозою викидня невизначеної етіології (основна група). Критеріями виключення з молекулярно-генетичного дослідження була наявність анатомічних, хромосомних порушень у пацієнток. Контрольна група становила 106 здорових жінок з однією та більше живими дітьми (середній вік осіб відповідав такому в дослідній групі).

ДНК виділено з периферичної крові. Молекулярно-генетичне дослідження виконано методом полімеразної ланцюгової реакції та включало дослідження гена IL-10 (-592C/A IL-10) та (-1082G/A IL-10).

За допомогою лабораторного генетичного тесту з визначенням поліморфізму вищезазначеного гена отримано результати у вигляді фрагментів алельних генів. Для поліморфізму гена -592C/A IL-10 гомозигота за домінантним типом означена як CC, гетерозигота — CA, гомозигота за рецесивним типом — AA. Для поліморфізму гена -1082G/A IL-10 гомозигота за домінантним типом була означена як GG, гетерозигота — GA, а гомозигота за рецесивним типом — AA.

Статистичний аналіз проведено з використанням GENEPPOP і OpenEpi статистичних пакетів.

Підраховано частоти алелів для кожного генотипу і різницю в частотах алелів у дослідній групі жінок зі звичною втратою вагітності та в контрольній групі.

Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевірено на відповідність рівновазі Харді–Вайнберга за допомогою тесту Фішера. Для порів-

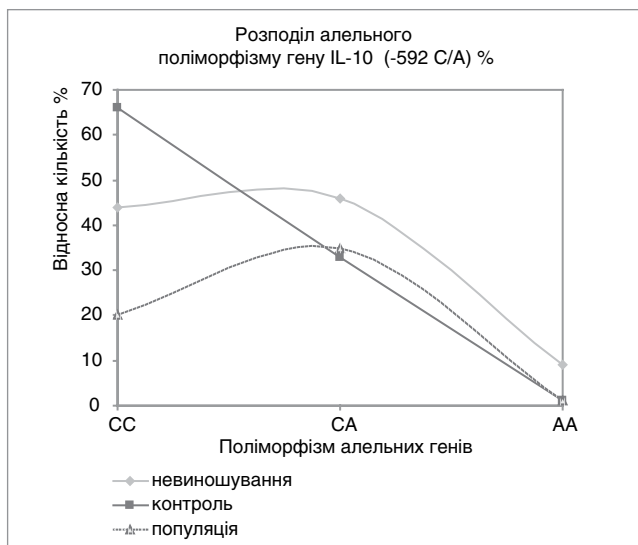


Рис. 1. Розподіл алейного поліморфізму гену IL-10 (-592C/A), %

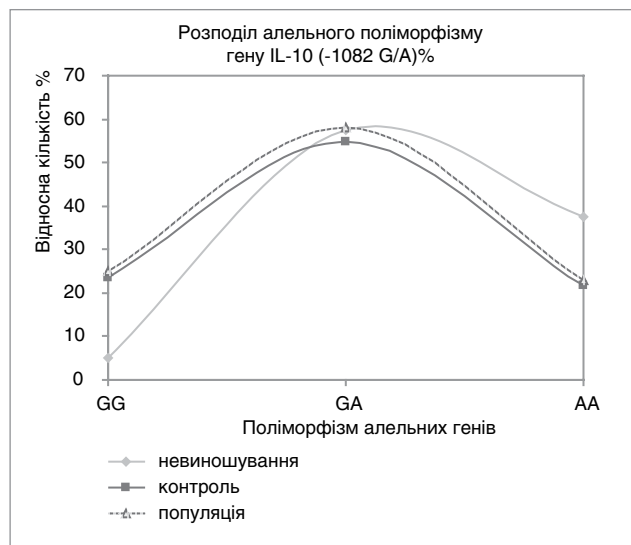


Рис. 2. Розподіл алейного поліморфізму гену IL-10 (-1082G/A), %

няння частот алелів між різними групами використано критерій Пірсона χ^2 . Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0.05$. Для аналізу асоціації алелів і генотипів досліджуваних генів з ризиком розвитку акушерських ускладнень розраховано відношення шансів (OR) з 95% довірчими інтервалами.

Результати досліджень та їх обговорення

У 54 жінок основної групи та 106 жінок контрольної групи проведено генотипування для визначення поліморфізмів гену IL-10 в локусах -592C/A і -1082G/A з метою встановлення зв'язку між цими послідовностями та ризиком звичної втрати вагітності. Середній вік досліджуваних осіб становив 27 років в основній групі та 25 років – у контрольній. Середня кількість втрат вагітностей в основній групі склала 2,3. Середній гестаційний вік абортивних плодів становив 7,4 тижня.

У 54 жінок основної групи отримано такі результати поліморфізмів гену IL-10 в локусі -592C/A: CC – 24 (44,4%) випадки, CA – 25 (46,3%) випадків, AA –

5 (9,3%) випадків; у контрольній групі – відповідно 70 (66%), 35 (33%) та 1 (3%) для цього локусу. Для поліморфізмів гену IL-10 в локусі -1082G/A в основній групі: GG – 3 (5%) випадки, GA – 31 (57,4%) випадок, AA – 20 (37,5%) випадків; у контрольній – відповідно 25 (23,6%), 58 (54,7%) і 23 (21,7%).

Оскільки для оцінки показників генетичних досліджень, враховуючи етнічні та інші особливості, використовуються методи статистичних моделей, нами проведено відповідний статистичний аналіз відносних ризиків розвитку патології залежно від алейного складу досліджуваних генів.

Дослідження частоти розподілу генотипів і алелів гену IL-10 (-592C/A та -1082G/A) між жінками основної та контрольної груп виявило певні розбіжності. Порівняно з контрольною групою, в жінок з невіношуванням вагітності значно знизилася кількість домінуючих алейних генів у відповідних локусах за рахунок збільшення сумарної кількості рецесивних алейних генів у вигляді гетерозигот і гомозигот за рецесивним типом.

Таблиця 1

Відносний ризик невіношування вагітності при наявності в генотипі алеля А гену IL-10 (-592 C/A)

Алейний поліморфізм	p	χ^2	OR
Ризик розвитку патології при гетерозиготному носійстві CC/CA	0,03605	4,39	2,083 (1,043–4,160)
Ризик розвитку патології при гомозиготному носійстві CC/AA	0,00248	9,15	14,583 (1,622–131,157)
Ризик розвитку патології при наявності алеля А CC/CA+AA	0,00870	6,88	2,431 (1,243–4,753)

Таблиця 2

Відносний ризик невіношування вагітності при наявності в генотипі алеля С гену IL-10 (-592 C/A)

Алейний поліморфізм	p	χ^2	OR
Ризик розвитку патології при гетерозиготному носійстві AA/CA	0,05066	3,82	0,143 (0,016–1,299)
Ризик розвитку патології при гомозиготному носійстві AA/CC	0,00248	9,15	0,069 (0,008–0,617)
Ризик розвитку патології при наявності алеля С CC+CA/AA	0,00884	6,85	0,093 (0,011–0,820)

Таблиця 3

Відносний ризик невиношування вагітності при наявності в генотипі алеля А гена IL-10 (-1082 G/A)

Алельний поліморфізм	p	χ^2	OR
Ризик розвитку патології при гетерозиготному носійстві GG/GA	0,01423	6,01	4,454 (1,245–15,931)
Ризик розвитку патології при гомозиготному носійстві GG/AA	0,00163	9,92	7,246 (1,899–27,650)
Ризик розвитку патології при наявності алеля А GG/GA+AA	0,00454	8,05	5,247 (1,507–18,272)

Таблиця 4

Відносний прогнозований ризик невиношування вагітності при наявності в генотипі алеля G гена IL-10 (-1082 G/A)

Алельний поліморфізм	p	χ^2	OR
Ризик розвитку патології при гетерозиготному носійстві AA/GA	0,19649	1,67	0,615 (0,293–1,290)
Ризик розвитку патології при гомозиготному носійстві AA/GG	0,00163	9,92	0,138 (0,036–0,527)
Ризик розвитку патології при наявності алеля А GG+GA/AA	0,03849	4,28	0,471 (0,229–0,968)

Таблиця 5

Прогнозування невиношування вагітності залежно від алельного поліморфізму гена IL-10 (-592 C/A) в обстежених жінок

Алельний поліморфізм	p	χ^2	OR
Ризик при наявності алеля С	0,00245	9,18	0,441 (0,258–0,754)
Ризик при наявності алеля А	0,00245	9,18	2,268 (1,326–3,879)

Таблиця 6

Прогнозування невиношування вагітності залежно від алельного поліморфізму гена IL-10 (-1082 G/A) в обстежених жінок

Алельний поліморфізм	p	χ^2	OR
Ризик при наявності алеля G	0,00458	8,04	0,502 (0,311–0,811)
Ризик при наявності алеля А	0,00458	8,04	1,993 (1,233–3,221)

Отримані дані (табл. 1, 2) вказали, що наявність алеля А в локусі -592 C/A привела до підвищеного ризику невиношування вагітності.

При гетерозиготному носійстві ризик невиношування майже вдвічі зріс порівняно з гомозиготним носійством за домінантним алельним геном. При гомозиготному носійстві алельного гена А ризик невиношування достовірно підвищився в 14 разів порівняно з гомозиготним носійством домінантного гена. Сумарно при носійстві рецесивного алельного гена ризик невиношування вагітності був удвічі вищим, ніж у випадках носійства домінантного гена.

За даними таблиць 3 та 4, при гетерозиготному носійстві алелю А в локусі гена IL-10 (-1082 G/A) ризик невиношування вагітності зріс у 3,8 разу порівняно з гомозиготним за домінантним геном носійством.

При гомозиготному складі гена за рецесивним алельним геном ризик патології під час вагітності збільшився у 7 разів. У цілому при носійстві рецесивного алельного гена у всіх варіантах ризик невиношування вагітності зріс порівняно з домінантним варіантом гена у 4,7 разу.

Отримані результати засвідчили, що частота алеля G високої експресії гена IL-10 зустрічалася переважно при фізіологічному перебігу вагітності порівняно з таким у жінок з невиношуванням. Тоді як алель А зазначеного

поліморфізму -1082 G/A гена IL-10 виявлявся здебільшого в жінок з гестаційними ускладненнями.

За результатами підрахунків, при наявності алеля G гена IL-10 (-1082 G/A) відношення шансів для патологічного перебігу вагітності становило 0,502, а при наявності алеля А — 1,993. Тобто шанс на фізіологічний перебіг вагітності у 1,49 разу був більшим у носіїв алеля G. Таким чином, саме цей алель у гомозиготному стані (GG) можна вважати генетичним маркером успішної вагітності.

Поліморфізм алеля С високої експресії гена -592 C/A IL-10 у гомозиготному стані (CC) зустрічався переважно у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Поліморфізм алеля А у гомозиготному (AA) та гетерозиготному (CA) стані — переважно при ускладненій вагітності. Допускають, що алель А послаблює продукцію IL-10 мононуклеарами, що характерно для жінок зі звичним невиношуванням вагітності. Крім того, недостатня продукція IL-10 призвела до дисбалансу в імунній системі, що, своєю чергою, порушило експресію молекул 1 та 2 класу головного комплексу гістосумісності. При цьому в надмірній кількості синтезувалися великі гранулоцити і моноцити, які відіграють провідну роль у передчасному перериванні вагітності [6].

Для гену IL-10 (-592 C/A) при алелю С відношення шансів патологічного перебігу вагітності склало 0,441, а при наявності алелю А — 2,268. Таким чином, вагітність

перебігає без ознак невиношування в більшості випадків у носіїв алеля С. Тобто в цьому випадку маркером успішної вагітності є алель С. Шанс на успішний перебіг вагітності у жінок носіїв алеля С більший у 1,827 разу.

Невиношування вагітності є мультифакторним захворюванням, тому слід продовжити дослідження щодо встановлення кумулятивних ефектів гена IL-10 з урахуванням проведених нами попередніх досліджень генів системи згортання крові, функції ендотелію судинної стінки, метаболізму, гормонів та їх рецепторів.

Висновки

1. У жінок української популяції генетичним маркером успішного перебігу вагітності є наявність алеля G в

локусі -1082G/A гену, що кодує IL-10, і наявність алеля С в локусі -592 C/A гену, що кодує IL-10.

2. Гомозигота за алеллю G (-1082 G/A) має достовірно вищі шанси на успішний перебіг вагітності, ніж гомозигота за рецесивною алеллю цього ж гену, а саме у 1,49 разу. При цьому наявність гетерозиготного складу алельних генів не виявила достовірної різниці у ризику невиношування вагітності.

3. Гомозигота за алеллю С (-592 C/A) також має вищі шанси на успішний перебіг вагітності, ніж гомозигота за рецесивною алеллю, в цьому випадку фізіологічний перебіг вагітності прогнозується у 1,827 разу частіше. Гетерозигота за даним локусом також має підвищений ризик невиношування вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дубоссарская З.М. Основные вопросы иммунологии репродукции / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Здоровье Украины. — 2010. — №4(31). — С. 15—21.
2. Радзинський В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинський, В.И. Дмитрова, И.Ю. Майскова. — М., 2009.
3. Associations between cytokine gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss / S. Daher, N. Shulzhenko, A. Morgun [et al.] // Journal of Reproductive Immunology. — 2003. — Vol. 58, №1. — P. 69—77.
4. Bombell S. Cytokine polymorphisms in women with recurrent pregnancy loss: meta-analysis / S. Bombell, W. McGuire // Aust N Z J Obstet Gynaecol. — 2008. — №48(2). — P. 147—154.
5. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage / Eric Jauniaux, Roy G. Farquharson, Ole B. Christiansen and Niek Exalto // Human Reproduction. — 2006. — Vol. 21, №9. — P. 2216—2222.
6. Kimatrai M. Contractile activity of human decidual stromal cells. Effect of interleukin-10 / M. Kimatrai, O. Blanco, R. Munoz-Fernandez // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 6126—6130.
7. Medica I. Association between genetic polymorphisms in cytokine genes and recurrent miscarriage — a meta-analysis / I. Medica // Reproductive BioMedicine. — 2009. — №3, Vol. 19. — P. 406—414.
8. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment / B. Toth, U. Jeschke, N. Rogenhofner [et al.] // Journal of Reproductive Immunology. — 2010. — Vol. 85, №1. — P. 25—32.
9. Rull K. Genetics of recurrent miscarriage: challenges, current knowledge, future directions / K. Rull, L. Nagirnaja, M. Laan // Front Genet. — 2012. — №3. — P. 34—39.

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL-10 (-592 C/A и -1082 G/A) У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

И.И. Воробьева, Т.С. Толкач, В.Б. Ткаченко, С.Н. Толкач, А.М. Кучеренко

ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

ННЦ «Институт биологии» Киевский национальный университет им. Т. Шевченка, Украина

Цель: изучить особенности распределения полиморфизмов гена IL-10 у женщин с невынашиванием беременности и у здоровых.

Пациенты и методы. Основную группу обследованных составили 54 беременные женщины с невынашиванием беременности в анамнезе, а контрольную — 106 беременных с физиологическим течением беременности и без репродуктивных потерь в анамнезе. Выполнено молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции с выделением ДНК из периферической крови. Проведен статистический анализ полученных данных.

Результаты. Установлено, что у носителей аллеля G в локусе (-1082 G/A) гена IL-10 шансы на физиологическое течение беременности увеличиваются в 1,49 раза, а у носителей аллеля С в локусе (-592 C/A) гена IL-10 — в 1,827 раза.

Выводы. Таким образом, маркерами успешного течения беременности являются аллель G в локусе (-1082 G/A) гена IL-10 и аллель С в локусе (-592 C/A) гена IL-10.

Ключевые слова: невынашивание беременности, физиологическое течение беременности, гены, IL-10.

PATTERNS OF POLYMORPHISM OF IL-10 (-592 C/A and -1082 G/A) GENE IN PREGNANT WOMEN

I.I. Vorobyeva, T.S. Tolkach, V.B. Tkachenko, S.M. Tolkach, A.M. Kucherenko

SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

ESC «Institute of Biology» T. Shevchenko Kyiv National University, Ukraine

The purpose of the study: to explore main features of the distribution of polymorphisms of IL-10 gene in women with recurrent miscarriages and healthy women.

Patients and methods. The main group of examinees were 54 pregnant women with a history of miscarriage, the control group consisted of 106 pregnant women with physiological pregnancy and without a history of reproductive loss. Molecular genetic testing by polymerase chain reaction of DNA from peripheral blood was carried out. The statistical analysis of the data obtained.

Results: according to the study the physiological chance for pregnancy is 1.49 times higher in carriers of allele G at a locus (-1082 G / A) of IL-10 gene and 1.827 times higher the chances of the physiological course of pregnancy are in carriers of allele C at locus (-592 C / A) of IL-10 gene.

In conclusion: thus markers of successful pregnancy are G allele at the locus (-1082 G / A) of IL-10 gene, and C allele at a locus (-592 C / A) of IL-10 gene.

Key words: miscarriage, physiological pregnancy, genes, IL-10.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «КРАТАЛ ДЛЯ ДЕТЕЙ» У ДЕТЕЙ С НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ И ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ФОРМАМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В 4 СООБЩЕНИЯХ (сообщение 3)

Л.В. Квашина, Т.Б. Игнатова, В.П. Родионов, Ю.А. Маковкина, Е.В. Скобенко
 ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Украина, г. Киев

Цель: изучить влияние «Кратала для детей» на состояние церебральной гемодинамики.

Пациенты и методы. Обследованы дети в возрасте 6–18 лет. 1-я группа детей получала «Кратал для детей» и базисную терапию, 2-я группа — только базисную терапию. Оценка мозгового кровообращения проведена методом реоэнцефалографии с изучением кровотока в артериальном и венозном бассейнах. Результат лечения оценен в динамике от визита 1 к визиту 4, показатели реоэнцефалографии сравнены между 1 и 2-й группами каждой подгрупп.

Результаты. У всех детей выявлены 4 типа реограммы: гипертонический тип (47,17% детей), нормальный (15,62% детей), гипотонический (20,41% детей), дистонический (16,80% детей). В динамике в 1-й группе подгруппы А и Б улучшились показатели реограммы в сравнении со 2-й группой обеих подгрупп. В 1-й группе обеих подгрупп нормализовалась амплитуда систолической волны, диастолического индекса с двух сторон, диастолического индекса. В подгруппе Б 1-й группы достоверно нормализовались так же диастолический индексы и период быстрого наполнения с двух сторон, период медленного наполнения. Во 2 группе обеих подгрупп наблюдалось незначительное улучшение показателей.

Выводы. Таким образом, «Кратал для детей» нормализует показатели церебральной гемодинамики, улучшает состояние периферического и венозного кровообращения и тонус артериальных сосудов. Приводит к увеличению количества детей с нормальной реограммой.

Ключевые слова: дети, реоэнцефалография, церебральная гемодинамика, Кратал для детей.

Как указывалось в предыдущих сообщениях 1 и 2 («Перинатология и педиатрия», 2012 г, № 2, 4), выраженная полисимптомность вегетативной дисфункции в детском возрасте обусловлена особенностями регуляции внутренних органов у детей. В структуре вегетативных нарушений одно из ведущих мест занимают церебральные симптомы.

Введение

Как указывалось в предыдущих сообщениях 1 и 2 («Перинатология и педиатрия», 2012 г, № 2, 4), выраженная полисимптомность вегетативной дисфункции в детском возрасте обусловлена особенностями регуляции внутренних органов у детей. В то же время, в структуре вегетативных нарушений одно из ведущих мест занимают церебральные симптомы как следствие нарушения мозгового кровообращения, что, по данным разных авторов, встречается в 60,0–97,0% случаев [1–3, 5, 6].

Цель исследования — изучить влияние препарата «Кратал для детей» на состояние церебральной гемодинамики у детей школьного возраста с нейроциркуляторной и вегето-сосудистой формами вегетативной дисфункции (согласно рабочей классификации Майданника В.Г. и соавт., 1998, 2000 гг.)

Материал и методы исследования

В исследование были включены дети школьного возраста обоего пола в возрасте 6–18 лет, распределенные на две группы. В свою очередь, каждая группа в зависимости от возраста делилась на две подгруппы — А (пациенты 6–11 лет) и Б (пациенты 12–18 лет). Дети 1-й группы получали базисную терапию (см. предыдущие сообщения) и препарат «Кратал для детей» в возрастной дозировке. Дети 2-й группы получали только базисную терапию. Лечение проводилось в течение 1 месяца с последующим клиническим наблюдением еще один месяц.

Исследование мозгового кровообращения проводилось методом реоэнцефалографии (РЭГ), неинвазивность которого позволяет осуществлять и контроль терапии. Для оценки мозгового кровообращения использовался аппарат «CARDIO», позволяющий изучать кровотоки в

артериальном и венозном бассейнах по качественным и количественным показателям [1, 7].

Анализ данных проводился путем статистического анализа в электронных таблицах Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS 13.1.

При анализе применялись методы описательной статистики, графические методы, методы интервального оценивания, методы двухфакторного дисперсионного анализа с последующим применением анализа контрастов. Для оценки значимости различий двух групп применялся критерий Манна—Уитни или критерий Стьюдента для независимых выборок, а для связанных выборок и сравнения значений показателей до и после лечения — критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Оценка церебральной гемодинамики проводилась при постановке диагноза вегетативной дисфункции и в дина-

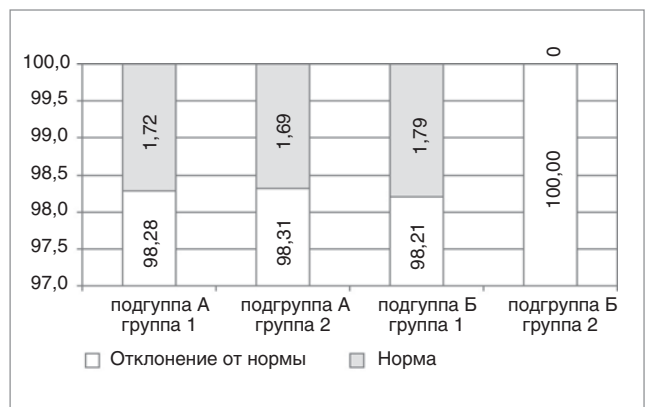


Рис. 1. Распределение детей в зависимости от нарушения церебрального кровотока в подгруппах А и Б %

Таблица 1

Состояние церебральной гемодинамики по данным реоэнцефалографии у детей подгруппы А и Б (%)

Показатели	Подгруппа А		Подгруппа Б	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2
Асимметрия кровенаполнения:				
умеренная	35,1%	36,4	41,4	39,6
значительная	10,0%	11,5	13,5	12,3
Объемный кровоток:				
нормальный	50,83	50,92	46,43	55,93
гиповолемия	20,35	14,46	3,39	26,27
гиперволемиа	28,82	34,62	15,18	17,80
Состояние периферического сопротивления и тонуса мелких сосудов:				
нормальный	20,34	30,17	14,28	10,17
ангиодилатация	16,10	9,49	8,03	5,08
гипертонус	63,56	60,34	77,69	84,75
Состояние венозного оттока:				
нормальный	47,95	45,50	25,27	29,23
по дефицитному типу	43,57	49,57	49,10	38,55
затруднен	8,48	4,93	25,63	33,89

мике через 2 недели после начала лечения препаратом «Кратал для детей», через 1 месяц и через 2 месяца от начала лечения (последний месяц – период наблюдения).

Результаты исследований и их обсуждение

Практически у всех обследованных детей, на основе проведенной РЭГ, выявлены изменения мозгового кровообращения в каротидном бассейне (рис. 1).

Каждый тип РЭГ у обследованных детей имел свои особенности. Так, при нормальном типе РЭГ большинство детей имело признаки гиперволемии (54,6%) при нормальном тонусе сосудов. На РЭГ это выразилось повышением амплитуды систолической волны с быстрой и крутой анакротой. При этом сохранялась закругленная вершина, пологая катакрота, дикротический зубец расположенный на 2/3 катакроды. Для гипертонического типа кривой характерным было повышение тонуса сосудов, которое на реограмме проявлялось увеличением значения периода быстрого и медленного наполнения, затруднением венозного оттока, о чем свидетельствовало повышение диастолического индекса. При качественной оценке данного типа кривой наблюдалась быстрая анакрота, платообразная вершина, слабо выраженный и поднятый к вершине дикротический зубец. При гипотоническом типе РЭГ у детей чаще наблюдались признаки гиперволемии и снижения диастолического и дикротического индексов, то есть – нарушения венозного оттока по дефицитному типу и снижение тонуса сосудов. Качественно гипотоническая кривая характеризовалась крутой анакротой с заостренной вершиной, хорошо выраженной инцизурой и дикротическим индексом, который располагался ближе к основанию РЭГ-волн. Особенности дистонического типа РЭГ была умеренная асимметрия кровенаполнения, нарушения регионального кровотока, при этом отмечались колебания дикротического зубца выше или ниже 2/3 катакроды и чаще тенденция к гипертонусу сосудов.

Оценка эффективности препарата проводилась по показателям реограммы в динамике на визите 2 (через 2 недели от начала лечения), на визите 3 (через 1 месяц от начала лечения) и на визите 4 (через 2 месяца от начала лечения). Установлено, что у большинства детей 1-й группы на последующих визитах (рис. 2), как в подгруппе А, так и в подгруппе Б, показатели РЭГ улучши-

лись уже ко 2-му визиту (у 66,1% детей обеих подгрупп) и более выражено – к 3-му визиту (74,58% детей подгруппы А и у 74,38% детей подгруппы Б). Во 2-й группе ко 2-му визиту улучшение выявлено только у 27,59% детей подгруппы А и у 27,12% детей подгруппы Б, к 3-му – у 31,03% детей обеих подгрупп.

Лечебные свойства препарата «Кратал для детей» обусловлены его биологически активными составляющими. Одна из таких составляющих – таурин, оказывает важное нейропротекторное действие, которое в наших исследованиях проявлялось улучшением мозгового кровообращения, когнитивных функций центральной нервной системы, устранением неврологической симптоматики. На реограмме это характеризовалось изменением амплитуды систолической волны. Данный показатель достоверно изменялся у детей, принимавших исследуемый препарат, в сравнении с детьми, получавшими только базисную терапию. Улучшение регистрировалось к 3-му визиту и сохранялось до 4-го визита.

Динамика показателей дикротического индекса засвидетельствовала достоверное улучшение периферического кровообращения и нормализацию тонуса мелких сосудов в 1-й группе обеих подгрупп, что объясняется наличием в составе «Кратала для детей» кроме таурина еще и боярышника. Физиологические активные вещества боярышника, такие как биофлавоноиды, тритерпеновые кислоты улучшают мозговое кровообращение,

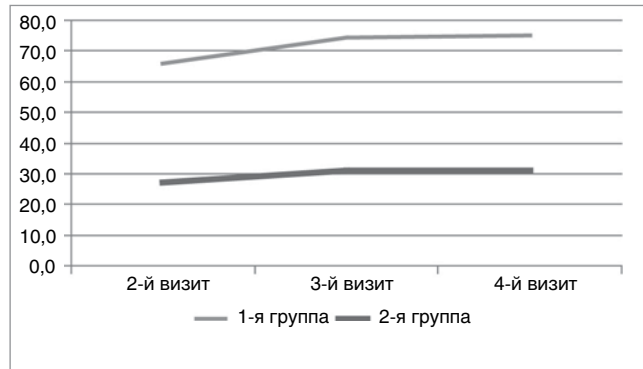


Рис. 2. Количество детей с позитивной динамикой показателей реограммы (%)

Показатели реоэнцефалографии в динамике во время лечения препаратом «Кратал для детей»

Показатели	Подгруппа А				Подгруппа Б			
	группа 1		группа 2		группа 1		группа 2	
	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4	визит 1	визит 4
Амплитуда систолической волны, От: слева	0,207±0,005	(0,180±0,003)*	0,195±0,004	0,197±0,005	0,157±0,004	(0,147±0,003)*	0,151±0,004	0,146±0,003
справа	0,210±0,008	0,199±0,003	0,191±0,004	0,202±0,007	0,146±0,005	0,150±0,003	0,149±0,004	0,141±0,003
Дикротиический индекс, %: слева	46,51±1,40	(49,95±1,38)*	43,58±2,08	41,85±1,95	48,48±2,13	(54,04±1,50)*	58,23±2,23	54,38±2,08
справа	46,91±2,34	51,27±2,43	46,57±2,01	44,74±1,91	46,92±2,34	(55,29±1,48)*	50,94±2,08	50,58±2,38
Диастолический индекс, %: слева	52,72±1,03	(55,81±1,09)*	50,44±1,89	48,33±1,93	54,98±2,19	(59,96±1,50)*	63,48±2,06	60,20±2,17
справа	52,88±1,27	(58,80±1,30)*	52,27±1,83	50,99±1,86	53,36±2,22	(61,56±1,44)*	59,10±2,19	56,80±2,40
Период быстрого наполнения, с: слева	0,049±0,008	0,048±0,005	0,051±0,002	0,049±0,009	0,053±0,001	(0,043±0,001)*	0,054±0,001	0,054±0,001
справа	0,048±0,008	0,049±0,006	0,049±0,008	0,049±0,009	0,055±0,001	(0,044±0,001)*	0,054±0,001	0,056±0,002
Период медленного наполнения, с: слева	0,063±0,003	0,058±0,002	0,060±0,002	0,062±0,003	0,074±0,005	0,071±0,004	0,079±0,003	0,081±0,004
справа	0,061±0,003	0,059±0,002	0,065±0,003	0,067±0,003	0,075±0,004	(0,054±0,004)*	0,077±0,003	0,074±0,003

Примечание: * — разница достоверная (p<0,05) в сравнении с показателями на 1-м визите.

расширяют периферические сосуды, а ацетилхолин, фитостерины и дубильные вещества успокаивают нервную систему, способствуют нормальному сну, оказывают благоприятное действие на общее состояние.

«Кратал для детей» оказал положительное влияние на тонус сосудов, что отразилось на показателях быстрого и медленного наполнения и подтверждено в 1-й группе подгруппы Б. Такая эффективность препарата обусловлена тем, что в его состав входит пустырник, флавоноиды и триптоиды, которые оказывают спазмолитическое, седативное и гипотензивное действие, а леонурин пустырника понижает тонус мышц сосудов за счет ингибирования тока Ca²⁺ внутрь клетки и высвобождения внутриклеточного Ca²⁺.

В процессе анализа состояния венозного русла установлено достоверное изменение показателей диастолического индекса у детей, принимавших в комплексном лечении препарат «Кратал для детей» в обеих подгруппах, что свидетельствует о нормализации тонуса вен артериол и об улучшении венозного кровообращения.

Сравнивая показатели реограммы у детей, принимавших только базисную терапию, нами выявлены лишь незначительные улучшения показателей в динамике к 3-му визиту.

Выводы

Таким образом, препарат «Кратал для детей» в комплексном лечении детей с вегетативной дисфункцией оказывает нормализующее действие на состояние церебральной гемодинамики, о чем свидетельствует увеличение количества детей с нормальным типом реограммы (74,58% детей в возрасте 6–11 лет и 67,86% детей в возрасте 12–18 лет). Прием «Кратала для детей» при вегето-сосудистой дистонии приводит к нормализации показателей дикротиического и диастолического индексов, что свидетельствует об улучшении периферической микроциркуляции и венозного оттока в каротидном бассейне, а также об улучшении тонуса сосудов артериального и венозного русла с нормализацией показателей периода быстрого и медленного наполнения и амплитуды систолической волны. Позитивные изменения сохранялись на протяжении 2-го месяца наблюдения в обеих группах, но были более выражены в 1-й группе. Побочных явлений на прием «Кратала для детей» мы не наблюдали ни в одной из групп.

В следующем сообщении будут представлены данные о результатах динамики суточного состояния артериального давления, ЭКГ и ЧСС при лечении препаратом «Кратал для детей».

ЛИТЕРАТУРА

- Бурлай В.Г. Реография в диагностике вегетативных дисфункций у детей / В.Г. Бурлай // Педиатрия, акушерство та гінекологія. — 1999. — № 6. — С. 38—40.
- Буряк В.Н. Особенности сосудистого тонуса у детей с артериальной гипотензией / В.Н. Буряк, Р.Ф. Махмутов // Современная педиатрия. — 2011. — № 1 (35). — С. 89—91.
- Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под ред. А.М. Вейна. — М.: Мед. информ агентств, 2000. — 752 с.
- Горчакова Н.А. Кратал — новый препарат отечественного производства с кардиопротекторным действием / Н.А. Горчакова // Еженедельник Аптека. — 2001. — № 293.
- Майданник В.Г. Вегетативні дисфункції у дітей (патогенетичні механізми та клінічні форми) / В.Г. Майданник // Педиатрия, акушерство та гінекологія. — 1998. — № 4. — С. 5—11.
- Нейроциркуляторная дистония у детей и подростков / А.А. Курочкин, В.В. Аникин, А.Ф. Виноградов, С.М. Кушир // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — № 6. — С. 31—34.
- Ронкин М.А. Реография в клинической практике / М.А. Ронкин, Л.Б. Иванов. — М.: МБП, 1997. — 403 с.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «КРАТАЛ ДЛЯ ДІТЕЙ» У ДІТЕЙ З НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЮ ТА ВЕГЕТО-СУДИННОЮ ФОРМАМИ ДИСФУНКЦІЇ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У 4 ПОВІДОМЛЕННЯХ (повідомлення 3)

Л.В. Квашніна, Т.Б. Ігнатова, В.П. Родіонов, Ю.А. Маковкіна, О.В. Скобенко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Як зазначалося у попередніх повідомленнях 1 і 2 («Перинатологія і педіатрія», 2012 г, № 2, 4), значна полісимптомність вегетативної дисфункції у дитячому віці зумовлена особливостями регуляції внутрішніх органів у дітей. В структурі вегетативних порушень одна з ведучих місць займають церебральні симптоми.

Мета: — вивчити вплив «Краталу для дітей» на стан церебральної гемодинаміки.

Пацієнти і методи. Обстежено дітей віком 6–18 років. 1-а група дітей отримувала «Кратал для дітей» і базисну терапію, 2-а група — тільки базисну терапію. Оцінка мозкового кровообігу проведена методом реоенцефалографії з вивченням кровотоку в артеріальному і венозному басейнах. Результат лікування оцінено в динаміці від візиту 1 до візиту 4, показники реоенцефалографії порівняно між 1 і 2-ю групою кожної підгрупи.

Результати. У всіх дітей виявлено 4 типи реограми: гіпертонічний (47,17% дітей), нормальний (15,62% дітей), гіпотонічний (20,41% дітей), дистонічний (16,80% дітей). У динаміці в 1-й групі підгрупи А і Б поліпилися показники реограми порівняно з 2-ю групою обох підгруп. У 1-й групі обох підгруп нормалізувалася амплітуда систолічної хвилі, дикротичного індексу з обох боків, діастолічного індексу. У підгрупі Б 1-ї групи достовірно нормалізувалися діастолічний індекс з обох боків, період швидкого наповнення з обох боків, період повільного наповнення. У 2-й групі обох підгруп відмічалася незначне поліпшення показників.

Висновки. Таким чином, «Кратал для дітей» нормалізує показники церебральної гемодинаміки, поліпшує стан периферичного кровообігу, стан венозного кровообігу і тонуусу артеріальних судин. Приводить до збільшення кількості дітей з нормальною реограмою.

Ключові слова: діти, реоенцефалографія, церебральна гемодинаміка, Кратал для дітей.

EXPERIENCE OF THE USE OF «KRATAL FOR KIDS» IN CHILDREN WITH NEUROCIRCULATORY AND VEGETATIVE -VASCULAR FORMS OF VEGETATIVE DYSFUNCTION BY THE RESULTS OF CLINICAL STUDIES IN 4 REPORTS (REPORT 3)

L.V. Kvashnina, T.B. Ignatova, V.P. Rodionov, Yu.A. Makovkina, E.V. Skobenko

SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

Purpose: To study the effect of «Kratal for kids» on the state of cerebral hemodynamics.

Patients and methods. Children in the age of 6-18 years were examined. The 1st group of children had received «Kratal for kids» and basic therapy, 2nd group — only basic therapy. Evaluation of cerebral circulation is held by the way of rheoencephalography with the study of blood flow in arterial and venous pools. The result of treatment in dynamics from the visit 1 to visit 4 is assessed; the data of rheoencephalography is compared between 1 and 2 groups of each subgroup.

Results. The 4 types of rheogram are found in all children: hypertensive type (47.17% of children), normal (15.62% of children), hypotonic (20.41% of children), dystonic (16.80% of children). In the dynamics of the 1st group subgroup A and B the data of rheogram have been improved in comparison with rheogram of the 2nd group of both subgroups. In the 1st group of both subgroups were marked normalization of systolic wave amplitude, dicrotic index on both sides and diastolic index. In the subgroup B of the 1st group were also significantly normalized hediastolic indexes and rapid filling on both sides and a period of slow filling. In the 2nd group of both subgroups a slight improvement of the data is marked.

Conclusions. Thus, «Kratal for kids» normalizes the data of cerebral hemodynamics, improves condition of the peripheral and venous circulation and arterial vessels tone. It is also increases the number of children with normal rheograms.

Key words: children, rheoencephalography, cerebral hemodynamics, Kratal for kids.



ОПТИМІЗАЦІЯ ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ*

В.К. Козакевич, Е.Б. Козакевич

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Мета: вивчення клінічної ефективності використання молочної суміші «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами для харчування дітей від 12-ти місяців.

Пацієнти і методи. Суміші «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами отримували 37 дітей віком від 1 до 3 років (18 дівчаток і 19 хлопчиків). 12 дітей були практично здоровими, а решта мали анемію, гіпотрофію, функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, атопічний дерматит. Тривалість спостереження становила 3 місяці. Усім дітям були проведені загальноклінічні аналізи крові, сечі, копрограма, аналіз калу на дисбактеріоз до та після випробування.

Результати. Встановлено добру переносимість даного продукту, як відносно здоровими дітьми, так і дітьми з особливими потребами в харчуванні. Клінічно було відмічено нормалізацію кількості випорожнень, оптимізацію характеру калових мас. У мікробіологічному дослідженні калу, яке проводилось дітям до початку введення суміші «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами і через місяць застосування, достовірно відмічено підвищення активності нормальної мікрофлори кишечнику та зменшення умовно-патогенної флори.

Висновки. Застосування суміші дітям після 12-ти місяців є оптимальним з метою профілактики або лікування мінімальних шлунково-кишкових дисфункцій.

Ключові слова: діти раннього віку, коров'яче молоко, дитяча молочно суміш, пребіотики, нуклеотидами.

Вступ

Сьогодні немає сумнівів, що харчування дітей у ранньому віці має великий вплив на їхній подальший розвиток і стан здоров'я. Якщо донедавна основна увага приділялась особливостям харчування дітей першого року життя, то останнім часом акцент робиться на питаннях харчування дітей другого та третього року життя, що пояснюється його впливом на формування здоров'я дитини, фізичний та інтелектуальний розвиток, зменшення ризику розвитку анемії, гіпотрофії та ожиріння, серцево-судинних, ендокринних, аутоімунних та метаболічних захворювань. Правильне харчування дітей раннього віку — основа формування здоров'я, як у дитячі роки, так і у віддалені періоди життя. Включення до раціону харчування неадаптованих молочних продуктів у перші два роки життя призводить до більш високих значень маси і довжини тіла, індексу маси тіла до 4–9 років життя [2].

За даними соціологічних досліджень, споживання дитячих продуктів харчування в Україні нижче, ніж у Європі та Росії. І це не може не турбувати нутриціологів і педіатрів. Останнім часом на фоні посиленої уваги до забезпечення дітей перших років життя молочними продуктами у світі визначилась тенденція до створення спеціальних замінників молока, склад яких орієнтований на дітей віком до 3-х років. На думку провідних нутриціологів, використання адаптованих молочних сумішей (модифікованого коров'ячого молока) дозволяє фізіологічним шляхом забезпечити значну частину потреб організму дітей цієї вікової групи важливими харчовими речовинами [1,3,4,6,7].

В останніх рекомендаціях Комітету з дитячого харчування Франції (2011) зазначено, що «молоко росту» (модифіковане молоко) мають споживати усі діти до досягнення ними трирічного віку [5].

В нашій країні на ПАТ «Хорольський молококонсервний комбінат дитячих продуктів» освоєне промислове виробництво вітчизняної дитячої молочної суміші «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами для харчування дітей від 12-ти місяців, яка повністю відповідає вимогам європейських стандартів до дитячого харчування. Суміш виготовлена на основі молока найвищої якості виключно від господарств, яким на державному рівні присвоєно статус спеціальних сировинних зон для виробництва продуктів дитячого харчування.

Метою даного дослідження було вивчити та дати об'єктивну оцінку клінічної ефективності використання вітчизняної суміші «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами для харчування дітей від 12-ти місяців.

Матеріал і методи дослідження

Суша молочно суміш «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами наближена за складом до материнського молока і враховує збільшені потреби дітей другого та третього років життя. Кількість білка в суміші доведена до 2,7 г у 100 мл відновленого продукту. Співвідношення сироваткових білків до казеїну становить 20:80. Суміш збагачена таурином — незамінною амінокислотою, яка відіграє велику роль у ліпідному обміні, сприяє розвитку нервової системи та становленню зорової функції дитини.

Загальна кількість жирів у 100 мл готового продукту становить 2,6 г. Важливим є не тільки кількісний, але і якісний склад жирів. Жировий компонент спеціально підібраний поєднанням молочного жиру та рослинних олій (кукурудзяної, кокосової, ріпакової). Це забезпечує необхідний вміст есенційних жирних кислот — лінолевої кислоти (ω -6) та альфа-лінолевої кислоти (ω -3). У суміші оптимальне співвідношення між ω -6 та ω -3 поліненасиченими жирними кислотами (10:1). Для поліпшення перетравлювання та засвоєння жирів до складу суміші «Малютка premium 3» введено невелику кількість природного емульгатора — лецитину, який сприяє «розчиненню» жирових крапель в просвіті кишечнику, а також L-карнітину — вітаміноподібної сполуки, яка полегшує внутрішньоклітинний транспорт та окислення жирних кислот в організмі.

Вуглеводний компонент представлений лактозою, мальтодекстрином, сахарозою. Загальна кількість вуглеводів становить 9,3 г в 100 мл відновленої суміші.

Суміш «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами містить 17 вітамінів (біотин, А, D, Е, К, С, РР, В1, В2, В5, В6, Вс, В12, холін, інозит, таурин, L-карнітин) та 12 мінеральних речовин (залізо, цинк, натрій, калій, кальцій, магній, фосфор, мідь, марганець, хлориди, селен, йод) відповідно до фізіологічних потреб дітей другого року життя.

До складу молочної суміші введені пребіотики — комбінація коротколанцюгових галактоолігосахаридів і довголанцюгових фруктоолігосахаридів у співвідношенні 9:1.

*Тема науково-дослідницької роботи: «Розробити систему діагностичних, лікувальних і профілактичних заходів для новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів». Реєстраційний номер 0111U002060

Таблиця 1

Характеристика обстежених дітей (n=37)

Патологія	Кількість дітей	
	абс.	%
Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (закрепи)	25	67,6
Анемія	3	8,1
Гіпотрофія I ст.	3	8,1
Атопічний дерматит (в стадії ремісії)	2	5,4
Практично здорові діти	12	32,4

Це співвідношення було підібране так, щоб розподіл молекул за розмірами максимально відповідав такому в грудному молоці, тоді біфідогенна активність буде наближена до біфідогенної активності грудного молока.

У суміш введені 5 найбільш важливих нуклеотидів: аденозинмонофосфат, цетидинмонофосфат, урединмонофосфат, гуанінмонофосфат, інозинмонофосфат. Їх кількість в 100 мл поповненої суміші становить 2,29–3,93 мг.

Таким чином, суміш повністю відповідає сучасним вимогам, що висуваються до молочних сумішей для дітей від 12-ти місяців.

Дане дослідження проведено у дитячому поліклінічному відділенні №2 ДМКЛ. Продукт отримували 37 дітей віком від 1 до 3 років (18 дівчаток і 19 хлопчиків). 12 дітей були практично здоровими, а інші мали анемію, гіпотрофію, функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, атопічний дерматит (табл. 1). Тривалість спостереження становила 3 місяці.

Критеріями відбору для всіх дітей, що спостерігалися в поліклінічному відділенні, було виключення органічної патології, відсутність загострення проявів атопічного дерматиту, інформаційна згода батьків на участь в апробації.

Критеріями ефективності застосування суміші у харчуванні дітей була динаміка основних клінічних проявів: апетиту, алергії, кишкових дисфункцій (закрепи, проноси), прибавка у вазі; лабораторні дослідження (клінічні аналізи крові, сечі, копрограма, кал на дизбіоз до та після призначення суміші).

Статистичну обробку результатів дослідження було проведено на персональному комп'ютері IBM PC Pentium 266 із використанням програм Statistica for Windows. Release 4,3, SPSS for Windows. Release 8.0. Для обробки результатів, що потрапляли під нормальний розподіл, використовувався метод статистики з врахуванням середньої арифметичної (M), середньоквадратичної помилки, середньоарифметичної помилки середньоарифметичної (m) стандартного відхилення. Вірогідність отриманих результатів визначалася за допомогою t-критерію надійності Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Молочна суміш «Малютка premium 3» призначалася дітям з 12 місяців життя в якості молочного напою, при приготуванні різних страв (сухих безмолочних каш, десертів, супів). Дітям, які до 1-го року отримували суміш іншого виробника, нову суміш вводили до раціону поступово, починаючи з 50 мл.

При проведенні клінічних випробувань протягом першого тижня враховувались показники переносимості продукту: відмова від запропонованої суміші, зригування, блювання, поява або посилення алергічних реакцій, зміни випорожнень.

Батьки усіх дітей щодня заповнювали спеціально розроблений щоденник, в якому відмічались скарги, добовий об'єм нового продукту у раціоні харчування, характер випо-

рожнень. Діти оглядалися лікарем щотижня. Усім дітям були проведені загальноклінічні аналізи крові, сечі, копрограма, аналіз калу на дисбактеріоз до та після випробування.

Період адаптації до апробованого продукту перебігав у досліджуваних дітей цілком задовільно, відмови від нової молочної суміші не зафіксовано. Більшість дітей (у тому числі й діти зі зниженим апетитом) охоче їли запропоноване харчування, що вказує на високу смакову якість продукту.

Алергічні реакції у вигляді дрібноточкової висипки відзначено у однієї дитини з атопічним дерматитом на другий день прийому суміші, тому вона була виключена з дослідження. У 1 з 37 дітей відмічались короточасні зригування. Середня прибавка маси тіла та зросту під кінець дослідження склали 420 ± 80 г та $1,85 \pm 0,5$ см відповідно, що свідчило про достатнє харчування при вигодовуванні сумішшю «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами. Оцінка антропометричних даних показала, що зріст і маса тіла більшості дітей (85%) протягом всього періоду спостереження відповідали нормі (показники зросту та маси тіла знаходились в межах 0 (медіани) та 2,3 стандартних відхилень. У трьох дітей зріст виходив за рамки середніх показників і знаходився в межах вище середніх показників (вище 3 стандартного відхилення). Індекс маси тіла більшості дітей (85%) знаходився в межах медіани. Показники нервово-психічного розвитку усіх дітей відповідали віку. Під час спостереження випадків гострих захворювань не було.

Особливу увагу приділяли оцінці симптомів функціональних порушень. При введенні до раціону суміші «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами спостерігалось значне зниження епізодів закрепів, а через три тижні використання даної суміші — повне їх зникнення. Даний позитивний ефект батьки спостерігали в середньому через 7 ± 4 днів.

Аналіз копрограм на початку дослідження показав стеаторею у 15 (40,5%), креаторею у 13 (35,1%), амілорею у 14 (37,8%) дітей. Дані зміни свідчать про дефіцит травних ферментів, який має місце при штучному вигодовуванні та вживанні коров'ячого молока дітьми раннього віку.

Дані копрограми наприкінці спостережень мали суттєву позитивну динаміку. У жодної дитини не виявили амілорею, креаторею спостерігалась у 4 (10,8%) дітей, у 3 (8,1%) мала місце помірна стеаторея. Подібну динаміку показників копрограми можна пояснити покращанням процесів травлення у дітей за рахунок якісного складу молочної суміші «Малютка premium 3» (введення пребіотиків та нуклеотидів).

Крім того, на тлі використання нової суміші відмічена позитивна динаміка складу мікрофлори кишечника дітей — достовірне підвищення концентрації біфідо- і лактобактерій та зменшення умовно-патогенної мікрофлори, $p < 0,05$ (табл. 2).

Показники периферичної крові (рівень гемоглобіну та еритроцитів) відповідали віковій нормі. На тлі застосування нового продукту кількість еозинофілів в крові загалом не наростала і становила в середньому 4,0%. Загальні аналізи сечі в групі дітей були в межах норми.

Показники мікробіоценозу у обстежених дітей (n=37)

Мікрофлора	Показники мікробіоценозу	
	початкові	в динаміці спостереження
Біфідобактерії (x10 ⁹ клітин)	7,49±1,28	11,29±1,34*
Лактобактерії (x10 ⁸ клітин)	46,8±1,32	64,6±1,2*
Кишкові палички (типов., x10 ⁸ клітин)	43,2±2,2	58,2±2,4*
Стафілокок золотистий (x10 ⁷ клітин)	5,19±0,32	2,24±1,24*
Гриби роду Candida (x10 ³ клітин)	3,8±1,25	1,2±0,35*

Примітка: * — достовірність різниці між показниками до та після призначення суміші (p<0,05).

Висновки

Суміш «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами являє собою повноцінну молочну суміш, яка призначена для дітей з 12 місяців життя в якості молочного напою, при приготуванні різних страв (сухих безмолочних каш, десертів, супів).

Результати проведених клінічних випробовувань даного продукту свідчать про його добру переносимість, як відносно здоровими дітьми, так і дітьми з особливи-

ми потребами в харчуванні. Клінічно було відмічено нормалізацію кількості випорожнень, оптимізацію характеру калових мас. У мікробіологічному дослідженні калу, яке проводилось дітям до початку введення суміш «Малютка premium 3» з пребіотиками та нуклеотидами і через місяць застосування, достовірно відмічено підвищення активності нормальної мікрофлори кишечника та зменшення умовно-патогенної флори.

ЛІТЕРАТУРА

1. Особливості вигодовування дітей першого року життя в Україні та його вплив на частоту реакції харчової гіперчутливості, захворюваність у дітей перших двох років життя / Няньковський С. Л., Івахненко О. С., Добрянський Д. О. [та ін.] // Здоровье ребенка. — 2010. — № 3. — С. 156—160.
2. Отдаленные последствия высокого потребления неадаптированных молочных продуктов в раннем детском возрасте / Е. Ф. Лукушкина, О. К. Нетребенко, А. П. Дурмашкина, О. А. Васильева // Педиатрия. — 2007. — № 4 (86). — С. 98—104.
3. Полноценное питание детей — залог будущего здоровья нации. // Новости медицины и фармации (в Украине). — 2011. — №21—22 (393—394). — С. 14—15.
4. Харчування дітей раннього віку: теорія і практика / Няньковський С., Добрянський Д., Марушко Ю. Ю. [та ін.]. — Л.: Ліга-Прес, 2009. — 288 с.
5. Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie Lait de vache ou lait de croissance: quel lait recommander pour les enfants en bas âge (1—3 ans)? Cows' milk or growing-up milk: What should we recommend for children between 1 and 3 years of age? / Chisolfi J., Vidailhet M., Fantino M. [et al.] // Archives de pédiatrie. — 2011. — Vol. 18 (№ 4). — P. 355—358.
6. Whole cow's milk: why, what and when? / Michaelsen K. F., Hoppe C., Lauritzen L., Molgaard C. // Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. — 2007. — Vol. 60. — P. 201—219.
7. Pediatric Nutrition in Practice / ed. by B. Koletzko. — Basel: Karger, 2008. — 305 p.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В.К. Козакевич, Е.В. Козакевич

ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Цель: изучение клинической эффективности использования молочной смеси «Малютка premium 3» с пребиотиками и нуклеотидами для питания детей от 12-ти месяцев.

Пациенты и методы. Смесь «Малютка premium 3» с пребиотиками и нуклеотидами получали 37 детей в возрасте от 1 до 3 лет (18 девочек и 19 мальчиков). 12 детей были практически здоровы, а остальные имели анемию, гипотрофию, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, атопический дерматит. Длительность наблюдения составила 3 месяца. Всем детям были проведены общеклинические анализы крови, мочи, копрограмма, анализ кала на дисбактериоз до и после испытания.

Результаты. Отмечена хорошая переносимость данного продукта, как относительно здоровыми детьми, так и детьми с особыми потребностями в питании. Клинически была отмечена нормализация количества испражнений, оптимизация характера каловых масс. В микробиологическом исследовании кала, проводившемся детям до начала введения смеси «Малютка premium 3» с пребиотиками и нуклеотидами и через месяц применения, достоверно установлено повышение активности нормальной микрофлоры кишечника и уменьшение условно-патогенной флоры.

Выводы. Применение смеси детям после 12-ти месяцев является оптимальным с целью профилактики или лечения минимальных желудочно-кишечных дисфункций.

Ключевые слова: дети раннего возраста, коровье молоко, детские молочные смеси, пребиотики, нуклеотиды.

OPTIMIZATION OF EARLY INFANT NUTRITION

V.K. Kozakevych, E.V. Kozakevych

HPEI «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

Purpose: To study the clinical effectiveness of milk formula «Malyutka premium 3 with prebiotics and nucleotides» for infant food from 12 months.

Patients and methods. A milk formula «Malyutka premium 3 with prebiotics and nucleotides» is managed to 37 children aged from 1 to 3 years (18 girls and 19 boys). The 12 children of which were apparently healthy and the rest of them had anemia, hypotrophy, functional disorders of the gastrointestinal waste and atopic dermatitis. Follow-up was during the 3 months. A general clinical blood tests, urine tests, coprogram and feces analyses on dysbacteriosis presents before and after the examination is carried out to all children.

Results. The good tolerability of the product as to the apparently healthy children so to children with special dietary needs is marked. The normalization of bowel movements, optimizing the nature of feces is noted clinically. In the microbiological study of children's feces which was conducted before the introduction of the milk formula «Malyutka premium-3 with prebiotics and nucleotides» and after a month of it application the increase in the activity of normal intestinal flora and reduction of pathogenic flora are conclusively established.

Conclusions. Milk formula application to children after 12 months is the best in the prevention or treatment of minimal gastrointestinal dysfunctions.

Key words: infants, cow's milk, infant milk formulas, prebiotics, nucleotides.

СТАН ЙОДНОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ДІТЕЙ ГРУДНОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ ВИГОДОВУВАННЯ

Н.А. Беліх

ДЗ «Луганський державний медичний університет», Україна

Мета: визначити вміст йоду в грудному молоці та оцінити забезпеченість йодом дітей грудного віку залежно від виду вигодовування і застосування лактаційної та групової йодної профілактики.

Пацієнти та методи. В межах регіонального епідеміологічного дослідження поширеності анте- та постнатального дефіциту мікронутрієнтів у дітей досліджено екскрецію йоду з сечею у 138 дітей грудного віку (середній вік — $5,2 \pm 1,1$ міс., 73 хлопчики, 65 дівчат), з яких 61 дитина перебувала на виключно грудному вигодовуванні, 77 отримували адаптовані молочні суміші, збагачені йодом (60–100 мкг/л). Визначено йодурію у 81 матері-годувальниці (середній вік — $26,2 \pm 2,2$ року). Групи були рівнозначними за віком та паритетом пологів. Вміст йоду в сечі визначено в умовах лабораторії Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України. Концентрацію йоду в грудному молоці визначено в умовах Центральної науково-дослідної лабораторії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького. Результати опрацьовано за допомогою програм Microsoft Excel 2007 та за розрахунком параметричних і непараметричних критеріїв.

Результати. Встановлено, що діти грудного віку, які перебувають на грудному вигодовуванні, за відсутності лактаційної йодної профілактики отримують недостатню кількість йоду (M_e йодурії — 81,5 мкг/л) внаслідок низького вмісту мікронутрієнту у грудному молоці (M_e = 56,1 мкг/л), а діти, які отримують адаптовані молочні суміші, збагачені йодом, мають задовільне йодне забезпечення (M_e йодурії — 282,0 мкг/л).

Висновки. Доведено необхідність проводити йодну профілактику серед дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні.

Ключові слова: йодний дефіцит, йодурія, концентрація йоду в грудному молоці, діти, йодна профілактика.

Вступ

Йодний дефіцит (ЙД) є однією з актуальних медико-соціальних проблем у багатьох країнах світу. Це обумовлено тим, що ЙД, навіть легкого ступеня, є причиною низки патологічних станів, найбільш тяжкі та незворотні з яких формуються внаслідок недостатнього надходження мікронутрієнту на етапі внутрішньоутробного розвитку і раннього дитинства. Саме тому вагітні, матері-годувальниці та діти є групами максимального ризику розвитку йододефіцитних захворювань [4, 12–14].

Йод є основним субстратом для синтезу тиреоїдних гормонів (ТГ), які мають виключно важливе значення для закладки й дозрівання головного мозку та формування інтелекту дитини. На ранніх етапах внутрішньоутробного розвитку під впливом ТГ формуються основні церебральні структури, у II триместрі гестації спостерігаються диференціювання та міграція нейронів кори головного мозку та базальних гангліїв, які в подальшому формують об'єм інтелектуальних можливостей дитини [4, 5, 8].

Після народження дитини значення ТГ у розвитку його головного мозку та становленні пізнавальних функцій не зменшується. Гормони щитовидної залози (ЩЗ) відіграють важливу роль у процесах диференціювання нейронів, росту аксонів і дендритів, формування синапсів, гліогенезу, дозрівання гіпокампу та мозочку, а також стимулюють мієліногенез і мієлінізацію паростків нейроцитів [4, 9, 11].

Внаслідок анте- та постнатального ЙД страждають передусім слухова, рухова та інтелектуальна функції мозку. Поширеність когнітивних порушень може суттєво відрізнятись у регіонах із різним ступенем йодної недостатності. На територіях із помірним ЙД понад 80% дітей мають недостатність основних пізнавальних функцій того чи іншого ступеня, найбільш уразливими з яких є увага, сприймання та тонка моторика [4, 5, 8].

Новонароджені є вкрай чутливими до ЙД. Саме в цей віковий період потреба в йоді та ТГ є максимальною. Причиною особливої чутливості немовлят до несприятливих ефектів йодного дефіциту є поєднання досить низького вмісту йоду в їх ЩЗ та дуже високого рівня його інтратиреоїдного обміну. Внаслідок цього добова потреба у йоді доношеного новонародженого ста-

новить 15 мкг/кг і зменшується майже у 2 рази на кінець 1-го року життя (у дорослого ця величина дорівнює 2 мкг/кг). Тому навіть легкий ЙД на першому році життя здатний негативно впливати на функцію ЩЗ дитини [4, 9, 11, 13, 16].

Сьогодні у світі не існує єдиних рекомендацій щодо вживання йоду дітьми у ранньому віці. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) зазначає, що діти у віці 0–5 років потребують щоденного надходження 90 мкг йоду на добу, тоді як Американський Інститут Медицини (ІОМ, США) рекомендує вживати 110–130 мкг/добу. У деяких країнах існують свої затвержені рекомендації щодо споживання мікроелементу, які коливаються у межах 35–130 мкг на добу. Так у дітей першого півріччя життя норматив коливається від 40 мкг/добу у Франції та Німеччині до 110 мкг/добу у США; у другому півріччі — від 50 мкг/добу у Швейцарії до 130 мкг/добу у США, а в Іспанії — лише 35 мкг/добу протягом усього грудного віку. На другому році життя рекомендована норма вживання йоду становить 70–90 мкг/добу [6–8, 11, 14].

Йодне забезпечення матері під час лактації є важливою складовою формування здоров'я як самої жінки, так і малюка. Материнське молоко, яке є практично єдиним продуктом харчування дитини у першому півріччі життя, має покривати потребу немовляти не лише у основних харчових нутрієнтах, але й у вітамінах і мінералах. Тому норма вживання йоду матерями-годувальницями приблизно дорівнюється гестаційній та значно перебільшує потребу для невагітних жінок. Водночас, рекомендації щодо споживання йоду жінками під час лактації також варіюють від 160 мкг на добу у деяких країнах Європи до 290 мкг/добу у США [6, 8, 13].

Незважаючи на такі розбіжності нормативів, верхня межа споживання йоду в різних вікових групах є досить високою та, відповідно до рекомендацій ВООЗ, дорівнює 150 мкг/кг/добу для дітей першого півріччя життя, 140 мкг/кг/добу — у віці 7–12 міс., 50 мкг/кг/добу — у 1–6 років і більш старших, а для матерів-годувальниць — 40 мкг/кг/добу [10, 11].

Для оцінки йодної забезпеченості населення у різних популяційних групах ВООЗ рекомендує застосовувати такий критерій, як медіана йодурії. У дітей із нормаль-

Вміст йоду в грудному молоці в країнах із різним йодним забезпеченням

Країна	Медіана, мкг/л
Країни з нормальним йодним забезпеченням	
Корея	892
Японія	661; 33–385
США	146; 168; 124; 145; 145
Швеція	93; 90; 70
Швейцарія	78
Країни з легким і помірним йододефіцитом	
Німеччина	93; 15–150
Бельгія	95
Франція	82; 77; 74; 70
Іспанія	108; 77
Угорщина	64
Гватемала	60
Філіппіни	57
Таїланд	50
Італія	43
Країни з тяжким йодним дефіцитом	
Марокко	28
Ефіопія	5–16; 64
Конго	15

ним йодним забезпеченням показник екскреції йоду з сечею >100 мкг/л вважається за норму. Проте, враховуючи сучасні рекомендації щодо споживання йоду дітьми раннього віку (90 мкг/добу), експерти ВООЗ вважають, що в цьому віці йодурія в нормі повинна бути не менше 180–220 мкг/л [4, 10]. Так F. Delange et al. (2001) у своїх дослідженнях йодної забезпеченості дітей віком 6–36 міс., які вживали 90 мкг йоду щоденно протягом 30 тижнів, продемонстрував, що їх йодурія була у межах 220–240 мкг/л [4].

Основним джерелом надходження йоду до організму є продукти харчування, тому, безумовно, раціональне харчування матері під час вагітності та лактації є запорукою адекватного забезпечення плоду та дитини необхідними нутрієнтами. Проте мати-годувальниця, яка мешкає в умовах навіть легкої нестачі йоду та не отримує його додатково, не здатна забезпечити цим мікроелементом дитину в адекватному об'ємі. Тому для дітей, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні, це питання у більшості країн вирішується шляхом саплементації.

В країнах, де ліквідовано йододефіцит та понад 90% населення вживають йодовану сіль протягом тривалого часу, ВООЗ не рекомендує додатково призначати препарати йоду матерям-годувальницям і дітям, а пропонує забезпечувати повноцінне харчування матерів із вживанням багатих на йод продуктів [13–15]. Проте в країнах з йодним дефіцитом, навіть легкого ступеня, рекомендується додаткове вживання препаратів калію йодиду у групах ризику щодо розвитку йодної забезпеченості (ЙДЗ) [11, 12]. Така йодна профілактика (ЙП) призначається при вживанні жінками під час лактації лікарських препаратів калію йодиду (лактаційна ЙП), або шляхом призначення дитині щоденно відповідної дози калію йодиду per os (індивідуальна ЙП). Дітям, які отримують заміники грудного молока, проводиться групова йодна профілактика (вигодовування дитячими молочними сумішами, збагаченими фізіологічними дозами йоду) [11, 12].

В Україні чисельними дослідженнями доведено наявність йодного дефіциту на всій території, визначена поширеність ЙДЗ серед населення різних регіонів та окремих популяційних груп (жінок репродуктивного віку, вагітних, дітей препубертатного віку) [1, 2], проте забезпеченість цим мікронутрієнтом дітей грудного ще

недостатньо висвітлена. Опубліковані поодинокі результати дослідження йодного забезпечення дітей грудного віку, які стосуються виключно новонароджених [1]. Це також стосується досліджень концентрації йоду в грудному молоці.

Вміст йоду в грудному молоці визначався багатьма іноземними дослідниками, які довели, що цей показник варіює у різних країнах і залежить виключно від ЙДЗ жінки під час вагітності та лактації (табл. 1) [4]. В країнах із достатнім ЙДЗ концентрація йоду в грудному молоці перебільшує 180 мкг/л, у йододефіцитних регіонах цей показник значно нижчий [4, 10].

За даними R. Semba et F. Delange (2001), які узагальнили дослідження, що проводилися за період 1926–1999 рр., концентрація йоду в молозиві у жінок, які мешкали у йододефіцитних регіонах, становила лише 9–32 мкг/л, а у матерів із зобом — 13–18 мкг/л [12]. Водночас, у країнах, де ефективно запроваджена програма масової ЙП, концентрація йоду у молозиві була значно вищою (90–150 мкг/л). Опублікований F. Azizi et P. Smyth (2009) огляд досліджень також свідчить про високу ефективність впливу йодної профілактики на вміст йоду в молозиві та перехідному грудному молоці (117–155 мкг/л) [3]. За даними цих досліджень, найнижчий показник визначався у Новій Зеландії, яка є країною з ЙД, (22 мкг/л), найвищий — у Китаї, де ЙДЗ населення є адекватним (163 мкг/л). У країнах із нормальним ЙДЗ (Швейцарія, Німеччина, Іспанія, США, Іран, Австралія та Китай), концентрація йоду у молозиві та перехідному грудному молоці коливалася у межах 43–163 мкг/л, а у країнах із ЙД (Бельгія, Данія), показник був у межах 78–168 мкг/л [14].

Концентрація йоду в грудному молоці залежить не лише від вживання матір'ю йодовмісних продуктів, але від паління нею. Так, P. Laurberg (2004) у своїх дослідженнях довів, що у жінок-годувальниць, які палять, концентрація йоду в молоці була вдвічі меншою, ніж у тих, які не мають цієї шкідливої звички (26,0 мкг/л проти 53,8 мкг/л). Це пов'язане з тим, що тіоціаніди негативно впливають на засвоєння йоду та прискорюють його екскрецію з сечею, що зменшує вміст йоду в грудному молоці [7].

В Україні опубліковано лише поодинокі дослідження вмісту йоду в грудному молоці, які стосуються виключно молозива. Так, за даними Н.В. Тананакіної (2010), медіа-

на концентрації йоду в молозиві жінок південно-східного регіону дорівнює лише 40,1 мкг/л [1]. Проте у вітчизняній медичній літературі немає даних щодо визначення концентрації йоду у зрілому грудному молоці, хоча, як відомо, концентрація мікроелементів у молозиві є найвищою з поступовим зниженням у подальшому (у перехідному та зрілому молоці). Тому це питання потребує подальшого вивчення.

Мета дослідження — визначити вміст йоду в грудному молоці та оцінити забезпеченість йодом дітей грудного віку залежно від виду годування і застосування лактаційної та групової ЙП.

Матеріал і методи дослідження

У межах регіонального епідеміологічного дослідження поширеності ante- та постнатального дефіциту мікронутрієнтів у дітей проведено дослідження екскреції йоду з сечею у 138 дітей грудного віку (середній вік — 5,2±1,1 міс., 73 хлопчики, 65 дівчат), з яких 61 дитина перебувала на виключно грудному годуванні, 77 отримували адаптовані молочні суміші, збагачені йодом (60–100 мкг/л). Крім того, визначено йодурію у 81 матері-годувальниці (середній вік — 26,2±2,2 року). Критеріями виключення з дослідження були паління матері та наявність захворювань ЩЗ. На час обстеження 24 матері отримували протягом усієї лактації препарати калію йодиду згідно з рекомендаціями ВООЗ (250 мкг/добу), 20 матерів споживали вітамінно-мінеральні комплекси (100–150 мкг йоду), 37 матерів ЙП не отримували. Групи були рівнозначними за віком і паритетом пологів. Вміст йоду в сечі проводили в умовах лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України. Результати оцінювали відповідно до рекомендацій ВООЗ (2007 р.). Концентрацію йоду в грудному молоці (n=61) визначали церій-арсенітовим методом після попередньої обробки зразків (осаджування білків 1 % розчином фтороцтової кислоти та наступного центрифугування) в умовах Центральної науково-дослідної лабораторії Донецького Національного медичного університету ім. М. Горького (зав. лабораторією професор, д. мед. н. С.В. Зябліцев). Обробку результатів проводили з використанням пакету програм Microsoft Excel 2007 та розрахунком параметричних і непараметричних критеріїв.

Результати досліджень та їх обговорення

Дитина, яка перебуває на виключно грудному годуванні протягом першого півріччя життя, в нормі щоденно отримує близько 854±118 мл молока, з якого всмоктується 95% йоду, що міститься в цьому продукті [7]. За висновком провідних експертів ВООЗ з питань йодного дефіциту, мати під час лактації втрачає в середньому 75–200 мкг/добу йоду залежно від продукції грудного молока, об'єм якого може коливатися у межах 0,6–1,1 л на добу [7].

При дослідженні йодурії у матерів-годувальниць встановлено, що її медіана була нижчою за референтне значення і становить 91,2 мкг/л із діапазоном коливань 48,2–126,8 мкг/л (25 перцентиль — 82,0 мкг/л, 75 перцентиль — 100,5 мкг/л). Лише у 11,5±4,1 % жінок екскреція йоду була вищою за рекомендований показник (>100 мкг/л); 88,5±4,1% матерів мали низький вміст йоду в сечі, в т.ч. у 2 випадках йодурія була <50 мкг/л (3,3±2,3%). Показник не залежав від віку, паритету вагітності та пологів (p>0,05). Рівень йодурії, нижчий за 25 перцентиль, встановлено в кожній четвертій матері (24,6±5,5%). Тобто на фоні недостатнього споживання йоду та втрачаючи йод із грудним молоком під час лактації, організм матері зменшує його виведення. В умовах дефіциту йоду ЩЗ жінки відчуває «голод», що негативно впливає на її тиреоїдний гормоногенез та спричиняє формування ЙДЗ. Тому очевидно, що жінки-годувальниці потребують додаткового надходження мікронутрієнту для забезпечення адекватного функціонування власної щитовидної залози та постачання необхідної кількості йоду дитині.

З метою групової ЙП усім матерям обстежених дітей рекомендовано вживати щодня 250 мкг калію йодиду протягом усієї лактації. Матері застосовували для ЙП як вітамінно-мінеральні комплекси (ВМК), що містили до 150 мкг калію йодиду, так і монопрепарати калію йодиду в рекомендованій дозі. Йодна дотація за допомогою ВМК, хоча й вірогідно впливала на концентрацію йоду в сечі, проте показник все ж не досягав нормативного значення: медіана йодурії у матерів без ЙП склала 68,6 мкг/л проти 92,4 мкг/л у тих, які отримували ВМК (p<0,05). У матерів, які дотримувалися рекомендацій щодо норми споживання йоду, показник був вірогідно вищим

Таблиця 2

Показники вмісту йоду в грудному молоці та йодурії залежно від застосування йодної профілактики

Показник	Матері отримували ЙП	Матері не отримували ЙП	Усього
n	24	37	61
<i>Концентрація йоду в грудному молоці (мкг/л)</i>			
M±m, (95% ДІ)	120,4±10,6* (99,9; 141,1)	56,2±1,7 (52,9; 59,6)	81,5±5,9* (70,0; 92,0)
Медіана	101,4*	56,1	68,0*
Min	76,4*	36,3	36,8
Max	283,8*	74,7	283,8
Перцентилі (мкг/л)			
25	86,9*	50,0	53,6
75	135,4*	64,4	90,2*
Частота різних концентрацій йоду	%	%	%
<50 мкг/л	-	24,3±7,1	14,7±4,5*
<100 мкг/л	29,1±9,3*	75,7±7,1	78,7±5,2
≥100 мкг/л	70,8±9,3*	-	21,3±5,2*
≥200 мкг/л	12,5±6,7	-	4,9±2,8
<i>Концентрація йоду в сечі (мкг/л)</i>			
Медіана йодурії матерів-годувальниць	112,2*	68,6	91,2*
Медіана йодурії дітей	177,1*	81,5	81,2

Примітка: * — вірогідність різниці з показником без ЙП (p<0,05).

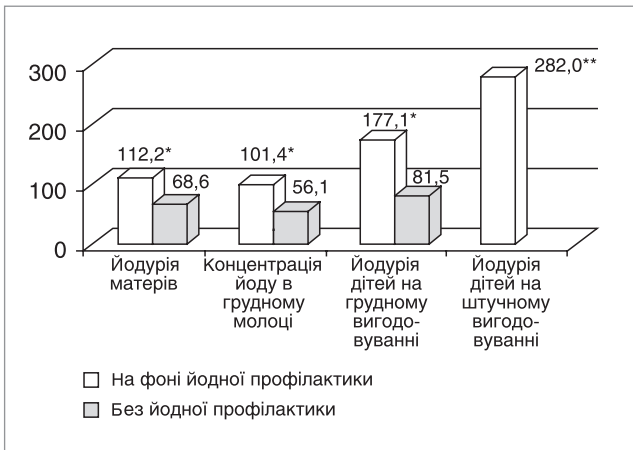


Рис. Медіана йодурії в дітей та матерів і концентрація йоду в грудному молоці залежно від наявності йодної профілактики
Примітка: * – вірогідність різниці з показником без йодної профілактики ($p < 0,05$); ** – вірогідність різниці з показником дітей, які не отримували йодної профілактики, та тих, які отримували лактаційну йодну профілактику ($p < 0,001$).

($M_e = 112,2$ мкг/л, $p < 0,05$) та відповідав адекватному йодному забезпеченню.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ щодо норми споживання йоду дитиною на першому році життя (90 мкг/добу), материнське молоко повинно містити мінімум 111 мкг/л йоду [14, 15]. У дослідженні встановлено, що наявна концентрація йоду в грудному молоці не здатна задовольнити потребу дитини. Медіана вмісту йоду у грудному молоці становила 68,0 мкг/л ($\min = 36,8$ мкг/л, $\max = 283,8$ мкг/л); 25 перцентиль – 53,6 мкг/л, 75 перцентиль – 90,2 мкг/л (табл. 2).

Вміст йоду в грудному молоці, що відповідав нормативному показнику (> 100 мкг/л), виявлено лише у 21,3 \pm 5,2% зразків; у 78,7 \pm 5,2% встановлено низький рівень, у т.ч. у 22,9 \pm 5,4% він був критично малим (нижче 25 перцентилю). Встановлено кореляційний зв'язок між вмістом йоду в грудному молоці та йодурією матері ($r = 0,83$).

У матерів, які вживали препарати калію йодиду в рекомендованих для цього періоду дозуваннях, медіана концентрації йоду в грудному молоці майже вдвічі перебільшувала показник матерів, без ЙП (101,4 мкг/л проти 56,1 мкг/л відповідно, $p < 0,001$). На фоні отримання адекватної йодної дотації не виявлено жодного зразку грудного молока, який містив би < 50 мкг/л йоду (без ЙП

таких зразків було майже чверть – 24,3 \pm 7,0%). Водночас, питома вага зразків із рівнем йоду > 100 мкг/л склала 70,8 \pm 5,8%. Вміст йоду у грудному молоці не залежав від віку матерів і паритету пологів, проте напряду залежав від йодної профілактики ($\chi^2 = 22,3$, $p < 0,001$).

Концентрація йоду в сечі дітей, які отримували виключно грудне вигодовування, також залежала від проведення лактаційної ЙП. У малюків, які отримували йодну дотацію із грудним молоком, медіана йодурії відповідала референтним значенням та була вірогідно більшою, ніж без ЙП (177,1 мкг/л проти 81,5 мкг/л відповідно, $p < 0,001$) (рис.). Йодурію менше 100 мкг/л мали 60,9 \pm 7,2% обстежених дітей. Показник не залежав від місця проживання та статі.

Проте на фоні навіть адекватної лактаційної ЙП медіана йодурії не досягала значень дітей, які отримували групову йодну профілактику (282,0 мкг/л, $p < 0,01$). У 94,8 \pm 2,5% обстежених дітей йодурія була понад 100 мкг/л. В якості заміників грудного молока діти вживали молочні суміші переважно вітчизняного виробництва, що містять 60–100 мкг йоду на 1 л готового продукту. Отримані дані співпадають із результатами досліджень закордонних науковців, які довели, що в разі вживання дитиною адекватної кількості йоду, її йодурія не може бути меншою за 180 мкг/л [4, 16].

Таким чином, отримані результати свідчать, що в східному регіоні України спостерігається недостатнє йодне забезпечення дітей, які перебувають на виключно грудному вигодовуванні, внаслідок відсутності систематичної індивідуальної йодної профілактики у матерів-годувальниць.

Висновки

1. Концентрація йоду в грудному молоці свідчить про недостатнє споживання мікронутрієнту жінками під час лактації, що загрожує зниженням когнітивних функцій дитини.
2. Оптимальним способом ЙП у дітей, які перебувають на природному вигодовуванні, є лактаційна профілактика з використанням препаратів калію йодиду (250 мкг/добу) протягом усього періоду лактації.
3. Діти, які отримують збагаченими йодом заміники грудного молока, споживають достатню кількість йоду.
4. З метою запобігання негативному впливу йододефіциту на фізичний та інтелектуальний розвиток дитини необхідно вживати заходів з підвищення мотивації батьків щодо проведення лактаційної та групової йодної профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Взаємозв'язок між вмістом йоду в грудному молоці і йодною профілактикою у жінок південно-східного регіону України / Н.В. Тананакіна, В.І. Кравченко, Н.В. Корзун [та ін.] // Ендокринологія. — 2010. — Т. 15, № 1. — С. 44–51.
2. Маменко М.Є. Йододефіцитні захворювання у дітей на сході України / М.Є. Маменко // Современная педиатрия. — 2008. — № 3. — С. 22–25.
3. Azizi F. Breastfeeding and maternal and infant iodine nutrition / F. Azizi, P. Smyth // Clin Endocrinol. — 2009. — Vol. 70 (5). — P. 803–809.
4. Delange F. Optimal Iodine Nutrition during Pregnancy, Lactation and the Neonatal Period / F. Delange // Int. J. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 2. — P. 1–12.
5. FAO, WHO. Iodine // In: Vitamin and mineral requirements in human nutrition. — Geneva: WHO. — 2004. — P. 303–317.
6. Institute of Medicine, Academy of Sciences, USA. Dietary reference intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. National Academy Press, Washington, 2001. — P. 258–289.
7. Iodine Nutrition in Breast-Fed Infants Is Impaired by Maternal Smoking / P. Laurberg, S.B. Nohr, K.M. Pedersen [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 181–187.
8. Iodine supplementation for pregnancy and lactation — United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association / D.V. Becker, L.E. Braverman, F. Delange [et al.] // Thyroid. — 2006. — Vol. 16 (10). — P. 949–951.
9. Leung A. Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation / A. M. Leung, E.N. Pearce, L.E. Braverman // Endocrinol Metab Clin North Am. — 2011. — Vol. 40 (4). — P. 765–777.

10. Mulrine H.M. Breast-milk iodine concentration declines over the first 6 mo postpartum in iodine-deficient women / H.M. Mulrine, S.A. Skeaff, E.L. Ferguson [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 92 (4). — P. 849—856.
11. Opinion of the Scientific Committee on Food on the revision of reference values for nutrition labeling. Brussels, Belgium. — 2003. — 17 p.
12. Semba R.D. Iodine in human milk: perspectives for infant health / R.D. Semba, F. Delange // *Nutr Rev.* — 2001. — Vol. 59 (8). — P. 269—278.
13. WHO. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd ed. — Geneva : WHO, 2007. — P. 1—98.
14. WHO. Secretariat on behalf of the participants to the consultation / M. Andersson, B. de Benoist, F. Delange, J. Zupan // *Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. Public Health Nutrition.* — 2007. — Vol. 10 (12A). — P. 1606—1611.
15. WHO/UNICEF/USAID. Indicators for assessing infant and young child feeding practices. Part I: Definitions. — Geneva : WHO, 2008. — P. 3—4.
16. Zimmermann M.B. Iodine deficiency / M.B. Zimmermann // *Endocr Rev.* — 2009. — Vol. 30 (4). — P. 376—408.

СОСТОЯНИЕ ЙОДНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ВСКАРМЛИВАНИЯ

Н.А. Белых

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

Цель: определить содержание йода в грудном молоке и оценить обеспеченность йодом детей грудного возраста в зависимости от вида вскармливания и применения лактационной и групповой йодной профилактики.

Пациенты и методы. В пределах регионального эпидемиологического исследования распространенности ante- и постнатального дефицита микронутриентов у детей исследована экскреция йода с мочой у 138 детей грудного возраста (средний возраст — 5,2±1,1 мес., 73 мальчика, 65 девочек), из которых 61 ребенок находился на исключительно грудном вскармливании, 77 получали адаптированные молочные смеси, обогащенные йодом (60—100 мкг/л). Определена йодурия у 81 кормящей матери (средний возраст — 26,2±2,2 года). Группы были равнозначными по возрасту и паритету родов. Содержание йода в моче определено в условиях лаборатории ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренка» НАМН Украины. Концентрация йода в грудном молоке (n=61) определена церий-арсенитовым методом после предварительной обработки образцов в условиях Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Результаты обработаны с помощью программ Microsoft Excel 2007 и с расчета параметрических и непараметрических критериев.

Результаты. Установлено, что дети, находящиеся на грудном вскармливании, при отсутствии лактационной йодной профилактики имеют недостаточное йодное обеспечение (Me йодурии — 81,5 мкг/л) из-за низкой концентрации йода в грудном молоке (Me=56,1 мкг/л), а дети, вскармливающиеся адаптированными молочными смесями, обогащенными йодом, получают адекватное количество йода (Me йодурии — 282,0 мкг/л).

Выводы. Доказана необходимость применения йодной профилактики среди детей, находящихся на естественном вскармливании.

Ключевые слова: йодный дефицит; йодурия; концентрация йода в грудном молоке; дети; йодная профилактика.

IODINE STATUS IN BREASTFED AND FORMULA-FED INFANTS

N. A. Belykh

SU «Lugansk State Medical University», Ukraine

Purpose: To determine the content of iodine in breast milk and to assess the availability by iodine of infants depending on the type of feeding and lactational and group iodine prophylaxis.

Patients and methods. Within the regional epidemiological study of the prevalence of the ante- and post-natal micronutrient deficiencies in children the urinary iodine excretion is examined in 138 infants (mean age — 5,2 ± 1,1 months., 73 boys, 65 girls), the 61 of which were nursing infants, 77 received adapted milk formula, enriched with iodine (60-100 mg / L). Ioduria is found in 81 of nursing mothers (average age — 26,2 ± 2,2 years). The groups were equivalent by the age and parity of birth. The iodine content in urine is determined in the laboratory of SU «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism.» NAMS of Ukraine. The concentration of iodine in breast milk (n = 61) is defined by a cerium-arsenites method after pretreatment of samples in the Central Scientific Research Laboratory of the M. Gorky Donetsk National Medical University. Results were processed by the Microsoft Excel 2007 based on parametric and non-parametric tests.

Results. The article deals with the data of evaluation of iodine status in breastfed and formula-fed infants. It was demonstrated that the breastfed infants without an iodine prophylaxis have the low median urinary iodine concentration (81,5 µg/L). The formula-fed infants have normal urinary iodine concentration (282,0 µg/L). The median breast milk iodine concentration in mothers receiving iodine supplement was higher than in mothers without iodine prophylaxis (101,4 µg/L vs. 56,1 µg/L respectively). The conclusion on the necessity of the iodine supplementation in breastfed infants was made.

Key words: iodine deficiency; urinary iodine concentration; breast milk iodine concentration; infants, iodine supplementation.

МАТЕРИНСЬКІ ФАКТОРИ РИЗИКУ НАРОДЖЕННЯ ДІТЕЙ З ЕКСТРЕМАЛЬНО НИЗЬКОЮ МАСОЮ ТІЛА

Л.Г. Кирилова¹, Я.А. Мартиненко²

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна ¹

КЗ «Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня», м. Херсон, Україна ²

Мета: визначити основні фактори ризику народження дітей з екстремально низькою масою тіла (ЕНМТ).

Пацієнти та методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб дітей, народжених з масою тіла менше 1000 г, які перебували в КЗ «Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня» в 2007–2011 рр.

Результати. За даний період часу у Херсонській області всього народилось 129 дітей з ЕНМТ, з них 93 (72%) дитини померло до 1 року. Проаналізовано соціальний анамнез 58 породіль (вік, місце проживання, рівень освіти, працевлаштування, реєстрація шлюба), діти яких знаходились на лікуванні в КЗ «Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня». Аналіз показав, що такий чинник, як вік матері до 20 років і старше 35 років, однаковою мірою може бути причиною народження дітей з ЕНМТ. Жінки, які народили дітей, перебуваючи у віці до 20 років, майже усі не були працевлаштовані, мали неповну середню освіту та незареєстрований шлюб.

Висновки. Отримані дані свідчать, що низький рівень освіти, відсутність офіційного працевлаштування та зареєстрованого шлюбу під час вагітності є факторами ризику народження дітей з ЕНМТ.

Ключові слова: екстремально низька маса тіла, передчасні пологи, фактори ризику.

Вступ

За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), 1977 р., термін «низька маса тіла при народженні» (НМТ) відповідає масі менше ніж 2500 г, «екстремально низька маса тіла» — менше 1000 г (ЕНМТ) [2]. ЕНМТ є результатом як передчасних пологів, так і затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Щорічно близько 20 млн дітей народжуються з низькою масою тіла, що становить 15,5% усіх новонароджених, з них 90% — у країнах, які розвиваються [10]. Передчасні пологи дорівнюють 11,1% від усіх народжених живими [10]. Найвищі показники передчасних пологів фіксуються в Малаві — 18,1 випадку на 100 пологів, Конго — 16,7, Зімбабве — 16,6, Гвінеї — 16,5, Мозамбіку — 16,4, Індонезії — 15,5 [10]. Найнижчі показники передчасних пологів — у Білорусії (4,1 випадку на 100 пологів), Екваторі (5,1), Латвії (5,3), Хорватії (5,5), Естонії (5,7), Японії та Швеції (5,9) [10]. Різні показники передчасних пологів спостерігаються серед різних етнічних груп у межах однієї країни. Так, наприклад, у США коефіцієнт передчасних пологів у 2009 р. для афроамериканців становив 17,5%, для білих американців — 10,9% [6, 7].

В Україні щороку народжується понад 3000 дітей з дуже низькою масою тіла (менше 1500 грамів), у т.ч. близько 1000 дітей з ЕНМТ (менше 1000 грамів) [1, 3, 4].

Показники народжуваності та недоношеності в Херсонській області за 2006–2011 рр. відносно стабільні (рис. 1).



Рис. 1. Показники народжуваності та недоношеності у Херсонській області за 2006–2011 рр.

За даними американських дослідників [6, 7], передчасні пологи більш за все зумовлені спонтанними пологами (45%); передчасним розривом плідних оболонок (25%) і станом здоров'я матері та плода (30%), серед яких переконаливими етіологічними чинниками є: прееклампсія, дистрес плода, затримка внутрішньоутробного розвитку [3, 9] (рис. 2).

Маса тіла новонародженого є однією з основних детермінант здоров'я дитини та її нутритивного статусу. Дані клініко-епідеміологічних досліджень останніх років свідчать, що захворюваність та смертність цієї категорії дітей у 20 разів вища. За даними ВООЗ, 60–80% усіх летальних випадків до 1 року припадає на дітей з НМТ [10].

За даними Goldenberg R. та ін. [7], маса тіла нижча за вікові показники в доношених дітей становить 10%, а у передчасно народжених — до 90%.

Слід звернути увагу, неонатальна смертність серед дітей з НМТ доношених дітей становить 25%, а передчасно народжених — 75%, при цьому неврологічний дефіцит спостерігається 50% у кожній відповідній групі [8].

У зарубіжних публікаціях [5, 8, 9, 11] акцентується увага на соціальні чинники народження дітей з НМТ: місце проживання матері (місто чи село), вік матері, релігійне віросповідання, освіта матері, індекс маси тіла породіллі, вживання нею алкоголю чи паління. Дані закордонних авторів [5, 11] свідчать, що рівень освіти майбутньої матері є одним із основних факторів формування органічної патології у дітей.

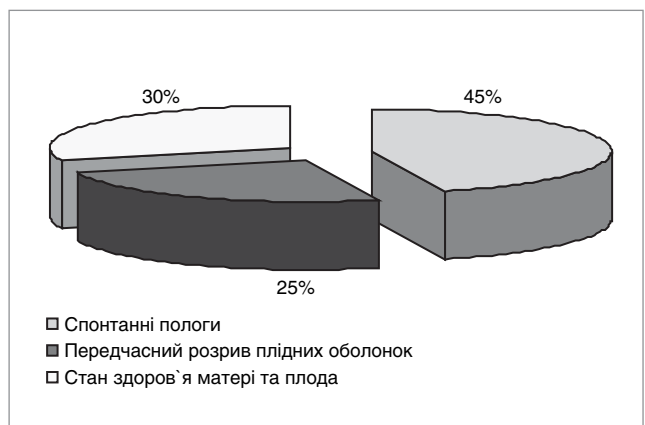


Рис. 2. Етіологічні чинники передчасних пологів (за даними Goldenberg R., 2008)

Таблиця 1

Абсолютні показники новонароджених дітей з екстремально низькою масою тіла за період 2007–2011 рр. у Херсонській області

Рік	Кількість народжених дітей з масою тіла, 500–999 г	Кількість померлих до 1 року	Кількість живих
	n=129	n=93	n=36
2007	23	19	4
2008	30	20	10
2009	24	19	5
2010	25	18	7
2011	27	17	10

Таблиця 2

Аналіз факторів ризику народження дітей з екстремально низькою масою тіла

Фактор ризику	Абс.	%
1. Місце проживання		
• село	30	51,7
• місто	28	48,3
2. Вік матері		
• до 20 років	7	12
• 20–35 років	44	76
• старше 35 років	7	12
3. Шлюб		
• зареєстрований	28	48,3
• незареєстрований	30	51,7
4. Рівень освіти		
• вища	8	13,8
• спеціальна середня	9	15,5
• неповна середня освіта	41	70,7
5. Офіційне працевлаштування матері до відпустки з приводу вагітності та пологів		
• присутнє	32	55,2
• відсутнє	26	44,8

Мета дослідження — провести ретроспективний аналіз факторів ризику у жінок, які народили дітей з ЕНМТ: вік матері, місце проживання, наявність зареєстрованого шлюбу, освіта матері, наявність постійного працевлаштування.

Матеріал і методи дослідження

Ретроспективний аналіз історій хвороб дітей, народжених з масою тіла менше ніж 1000 г, які перебували в КЗ «Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня» з 01.01.2007 р. до 31.12.2011 р.

Результати досліджень та їх обговорення

За даний період у Херсонській області народилося 129 дітей з масою менше 1000 г, з них 93 (72%) померло до 1 року. Нами проаналізовано 58 історій хвороб дітей, які знаходилися на лікуванні в КЗ «Херсонська обласна дитяча клінічна лікарня» за даний період часу (табл. 1).

Серед обстежених породіль 30 (51,7%) осіб мешкали у селі, 28 (48,3%) — у місті. Вікова структура породіль була такою: 7 (12%) жінок віком до 20 років; 44 (76%) жінки — 20–35 років; 7 (12%) осіб — старше 35 років.

Слід зазначити, що на період пологів у шлюбі перебувало лише 28 (48,3%) жінок, не перебувало 30 (51,7%) породіль.

На нашу думку, рівень освіти вважається вагомим фактором ризику. Так, 41 (70,7%) жінка мала неповну середню освіту, 8 (13,8%) — вищу освіту, 9 (15,4%) осіб — спеціальну середню освіту. Слід зазначити, що серед жінок, які проживали в місті, більшість з них, 15 (53,6%), не мали повної середньої освіти, і тільки 6 (21,4%) — вищу. Офіційно працевлаштованими до виходу у відпустку у зв'язку з вагітністю були лише 32 (55,2%) жінки (табл. 2).

Висновки

Традиційно найбільш вагомими факторами пре- і перинатального ураження центральної нервової системи новонароджених вважалися якість здоров'я матері та її вік (старше 35 років). У нашому дослідженні ми передусім звернули увагу на соціальні фактори, які відіграли велике прогностичне значення для майбутньої дитини. Аналіз показав, що такий чинник, як вік матері до 20 років і старше 35 років, однаковою мірою може відносити жінок до групи ризику. Проте звертаємо увагу, що жінки, які народили дітей до 20 років, майже усі не були працевлаштованими, мали неповну середню освіту та незареєстрований шлюб. Отримані дані засвідчили, що низькі показники шлюбності, низький рівень освіти та відсутність офіційного працевлаштування під час вагітності були важливими соціальними чинниками народження дітей з ЕНМТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Знаменская Т.К. Основные проблемы и направления развития неонатологии на современном этапе развития медицинской помощи в Украине / Т.К. Знаменская // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. — 2011. — № 1. — С. 5—9.
2. Пальчик А.Б. Неврология недоношенных детей / А.Б. Пальчик, Л.А. Федорова, А.Е. Понятишин. — М.: МЕДпресс, 2010. — С. 18.
3. Старец Е.А. Дети с низкой массой тела при рождении: эпидемиология в Одесском регионе / Е.А. Старец, Е.В. Годлевская // Совр. педиатрия. — 2011. — № 6. — С. 65—67.
4. Шунько Е.Є. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні / Е.Є. Шунько // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. — 2011. — № 1. — С. 10—16.
5. Abuqamar M. The impact of intermediate factors on socioeconomic differences and infant mortality in the Gaza Strip / M. Abuqamar, D. Coomans, F. Lonckx // International Journal of Medicine and Medical Sciences. — 2011. — Vol. 3 (4). — P. 92—99.
6. Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 75—84.
7. Goldenberg R.L. Low birth weight in the United State / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane // Am. J. of Clinical Nutrition. — 2007. — Vol. 85. — P. 584S—590S.
8. Maternal risk factors associated with low weight babies / B. Afshan, N. Shabnam, M. Erum, B. Najia // Medical channel. — 2010. — Vol. 16. — P. 334—338.
9. Maternal risk factors for low birth weight neonates: hospital based case-control study in rural area of Western Maharashtra, India / J.D. Deshpande, D.B. Phalke, V.B. Bangal [et al.] // National Journal of Community Medicine. — 2011. — Vol. 2. — P. 394—398.
10. National, regional and worldwide estimates of preterm birth / H. Blencowe, S. Cousens, M. Oestergaard [et al.] // Lancet. — 2012. — Vol. 379. — P. 2162—2172.
11. Prediction of neurologic morbidity in extremely low weight infants / A. Namasivayam, G.N. Kathleen, A. Greg [et al.] // J. of perinatology. — 2000. — Vol. 20. — P. 496—503.

МАТЕРИНСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Л.Г. Кириллова¹, Я.А. Мартыненко²

ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина¹

КУ «Херсонская областная детская клиническая больница», г. Херсон, Украина²

Целью нашей работы было определение основных факторов риска рождения детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ).

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в КУ «Херсонская областная детская клиническая больница» в 2007–2011 гг.

Результаты. В течение 2007–2011 гг. в Херсонской области родилось 129 детей с ЭНМТ, из них 93 (72%) ребенка умерли до 1 года. Проанализирован социальный анамнез 58 матерей (возраст, место проживания, уровень образования, наличие постоянного места работы, наличие зарегистрированного брака), дети которых находились на лечении в стационаре. Проведенный анализ показал, что такой фактор, как возраст матери до 20 лет и старше 35 лет, в равной степени может быть причиной рождения детей с ЭНМТ. Женщины, родившие детей, будучи в возрасте до 20 лет, почти все не были трудоустроены, имели неполное среднее образование и незарегистрированный брак.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что низкий уровень образования, отсутствие постоянного места работы и отсутствие зарегистрированного брака во время беременности являются важными социальными факторами риска рождения детей с ЭНМТ.

Ключевые слова: экстремально низкая масса тела, преждевременные роды, факторы риска.

MATERNAL RISK FACTORS FOR WITH EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS

L. G. Kirilova¹, Y. A. Martynenko²

SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine¹

MI «Kherson Regional Children's Hospital», Kherson, Ukraine²

The objective of this study is to examine risk factors births with extremely low weight.

Study design. Records from infants with birth weight less than 1000 grams treated at Kherson child hospital between January 1, 2007, and December 31, 2011, were included in retrospective study.

Results. Between 2007 and 2011 years in Kherson region 129 infants were born, 93 (72%) died. Social history (age, inhabitancy, education, presence of employment, matrimony) of 58 woman's was examined. The analysis showed that such factors as maternal age less than 20 years and older than 35 years, can equally refer women at risk group. Parous woman less than 20 years old, almost all were not employed, had not complete secondary education and were in unregistered marriage.

Conclusions. The obtained data prove that lower level of marriage prevalence and education, lack of employment are important social risk factors for birth with extremely low weight.

Key words: extremely low weight, preterm delivery, risk factors.

ПРЕДИКТОРИ НЕЕФЕКТИВНОСТІ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ

Н.В. Котова¹, Н.В. Грищенко², К.С. Ковалевська¹

Одеський національний медичний університет, Україна¹

Одеський міський центр профілактики та боротьби зі СНІДом, Україна²

Мета: виявити фактори ризику неефективності антиретровірусної терапії (АРТ) у ВІЛ-інфікованих дітей.

Пацієнти і методи. Проведено обсерваційне когортне дослідження 94 ВІЛ-інфікованих дітей віком 2–16 років, які спостерігаються в Одеському обласному і міському центрах СНІДу, з метою виявлення предикторів неефективності АРТ. До групи 1 включено 29 випадків вірусологічної неефективності АРТ, що потребувало заміни схеми лікування; до групи 2 включено 65 випадків ефективності АРТ щонайменше протягом 2 років спостереження. Фактори ризику неефективності АРТ виявлено шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Результати. Виявлено такі фактори ризику вірусологічної неефективності АРТ: на початку лікування вірусне навантаження (ВН) >6 log (ВШ 3,75); ВН визначається через 12 місяців після початку лікування (ВШ 16,5); виявляються «сплески» ВН (ВШ 7,63); нерегулярне медичне спостереження (ВШ 3,7), низька прихильність до АРТ (ВШ 9,75); схема АРТ з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази порівняно зі схемою з інгібіторами протеази (ВШ 2,6).

Висновки. Основною метою медичного спостереження за ВІЛ-інфікованою дитиною, яка отримує АРТ, є запобігання вірусологічній неефективності такої терапії. Для досягнення зазначеної мети слід своєчасно починати лікування дитини, проводити ретельний клініко-лабораторний моніторинг і виявляти ознаки неефективності АРТ, підтримувати високий рівень прихильності до лікування.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, діти, неефективність АРТ.

Вступ

Антиретровірусна терапія (АРТ) є невід'ємним компонентом комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим дітям. Основною метою АРТ є збереження повноцінного та якісного здоров'я й подовження життя ВІЛ-інфікованої дитини [5–7]. Близько 3000 ВІЛ-інфікованих дітей в Україні отримують АРТ [2]. Постійний прийом антиретровірусних (АРВ) препаратів пригнічує реплікацію ВІЛ, а це, своєю чергою, сприяє зниженню вірусного навантаження (ВН — кількості копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові) до рівня, який не визначається сучасними методами ампліфікації нуклеїнових кислот. При рівні ВН, який не визначається, рівень CD4-лімфоцитів (відсоток та абсолютна кількість) підвищується і зберігається достатньо високим, тому знижується ризик захворювань і смертності внаслідок імунодефіциту. Лікування проводять протягом усього життя. Від ефективності АРТ залежить тривалість життя ВІЛ-інфікованих [5–7].

Неефективність АРТ зумовлена розвитком стійкості ВІЛ до АРВ-препаратів. Як наслідок резистентності вірусу до ліків реєструється вірусологічна неефективність лікування — ВН стійко визначається і перевищує 1 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми. Імунологічна неефективність може слідувати за вірусологічною неефективністю, але може виявлятися самостійно за такими критеріями: у дітей 2–5 років — абсолютне число CD4-лімфоцитів менше 200 в 1 мкл або відносний вміст CD4-лімфоцитів менше 10%; у дітей старше 5 років — абсолютне число CD4-лімфоцитів менше 100 в 1 мкл. Клінічна неефективність лікування — це поява нових епізодів захворювань, характерних для III–IV клінічної стадії ВІЛ-інфекції за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2006 р.). Робити висновки про неефективність схеми АРТ можна не раніше ніж через 6 місяців від початку лікування [5–7].

При вірусологічній неефективності лікування схема АРТ, що складається щонайменше з 3 препаратів, повністю замінюється на нову, не очікуючи розвитку імунологічної і тим паче клінічної неефективності. Якщо у дитини

виникають тяжкі або середньотяжкі токсичні реакції, то замінюють той АРВ-препарат, який спровокував побічну дію; така ситуація не вважається неефективністю і заміною схеми [5–7].

Вибір АРВ-препаратів та їх дитячих форм обмежений, тому дуже важливо, щоб обрана схема АРТ тривалий час була ефективною. Враховуючи, що ВІЛ швидко виробляє резистентність, усі АРВ-препарати, які входять до схеми АРТ, слід давати дитині в повній призначеній дозі, в точно визначений час, без пропусків і запізнь, із дотриманням рекомендацій щодо вживання їжі та інших препаратів, із правильним зберіганням ліків (у т.ч. під час поїздок). Правильний прийом АРВ-препаратів і узгодження способу життя з режимом АРТ називається прихильністю до АРТ [3, 4, 8, 9].

Дані окремих досліджень у дорослих свідчать, що низький рівень прихильності та токсичність АРВ-препаратів зумовлюють 28–40% випадків невдачі та/або переривання АРТ. При цьому вказується, що в одного пацієнта може бути декілька причин неефективності лікування [4]. Дані про причини і фактори ризику неефективності АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей обмежені, тому слід вивчити це питання, що у подальшому допоможе спрогнозувати і запобігти невдачі лікування [3, 4, 6, 8, 9].

Мета дослідження — виявити фактори ризику неефективності АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей.

Матеріал і методи дослідження

Обсерваційне когортне дослідження проведено у 94 ВІЛ-інфікованих дітей віком 2–16 років, які спостерігаються в Одеському обласному і міському центрах СНІДу та отримують АРТ. Ретроспективно проаналізовано карти диспансерного спостереження, обрані випадково. Для виявлення факторів ризику неефективності АРТ усі випадки поділено на дві групи. До групи 1 віднесено 29 випадків вірусологічної неефективності схеми АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей, що потребувало заміни схеми лікування у 28 дітей, 1 дитина померла через розвиток пневмоцистної пневмонії. До групи 2 включено 65 випадків

ефективності АРТ щонайменше протягом 2 років спостереження. Фактори ризику виявлено шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ). Статистичний аналіз проведено з використанням програми Statistica 5 та on-line калькулятора розрахунку ВШ.

Результати досліджень та їх обговорення

Групи порівняння не різнилися за статтю дітей – хлопчиків було 55% в групі 1 і 51,5% в групі 2. Першу схему отримували 72,2% дітей із групи 1 і 61,7% дітей із групи 2, при цьому в обох групах були діти, які отримували другу і третю схеми АРТ.

У когорті дослідження переважали діти з III клінічною стадією ВІЛ-інфекції: 68% – у групі 1, 69,9% – у групі 2, частка дітей з IV клінічною стадією також була однаковою: 24% – у групі 1, 21,5% – у групі 2. Вік, у якому дітям розпочали першу схему АРТ, достовірно не різнився: у групі 1 – 44,3 (95% ДІ 26,8–61,8) місяця життя; у групі 2 – 50,3 (95% ДІ 42–59,1) місяця життя. Отримували першу схему з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (ННІЗТ): 71,4% дітей – у групі 1 (60% невірапін – NVP і 40% ефавіренз – EFV), 43,5% дітей – у групі 2 (50% NVP і 50% EFV). До першої схеми АРТ з інгібіторами протеази (ІП) у переважній більшості дітей входив лопінавір / ритонавір (LPV/г); нельфінавір (NFV), який був тимчасово відкликаний виробниками з використанням, усього – 5 дітей. Середня тривалість дії першої схеми АРТ до розвитку її неефективності та подальшої заміни у дітей групи 2 дорівнювала 32,6 (95% ДІ 24,4–40,9) місяця. Середня тривалість ефективною першої схеми у дітей групи 2 була достовірно довшою і сягала 49,8 (95% ДІ 41,5–58,1) місяця.

Друга схема АРТ призначалася дітям приблизно в однаковому віці у групах порівняння: у групі 1 – 71,8 (95% ДІ 41,8–100,8) місяця життя; у групі 2 – 93,3 (95% ДІ 72,2–114,8) місяця життя, що, ймовірно, обумовлено малою вибіркою. В обох групах були схеми АРТ і з ННІЗТ (з NVP або EFV майже у рівних долях), і з ІП (LPV/г). Розвиток вірусологічної неефективності не першої схеми АРТ варіював у межах 18–109 місяців (у середньому 57,3 місяця). При цьому в дітей групи 2 не перша схема АРТ залишалася ефективною 18–100 місяців (у середньому 60 місяців).

Тривалі або сильні токсичні реакції спостерігалися в 32,1% дітей із групи 1 і у 8,5% дітей із групи 2. Побічні

ефекти переважно були викликані препаратами групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ), найчастіше зидовудином (анемія), ставудином і діданозином (ліподистрофія), а також NVP (висипка).

На початок АРТ в групі 1 було 60,9% дітей з тяжким ступенем ВІЛ-асоційованого імунодефіциту, у групі 2 – 55,2% (p>0,05). Узагальнені дані щодо динаміки відновлення відносного рівня CD4-лімфоцитів під впливом АРТ наведено на рис. 1. Не виявлено достовірної різниці відносної кількості CD4-лімфоцитів, як на початку, так і через 6, 12, 18 і 24 місяці АРТ. Аналіз абсолютного рівня CD4-лімфоцитів утруднений різномірністю кожної групи за віковим складом. Відновлення середніх показників рівня CD4-лімфоцитів до нормальних меж зафіксовано через 12 місяців від початку АРТ; при цьому частка дітей, у яких зберігався важкий ступінь ВІЛ-асоційованого імунодефіциту, була достовірно вищою у групі з неефективною АРТ: у 27,8% дітей із групи 1, 12,2% дітей із групи 2 (p<0,05).

На момент початку АРТ кількість дітей з ВН понад 1 млн (6 лог) копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми була достовірно вищою в групі 1 (55,6%), ніж у групі 2 (25%). Узагальнені дані щодо динаміки зниження ВН під впливом АРТ наведено на рис. 2. Виявлено достовірну різницю ВН через 6, 12, 18 і 24 місяці АРТ. Зниження ВН до рівня, який не визначається, зафіксовано через 12 місяців від початку АРТ лише у 16,7% дітей із групи 1 і у 63,2% дітей із групи 2 (p<0,01).

Фактори ризику неефективності АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей обрано евристичним шляхом і за результатами аналізу джерел літератури. Проаналізовано низку чинників, які можуть впливати на розвиток неефективності АРТ: соціально-біологічні фактори – вік дитини на момент початку АРТ, хто є опікуном; стан здоров'я на момент початку лікування – стадія захворювання, ступінь ВІЛ-асоційованого імунодефіциту, рівень ВН (в лог), наявність затримки фізичного або психомоторного розвитку; препарати, які входили до схеми лікування – схеми з ННІЗТ або ІП, заміни препаратів через виникнення тяжких побічних реакцій АРВ-препарату; динаміка показників кожні 6 міс. протягом 2 років від початку АРТ – захворювання, відсоток і абсолютна кількість CD4-лімфоцитів і ВН, виявлення «сплеску» ВН – одноразове підвищення ВН до 1000 копій РНК ВІЛ в 1 мл на фоні ВН, що не визначається; регулярність медичного спостереження, прихильність до лікування. Частота виявлення

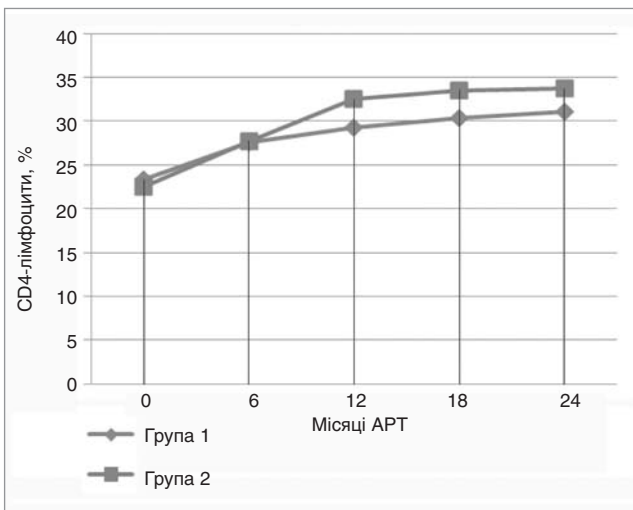


Рис. 1. Динаміка відновлення відносного вмісту CD4-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих дітей під впливом антиретровірусної терапії

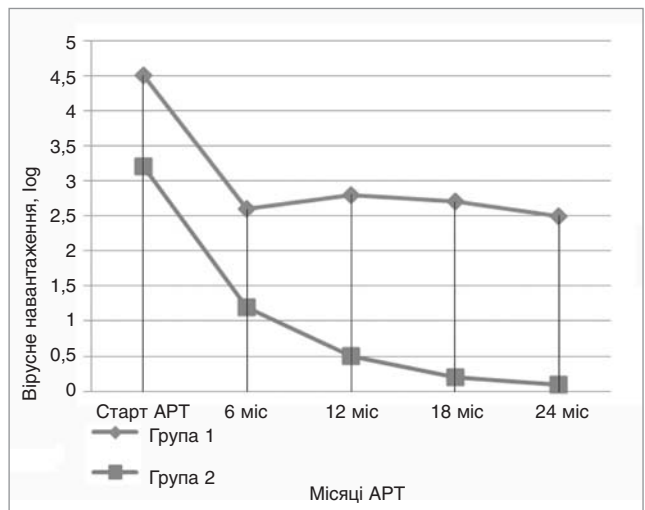


Рис. 2. Динаміка зниження рівня вірусного навантаження (в лог) у ВІЛ-інфікованих дітей під впливом антиретровірусної терапії

Таблиця

Прогностична значущість факторів ризику неефективності антиретровірусної терапії у ВІЛ-інфікованих дітей

Фактор	Група 1	Група 2	ВШ (95% ДІ)
	так / ні (% так)	так / ні (% Так)	
Малюковий вік	5/24 (17,2)	16/49 (24,1)	0,64 (0,2–2,0)
Мешкає в області	19/10 (65,3)	42/23(64,6)	1,04 (0,41–2,61)
Не має біологічної матері (сирота, напівсирота, усиновлення, опіка)	0/29	5/60 (7,7)	–
<i>На момент початку АРТ</i>			
IV клінічна стадія	7/22 (24,0)	14/51 (21,5)	1,15 (0,41–3,2)
Тяжкий ступінь ВІЛ-асоційованого імунodefіциту	14/9 (60,9)	32/26 (55,2)	1,3 (0,45–3,4)
ВН >6 log	10/8 (55,6)	10/30 (25)	3,75 (1,2–12,1)*
Затримка фізичного розвитку	10/19 (34,5)	25/40 (38,5)	0,8 (0,34–2,10)
Затримка психомоторного розвитку	9/20 (31)	20/45 (30,8)	1,01 (0,39–2,61)
Схема з ННІЗТ	18/11 (62,1)	25/40 (38,5)	2,6 (1,06–6,44)*
Не перша схема АРТ	8/21 (27,6)	23/42 (35,4)	0,7 (0,27–1,8)
Більше, ніж друга схема АРТ	3/26 (10,3)	4/65 (6)	1,87 (0,39–8,96)
<i>Під час АРТ</i>			
ВН не досягло рівня, який не визначається, через 6 міс.	22/6 (78,6)	22/16 (57,2)	2,7 (0,88–8,08)
ВН не досягло рівня, який не визначається, через 12 міс.	22/2 (91,7)	16/24 (40)	16,5 (3,4–0,1)*
Тяжкий ступінь ВІЛ-асоційованого імунodefіциту через 6 міс.	9/9 (50)	20/24 (41,7)	1,2 (0,4–3,6)
Тяжкий ступінь ВІЛ-асоційованого імунodefіциту через 12 міс.	6/12 (33,3)	6/42 (14,3)	3,5 (1,0–12,9)
Токсичні дії АРВ-препаратів	9/20 (31)	12/53 (18,5)	1,98 (0,72–5,43)
«Сплески» ВН	15/14 (51,7)	8/57 (12,3)	7,63 (2,7–21,56)*
Нерегулярне медичне спостереження	8/21 (27,6)	6/59 (9,2)	3,7 (1,16–12,06)*
Недостатня прихильність до АРТ	13/16 (44,8)	5/60 (7,7)	9,75 (3,02–31,4)*
Туберкульоз	3/26 (10,3)	6/59 (9,2)	1,13 (0,26–4,89)

Примітка. * – відмінності достовірні.

ознак і результати розрахунків значущості факторів ризику неефективності АРТ наведено у таблиці.

Отримані дані свідчать, що вік дитини, сирітство і віддаленість від центру профілактики та боротьби зі СНІДом не впливають на ризик розвитку неефективності АРТ. Найбільш значущими прогностичними факторами неефективності АРТ слід вважати недосягнення мети лікування – рівня ВН, який не визначається, через 12 місяців, при цьому недосягнення завдання – відновлення імунітету через 12 місяців не є несприятливими прогностичними ознаками. Встановлено, що відсутність відновлення або зниження рівня CD4-лімфоцитів корелює із захворюванням на туберкульоз, але захворювання на туберкульоз не корелює з підвищеним рівнем ВН. «Сплески» ВН і нерегулярне медичне спостереження свідчать на користь недостатньої прихильності до АРТ, тісно пов'язані між собою, усі вони прогностично несприятливі. При схемах АРТ розвиток неефективності лікування більш ймовірний.

Висновки

1. Основною метою медичного спостереження за ВІЛ-інфікованою дитиною, яка отримує АРТ, є запобігання вірусологічній неефективності терапії. Для досягнення такої мети необхідно своєчасно починати лікування дитини, проводити ретельний клініко-лабораторний моніторинг і виявляти ознаки вірусологічної неефективності

АРТ, підтримувати високий рівень прихильності до лікування.

2. Рівень ВН >6 log на момент початку АРТ і недосягнення мети АРТ – рівня ВН, який не визначається, через 12 місяців від початку АРТ є предикторами неефективності АРТ.

3. Імунологічна невдача АРТ через 12 місяців від початку АРТ не є прогностичним фактором вірусологічної неефективності терапії; щоб виявити цю невдачу, слід додатково обстежити дитину, у т.ч. оцінити ризики та наявність проявів туберкульозу.

4. Прогностично несприятливими факторами неефективності АРТ є «сплески» ВН і пропуски рекомендованих диспансерних відвідувань закладу охорони здоров'я, оскільки вони вказують на недостатню прихильність до АРТ – одного з найважливіших факторів ризику вірусологічної неефективності зазначеної терапії.

5. Призначення схем АРТ на основі ННІЗТ потребує більш ретельного моніторингу і оцінки усіх прогностично значущих факторів вірусологічної неефективності АРТ, а також більш активного підходу до підтримки належного рівня прихильності до лікування, оскільки ризик розвитку неефективності у цих схем вищий, ніж у схем з ІІІ.

6. Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення причин недостатньої прихильності до АРТ у ВІЛ-інфікованих дітей із виявленням предикторів порушення прихильності та розробкою стратегії щодо її підтримки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.
2. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 36. — К., 2011. — 27 с.
3. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low-and middle-income countries / R. Vreeman [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. — 2008. — Vol. 8. — P. 686—691.
4. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management / J. Simoni [et al.] // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 119. — P. 1371—1383.
5. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, (Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council — OARAC). 2011 [Electronic resource]. — Access mode: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv-guidelines/45/whats-new-in-the-guidelines> — Title from screen.
6. HIV treatment and care for children Clinical Protocol for the WHO European Region (2012 revision) [Electronic resource]. — Access mode: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/168394/Paediatric-Protocol11-RU-2012-06-27.pdf. — Title from screen.
7. PENTA Steering Committee. PENTA 2009 guidelines for the use of anti-retroviral therapy in paediatric HIV-1 infection // *HIV Medicine*. — 2009. — Vol. 10. — P. 591—613.
8. Reddi A. Antiretroviral therapy adherence in children: outcomes from Africa / A. Reddi, S.C. Leeper // *AIDS*. — 2008. — Vol. 22. — P. 906—907.
9. Zeichner S.L. Textbook of pediatric HIV care / S.L. Zeichner, J.S. Read. — Cambridge: Cambridge University Press. 2005.

ПРЕДИКТОРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Н.В. Котова¹, Н.В. Грищенко², Е.С. Ковалевская¹

Одесский национальный медицинский университет, Украина¹

Одесский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, Украина²

Цель: определить факторы риска неэффективности антиретровирусной терапии (АРТ) у ВИЧ-инфицированных детей.

Пациенты и методы. Проведено обсервационное когортное исследование 94 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 2–16 лет, которые наблюдаются в Одесском областном и городском центрах СПИДа, с целью выявления предикторов неэффективности АРТ. В группу 1 включено 29 случаев вирусологической неэффективности АРТ, которые нуждались в замене схемы лечения; в группу 2 включено 65 случаев эффективности АРТ, по меньшей мере, на протяжении 2 лет наблюдения. Факторы риска неэффективности АРТ выявлялись путем расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты. Выявлены следующие факторы риска вирусологической неэффективности АРТ: на момент начала лечения вирусная нагрузка (ВН) >6 log (ОШ 3,75); ВН определяется через 12 месяцев после начала лечения (ОШ 16,5); имеют место «всплески» ВН (ОШ 7,63); нерегулярное медицинское наблюдение (ОШ 3,7), низкая приверженность к АРТ (ОШ 9,75); схема АРТ с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы по сравнению со схемой с ингибиторами протеазы (ОШ 2,6).

Выводы. Основной целью медицинского наблюдения за ВИЧ-инфицированным ребенком, который получает АРТ, является предотвращение вирусологической неэффективности такой терапии. Для достижения указанной цели необходимо своевременно начинать лечение ребенка, проводить тщательный клинико-лабораторный мониторинг и своевременно выявлять признаки неэффективности АРТ, а также поддерживать высокий уровень приверженности к лечению.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, неэффективность АРТ.

PREDICTORS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY FAILURE IN HIV-INFECTED CHILDREN

N.V. Kotova¹, N.V. Gryshchenko², K.S. Kovalevska¹

Odessa national medical university, Ukraine¹

Odessa city AIDS centre, Ukraine²

Purpose: To identify risk factors of ineffectiveness of the antiretroviral therapy (ART) in HIV-infected children.

Study design. An observational cohort study was carried out in 94 HIV-positive children of the age of 2 to 16, who are followed up in the regional and city AIDS centers for ART failure predictors. Out of 94, 29 cases were included in the group I as ART virological failure, resulted in ART regimen replacement; group II consisted of 65 ART effective cases during at least 2 years of the follow-up. Risk factors of ART failure were revealed by calculation of the odds ratio (OR) to 95% of the confidence interval.

Results. There were identified the following risk factors of ART virological failure: viral load (VL) in the beginning of treatment >6 log (OR 3.75); VL, which is defined after 12 months of ART (OR 16.5); there are VL «blips» (OR 7.63); irregular follow up (OR 3.7), low adherence to ART (OR 9.75); ART scheme with NNRTIs compared with the with PIs (OR 2.6).

Conclusions. The medical follow-up for HIV-infected children who receives ART, are aimed to prevent ART virological failure. In order to achieve the goal, it is required to start the therapy on time, carry out the proper clinical and laboratory monitoring, detection signs of ART failure in due time, maintain a high level of ART adherence.

Key words: HIV, children, ART failure.

ФОРМУВАННЯ СМАКОВИХ ПЕРЕВАГ, ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ І ПОРУШЕННЯ АПЕТИТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

А.А. Ковальчук

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. Смакові переваги у дітей раннього віку формуються під впливом значної кількості факторів. Основними серед них є генетичні особливості харчування жінки під час вагітності, особливості харчування дитини, національні традиції в харчуванні. Висвітлено можливі способи взаємодії цих факторів на розвиток адекватної харчової поведінки і апетиту, що відіграють важливу роль у формуванні здоров'я дитини.

Ключові слова: діти раннього віку, смакові переваги, харчова поведінка, порушення апетиту.

Висока інтенсивність метаболічних процесів у дітей раннього віку забезпечує не тільки підтримку життєдіяльності, зростання і розвитку дитячого організму, але й потребує достатнього і регулярного поповнення його макро- і мікронутрієнтами для значного підвищення ефективності засобів лікування, скорочення періоду реабілітації після перенесених соматичних, інфекційних захворювань, оперативних втручань, підвищення якості життя маленьких пацієнтів. Саме тому в науковій літературі активно обговорюються питання формування смакових переваг і харчової поведінки, а також різні порушення апетиту в даній категорії дітей.

За останні 10 років розвиток молекулярної біології, генної інженерії сприяв новим відкриттям в області фізіології харчування дитини раннього віку. Ці питання продовжують вивчатися і донині.

Смак формується в результаті взаємодії декількох анатомічних сенсорних областей і систем. Смакові сигнали надходять від хімічних, механічних, теплових рецепторів ротової порожнини, взаємодіють з нюховими сигналами і через краніальні нерви потрапляють у центр смакових відчуттів, що знаходиться в головному мозку.

Важливу роль у цьому складному процесі відводять язика, що містить смакові клітини з набором специфічних рецепторів, здатних розпізнавати смак їжі. Так, у 1999–2001 рр. були відкриті рецептори, що відносяться до сімейства GPCR (G protein – coupled receptor) і розпізнають гірке, солодке і «умами» [1, 7].

Різноманітність сприйняття смаку залежить від послідовності амінокислот у рецепторних білках. Fushan і співавтори [6] довели, що чутливість і переваги до солодкого смаку тісно пов'язані з геномом людини, а поліморфізм генів, які кодуєть рецептори до солодкого, визначають різку чутливість до даного смаку у людей в популяції. Причому смакові рецептори були знайдені не тільки на язичці, але й на зубах, в кишечнику, підшлунковій залозі і головному мозку, проте їх роль і значення ще вивчаються.

Порушення смакового сприйняття може стати причиною розвитку харчового дефіциту і різних дефіцитних станів, які, безумовно, негативно впливають на розвиток і стан здоров'я дитини раннього віку.

Виділяють три найпоширеніші види змін смакової чутливості:

- *гіпогевзія* — зниження смакової чутливості;
- *дисгевзія* — викривлення (порушення) смакової чутливості ;
- *агевзія* — втрата смакової чутливості.

Причинами порушення смакового сприйняття у дітей можуть бути захворювання центральної нервової системи, прийом медикаментів, хірургічні втручання і, що особливо важливо у відношенні дітей раннього віку, дефіцит харчуван-

ня (*malnutrition*) [1, 8]. Отже, при організації харчування дітей цього віку вкрай важливо забезпечити повноцінний раціон і смакову різноманітність їжі. Це сприятиме розвитку смакових якостей і формуватиме адекватну харчову поведінку.

Результати останніх досліджень [1, 6, 8] показали, що смакові переваги дитини формуються ще в період внутрішньоутробного розвитку, а продукти, які вживає вагітна жінка, впливають на смак амніотичної рідини, яку заковтує плід. Це дає підстави припустити, що в період введення прикормів дитина надаватиме перевагу саме тим продуктам, які частіше за все вживала жінка під час вагітності.

На формування смакових переваг значно впливає характер вигодовування протягом перших місяців життя. У дитини, що вигодовується материнським молоком, в старшому віці виявляються смакові переваги до тих продуктів, які вживає мама в лактаційний період.

Грудне молоко, на відміну від молочних сумішей, є джерелом різних смаків і ароматів, що сприятливо впливає на розвиток смакових відчуттів і сприяє повноцінному формуванню харчової поведінки, тоді як при штучному вигодовуванні всі ці процеси є більш довготривалими і залежать від виду молочної суміші, що використовувалася [8].

Введення прикормів до раціону харчування грудної дитини забезпечує організм харчовими речовинами, необхідними для повноцінного зростання і розвитку, а тому повинні бути своєчасними, включати групу харчових продуктів відповідно до віку і формуватися на характерних особливостях для даного середовища.

Найбільш часта проблема в період введення прикормів — це негативізм (*неофобія*) дитини до вживання нових видів їжі. З одного боку, це є захисним механізмом, з іншого — проявом вроджених переваг до тих чи інших продуктів, де значну роль відіграють генетичні фактори. На формування смакових переваг впливають і національна культура, і традиції. Так, у приморських країнах перевага надається риби і морепродуктам, тоді як на суходолі — сирам і м'ясним продуктам. У даній місцевості ці продукти входять до повсякденного раціону харчування, є звичними, добре засвоюються, не викликають алергічних проявів або диспепсичних розладів. Науково доведено, що смакові переваги у дитини формуються в сім'ї і родині, тому залежать від оточення дитини, поведінки дорослих, сервірування столу, психологічної ситуації, педагогічних взаємодій і гармонійних взаємин у родині [1, 2, 7].

Поряд із формуванням смакових переваг і харчової поведінки, апетит є широким і універсальним критерієм стану здоров'я дитини [2, 4, 5]. Апетит у перекладі з латинської мови означає «бажання», а харчовий його центр — це не локальна структура, а функціональна інтеграція багатьох мозкових центрів, розміщених на різних рівнях центральної нервової системи.

Розлади апетиту можуть спостерігатися у вигляді трьох основних форм:

1. Патологічного посилення апетиту — *булімії*.
2. Спотвореного (вибіркового) апетиту (*рiса*).
3. Зниженого (зменшеного) апетиту до повної його відсутності (*анорексії*).

Найбільш поширеною і багатофакторною у дітей раннього віку є третя форма, основною групою причин якої є: соматичні, психогенні і нервові.

Соматичні причини зниження апетиту:

— нераціональне харчування, догодування в проміжках між вживанням їжі, значний обсяг вживання молока і солодких напоїв;

- гострі і хронічні захворювання органів травлення;
- гострі і хронічні інфекційні захворювання;
- паразитарні інфекції;
- хронічні інтоксикації;
- захворювання органів дихання, серцево-судинної, ендокринної системи тощо;

— дефіцит заліза, цинку, міді та інших мікроелементів.

Психогенні причини зниження апетиту:

- причини, пов'язані з самою дитиною;
- причини, пов'язані з оточенням дитини, передусім з матір'ю.

Тут не слід ототожнювати повну відмову від вживання їжі (*анорексія*) з побоюванням вживання їжі (*ситофобією*) через виникнення при цьому болю чи супутнього відчуття дискомфорту.

В ранньому віці відмічається слабка пристосованість травних залоз до змін харчового режиму і їх висока чутливість до порушень звичних для дитини умов зовнішнього середовища. Особливо шкідливою неврогенною причиною в цьому сенсі є примусове годування, а стійкий негативний умовний рефлекс, пов'язаний з таким вживанням їжі, часто приводить до гіпотрофії. Зниження апетиту у дитини часто обумовлене типом виховання в родині (гіперопіка, суперечністю виховання тощо). Водночас, вибірковий (спотворений) апетит спричиняє обмінні порушення, а часто — і паратрофію.

Позитивний харчовий рефлекс формується під дією таких факторів, як фіксація часу і місця вживання їжі, виключення психотравмуючих ситуацій.

Оцінюючи апетит дитини раннього віку, лікар повинен враховувати як конституційно-соматичні особливості, так і фізичний розвиток пацієнта, стан його здоров'я, наявність захворювань і обтяжливих факторів. Тільки після цього лікар може призначати відповідну корекцію, в тому числі метаболічну терапію.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова И.Н. От чего зависит формирование вкусовых предпочтений у младенцев? / И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, Е.А. Гордеева // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11, № 6. — С. 69—74.
2. Квашніна Л.В. Корекція гіпотрофічних станів у дітей як прояву хронічного стресу в нормі та патології за допомогою препарату «Триметабол» / Л.В. Квашніна, Л.І. Омельченко, В.П. Родіонов // Перинатология и педиатрия. — 2008. — № 2 (34). — С. 100—102.
3. Лук'янова О.М. Проблеми здоров'я здорової дитини та наукові аспекти профілактики його порушень / О.М. Лук'янова // Мистецтво лікування. — 2005. — № 2. — С. 6—15.
4. Сапа Ю.С. Снижение аппетита и анорексия у детей дошкольного возраста / Ю.С. Сапа // Медицина сегодня. — 2005. — № 8. — С. 10.
5. Allelic polymorphism within TAS1R3 promoter is associated with human taste sensitivity to sucrose / A.A. Fushan, C.T. Simons, J.P. Slack [et al.] // Biol. — 2009. — Vol. 19 (15). — P. 1288—1293.
6. Beauchamp G.K. Flavor perception in human infants: development and functional significance / G.K. Beauchamp, J.A. Mennela // Digestion. — 2011. — Vol. 83 (Suppl. 1). — P. 1—6.
7. Mennela J.A. Flavor programming infancy / J.A. Mennela, C.E. Griffin, G.K. Beauchamp // Pediatrics. — 2004. — Vol. 113. — P. 840—845.
8. Mennela J.A. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants / J.A. Mennela, C.P. Jagnow, G.K. Beauchamp // Pediatrics. — 2001. — Vol. 107. — P. 88.

ФОРМИРОВАНИЕ ВКУСОВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ, ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И НАРУШЕНИЕ АППЕТИТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

А.А. Ковальчук

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Резюме. Вкусовые предпочтения детей раннего возраста формируются под влиянием значительного числа факторов. Основными среди них являются генетические особенности питания женщины во время беременности, особенности питания ребенка, национальные традиции в питании. Рассмотрены возможные способы воздействия этих факторов на развитие адекватного пищевого поведения и аппетита, играющего важную роль в формировании здоровья ребенка.

Ключевые слова: дети раннего возраста, вкусовые предпочтения, пищевое поведение, нарушение аппетита.

THE DEVELOPMENT OF GUSTATORY PREFERENCES, EATING BEHAVIOR AND EATING DISORDERS IN INFANTS

A.A. Kovalchuk

SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

Summary. Gustatory preferences in infants are influenced by numerous factors. The main factors are genetics, peculiarities of the nutrition of pregnant women and child of nutrition, national food traditions. The abovementioned factors and possible ways of influence on them are considered in this article, which contributes to development of appropriate food behavior and appetites, playing a significant role in the formation of child's health.

Key words: infants, gustatory preferences, eating behavior, eating disorders.

ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТІВ МІСЦЕВОЇ ДІЇ В ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ФАРИНГІТУ У ДІТЕЙ

Н.А. Бєлих¹, Н.А. Плуатаренко¹, І.В. Губіна², В.В. Головін³
 ДЗ «Луганський державний медичний університет», Україна¹
 Луганська міська дитяча лікарня №4, Україна²
 Луганська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна³

Мета: вивчити ефективність застосування препаратів Терафлю Лар та Декатилен у лікуванні дітей, хворих на гострий фарингіт.

Пацієнти та методи. У 64 дітей віком 6–15 років (34 хлопчики та 30 дівчат) з гострим фарингітом, які перебували на лікуванні у вірусному боксованому відділенні Луганської міської дитячої лікарні №4, вивчено ефективність та безпечність препаратів за динамікою клінічної та фарингоскопічної картини, оцінкою батьків і самих пацієнтів. Випадковим відбором діти були розподілені на 2 групи: до 1-ї групи увійшли 33 дитини, які отримували Терафлю Лар у таблетованому вигляді, до 2-ї групи — 31 дитина, яка отримувала препарат місцевої дії Декатилен.

Результати. Доведено, що препарат Терафлю Лар при лікуванні гострого фарингіту у дітей характеризувався більш вираженим анальгезуючим ефектом. Зменшення патологічної симптоматики через 7 днів терапії у хворих, які отримували Терафлю Лар, становило мінус 18,22 балу, а в дітей, які отримували Декатилен, — мінус 15,88 балу.

Висновки. Висока ефективність сучасного комбінованого препарату Терафлю Лар визначається його активною антисептичною та місцевоанестезуючою дією, доброю переносимістю та зручною для пацієнта формою випуску. Доцільно застосовувати цей препарат у клінічній педіатричній практиці.

Ключові слова: діти, інфекція верхніх дихальних шляхів, гострий фарингіт.

Вступ

Захворювання верхнього відділу дихальних шляхів у дітей та підлітків не втрачають своєї актуальності, оскільки, незважаючи на успіхи в діагностиці та лікуванні, кількість таких хвороб неухильно зростає.

Загальновідомо, що інфекційно-запальна патологія верхніх дихальних шляхів розподіляється на гостру та хронічну, може мати як вірусну, так і бактеріальну етіологію. Основним механізмом розвитку гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, таких як риносинусит, аденоїдит і фарингіт, зазвичай є вірусна інфекція (найчастіше це риновірус, коронавірус, аденовірус, віруси грипу та парагрипу), яка має безпосередньо цитопатичний вплив на епітелій верхніх дихальних шляхів.

У разі гострих респіраторних інфекцій ураження епітелію дихальних шляхів призводить до порушення його бар'єрної функції, що сприяє нашаруванню бактеріальної флори та подальшому розвитку фарингіту, синуситу, отиту тощо. Загальне охолодження організму або місцеве переохолодження глотки, подразнення слизової оболонки їдкими парами або забрудненим повітрям, а також хронічні вогнища інфекції ЛОР-органів можуть активізувати бактеріальну мікрофлору. При гострому фарингіті, зумовленому бактеріями, виявляються найчастіше стрептококи, в т.ч. пневмококи, стафілококи, грамнегативні диплококи та ін. [1, 3, 4].

Гострий фарингіт (J02, J02.8, J02.9 за МКБ-10) — інфекційне запалення слизової оболонки ротоглотки, яке має схильність до спонтанного розрешення, проте часто захворювання ускладнюється розвитком гнійних процесів в оточуючих тканинах із формуванням хронічного тонзилофарингіту. Хронічне запалення слизової оболонки мигдаликів може бути наслідком гострого запалення при неефективному лікуванні або поширення запального процесу з носоглотки та параназальних синусів [8].

Ротоглотка є відкритою екологічною системою, що зберігає динамічну рівновагу мікроорганізмів, які постійно перебувають у ній, за допомогою слини та захисних факторів (лізоцим, секреторний імуноглобулін А, нейтрофіли) [1, 7]. У формуванні мукозального імунітету провідну роль відіграють піднебінні мигдалики. Їх захисна функція реалізується завдяки наявності глибоких крипт, які збільшують корисну площу мигдаликів до 300 см², і помповому

механізму функціонування [10]. На поверхні мигдаликів завжди присутня коменсальна флора, що включає потенційно патогенні мікроорганізми, такі як *Str. pneumoniae*, *H. Influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [8]. При цьому резидентна флора виконує бар'єрну функцію, яка перешкоджає колонізації патогенних мікроорганізмів і надлишковому росту присутніх бактерій [1, 8]. Недостатність будь-якого з вказаних чинників унаслідок частих респіраторних інфекцій у дітей приводить до розвитку дисбіозу ротоглотки з подальшим зниженням рівня секреторного імуноглобуліну А в секреті у 70,0% пацієнтів із хронічним тонзилітом, зменшенням кількості рецепторів до цитокінів, що підвищує ризик формування інфекційної патології верхніх відділів дихальних шляхів, передусім гострого тонзиліту та гострого фарингіту, які у дітей віком до 5 років мають переважно вірусну або вірусно-бактеріальну природу. У дітей старше 5 років більш значущими етіологічними чинниками є β-гемолітичний стрептокок групи А (*S. pyogenes*), С та G, *M. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae*, віруси грипу, стафілококи, гриби роду *Candida* та ін. [1, 4, 10].

Тактика терапії інфекційно-запальних захворювань глотки має передбачати призначення лікарських препаратів, яким властива протизапальна та анальгезуюча дія, локальних антисептиків, протинабрякових препаратів. Системна антибактеріальна терапія є обґрунтованою в разі гострого тонзилофарингіту, викликаного піогенними стрептококом або β-гемолітичним стрептококом групи А. Препаратами вибору в цьому разі є антибіотики пеніцилінового ряду (феноксиметилпеніцилін), альтернативними — пероральні цефалоспорини I покоління, при алергії на пеніциліни — макроліди [4, 6]. Сучасний погляд на проблему лікування гострих інфекційно-запальних захворювань глотки припускає, що перспективним напрямком є топічна фармакотерапія.

Мета дослідження — вивчити ефективність і переносимість препаратів місцевої дії Терафлю Лар і Декатилен у комплексі лікування дітей з гострим фарингітом.

Матеріал і методи

Під нашим спостереженням перебувало 64 пацієнти віком 6–15 років (34 хлопчики і 30 дівчат) з гострим фарингітом, які перебували на лікуванні у вірусному боксованому

Скарги та об'єктивні дані хворих (на початку лікування)

Скарги та симптоми	Група 1 (n=33)		Група 2 (n=31)	
	абс.	%, M±m	абс.	%, M±m
<i>Скарги</i>				
Біль у горлі	33	100,0±0,0	31	100,0±0,0
Першіння	33	100,0±0,0	31	100,0±0,0
Утруднення ковтання	21	63,6±1,7	20	64,5±8,6
Кашель (сухий, нав'язливий)	27	81,8±6,7	23	74,2±7,8
Нежить	16	48,5±8,7	9	42,8±8,9
Загальне нездужання	33	100,0±0,0	31	100,0±0,0
Відсутність апетиту	4	12,1±5,7	5	16,1±6,6
<i>Об'єктивні дані</i>				
Гіперемія задньої стінки глотки	33	100,0±0,0	31	100,0±0,0
Гіпертрофія фолікулів задньої стінки глотки	29	87,9±5,7	24	77,4±7,5
Гіперемія піднебінних дужок	33	100,0±0,0	31	100,0±0,0
Регіонарний лімфаденіт	31	89,3±4,3	19	90,5±5,4
Лихоманка	10	30,3±7,9	9	29,0±8,1

відділенні Луганської міської дитячої лікарні №4 (завідувачка відділення — Т.В. Воронова). Дослідження проводилося після отримання інформованої згоди батьків. Усі діти, включені до дослідження, мали тривалість захворювання до 48 год. та не отримували лікування до госпіталізації. Критеріями виключення були пацієнти, які отримували антибіотики протягом місяця до захворювання. Випадковим відбором діти були розподілені на 2 групи: до 1-ї групи увійшли 33 дитини, які отримували Терафлю Лар у таблетованому вигляді, до 2-ї групи — 31 дитина, яка отримувала препарат місцевої дії препарат Декатилен. Лікарські засоби призначалися у віковому дозуванні згідно з інструкцією про застосування на фоні базисної терапії, яка включала рясне тепле пиття, дотримання збалансованої дієти, прийом жарознижувальних і відхаркувальних засобів, вітамінотерапію.

Препарат Терафлю Лар (Theraflu Lar, реєстраційний номер 2022/09/11) відповідає вимогам до топічних препаратів для лікування гострих інфекційно-запальних захворювань глотки, володіє широким спектром антимікробної дії, має протигрибкову та протівірусну активність, низьку швидкість абсорбції зі слизової оболонки порожнини рота й глотки, низьку алергенність; препарат нетоксичний, не подразнює слизову оболонку [5–7]. Один з основних компонентів препарату Терафлю Лар — бензоксонія хлорид практично не абсорбується, його катіонна структура забезпечує мембранотропну активність, завдяки якій відбувається антибактеріальна дія на широкий спектр патогенних аеробних грампозитивних мікробів і грамнегативні мікроорганізми. Крім того, важливою є антимікотична та протівірусна його активність, в т.ч. й щодо мембранних вірусів грипу, парагрипу та герпесу. Другий компонент препарату — лідокаїн абсорбується через слизову оболонку порожнини рота як місцевий анестетик, блокує натрієві канали нервового волокна, порушує процеси деполаризації мембрани нервової клітки, блокує передачу збудження у волокнах чутливих нервів. Показаннями для призначення Терафлю Лар є фарингіт, стоматит, гінгівіт, пародонтит, глосит; профілактика інфекцій перед хірургічним втручанням у ротовій порожнині та глотці (екстракція зуба, тонзилектомія). Препарат можна застосовувати дітям з 4-річного віку по 1 таблетці для розсмоктування кожні 2–3 години (не більше 6 таблеток на добу) протягом 5 днів. Дезодоруючий ефект забезпечується завдяки апельсиновому ароматизатору таблеток [2].

Декатилен (реєстраційний номер UA/6633/01/01) — комплексний препарат, до складу якого входять деквалі-

нія хлорид (0,25 мг) та дибукіаїна гідрохлорид (0,03 мг); призначається у вигляді таблеток для розсмоктування з 4-річного віку. Препарат має протигрибкову та проти-запальну дію, бактерицидний ефект щодо більшості грампозитивних і грамнегативних бактерій, грибів. Дибукіаїну гідрохлорид забезпечує місцеву знеболювальну дію. Показаннями для призначення препарату є гострі інфекційно-запальні захворювання ротової порожнини та глотки: гінгівіт, ларингіт і фарингіт, стоматит, стани після тонзилектомії та екстракції зубів; для усунення неприємного запаху з рота [6]. Дітям старше 4 років Декатилен призначають по 1 пігулці кожні 3 години, після зменшення симптомів запалення — по 1 таблетці кожні 4 години, дітям у віці старше 12 років — по 1 таблетці кожні 2 години, після зменшення симптомів запалення — по 1 таблетці кожні 4 години. Максимальна денна кількість становить 10–12 таблеток у період гострої фази, 6 таблеток на день — після зникнення запальних симптомів. Рекомендується приймати Декатилен до зникнення симптомів захворювання (приблизно протягом 5 днів).

Протипоказаннями для призначення обох препаратів є підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Антибактеріальна дія знижується при одночасному застосуванні з аніонними детергентами (зубна паста) [2].

Тривалість участі в дослідженні одного пацієнта становила не менше 7 днів. Протягом цього часу фіксувалися результати 4 оглядів дитини: при госпіталізації, на 3, 5 та 7-му добу терапії (в т.ч. й при продовженні лікування в амбулаторних умовах).

Комплекс обстеження включав вивчення анамнезу, аналіз скарг за спеціально розробленою анкетною, оцінку тяжкості симптомів (в балах), термометрію, мікробіологічне дослідження слизу з поверхні мигдаликів до початку терапії та через 7 днів лікування. Бальна шкала включала оцінку таких симптомів, як біль у горлі, першіння, кашель, утруднення ковтання, загальне нездужання (0 — відсутній симптом; 1 — помірно виражений; 2 — сильно виражений). Також оцінювалися в балах дані огляду: гіперемія задньої стінки глотки (0 — відсутня; 1 — помірна; 2 — сильна); стан піднебінних дужок (0 — гіперемія відсутня; 1 — легко виражена; 2 — помірна; 3 — сильно виражена); стан лімфатичних фолікулів задньої стінки глотки (0 — відсутня гіперемія, набряклість; 1 — легко виражені; 2 — помірні 3 — сильно виражені), регіонарний лімфаденіт (0 — відсутній; 1 — помірний; 2 — сильний).

Динаміка скарг та фарингоскопічної картини у дітей з гострим фарингітом на фоні терапії Терафлю Лар та Декатиленом

Скарги та симптоми	Бальна оцінка				Динаміка бальної оцінки
	до лікування	3-й день терапії	5-й день терапії	7-й день терапії	
<i>1-а група (n=33)</i>					
Біль у горлі	4,12	1,10	0,24	0,00	4,12
Першіння	1,74	0,88	0,19	0,10	1,64
Утруднене ковтання	1,78	0,88	0,21	0,00	1,78
Загальне нездужання	1,44	0,51	0,00	0,00	1,44
Відсутність апетиту	1,72	0,66	0,00	0,00	1,72
Кашель	1,41	1,09	0,66	0,18	1,23
Гіперемія задньої стінки глотки	1,92	1,10	0,74	0,12	1,8
Гіпертрофія фолікулів задньої стінки глотки	2,31	1,22	1,14	0,26	2,05
Гіперемія піднебінних дужок	2,31	1,22	1,14	0,51	1,8
Регіональний лімфаденіт	1,12	1,15	0,98	0,48	0,64
Усього балів	19,87	9,81	5,30	1,65	18,22
<i>2-а група (n=31)</i>					
Біль у горлі	4,26	2,32	1,29	0,32	3,94
Першіння	1,62	1,11	1,10	0,41	1,21
Утруднене ковтання	1,80	1,34	0,88	0,32	1,48
Загальне нездужання	1,48	0,68	0,00	0,00	1,48
Відсутність апетиту	1,76	0,62	0,12	0,00	1,76
Кашель	1,36	1,12	0,64	0,32	1,04
Гіперемія задньої стінки глотки	1,86	1,14	1,24	1,04	0,82
Гіпертрофія фолікулів задньої стінки глотки	2,28	1,24	1,32	0,45	1,83
Гіперемія піднебінних дужок	2,26	1,56	1,42	0,52	1,74
Регіональний лімфаденіт	1,26	1,16	0,96	0,68	0,58
Усього балів	19,94	12,29	8,97	4,06	15,88

Ефективність терапії оцінювали з урахуванням думки пацієнта або його батьків за інтегральною шкалою оцінки результату лікування (IMOS, Integrative Medicine Outcome Scale): повне одужання, значне поліпшення стану, помірне або незначне поліпшення, без змін, погіршення. Безпечність терапії оцінювали за такими критеріями: переносимість препарату, виникнення алергічних реакцій та інших побічних ефектів. Переносимість оцінювали як: добру, задовільну, незадовільну.

Математичну обробку даних здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою стандартних засобів Microsoft Excel 2007. При порівнянні двох величин різницю між ними вважали достовірною при досягнутому рівні $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

При первинному клінічному обстеженні всі діти скаржилися на біль і першіння в горлі, більшість пацієнтів скаржилися на утруднене ковтання, загальне нездужання та кашель, у кожній третій дитині реєструвалася підвищена температура тіла (табл. 1).

Як свідчать отримані дані, всі обстежені діти скаржилися на загальне нездужання (середній бал – 1,44 та 1,48 відповідно) і біль (середній бал – 4,12 і 4,26 відповідно) та першіння в горлі (середній бал – 1,74 і 1,62 відповідно). При фарингоскопії у пацієнтів виявлено гіперемію задньої стінки глотки (середній бал – 1,92 і 1,86 відповідно), гіпертрофію фолікулів задньої стінки глотки (2,31 та 2,28 балу), гіперемію піднебінних дужок (2,31 і 2,26 відповідно) різного ступеня, регіональний лімфаденіт (1,12 та 1,26 балу відповідно), (табл. 1).

На відсутність апетиту скаржилися 12,1% дітей 1-ї групи та 16,1% дітей 2-ї групи (середній бал – 1,72 та 1,76 відповідно), на утруднене ковтання – 63,6% дітей 1-ї групи та 64,5% хворих 2-ї групи (1,78 та 1,82 балу). На початку лікування переважна більшість хворих скаржила-

ся на кашель, що носив сухий нав'язливий характер: 81,8% пацієнтів 1-ї групи та 74,2% дітей 2-ї групи (1,41 та 1,36 балу відповідно).

За даними об'єктивного огляду визначали гіпертрофію фолікулів задньої стінки глотки у 87,9% пацієнтів 1-ї групи та 77,4% хворих 2-ї групи (2,31 і 2,28 відповідно), регіональний лімфаденіт – у 89,3% дітей 1-ї групи та 90,5% хворих 2-ї групи (середній бал – 1,12 і 1,26 відповідно). Таким чином, групи були репрезентативними за клінічними симптомами та даними об'єктивного огляду.

Через 3 години після прийому першої дози препарату більшість хворих вказали на зменшення болісних відчуттів у горлі: 63,6% дітей, які приймали Терафлю Лар, і 51,6% хворих, які приймали Декатилен. Під кінець першої доби терапії поліпшення самопочуття відзначили 75,8% дітей, які отримували Терафлю Лар, і 61,3% дітей, що отримували Декатилен. Подальша динаміка суми балів за скаргами та фарингоскопічною картиною протягом курсу лікування в обстежених пацієнтів наведена в табл. 2.

Як свідчать отримані дані, в обох групах спостерігалося поступове зменшення вираженості скарг та об'єктивних симптомів, проте зменшення болю в горлі, першіння та утруднене ковтання у хворих, які отримували Терафлю Лар, відбувалося скоріше, ніж у групі дітей, що отримували Декатилен. Загальне зменшення кількості балів у пацієнтів, які отримували Терафлю Лар, склало на 5-й день лікування 14,57 балу, на 7-й день – 18,22 балу; у групі хворих, які отримували Декатилен, – 10,97 та 15,88 балу відповідно ($p < 0,05$) (рис. 1).

Серед бактеріальних збудників, виділених зі слизової оболонки мигдаликів і задньої стінки глотки, в обох групах хворих реєструвалися *Str. pyogenes*, *St. aureus*, *Str. mitis*. Після 7 днів терапії результати повторного бактеріологічного дослідження довели позитивну динаміку в обох групах. При цьому в групі, де діти отримували Терафлю Лар,

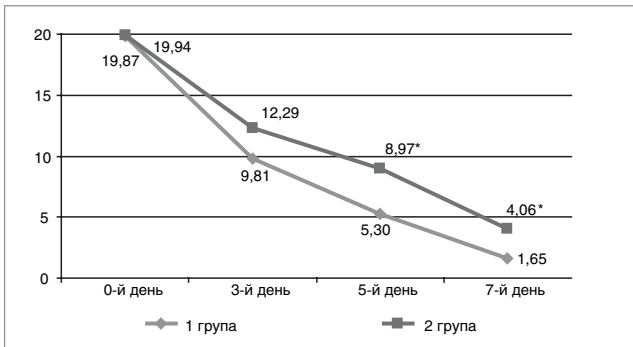


Рис. 1. Динаміка суми балів за скаргами та фарингоскопічною картиною протягом лікування в обстежених пацієнтів
Примітка: * – вірогідність різниці з групою пацієнтів, які отримували Декатилен ($p < 0,05$).

зменшення питомої ваги дітей, які мали патологічну концентрацію *St. aureus*, було статистично значущим (в 3,1 разу, $p < 0,05$).

Під час дослідження не встановлено побічної дії медичних препаратів, які застосовувалися в комплексній терапії в обох групах.

Хороші та відмінні результати лікування батьки визначали у 31 (93,9±4,4%) пацієнта 1-ї групи та у 21 (67,7±8,4%) дитини 2-ї групи (рис. 2). Задовільний результат визначався у кожній групі відповідно у 2 (6,1±4,6%) та 8 (25,8±7,4% дітей. Незадоволені результатом лікування були 2 (6,4±4,2%) батьків дітей 2-ї групи.

Таким чином, висока ефективність сучасного комбінованого препарату Терафлю Лар визначається його активною антисептичною та місцевоанестезуючою дією, доброю переносимістю та зручною для пацієнта формою випуску. Отримані результати підтвердили обґрунтова-

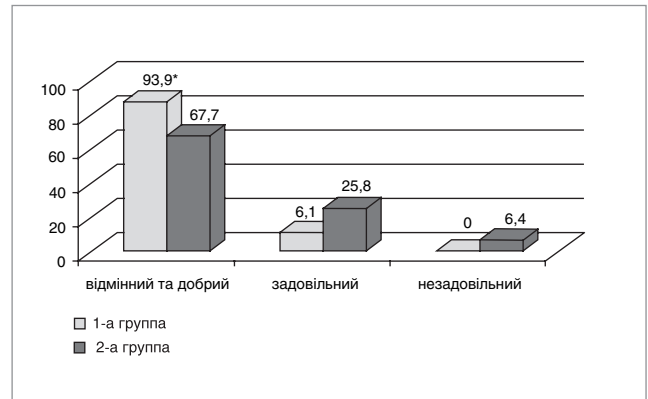


Рис. 2. Результати лікування за оцінкою батьків (%)
Примітка: * – вірогідність різниці з контрольною групою ($p < 0,05$).

ність застосування препарату в клінічній педіатричній практиці.

Висновки

1. Застосування лікарських засобів місцевої дії Терафлю Лар і Декатилен є ефективним у лікуванні гострого фарингіту в дітей. Поряд з цим препарат Терафлю Лар має більш виражений анальгезуючий ефект вже з першої доби лікування. Зменшення патологічної симптоматики через 7 днів терапії у хворих, які отримували Терафлю Лар, становило мінус 18,22 балу, а у дітей, які отримували Декатилен, – мінус 15,88 балу.

2. З метою більш швидкої регресії симптомів запалення, елімінації патогенної флори, зниження ризику бактеріальної інфекції та інших ускладнень доцільно починати лікування гострого фарингіту в першу добу появи симптомів хвороби, з використанням препарату, який містить топічний антибіотик, анестетик і антисептик.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров О.Є. Вплив бактеріоносійства *St. Aureus* та *Str. Hemoliticus* на слизових мигдаликах та носа на стан імунної системи дітей шкільного віку / О.Є. Абатуров, І.Л. Височина // Современная педиатрия. — 2010. — № 2 (30). — С. 151–153.
- Компендиум 2010 — лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: Морион, 2010. — 2240 с.
- Кривопустов С.П. Острый тонзиллофарингит у детей: вопросы дифференциальной диагностики и лечения / С.П. Кривопустов // Здоровье ребенка. — 2010. — № 1 (22). — С. 94–98.
- Крючко Т.А. Проблема тонзиллита в педиатрической практике / Т.А. Крючко, О.Я. Ткаченко, Т.В. Шпехт // Здоровье ребенка. — 2010. — № 1 (22). — С. 79–82.
- Морозова С. В. Боль в глотке: причины и возможности медикаментозной терапии / С. В. Морозова // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 21. — С. 1447–1452.
- Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча отоларингологія»: наказ МОЗ України № 181 від 21.04.2005 // Клінічні протоколи надання медичної допомоги (Педіатрія): нормативне виробничо-практичне видання. — К.: МНІАЦ медичної статистики; МВЦ «Медінформ», 2005. — 320 с.
- Рябова М.А. Боль в горле как полиэтиологический симптом / М.А. Рябова // Справочник поликлинического врача. — 2011. — № 1. — С. 42–46.
- Рязанцев С.В. Этиопатогенетическая терапия заболеваний верхних дыхательных путей и уха / С.В. Рязанцев, В.И. Кочеровец // Методические рекомендации. — СПб., 2008. — 98 с.
- Сравнительная эффективность местной антибактериальной терапии острого и обострения хронического фарингитов у детей при помощи таблеток для рассасывания и лекарственного аэрозоля / Е.К. Онуфриева, Ю.Л. Солдатский, Н.В. Щепин [и др.] // Лечащий врач. — 2008. — № 1. — С. 73–74.
- Щербак И.Б. Топическая терапия при острых воспалительных заболеваниях глотки / И.Б. Щербак // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 6 (86). — С. 71–73.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ФАРИНГИТА У ДЕТЕЙ

Н.А. Бельх¹, Н.А. Плуغاتаренко¹, И.В. Губина², В.В. Головин³

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина¹

Луганская городская детская больница №4, Украина²

Луганская областная детская клиническая больница, Украина³

Цель: изучить эффективность применения препаратов Терафлю Лар и Декатилен в комплексе терапии детей старшего возраста с острым фарингитом.

Пациенты и методы. У 64 детей в возрасте 6–15 лет (34 мальчика и 30 девочек) с острым фарингитом, которые находились на лечении в вирусном боксованом отделении Луганской городской детской больницы №4, изучены эффективность и безопасность препаратов по динамике клинической и фарингоскопической картины, оценке родителей и самих пациентов. Случайным отбором дети были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 33 ребенка, которые получали Терафлю Лар в таблетированном виде, во 2-ю группу — 31 ребенок, который получал препарат местного действия Декатилен.

Результаты. Препарат Терафлю Лар при лечении острого фарингита у детей характеризовался более выраженным анальгезирующим эффектом. Уменьшение патологической симптоматики через 7 дней терапии у больных, получавших Терафлю Лар, составило минус 18,22 балла, а у детей, которые получали Декатилен, — минус 15,88 балла.

Выводы. Высокая эффективность современного комбинированного препарата Терафлю Лар определяется его активным антисептическим и местноанестезирующим действием, хорошей переносимостью и удобной для пациента формой выпуска. Целесообразно применять этот препарат в клинической педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, инфекции верхних дыхательных путей, острый фарингит.

COMPERISON OF THE EFFECTIVENESS OF EXTERNAL PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF ACUTE PHARYNGITIS IN CHILDREN

N.A. Belykh, N.A. Plugatarenko¹, I.V. Gubina², V.V. Golovin³

SU «Lugansk State Medical University» Ukraina¹

Lugansk City Children's Hospital № 4, Ukraine²

Lugansk Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine³

Purpose: To study the effectiveness of the use of Theraflu Lar and Dekatilen preparations in the complex therapy of over-fives children with acute pharyngitis.

Patients and methods. The efficacy and safety of preparations by clinical and pharyngoscopic picture, estimation of parents and the patients themselves are studied in 64 children in the age of 6–15 years (34 boys and 30 girls) with acute pharyngitis who were treated at the viral box department of Lugansk City Children's Hospital № 4. By the method of random selection children were divided into 2 groups: to the 1st group were included 33 children who had received Theraflu Lar in tablet form, to the 2nd group — 31 children who had received external preparation Dekatilen.

Results. In the treatment of acute pharyngitis in children Theraflu Lar is characterized by a pronounced analgesic effect. Reduction of pathological symptoms in patients receiving Theraflu Lar after 7 days of the treatment was minus 18.22 points and in children who had received Dekatilen - minus 15.88 points.

Conclusions. The high efficiency of the modern combined preparation Theraflu Lar is defined by its active antiseptic and local anesthetic effects, well tolerance and convenient for the patient presentation. It is reasonable to use this preparation in the clinical pediatric practice.

Key words: children, upper respiratory infections, acute pharyngitis.

НОВОСТИ

94% украинских детей оканчивают школу больными

Только 6% украинских выпускников школ можно назвать относительно здоровыми. Такое заявление сделал министр молодежи и спорта Равиль Сафиуллин. По его словам, это связано с отсутствием в Украине физической культуры.

Чиновник отметил, что в нашей стране спортом занимается только 10% школьников.

Для сравнения — в странах Западной Европы таких 90%. Р.Сафиуллин считает, что ситуация изменится к

лучшему благодаря принятию общегосударственной социальной программы развития физической культуры и спорта на 2013–2017 гг.

Программа предусматривает строительство плавательных бассейнов, многофункциональных спортивных площадок, универсальных спортивных комплексов, оснащение велосипедных дорожек, рекреационных зон и т.п.

Источник: <http://medexpert.org.ua/>

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ II ГЕНЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИЙ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Т.М. Клименко¹, Е.А. Сердцева¹, О.Ю. Караетян¹, Т.Ю. Краснова²
Харьковская медицинская академия последиplomного образования, Украина¹
Харьковский городской перинатальный центр, Украина²

Цель: оценить эффективность использования цефалоспоринов II генерации в комплексной терапии постаспирационных пневмоний у доношенных новорожденных.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 46 доношенных новорожденных с массой тела $3399,0 \pm 134,0$ г, родившихся с аспирацией околоплодными водами, окрашенными меконием, в результате дистресса плода. У всех новорожденных определяли уровень С-реактивного белка количественным методом, прокальцитонина в сыворотке крови — количественным методом с помощью анализатора Cobos. Также проводили УЗИ с доплеровским картированием головного мозга, сердца, органов брюшной полости, рентгенографию органов грудной клетки в динамике (рентгеновский аппарат PX-100CLK, Medison Xrai, Корея). Микробиологические исследования биотопов с антибиотикограммой проводили по общепринятой методике [6]. Бакпосев трахеобронхиального аспирата проводили в родильном зале, у матерей исследовали мазки из цервикального канала, уретры, вульвы и поверхности плаценты. Выделенную микрофлору биотопов, а также их антибиотикограмму сопоставляли в системе «мать — плацента — новорожденный». Всем новорожденным в качестве стартовой антибактериальной терапии назначали цефалоспорин II генерации — цефуросксим («Цефумакс»), один из представителей класса β -лактамов антибиотиков.

Результаты. При использовании цефалоспоринов II генерации (Цефумакс) у новорожденных с постаспирационной меконием пневмонией наблюдалось выздоровление в 36 (78,3%) случаях, улучшение — у 2 (4,3%). У 6 (13,0%) новорожденных невозможно оценить результаты лечения в связи с необходимостью усиления или смены антибактериальной терапии в первые дни лечения. Только у 2 (4,3%) пациентов Цефумакс оказался неэффективным.

Выводы. Установлены безопасность и высокая клиническая эффективность цефалоспоринов II генерации (Цефумакс) при лечении пневмонии, обусловленной аспирацией околоплодными водами с меконием у доношенных новорожденных.

Ключевые слова: цефалоспорины II генерации, Цефумакс, постаспирационные пневмонии, доношенные новорожденные.

Введение

На протяжении последних лет в Украине инфекции перинатального периода, внутриутробные пневмонии (ВУП) и сепсис занимают 3–4-е место в структуре заболеваемости и смертности новорожденных [4]. В мире ежегодно от врожденной пневмонии умирает более 300 тыс. новорожденных [9, 10]. Пневмонии диагностируются у 0,5–1% доношенных и у 10–15% недоношенных новорожденных, а морфологические признаки пневмонии на аутопсии обнаруживаются у 10–38% мертворожденных и у 20–63% умерших живорожденных детей [7].

Рациональная антибактериальная терапия (АБТ), как патогенетическое звено в лечении пневмонии, имеет свои особенности у новорожденных с учетом возрастной резистентности микроорганизмов. Стартовая АБТ пневмоний у новорожденных проводится с учетом данных о вирулентности потенциальных возбудителей, эпидемиологической ситуации, антимикробного спектра и фармакокинетических свойств антибактериальных препаратов. Среди новорожденных, родившихся через естественные родовые пути, 1% составляют дети с синдромом аспирации мекония [5] при том, что анте- и интранатальное отделение мекония отмечается в среднем в 10% родов в головном предлежании при доношенной беременности и в 30–40% — перенесенной [1]. Пневмония, как осложнение синдрома аспирации мекония, развивается в 24,6% случаев [11].

Цель исследования — оценить эффективность использования цефалоспоринов II генерации в комплексной терапии постаспирационных пневмоний у доношенных новорожденных.

Материал и методы исследования

Исследование проведено в Харьковском городском перинатальном центре (ХГПЦ), который является базой кафедры неонатологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования. Проанализировано

наблюдение за 46 доношенными новорожденными с массой тела $3399,0 \pm 134,0$ г, родившихся с аспирацией околоплодными водами, окрашенными меконием, в результате дистресса плода. Все дети в последующем развили постаспирационную пневмонию, подтвержденную рентгенологически. Объем первичной помощи в родильном зале проведен соответственно требованиям Протокола и Международного консенсуса 2010 года [2, 5].

Проанализированы инфекционный, соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей, клинический статус наблюдаемых новорожденных, гемограмма, клинический анализ мочи, по показаниям: биохимический анализ крови (билирубин, активность трансаминаз, креатинин), рН крови. Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли количественным методом всем новорожденным в первые 24 часа жизни. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови определяли количественным методом с помощью анализатора Cobos — 411 в возрасте 72 ч. жизни в иммунологической лаборатории ХГПЦ. Всем детям сделали УЗИ с доплеровским картированием головного мозга, сердца, органов брюшной полости (портативный и стационарный сканеры Siemens G — 40, P — 4–8 Мгц, Германия; Logic — Book XP, P — 4–8 Мгц, США), рентгенографию органов грудной клетки в динамике (рентгеновский аппарат PX-100CLK, Medison Xrai, Корея). Микробиологические исследования биотопов с антибиотикограммой проводили по общепринятой методике [6]. Бакпосев трахеобронхиального аспирата проводили в родильном зале, у матерей исследовали мазки из цервикального канала, уретры, вульвы и поверхности плаценты. Выделенную микрофлору биотопов, а также их антибиотикограмму сопоставляли в системе «мать — плацента — новорожденный».

Всем новорожденным в качестве стартовой антибактериальной терапии назначили цефалоспорин II генерации — цефуросксим («Цефумакс»), один из представителей класса β -лактамов антибиотиков. В основе дей-

Таблица 1

Спектр микроорганизмов и степень колонизации трахеобронхиального аспирата доношенных новорожденных в родильном зале с постаспирационной пневмонией

Выделенная микрофлора	абс. / %	Степень колонизации, Ig КОЕ _{ср}
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	12 / 22,2	4,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 / 18,5	4,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9 / 16,7	4,3
<i>Streptococcus spp.</i>	6 / 11,1	4,0
<i>Enterobacteriaceae</i>	6 / 11,1	4,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 / 7,4	4,5
<i>Candida</i>	4 / 7,4	5,0
<i>E. coli</i>	2 / 3,7	4,0
Роста микроорганизмов не обнаружено	2 / 3,7	

ствия цефуроксима лежит связывание с белком бактерий *penicillin-binding proteins* — фермента, участвующего в образовании на поверхности бактериальной стенки пептидогликанов. При инактивации фермента цефуроксимом блокируется синтез составляющих структур клеточной стенки бактерии, что вызывает ее разрушение. Хорошая антибактериальная активность цефуроксима проявляется в отношении грамположительных аэробных бактерий (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*), в меньшей степени — в отношении *Staphylococcus aureus* (кроме метициллинрезистентных штаммов), бета-гемолитических стрептококков — *Streptococcus pyogenes*, со спектром положительной активности к *Str. agalactiae*, *Streptococcus mitis*. Цефуроксим обладает высокой активностью против грамотрицательных аэробных бактерий *Enterobacteriaceae*, *H. Influenzae* (так же ампициллинрезистентные штаммы), и *Moraxella catarrhalis*, *Pr. mirabilis*, *Providencia spp.*, *Pr. rettgeri*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Enterobacter spp.*, *Salm. spp.*, *Shigella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae* (все штаммы), *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.* Препарат эффективен по отношению к *Escherichia coli*. Применение цефалоспоринов II генерации в этом случае имеет преимущество перед цефалоспориновыми III генерации с точки зрения рациональности АБТ [3].

Цефумакс назначали в суточной дозе 50–100 мг/кг в сутки в 2–3 введения внутривенно в течение 10 дней. Клиническую эффективность антибактериальной терапии оценивали соответственно международным требованиям (European Guidelines for Clinical Evaluation of Antifungal Drug Products, 1993) по следующим критериям: выздоровление (полное исчезновение всех исходных симптомов и признаков заболевания); улучшение (улучшение состояния, но без полного исчезновения признаков и симптомов заболевания при отсутствии необходимости в дополнительной антибактериальной терапии); отсутствие эффекта (отсутствие клинического улучшения или ухудшение на фоне терапии, потребность в назначении дополнительной или другой антибактериальной терапии); невозможно оценить (прекращение лечения по любой причине менее чем через 48 часов от его

начала или прогрессирование другого патологического процесса, не поддающегося лечению исследуемым препаратом). Положительный клинический эффект определялся в случаях выздоровления и улучшения.

При динамическом наблюдении за новорожденными учитывали симптомы, которые могли быть расценены как побочные действия Цефумакса, не связанные с основным заболеванием: аллергические реакции, флебиты, диспептические явления (срыгивания, рвоты, метеоризм), лабораторные изменения в периферической крови (анемия, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия) и мочи (микрогематурия, протеинурия).

Результаты исследований и их обсуждение

Из 46 обследованных новорожденных 13 (28,3%) родились в тяжелом состоянии, требовали респираторной поддержки методом инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции легких в течение 12–72 ч. и нуждались в кислородной терапии в последующем в течение 5–7 дней. Остальные 33 (71,7%) ребенка имели среднетяжелое состояние и нуждались в кислородной терапии в течение 3–5 дней.

У 16 (34,8%) СРБ был отрицательным (менее 6 мг/л), у 22 (47,8%) — 6–12 мг/л, у 8 (17,4%) — выше 12 мг/л. У 26 детей с повышенным уровнем СРБ определен уровень прокальцитонина: у 5 (19,2%) — менее 1 нг/мл, у 18 (69,2%) — 1–2 нг/мл, у 3 (11,5%) новорожденных — более 2 нг/мл.

В 46 микробиологических исследованиях трахеобронхиального аспирата в родильном зале получено 54 высева микроорганизмов: у 10 пациентов выявлена ассоциация микроорганизмов, а у 2 — не выявлен рост микрофлоры (табл. 1).

Антибиотикограмма 51 (94,4%) положительных биотопов новорожденных показала высокую чувствительность к Цефумаксу *in vitro*.

У матерей и их новорожденных в микробиологических исследованиях преобладала кокковая грамположительная флора, представленная стрептококками, стафилококками и их ассоциацией с *E. coli*. У 9 (19,6%) женщин с поверхности плаценты и у 16 (34,8%) — в мазках

Таблица 2

Динамика клинических симптомов постаспирационной пневмонии на фоне терапии Цефумаксом (n=38)

Симптомы	День			
	1-й	3-й	7-й	10-й
Одышка	+++	-	-	-
Интоксикация	+++	-	-	-
Отделение мокроты		+/-	+/-	-
Укорочение перкуторного звука	++	+/-	-	-
Локальные хрипы	+	+/-	-	-
Ослабленное дыхание	++	+/-	-	-
Кашель		+/-	+/-	-
Температура >37°C	+	-	-	-

из цервикального канала, уретры и вульвы микрофлора не выделена. При проведении сравнительного анализа спектра выделенных микроорганизмов у матерей и аспириата новорожденных совпадение микрофлоры и антибиотикограммы выявлено в 79,4% высево.

Цефумакс назначали всем 46 новорожденным в качестве стартовой АБТ. Побочных реакций на фоне применения Цефумакса, включая аллергические, не отмечалось. При биохимических исследованиях функции почек и печени, а также на УЗИ внутренних органов не наблюдали патологических отклонений, связанных с применением Цефумакса.

Динамика основных симптомов постаспирационной пневмонии представлена в таблице 2.

Эффективность терапии Цефумаксом оценивали комплексно по ликвидации клинических и лабораторных признаков пневмонии. В процессе исследования 8 (17,4%) детям усилили АБТ на 2–4-е сутки: у 3 (6,5%) новорожденных в связи с высокими показателями прокальцитонина, у 3 (6,5%) в связи с устойчивостью выделенной микрофлоры согласно полученной антибиотикограммы *in vitro*, не смотря на положительную клиниче-

скую динамику пневмонии, и у 2 (4,3%) в связи с отсутствием положительной клинической и рентгенологической динамики заболевания.

По данным клинико-рентгенологического контроля, на 10–12-е сутки от начала терапии из 38 (82,6%) детей у 36 (78,3%) новорожденных наблюдалось выздоровление, а у 2 (4,3%) — улучшение, что потребовало продолжения лечения Цефумаксом до 14 дней.

Выводы

При применении цефалоспоринов II генерации (Цефумакса) у 36 (78,3%) новорожденных с постаспирационной меконием пневмонией наблюдалось выздоровление, у 2 (4,3%) — улучшение. У 6 (13,0%) новорожденных невозможно оценить результаты лечения в связи с необходимостью усиления или смены антибактериальной терапии в первые дни лечения. Только у 2 (4,3%) пациентов Цефумакс оказался неэффективным. Проведенное исследование показало безопасность и высокую клиническую эффективность показало цефалоспоринов II генерации (Цефумакс) при лечении пневмонии, обусловленной аспирацией околоплодных водами с меконием у доношенных новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буштырева И.О. Синдром аспирации мекония / И.О. Буштырева, В.В. Чернавский, А.А. Колганова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2010. — Т. 6, № 6. — С. 378—383.
2. Добрянский Д.О. Нові рекомендації з реанімаційної допомоги новонародженим — Міжнародний науковий консенсус 2010 року / Д.О. Добрянський // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 3 (47). — С. 7—13.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Цефумакс (Cefumax). Затверджено наказом МОЗ України № 491 від 26.08.2008 р. Реєстраційне посвідчення №UA/8855/01/02; №UA/8855/01/02 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://pharmasvit.com/db/registers/page/418>. — Назва з екрана.
4. Моїсеєнко Р.О. 1 Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні / Р.О. Моїсеєнко // Перинатология и педиатрия. — 2010. — № 1 (41). — С. 6—9.
5. Про затвердження клінічного протоколу з первинної реанімації та після реанімаційної допомоги новонародженим: наказ МОЗ України № 312 від 08.06.2008 р. — К., 2008. — 58 с.
6. Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах: наказ МОЗ України № 234 від 10.05.2007 р. — К., 2007. — 64 с.
7. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие: в 2 т. Т. 1 / Н.П. Шабалов. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 608 с.
8. Barnett E.D. Bacterial Infections of the Respiratory Tract / E.D. Barnett, J.O. Klein // Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn, 7th, Remington, JS, et al. (Eds). — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010. — 276 p.
9. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis / R.E. Black [et al.] // Lancet. — 2010. — Jun. 5, Vol. 375 (9730). — P. 1969—1987.
10. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 / R.E. Black [et al.] // For the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF, 2011. — 86 p.
11. Lung inflammation and pulmonary function in infants with meconium aspiration syndrome / R.G. Cayabyab, K. Kwong, C. Jones [et al.] // Pediatric Pulmonology. — 2007. — Vol. 42. — P. 898.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕФАЛОСПОРИНІВ II ГЕНЕРАЦІЇ У ЛІКУВАННІ ПНЕВМОНІЙ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

Т.М. Клименко¹, О.А. Сердцева¹, О.Ю. Карапетян¹, Т.Ю. Краснова²

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна¹

Харківський міський перинатальний центр, Україна²

Мета: оцінити ефективність застосування цефалоспоринов II генерации у комплексній терапії постаспираційних пневмоній у доношених новонароджених.

Пацієнти і методи. У дослідженні взяли участь 46 доношених новонароджених з масою тіла 3399,0±134,0 г, народжених з аспирацією навколоплідними водами, зафарбованими меконієм, у результаті дистреса плода. У всіх новонароджених визначали рівень С-реактивного білка кількісним методом, прокальцитоніна у сироватці крові — кількісним методом за допомогою аналізатора Cobos. Також проводили УЗД з доплерівським картуванням головного мозку, серця, органів черевної порожнини, а також рентгенографію органів грудної клітки в динаміці (рентгенівський апарат РХ-100CLK, Medison Xrai, Корея). Мікробіологічне дослідження біотопів з антибіотикограмою проводили за загальноприйнятою методикою [6]. Бакпосів трахеобронхіального аспірату проводили у пологовому залі, у матерів досліджували мазки з цервікального каналу, уретри, вульви та поверхні плаценти. Виділену мікрофлору біотопів, а також їх антибіотикограму порівнювали в системі «мати — плацента — новонароджений». Усім новонародженим у якості стартової антибактеріальної терапії призначали цефалоспорин II генерации — цефуросим («Цефумакс»), один з представників класу β-лактамних антибіотиків.

Результати. При застосуванні цефалоспоринов II генерации (Цефумаксу) в новонароджених з постаспираційним меконієм пневмонії спостерігалось одужання у 36 (78,3%) випадках, поліпшення стану — у 2 (4,3%). У 6 (13,0%) новонароджених неможливо оцінити результати лікування у зв'язку з необхідністю посилення чи зміни антибактеріальної терапії в перші дні лікування. Тільки у 2 (4,3%) пацієнтів Цефумакс виявився неэффективним.

Висновки. Виявлено безпечність та високу клінічну ефективність цефалоспорино II генерації (Цефумакс) при лікуванні пневмонії, обумовленої аспірацією навколоплідними водами з меконієм у доношених новонароджених.

Ключові слова: цефалоспорино II генерації, Цефумакс, постаспіраційні пневмонії, доношені новонароджені.

EXPERIENCE OF THE USE OF CEPHALOSPORINS OF THE II GENERATION IN THE TREATMENT OF PNEUMONIA IN TERM INFANTS

T.M. Klímenko¹, E.A. Serdtseva¹, O.Yu. Karapetyan¹, T.Yu. Krasnova²

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine¹

Kharkiv City Perinatal Center, Ukraine²

Purpose: To evaluate effectiveness of the use cephalosporins of the II generation in the complex treatment of post-aspiration pneumonia in term infants.

Patients and methods. A total of 46 full-term infants with birth weight $3399,0 \pm 134,0$ g, who had born with aspiration of amniotic fluid and colored meconium in the result of fetal distress took part in the examination. The level of C-reactive protein is determined at all newborns by the way of quantitative method, procalcitonin in blood serum by the way of quantitative method with the use of Cobos analyzer. Also used ultrasound with doppler mapping of the brain, heart, abdomen cavity organs, chest x-rays of the breast bodies over time (x-ray machine PX-100CLK, Medison Xrai, Korea). Microbiological studies of habitats with antibiogram were carried out by the way of conventional methods [6]. Bacterial swab test of tracheobronchial aspiration was performed in the delivery room; swabs from the cervix, urethra, vulva, and the surface of the placenta were examined in mothers. The isolated flora of habitats and also their antibiogram were compared in the system of «mother — placenta — a newborn.» For all newborns as a starting antibiotic therapy was administered cephalosporin of the II generation - Cefuroxime («Cefumax»), one of the representatives of the class β -lactam antibiotics.

Results. In infants with post-aspiration meconium of pneumonia recovery were observed in 36 (78.3%) of cases, improvement — in 2 (4.3%) during the use of cephalosporin of the II generation (Cefumax). In 6 (13.0%) of infants the results of treatment were not assessed for the need to increase or change of antibiotic therapy in the first days of treatment. Only for 2 (4.3%) patients Cefumax was ineffective.

Conclusions. Safety and clinical efficacy of cephalosporin of the II generation (Cefumax) in the treatment of pneumonia caused by aspiration of amniotic fluid with meconium in term infants is found.

Key words: cephalosporins of the II generation, Cefumax, post-aspiration pneumonia, full-term newborns.

НОВОСТИ

Педиатры: медленный набор веса ребенка в первые месяцы жизни — не повод для беспокойства

Если ребёнок медленно набирает вес в первые три месяца жизни — это ещё не повод для беспокойства, доказали учёные из университета в Бристоле, Великобритания. Результаты проведённого обзора были опубликованы в журнале *The Journal of Pediatrics*.

Каждого новорождённого обязательно взвешивают и измеряют его рост. За изменением этих показателей постоянно следят не только педиатры, но и сами родители малышей, а отклонение от нормы сразу вызывает у них беспокойство.

Группа учёных, во главе с профессором Аланом Эмондом, проанализировали данные 11499 детей, принимавших участие в одном из других исследований. Было выявлено, что 507 детей, которые медленно набирали вес в течение первых восьми недель жизни, догнали своих сверстников к двум годам. Ещё 480 детей медленно росли до девяти месяцев, но к 13 годам они

совсем не отличались от ровесников. Разные сроки в этих двух группах объясняются различными причинами медленного увеличения массы тела.

Учёные отметили, что неоправданное беспокойство родителей приводит к тому, что они начинают больше кормить своих детей. Но необходимо помнить, что особенности питания во втором полугодии жизни определяют будущее увеличение веса ребёнка. Поэтому потребление большого количества калорий в младенческом возрасте позже может привести к ожирению.

Если у ребёнка нет симптомов каких-либо заболеваний, а он только медленно набирает вес, это не говорит ни о какой патологии.

Доктор Саймон Ньюэлл, вице-президент Королевского колледжа педиатрии и детского здоровья, отметил: «Если вес и рост вашего ребёнка не подходит под средние показатели для его возраста, они всё равно могут быть совершенно нормальными».

Источник: <http://medexpert.org.ua/>

РЕАКТИВНІСТЬ ІМУННОЇ СИСТЕМИ НОВОНАРОДЖЕНИХ, ХВОРИХ НА ВРОДЖЕНУ ПНЕВМОНІЮ, ЯК КЛІНІЧНИЙ КРИТЕРІЙ У ДИНАМІЦІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Т.К. Знаменська¹, Т.М. Килимник², А.О. Писарев¹, О.А. Пояркова¹, Т.В. Дзядик¹
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна 1
Житомирська обласна дитяча лікарня, Україна 2

Мета: встановити закономірності імунного реагування (тимусу, імунокомпетентних клітин — ІКК) у динаміці клініко-патологічного стану новонароджених з вродженою пневмонією (ВП).

Пацієнти і методи. У 110 новонароджених з ВП проведено рентгенологічне дослідження легень, ультразвукове дослідження тимусу, встановлено загальноклінічні показники крові, сечі, мокроти та рівні імуноглобулінів М, А, G за загальноприйнятими методиками. На основі клініко-функціонального стану пацієнтів визначено інтегрований показник важкості захворювання на ВП — показник дихальної недостатності (ДН) I, II і III ступеня. Відповідно, пацієнтів поділено на 2 групи: I — 29 дітей з ДН 1–2; II — 81 дитина з ДН 3.

Результати. У динаміці клініко-патологічного стану новонароджених встановлено певні закономірності імунного реагування, загальні для пацієнтів з усіма клінічними формами ВП. Перша закономірність — наявність у периферійному кровообігу високої реактивності ІКК першої лінії імунного реагування — нейтрофілів. Друга закономірність — відсутність у периферійному кровообігу високої реактивності ІКК другої лінії імунного реагування — лімфоцитів. Третя закономірність — наявність низького рівня показників більшості функціональних ІКК (нижче за мінімальний віковий норматив) у фазі реконвалесценції при завершеному клінічному процесі. У хворих з ВП виявлено швидко функціональну реактивність тимусу у вигляді зміни власної маси, особливо у клінічний період. Строки переходу у фазу реконвалесценції після ВП були більш тривалими у більшій кількості пацієнтів з двобічним легневим процесом.

Висновки. Збільшення тимусу в поєднанні з реактивним станом ІКК периферійної крові у новонароджених ВП у клінічному періоді свідчить про позитивний прогноз перебігу захворювання, і, навпаки, стійка тенденція до зменшення тимусу та зниження певних рівнів показників ІКК вказує на негативні зміни загальної імунної реактивності та на необхідність вибору більш адекватної лікувальної тактики.

Ключові слова: вроджена пневмонія, новонароджені, тимус, імунокомпетентні клітини.

Вступ

Незважаючи на постійне поліпшення технологій виходжування і лікування новонароджених дітей, оптимізацію антибактеріальної терапії, сьогодні спостерігається високий рівень захворюваності та смертності новонароджених внаслідок гнійно-септичних захворювань різноманітної етіології та локалізації.

Патогенез інфекційного процесу тісно пов'язаний з реактивністю лімфоїдних та ендокринних органів, оскільки в результаті їх сумісного функціонування створюється необхідний рівень специфічного імунітету, активуються чинники неспецифічної протимікробної резистентності, формуються загальні адаптаційні реакції [8].

Внаслідок анатомо-фізіологічних та імунологічних особливостей, незрілості дихальної та центральної нервової систем новонароджених дітей, а також неповноцінності захисних механізмів і порушень тканинних бар'єрів клінічна картина пневмоній у новонароджених доволі своєрідна. При вродженій пневмонії (ВП) клінічну картину захворювання в 1-у добу важко відрізнити від клінічної картини при респіраторному дистрес-синдромі (РДС) [5, 6, 12].

Реалізація внутрішньоутробної інфекції в ранньому неонатальному періоді залежить не тільки від масивності обсіменіння новонародженого, але і від стану його імунітету. Встановлено, що гостра і хронічна гіпоксія плоду, низька маса тіла при народженні, внутрішньоутробні інфекції призводять до розвитку імуносупресії [9, 10, 11]. Хронічна інфекція матері, особливо та, що реалізована у процесі вагітності, приводить до тривалої антигенної стимуляції імунної системи плоду і до порушення адекватної імунної відповіді новонародженого [1, 3]. В нормі імунні реакції розгортаються на доклінічному рівні, при цьому вони призводять або до повного

руйнування антигенного агресора за наявності достатнього рівня імунного захисту і санації вогнища пошкодження, або до часткового приглушення його патогенної дії при імунній недостатності з подальшою персистенцією антигенного агента, забезпечуючи в організмі стан нестійкого імунітету. Одним зі значущих проявів функціональної неповноцінності імунної систем новонароджених є висока частота респіраторної патології, зокрема ВП, яка значною мірою поглиблюється цими клінічними станами.

Клінічні прояви будь-якої недостатності імунної відповіді пов'язані, як правило, з морфофункціональними змінами тимусу або з поєднанням цих змін зі змінами функціонування і лімфатичних вузлів.

Поглиблене вивчення імунопатогенезу неонатальних інфекційних захворювань бактеріальної та змішаної етіології, зокрема, ВП, дасть змогу підвищити якість діагностики і прогнозу перебігу хвороби, обумовити і використовувати раціональні методи лікування та імунокорекції в комплексній інтенсивній терапії.

Мета дослідження — пошук закономірностей імунного реагування (тимусу, імунокомпетентних клітин — ІКК) у динаміці клініко-патологічного стану новонароджених з ВП.

Матеріал і методи

У новонароджених з ВП, які лікувалися у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених дітей обласної дитячої лікарні (110 дітей), вивчено стан і ступінь ушкодження тканин дихальної системи як місця локалізації основного захворювання, стан і ступінь реактивності імунної системи та її адекватності існуючому клініко-патологічному процесу. Проведено рентгенологічне дослідження легень, ультразвукове

Таблиця 1

Первинна рентгенологічна характеристика стану тканинного пошкодження легень у новонароджених з вродженою пневмонією

Синдроми Клінічні ознаки	Кількість пацієнтів з даним клінічним станом при різній масивності ураження тканин легень і ступені ДН (абс. / %)					
	однобічне ураження			двобічне ураження		
	усього	у тому числі		усього	у тому числі	
		ДН 1-2	ДН 3		ДН 1-2	ДН 3
Усього випадків ВП (n=110) В т.ч. з даними клінічними ознаками:	47 / 42,73±7,35#	18 / 38,3±11,54*	29 / 61,7±9,66*#	63/ 57,27±6,29#	11 / 17,46±11,6*	52 / 82,5±5,68*#
Випадки з типовою клінікою (ф. інфільтрації) (n=74)	38 / 80,85±5,83	17 / 94,4±5,43#	21 / 72,41±9,29	36 / 57,14±8,16	7 / 63,64±14,4#	29 / 55,77±7,12
Випадки з ускладненим перебігом (n=36)	9 / 19,1±4,15 #	2 / 11,11±3,46	7 / 24,14±5,22	27 / 42,86±7,66#	6 / 54,54±9,36	21 / 40,38±8,77
Випадки без симптомів ВП, усього (n=7)	4 (8,51)	1	3	3 (1,56)	-	3 (2,0)
З них, з ознаками РДС, усього (n=6):	4 (8,51)	1 (5,26)	3 (10,71)	2 (3,17)		2 (4,0)
- локальні ателектази	1	-	1	-		-
- дифузні ателектази	1	-	1	-		-
- набряковий синдром	1	-	1	2		2
- реактивний, л/малюнок	1	1	-	-		-

Примітки. Достовірність статистичної різниці на рівні порогу вірогідності 0,95: * – між внутрішньогруповими аналогічними показниками хворих з ДН 1–2 і ДН 3; # – між аналогічними показниками при одно- і двобічному процесі.

Таблиця 2

Рентгенологічна характеристика тканинного пошкодження легень у новонароджених, хворих на вроджену пневмонію, у динаміці захворювання

Клінічні ознаки	Кількість пацієнтів (досліджень) з даним клінічним станом при різній масивності ураження тканин легень і ступеня ДН (абс. / на 100 хворих)					
	однобічне ураження			двобічне ураження		
	усього	у тому числі		усього	у тому числі	
		ДН 1-2	ДН 3		ДН 1-2	ДН 3
Період нагляду (доба)						
Усього пацієнтів / досліджень (n=110/155) У т.ч. за фазами патогенезу ВП:	47 / 67 42,73±7,35#	18 / 22 38,30±11,54*	29 / 45 61,7±9,66*#	63 / 88 57,27±6,29#	11 / 14 17,46±11,6*	52 / 74 82,5±5,68*#
1. Фаза інфільтрації, усього (n=28)	11 / 23,40±6,31	2 / 10,53±7,27*	9 / 32,14±9,16*	17 / 26,98±5,68	3 / 23,08±12,7	14 / 28,0±6,41
4–7	11 (100,0)	2	9	17 (100,0)	3	14
8–13		-		-	-	-
14 і більш	-	-	-	-	-	-
2. Фаза розсмоктування, усього (n=53)	19 / 40,42±11,54#	6 / 33,33±11,9*	12 / 41,38±9,0*	34 / 53,97±6,38#	6 / 54,54±13,9*	28 / 53,8±7,2*
4–7	-	-	-	-	-	-
8–13	6 (31,58)	1	5	12 (35,29)	3	9
14–20	9 (47,37)	4	5	19 (55,88)	3	16
21 і більш	4 (21,05)	1	3	3 (8,82)	-	3
3. Фаза розрешення, усього (n=39)	20 / 42,55±7,37#	7 / 36,84±11,7*	13 / 46,4±9,78*	19 / 30,16±5,02#	3 / 23,08±13,2*	16 / 32,0±6,73*
8–13	4 (20,0)	1	3	5 (26,31)	2	3
14–20	11 (55,0)	5	6	10 (52,63)	1	9
21 і більш	5 (25,0)	1	4	4 (21,05)	-	4
4. Стан після ВП, усього (n=35)	17 / 36,17±7,16#	7 / 36,84±11,7	10 / 35,71±9,40	18 / 28,57±5,79#	2 / 15,38±10,9	16 / 32,0±6,73
8–13	5 (29,41)	2	3	4 (22,22)	1	3
14–20	8 (47,06±9,5)#	4	4	5 (27,7±7,7)#	1	4
21 і більш	4 (23,5±12,2)#	1	3	9 (50,0±8,7)#	-	9

Примітки. Достовірність статистичної різниці на рівні порогу вірогідності 0,95: * – між внутрішньогруповими аналогічними показниками хворих з ДН 1–2 і ДН 3; # – між аналогічними показниками при одно- і двобічному процесі.

дослідження тимусу, досліджено загальноклінічні показники крові, сечі, мокроті та рівні імуноглобулінів М, А, G за загальноприйнятими методиками [4]. Статистична обробка і визначення критерію достовірності результатів дослідження виконано відповідно до методу критерію Стюдента.

На основі клініко-функціонального стану пацієнтів визначено інтегрований показник важкості захворюван-

ня на пневмонію – показник дихальної недостатності I, II і III ступенів (ДН 1–2, ДН 3). У ході аналізу клінічного матеріалу для порівняльної характеристики виконано градацію пацієнтів на дві групи за інтегрованим показником клінічного прояву пневмонії – показником ДН за ступенем. До I групи увійшли хворі на ВП з показником ДН 1–2 (29 дітей); до II групи – з показником ДН 3 (81 дитина).

**Рентгенологічна характеристика тканинного пошкодження легень
у динаміці захворювання новонароджених з ускладненою формою вродженої пневмонії**

Період нагляду (доба)	Клінічні знаки	Кількість пацієнтів з ускладненим клінічним станом при різній масивності ураження тканин легень і ступеня ДН (абс / на 100 хворих):					
		однобічне ураження			двобічне ураження		
		усього	у тому числі з		всього	у тому числі з	
ДН 1-2	ДН 3		ДН 1-2	ДН 3			
Випадки ВП, усього осіб / досліджень (n=52/83) В т.ч. за фазами патогенезу ВП:		16 / 28	3 / 5	13 / 23	36 / 55	6 / 10	30 / 45
1. Фаза інфільтрації, усього (n=21)		9 / 56,25±11,4	1 / 33,33	8 / 61,54±14,7	13 / 33,33±8,06	3 / 33,33±17,8	10 / 37,04±9,7
4-7		9 (100,0)	1	8	13 (100,0)	3	10
8-13		-	-	-	-	-	-
14 і більш		-	-	-	-	-	-
2. Фаза розсмоктування, усього (n=25)		9 / 56,2±13,3	3 / 100,0	6 / 46,15±15,0	19 / 52,77±8,55	4 / 75,0±15,6*	15 / 50,0±9,9*
8-13		4	0	4	8	3	5
14-20		3	2	1	10	1	9
21 і більш		2	1	1	1	-	1
3. Фаза розрешення, усього (n=13)		5 / 31,2±13,9	0	5 / 38,4±14,7#	10 / 27,77±7,68	2 / 22,22±15,7	8 / 29,63±9,2#
8-13		3	0	3	4	2	2
14-20		1	0	1	4	0	4
21 і більш		1	0	1	2	-	2
4. Стан після ВП, усього (n=16)		5 / 31,2±12,4	1 / 33,33	4 / 30,77±13,9	13 / 33,33±8,06	1 / 11,11±11,8	12 / 44,44±9,9
8-13		1	0	1	2	0	2
14-20		2	0	2	4	1	3
21 і більше		2	1	1	7	-	7

Примітки. Достовірність статистичної різниці на рівні порогу вірогідності 0,95: * – між внутрішньогруповими аналогічними показниками хворих з ДН 1-2 і ДН 3; # – між аналогічними показниками при одно- і двобічному процесі.

Результати досліджень та їх обговорення

Клініко-патогенетична характеристика пацієнтів у групі дослідження відрізнялися за окремими симптомами та показниками.

У переважній більшості (93,64%; 103 випадки зі 110 хворих) новонароджених ознаки сформованого вогнищового запалення проявлялися у фазі інфільтрації; лише у 7 (6,4%) новонароджених їх не було у перші дві доби (вони з'явилися пізніше – на 3-5-у добу), (табл. 1). У 19,0% хворих (21 випадок) запальний процес супроводжувався ознаками ускладненого перебігу з випадками набрякового або набряково-геморагічного синдрому, ателектазу або пневмотораксу та гіпо- або гіпервентиляції певних ділянок легень.

Серед загальної кількості пацієнтів у 57,27% випадків захворювання спостерігалось двобічне і у 42,86% випадків – однобічне ураження легеневої тканини. При цьому хворі на ВП з двобічним процесом у 2,8 разу частіше мали ускладнений стан ураження легеневої тканини порівняно з хворими з однобічним процесом (42,86 проти 19,15 на 100 осіб). Серед загальної кількості хворих на ВП з двобічною поширеністю патологічного процесу суттєво переважали пацієнти з показником ДН високого ступеня: кількість хворих з ДН 3 (81 хворий) в 2,8 разу була більшою за число хворих з ДН 1-2 (29 хворих) – 73,64 проти 26,36 на 100 хворих (p<0,01). При однобічному поширенні патологічного процесу ВП частота пацієнтів з ДН 1-2 та ДН 3 була менш контрастною і відрізнялася на 38,9%: кількість новонароджених з ВП з ДН 1-2 (18 пацієнтів) дорівнювала 38,29 на 100 дітей і з ДН 3 (29 пацієнтів) – 61,70 на 100 дітей (p<0,05).

Вивчення рентгенологічної характеристики тканинного пошкодження легень у новонароджених, хворих на ВП, у

динаміці захворювання виявило, що серед пацієнтів з двобічним легеневим процесом був більш повільним перехід від початкових фаз розвитку патогенезу ВП (фази інфільтрації і розсмоктування) до наступних фаз розрешення та стану після перенесеного захворювання), (табл. 2).

Серед пацієнтів з двобічною ВП у одні і ті ж строки спостерігалось на 42,7% більше випадків перебування у фазі розсмоктування, ніж серед пацієнтів з однобічним легеневим ураженням (53,97 проти 40,42 на 100 хворих), і на 29,1% менше випадків – у фазі розрешення (30,16 проти 42,55 на 100 хворих). Цей негативний вплив більш поширеного легеневого процесу на тривалість зміни патогенетичних фаз виявлено також серед пацієнтів з різним клінічним станом за показником ДН. Серед пацієнтів з ДН 1-2 та ДН 3 кількість випадків перебування у фазі розсмоктування була на 48,14% і 30,5% відповідно більшою при двобічній ВП, ніж при однобічній ВП (69,23 проти 33,33 та 54,0 проти 41,38 на 100 хворих відповідно).

Строки переходу у фазу реконвалесценції після ВП були більш тривалими у більшості пацієнтів з двобічним легеневим процесом – стан реконвалесценції пізніше 21-ї доби при двобічній ВП починався у 50,0 хворого на 100 хворих, що у 2,1 разу частіше, ніж у пацієнтів з однобічною ВП (50,0 проти 23,53 на 100 хворих).

У новонароджених з ускладненою формою ВП тривалість патогенетичних фаз основного захворювання мала таку ж тенденцію, як і у хворих на пневмонію в цілому (табл. 3).

Строки переходу з початкових фаз до завершальних у хворих з ускладненою ВП були більш тривалими у більшості пацієнтів з двобічним легеневим процесом – при двобічній ВП стан реконвалесценції починався на

Таблиця 4

Розподіл новонароджених, хворих на вроджену пневмонію, за термінами лікування

Клінічні ознаки		Кількість пацієнтів з даним клінічним станом при різній масивності ураження тканин легень і ступеня ДН:								
		однобічне ураження			двобічне ураження			загальна кількість пацієнтів		
		всього	у тому числі		всього	у тому числі		всього	у тому числі	
ДН 1-2	ДН 3		ДН 1-2	ДН 3		ДН 1-2	ДН 3			
Усього пацієнтів	абс.	47	18	29	63	11	52	110	29	81
	%	42,73± ±7,29	38,30± ±11,56	61,70± ±9,44	57,27± ±6,28	17,46± ±11,67	82,54± ±5,71	100,0	26,36± ±8,15	73,64± ±5,17
		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
У т.ч. за строком лікування:										
10-14	абс.	1	-	1	3	2	1	4	2	2
	%	2,13± ±1,54	-	3,45± ±1,84	4,76± ±1,44	18,18± ±10,42	1,92± ±1,09	3,64± ±1,01	6,25± ±2,84	2,56± ±1,63
15-20	абс.	25	13	12	24	3	21	49	17	32
	%	53,19± ±7,13#	72,22± ±10,96	41,38± ±8,70*	38,10± ±6,33#	27,27± ±13,35	40,38± ±6,14*	44,54± ±4,76	53,12± ±8,96	41,03± ±5,62*
21-30	абс.	18	3	15	34	6	28	52	11	41
	%	38,30± ±7,08#	16,67± ±5,73	51,72± ±9,62*	53,97± ±7,30#	54,54± ±14,39	53,85± ±7,05	47,27± ±5,69	34,37± ±8,06	52,56± ±5,72*
31 і більш	абс.	3	2	1	2	-	2	5	2	3
	%	6,38± ±2,89	11,11± ±2,73	3,45± ±1,84	3,17± ±1,59	-	3,84± ±1,93	4,54± ±1,55	6,25± ±4,26	3,85± ±1,29

Примітки. Достовірність статистичної різниці на рівні порогу вірогідності 0,95: * – між внутрішньогруповими аналогічними показниками хворих з ДН 1-2 і ДН 3; # – між аналогічними показниками при одно- і двобічному процесі.

Таблиця 5

Розподіл новонароджених, хворих на ускладнену вроджену пневмонію, за термінами лікування

Клінічні ознаки		Кількість пацієнтів з ускладненим клінічним станом при різній масивності ураження тканин легень і ступеня ДН:								
		однобічне ураження			двобічне ураження			загальна кількість пацієнтів		
		всього	у тому числі		всього	у тому числі:		всього	у тому числі	
ДН 1-2	ДН 3		ДН 1-2	ДН 3		ДН 1-2	ДН 3			
Усього пацієнтів	абс.	16	3	13	36	7	29	52	10	42
	%	30,77	18,75	81,25	69,23	25,0	75,0	100,0	23,08	76,9
		100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
у т.ч. за терміном лікування:										
10-14	абс.	1	-	1	1	1	-	2	1	1
	%	6,25± ±6,46	-	7,69± ±7,69	2,78± ±2,79	14,29± ±11,06	-	3,85± ±2,68	10,0± ±6,4	3,38± ±3,49
15-20	абс.	6	1	5	14	2	12	20	3	17
	%	37,5± ±12,94	33,33	38,46± ±14,04	38,89± ±8,24	28,6± ±16,67	41,38± ±9,63	38,46± ±6,74	30,0± ±13,06*	40,48± ±7,84*
21-30	абс.	7	-	7	20	4	16	27	4	23
	%	43,75± ±13,29#	-	53,85± ±14,39	55,55± ±8,4#	57,14± ±17,57	55,17± ±9,75	51,92± ±6,74	40,0± ±14,87*	54,76± ±7,64*
31 і більш	абс.	2	2	-	1	-	1	3	2	1
	%	12,5± ±8,84	66,67	-	2,78± ±2,79	-	3,45± ±3,70	5,77± ±1,91	20,0± ±9,4	2,38± ±3,49

Примітки. Достовірність статистичної різниці на рівні порогу вірогідності 0,95: * – між внутрішньогруповими аналогічними показниками хворих з ДН 1-2 і ДН 3; # – між аналогічними показниками при одно- і двобічному процесі.

третьому тижні у 58,3 хворого на 100 хворих, що у 2,3 рази частіше, ніж у пацієнтів з однобічною ВП (58,3 проти 25,0 на 100 хворих).

Терміни лікування новонароджених, хворих на ВП, мали великий діапазон тривалості – 10-38 днів (табл. 4). Переважна більшість пацієнтів була виписана у період 15-30 днів: у період 15-20 днів – 44,54%, у період 21-30 днів – 47,27% загальної кількості хворих. При цьому кількість пацієнтів, пролікованих і виписаних у різні строки, відзеркалювала частоту і поширеність ступеня важкості клінічного стану. У більш ранні та короткі строки (на 10-20-у добу) їх кількість була значно більшою при рівні

ДН 1-2 ступеня і дорівнювала 59,37% проти 43,59% у хворих з ДН 3 ($p < 0,05$). З більш високою тривалістю (21-38 днів) була пролікована значна кількість хворих переважно з ДН 3 – 56,41% пацієнтів проти 40,62% хворих з ДН 1-2.

Виявлено певну перевагу коротких строків лікування серед пацієнтів з однобічною ВП, у т.ч. з різним рівнем ДН. Кількість виписаних у строки 10-20 днів серед пацієнтів з однобічною ВП була дещо більшою (на 29,1%) і становила 55,31% проти 42,86% хворих на двобічну ВП.

На тлі однобічної ВП завершували лікування у більш ранні строки пацієнти з ДН 1-2 частіше, ніж хворі з ДН

Рівні мінімального реагування еритроцитів, гемоглобіну та білків крові за фазами запального легеневого процесу в пацієнтів з вродженою пневмонією при різних клінічних симптомокомплексах

Клінічний стан	Найменування показників	Мінімальні рівні загальної кількості елементів крові при неускладненому і ускладненому перебігу ВП (M±m)							
		неускладнена ВП			ускладнена ВП			+/- до ВП неускладненої	
		1	2	3	1	2	3	%	p
ВП однібічна ДН1-2 (n=18/3)	загальна кількість гемоглобіну (г/л)	123,8	+	2	115,5	+	4	-6,7	
	еритроцити (Т/л)	3,92	-	2	3,6	-	4	-8,2	
	загальна кількість білків плазми (г/л)	53,7	-	1	43,5	-	2	-19,0	
	альбуміни (г/л)	31,0	-	1	29,0	-	2	-6,5	
	тромбоцити (Г/л)	213,4	-	2	253,7	=	1	+18,9	
ВП двобічна ДН1-2 (n=11/7)	загальна кількість гемоглобіну (г/л)	115,5	+	4	140,0	+	3	+21,2	
	еритроцити (Т/л)	3,79	-	4	4,24	-	3	+11,9	
	загальна кількість білків плазми (г/л)	36,0	-	4	42,0	-	3	+16,7	
	альбуміни (г/л)	26,0	-	4	23,0	-	4	-11,5	
	тромбоцити (Г/л)	263,14	+	1	249,3	=	2	-5,3	
ВП однібічна ДН 3 (n=29/13)	загальна кількість гемоглобіну (г/л)	130,0	+	2	129,0	+	4	-0,8	
	еритроцити (Т/л)	4,0	-	2	4,03	-	4	±0,0	
	загальна кількість білків плазми (г/л)	45,5	-	1	45,1	-	1	-0,9	
	альбуміни (г/л)	27,7	-	1	28,1	-	1	+1,4	
	тромбоцити (Г/л)	203,8	-	2	254,3	=	1	+24,8	
ВП двобічна ДН3 (n=52/29)	загальна кількість гемоглобіну (г/л)	131,7	++	4	136,6	++	2	+3,7	
	еритроцити (Т/л)	4,02	-	4	4,23	-	2	+5,2	
	загальна кількість білків плазми (г/л)	46,4	-	1	47,6	-	1	+2,6	
	альбуміни (г/л)	30,0	-	1	30,2	-	1	+0,7	
	тромбоцити (Г/л)	250,7	=	1	235,5	-	1	-6,1	

Примітки. 1 – мінімальна абсолютна кількість функціональних елементів крові; 2 – спрямованість змін показників від мінімальної вікової норми (+ зростання, – зниження); 3 – фаза запального легеневого процесу, в яку дана зміна показника зареєстрована

3: на 10-20-у добу виписано 76,22% хворих з ДН 1-2 проти 44,83% хворих з ДН 3 ($p < 0,05$).

Серед пацієнтів з ускладненим перебігом ВП виявлені відмінності у розподілі пацієнтів за термінами лікування дещо змінилися. Переважна кількість пацієнтів лікувалася у період 21-38 діб, і практично з однаковою частотою при різних клінічних симптомокомплексах ВП (табл. 5). Серед пацієнтів з однібічною і двобічною ВП закінчили лікування в ці строки 56,2% і 58,33% хворих відповідно, при наявності ДН 1-2 або ДН 3 частка виписаних хворих практично не змінилася і дорівнювала 60,0% і 58,14% відповідно ($p > 0,05$). У короткі терміни (до 20-ї доби) проліковано менше пацієнтів як з однібічною, так і з двобічною ВП – 43,75% та 41,67%.

Таким чином, терміни лікування новонароджених з ВП певною мірою відображали складність і взаємодію клініко-патологічного та лікувального процесів і були більшими за ускладненої ВП.

Розвиток клініко-патологічного стану новонароджених, хворих на ВП, простежено у максимально синхронному поєднанні динамічних послідовних змін щодо морфотканинної рентгенологічної картини легень і даних показників крові з функціями імунного (ІКК та білки) та кисневого (гемоглобін, еритроцити) забезпечення. Проведено хронологічні зміни показників маси тимусу, ІКК, клітин кисневого транспорту, поліфункціональних білків крові відповідно до динаміки легеневого морфопатогенетичного процесу в новонароджених, хворих на ВП, з урахуванням ускладненого перебігу захворювання. Узагальнені дані щодо синхронізованої характеристики киснево-транспортного та імунного реагування хворих при

різних клінічних симптомокомплексах ВП залежно від поширеності запального легеневого процесу (однібічний, двобічний) та ступеня вираженості ДН (ДН 1-2, ДН 3) наведено в таблицях 6 та 7.

У таблицях 6 і 7 для узагальненої оцінки застосовано прийом порівняльного аналізу синхронізованих показників або лише мінімального рівня (для оцінки стану киснево-транспортної та інших транспортних систем крові; табл. 6), або лише максимального рівня (для оцінки стану реагування тимусу та ІКК; табл. 7), що дало змогу виявити найбільш проблемні хронологічні етапи в розвитку клініко-патологічного стану хворих і перебігу основного захворювання. Вибір для аналізу показників мінімального рівня дозволив визначити терміни найнижчої самостійної функції організму хворого з урахуванням, що в інші періоди ці процеси перебігають більш повноцінно, а також дав змогу адекватно коригувати лікувальну тактику для активного збільшення зовнішньої підтримки процесів метаболізму.

Виявлено, що у хворих з ВП загальна кількість гемоглобіну значно коливалася, але при рівні найбільшого зниження (90-92 г/л) в окремі стадії у пацієнтів з двобічною ВП при ДН 3 цей показник не був нижчим за мінімальний віковий норматив (90-100 г/л). У новонароджених при усіх клінічних симптомокомплексах ВП мінімальний рівень гемоглобіну становив 115,5-140,0 г/л (табл. 6).

При цьому при ускладненій ВП, особливо на тлі двобічного легеневого процесу, показник гемоглобіну був вищим, ніж при неускладненій ВП (136,6-140,0 г/л проти 115,5-131,7 г/л).

Збереження мінімально необхідного рівня гемоглобіну для кисневого внутрішньотканинного постачання було важливим аспектом з урахуванням того, що кількість еритроцитів у всіх пацієнтів, хворих на ВП, не була достатньою в певні періоди захворювання. У досліджуваних хворих з неускладненою ВП максимальне зниження еритроцитів зареєстровано при однібічному легенево-му процесі у 2-у фазу (фазу розсмоктування; 3,92–4,0 г/л) і при двобічному – у 4- фазу (в період завершення клінічних проявів; 3,79–4,02 г/л) при віковому нормативі 4,70–6,62 г/л. Рівні зниження кількості еритроцитів у пацієнтів з ускладненою ВП (як при ускладненні у межах дихальної системи, так і поза нею) порівняно з показниками неускладненого перебігу ВП не мали суттєвої різниці і дорівнювали при однібічній ВП 3,6–4,03 г/л, при двобічній – 4,23–4,24 г/л, але строки виникнення були переважно більш пізніми у 3 і 4-у фазу, за винятком групи хворих з найбільш важким клінічним станом (з двобічною ВП і ДН 3), у яких максимальне зниження еритроцитів сформовано вже у 2-у фазу захворювання.

Рівень концентрації білків плазми мав найбільший дисбаланс і відрізнявся від вікового нормативу з усіх досліджуваних показників. У пацієнтів усіх клінічних підгруп зареєстровано значне зниження загальної кількості білка та альбумінової фракції. При цьому найменші показники відмічено у 4-й фазі у хворих з двобічною ВП на тлі ДН 1–2 (концентрації загального білка і альбу-

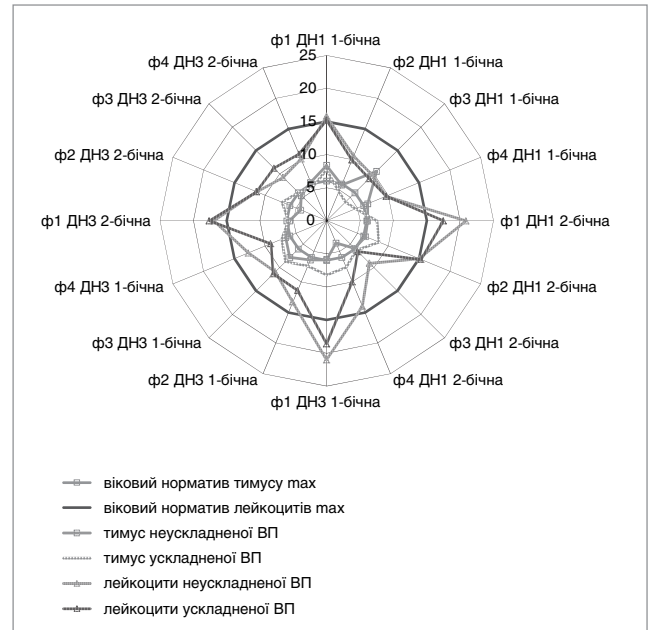


Рис. 1. Загальна характеристика імунного реагування хворих (за рівнем маси тимусу і лейкоцитів у певні фази легеневого морфопатологічного процесу) при різних клінічних симптомокомплексах вродженої пневмонії з ускладненням та без нього

Таблиця 7

Рівні максимального реагування тимусу та імунокомпетентних клітин за фазами запального легеневого процесу в пацієнтів з вродженою пневмонією при різних клінічних симптомокомплексах

Клінічний стан	Найменування показників	Максимальні маса тимусу (г) і загальна кількість ІКК (Г/л) при неускладненому і ускладненому перебігу ВП (M±m)							
		неускладнена ВП			ускладнена ВП			+/- до ВП неускладненої	
		1	2	3	1	2	3	%	p
ВП однібічна ДН 1–2 (n=18/3)	загальна кількість нейтрофілів	9,82±2,42	+2,2p	1	10,18±2,73	+2,3p	1	+3,67	
	паличкоядерні нейтрофіли	1,70±0,58	+4,2p	1	0,95±0,42	+2,4p	1	-44,1	p<0,01
	моноцити	1,02±0,13	-36,3	1	1,18±0,17	-26,3	1	+15,69	
	лімфоцити	4,77±0,44	-41,8	4	5,53±0,58	-31,5	2	+15,93	
	лейкоцити	15,8±1,52	+5,3	1	15,2±1,32	+1,3	1	-3,8	
	тимус	10,6±1,34	+76,7	3	7,71±0,96	+28,5	1	-27,3	p<0,01
ВП двобічна ДН 1–2 (n=11/7)	загальна кількість нейтрофілів	13,85±2,54	+3,1p	1	10,94±2,36	+2,4p	1	-21,0	p<0,05
	паличкоядерні нейтрофіли	2,75±0,97	+6,9p	1	1,84±0,86	+4,6p	1	-33,1	p<0,05
	моноцити	1,77±0,69	+10,6	1	1,50±0,74	-6,3	2	-15,3	
	лімфоцити	10,1±1,52	+23,2	4	6,10±1,26	+1,6	4	-39,4	p<0,05
	лейкоцити	20,9±3,61	+39,3	1	17,5±2,44	+16,7	1	-16,3	p<0,05
	тимус	6,3±1,10	+5,0	2	8,47±1,22	+41,7	2	+34,4	p<0,05
ВП однібічна ДН 3 (n=29/13)	загальна кількість нейтрофілів	14,29±2,33	+3,2p	1	14,73±2,48	+3,3p	1	+3,08	
	паличкоядерні нейтрофіли	2,89±0,14	+7,2p	1	2,83±0,06	+7,1p	1	-2,1	
	моноцити	1,40±0,49	-12,5	1	1,79±0,57	+11,9	1	+27,86	
	лімфоцити	7,76±1,28	+5,4	2	5,90±1,14	-28,0	3	-24,0	p<0,05
	лейкоцити	21,0±3,02	+1,4p	1	18,6±2,69	+24,0	1	-11,4	p<0,05
	тимус	7,83±1,12	+30,5	3	8,73±1,32	+45,5	3	+11,49	p<0,05
ВП двобічна ДН 3 (n=52/29)	загальна кількість нейтрофілів	11,07±2,57	+2,5	1	11,57±2,45	+2,6p	1	+4,5	
	паличкоядерні нейтрофіли	2,26±0,54	+5,6p	1	2,46±0,63	+6,1p	1	+8,9	
	моноцити	1,59±0,42	±0	2	1,45±0,39	-9,4	4	-8,8	
	лімфоцити	5,20±0,86	-36,6	4	5,90±1,2	-28,0	2	+13,5	
	лейкоцити	16,9±2,73	+12,7	1	17,6±2,06	+17,3	2	+4,14	p<0,01
	тимус	6,3±1,04	+4,8	4	7,24±1,21	+20,7	2	+15,1	p<0,05

Примітки: 1 – максимальна абсолютна кількість ІКК (Г/л) і максимальна маса тимусу (г); 2 – спрямованість змін ІКК від максимальної вікової норми (+ зростання, – зниження; % до максимального вікового нормативу); 3 – фаза запального легеневого процесу, в яку дана зміна показника зареєстрована.

мінів — 36,0 і 26,0 г/л). В інших випадках наднизький білковий баланс спостерігався в усі фази, окрім 1-ї, і мав рівні від 42,0 до 53,7 г/л, що на 16,0–34,4% менше за віковий мінімальний норматив. При цьому у переважній більшості випадків ускладненої ВП концентрація білків була дещо вищою, ніж при неускладненому перебігу захворювання.

Тромбоцити — в усіх пацієнтів максимальне зниження кількості тромбоцитів спостерігалось у 1 і 2-й фазах: вірогідна причина — висока активізація їх базової функції (фагоцитозу вазоактивних речовин) у період максимального тканинного ушкодження. Найбільше зниження показника відмічалось у хворих на одnobічну неускладнену ВП (203,8–213,4 г/л) і було нижчим за віковий норматив (252 г/л) на 15,3–19,1%. При ускладненому перебігу ВП та двобічному легеневому процесі частіше реєструвалось зниження абсолютної кількості тромбоцитів, яке в переважній більшості випадків не виходило за межі вікового нормативу (235,5–263,14 г/л).

Таким чином, усі досліджувані показники транспортно-метаболического забезпечення тканин мали певні хронологічні періоди найнижчого рівня, які носили транзиторний характер і виникали, вірогідно, через значну активізацію функціонального навантаження в умовах певної масивності тканинного пошкодження на тлі ситуаційно недостатньої швидкості відновлення робочого рівня показників, що відповідно впливало на індивідуальні характеристики розвитку клініко-патологічного процесу. При хронологічному поєднанні функціональної недостатності метаболічних і імунної систем регенераторно-відновний процес мав тенденцію до ще більшого сповільнення, і клініко-патологічний процес набував рис більш важкого та складного перебігу.

Загальна характеристика імунного реагування хворих при різних клінічних симптомокомплексах ВП, залежно від поширеності запального легеневого процесу (одnobічний, двобічний) та ступеня вираженості ДН (1–2 чи 3), визначена на основі хронологічної реєстрації максимальних рівнів показників маси тимусу, ІКК відповідно до динаміки фаз легеневого морфопатологічного процесу. Вибір максимальних за рівнем реагування показників дав змогу виявити періоди, при яких імунна відповідь сформована у найбільш функціонально активному режимі, оскільки для повноцінної імунної відповіді у клінічну фазу захворювання необхідний обов'язковий робочий приріст показників ІКК порівняно з віковими нормативами клінічного спокою. При цьому передбачалось, що в усі інші терміни розвитку клініко-патологічного процесу рівень імунної відповіді був нижчим і потребував відповідної клінічної оцінки (рис. 1).

Встановлено певні закономірності імунного реагування, загальні для пацієнтів з усіма клінічними формами ВП, а також певні відмінності, обумовлені особливостями окремих клінічних симптомокомплексів (табл. 7).

Перша загальна закономірність — наявність високої реактивності ІКК першої лінії імунного реагування — нейтрофілів у 1-у фазу (фазу інфільтрації) клініко-патологічного процесу в усіх групах пацієнтів. Робочий приріст загальної кількості клітин порівняно з віковим нормативом клінічного спокою (2,7–4,5 Г/л) був кратним 2,2–3,3, і абсолютна кількість сегментоядерних і паличкоядерних форм нейтрофілів коливалася у межах 9,82–14,73 Г/л.

Відповідно, в інші фази перебігу клінічного процесу загальна абсолютна кількість нейтрофілів була нижчою, що при короткому терміні життя нейтрофілів (5–10 діб)

і можливості тільки однократного формування стану функціональної фагоцитарної активності з урахуванням наступного апоптозу проявляється як імунна недостатність для повноцінної локалізації та ліквідації вогнища запалення при певних обставинах.

Тому відтворення нейтрофілів у кількості, необхідній для адекватної реактивності, є важливим моментом у характеристиці ІКК першої лінії імунної відповіді. Ознакою недостатності нейтрофілопоезу є збільшення серед загальної кількості нейтрофілів клітин-попередників — паличкоядерної форми нейтрофілів, які мають дещо нижчу функціональну активність, дозрівають у периферійному кровообігу, і в період клінічного спокою їх абсолютна кількість відповідно до вікового нормативу новонароджених становить 0,17–0,4 Г/л.

Другою загальною закономірністю, зафіксованою тільки у 1-у фазу клініко-патологічного процесу і в усіх групах пацієнтів, хворих на ВП, була поява значної кількості паличкоядерних нейтрофілів, яка у 2,4–7,2 рази перевищувала віковий норматив (0,95–2,89 Г/л).

Третя загальна закономірність — відсутність високої реактивності ІКК другої лінії імунного реагування — лімфоцитів. У пацієнтів більшості досліджуваних груп максимальне значення абсолютної кількості лімфоцитів дорівнювало 4,77–7,76 при віковому нормативі новонароджених 4,7–8,2 Г/л. При цьому ці значення формувалися при неускладненому перебігу ВП переважно у 4-у фазу клініко-патологічного процесу, при ускладненому перебігу — у 2–4-у фази. Таким чином, кількість лімфоцитів як ІКК другої лінії імунного захисту, у 1-у фазу клінічного процесу була найменшою у циркуляційному периферійному кровотоці, але і в наступні фази їх приріст був також незначним і практично не перевищував межі вікового нормативу. Дану позицію ми розцінюємо з урахуванням особливостей імунних функцій лімфоцитів (регуляторних і кілерних), які виконуються або тільки у лімфатичних вузлах, або тільки у тканинному вогнищі, і у кровотоці ці ІКК з'являються на короткий строк у процесі просторового переміщення.

Четверта загальна закономірність — імунне реагування тимусу змінює величини власної маси. В усіх пацієнтів з неускладненою ВП та у більшості пацієнтів з ускладненою ВП реагування тимусу формування певною величиною власної маси зареєстровано в усі періоди, крім 1-ї фази. При цьому максимальний показник маси тимусу коливався від 6,3 г (у пацієнтів з двобічною ВП на тлі ДН 3) до 10,6 г (у пацієнтів з одnobічною ВП на тлі ДН 1–2), що було на 4,8–76,7% більше за віковий норматив (4–6 г).

Крім того, зафіксовано, що переформування маси тимусу відбувалось відповідно до певних кількісних змін ІКК і, таким чином, було пов'язане з рівнем напруження вогнищевого імунного реагування (що зазвичай виражається у кількості цитокінових сигналів від імуннокомпетентних клітин однаково як лімфоцитарної ланки, так моноцитарно-макрофагальної ланки). При цьому встановлено зворотню пропорційний зв'язок між кількістю лімфоцитів і величиною маси тимусу: менша кількість лімфоцитарних клітин індукувала більший приріст маси тимусу.

При цьому слід відмітити дві взаємопов'язані особливості імунного реагування у пацієнтів з окремими клінічними симптомокомплексами. У пацієнтів з більш складним клінічним станом першою особливістю імунної реактивності була затримка у часі: формувалась більш пізня і повільна активація тимусу і ІКК, ніж у

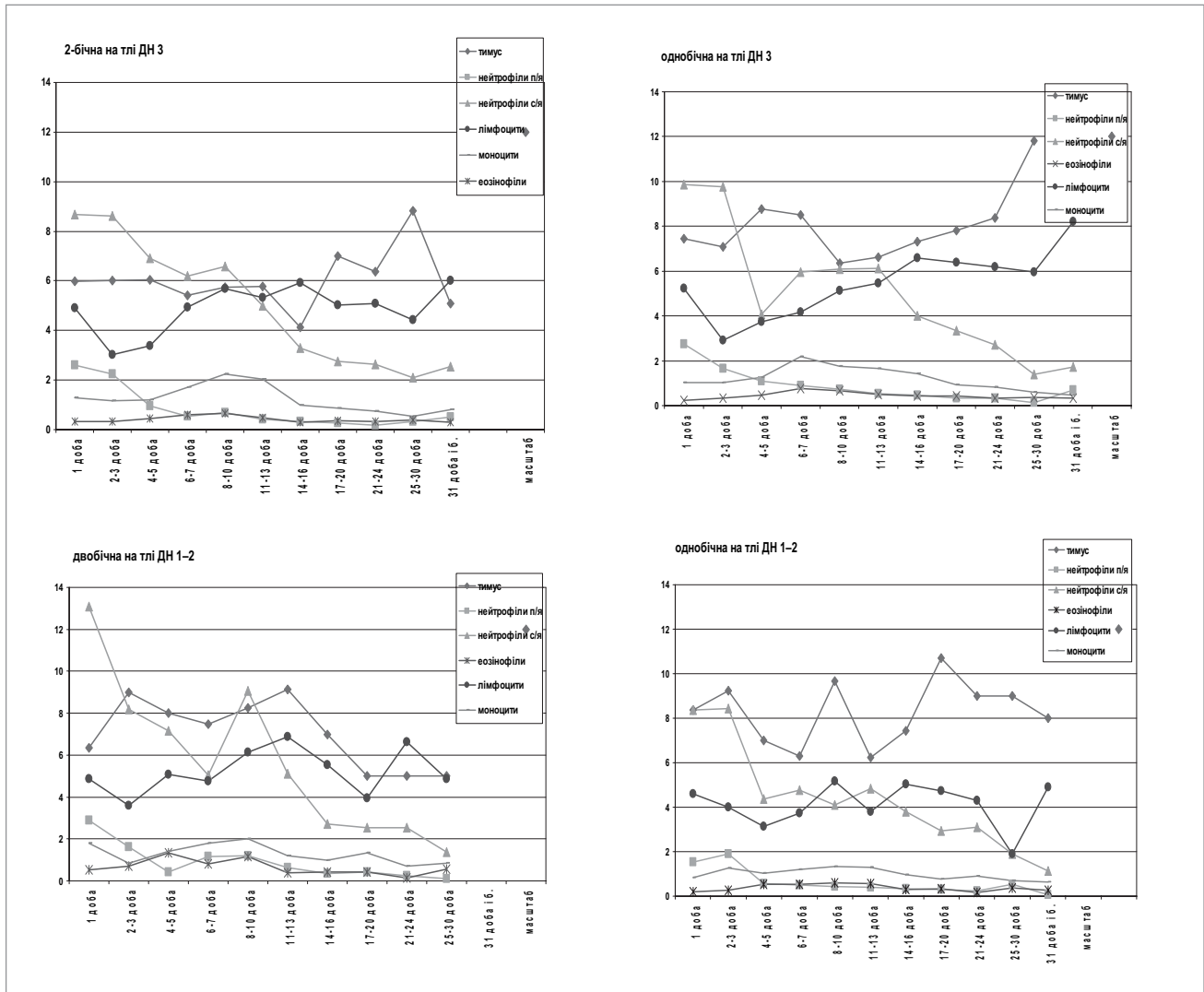


Рис. 2. Динаміка маси тимусу (г) та кількості імунокомпетентних клітин (Г/л) у новонароджених з різними симптомокомплексами вродженої пневмонії:

кольори та умовні позначки ліній показників: сірий + ромб — тимусу; сірий + квадрат — нейтрофілів п/я; сірий + трикутник — нейтрофілів с/я; сірий + хрестик — еозинофілі; сірий + овал — лімфоцитів; сірий + без позначки — моноцитів.

пацієнтів з менш складним клінічним симптомокомплексом, другою особливістю — кількісна недостатність функціонального робочого приросту тимусу та ІКК.

Для виявлення та підтвердження проявів не тільки загального, але й більш детального зв'язку між морфологічно-тканинними змінами з певними захисними реакціями у ході патологічного пульмонологічного процесу, вивчено динаміку щоденних показників ІКК і тимусу при різних клінічних симптомокомплексах ВП, зберігаючи вже встановлену клінічну градацію пацієнтів залежно від поширеності запального легеневого процесу (однобічного, двобічного) та ступеня вираженості ДН (1-2 чи 3).

Розраховано, що більш детальна інформація про прояви імунного реагування через зміни щоденних показників допоможе регулярно та своєчасно контролювати клінічний стан хворих і більш точно коригувати базову лікувальну тактику. Дані про фактичні показники щоденного імунного і загальноклінічного реагування пацієнтів наведено на рис. 2, а відхилення фактичних показників, як результат їх порівняльного аналізу з віковими нормативами, узагальнено у таблиці 8.

Простір таблиці 8 застосовано як графічне умовне зображення активності захисно-регенераторних процесів, у яких брали участь досліджені формені та гуморальні елементи крові й тимус. При цьому знаками плюс (+ зростання) або мінус (- зниження) позначено спрямованість змін показника від максимальної вікової норми (% до максимального вікового нормативу). Додаткові акценти утворено введенням а) сірого кольору заливки вічок з позитивними функціональними показниками, які мали робочий активний приріст у розвитку клінічного стану хворого, та б) жирного підкресленого шрифту для показників, які були знижені за межі мінімальних вікових нормативів.

Встановлено, що за динамікою імунного реагування хворих на ВП проявлялися певні відмінності, обумовлені та індуковані як особливостями окремих клінічних симптомокомплексів, так і віковими особливостями новонароджених.

Перша особливість — досить швидка реактивність тимусу у вигляді зміни власної маси була його постійним станом у клінічний період і формувалася відповідно до кількості ІКК, що брали участь в імунній відповіді, що

Особливості змін маси тимусу та кількості імунокомпетентних клітин у новонароджених з різними клінічними станами у динаміці вродженої пневмонії (таблиця-графік)

Клінічний стан Періоди нагляду (доба) Кількість досліджень	Відхилення маси тимусу (M±m; г) та кількості ІКК (Г/л) від вікових нормативів максимального рівня у новонароджених, хворих на вроджену пневмонією (%)														
	маса тимусу (г)	лейкоцити (Г/л)	в т.ч. функціональні групи (Г/л)								білки плазми крові (г/л)				
			нейтрофіли п/я	нейтрофіли с/я	еозинофіли	лімфоцити	моноцити	плазм. кліт. / базофіли	мелоцити/ юні	тромбоцити (Г/л)	еритроцити (Т/л)	гемоглобін (г/л)	загальний	альбуміни	
ДН 1–2 одnobічне ураження (кількість пацієнтів n=18)															
+/- % до вікового нормативу max	1 (n=4/ 23)	+39,5	+6	+17	+86	-68	-37,0	-45	-	-	+1,8	-18	+39,0	-40	-30
	2–3 (n=11/17)	+54,2	+6	+46	+87	-57	-45,0	-15	-	-	-0,3	-22	+29,0	-37	-34
	4–5 (n=0 /15)	x	-35	+16	-2,7	-8,0	-57,0	-30	-	-	-30,8	-23	+31,3	-35	-36
	6–7 (n=6 /10)	+5,0	-27	+22	+6,0	-13	-49,0	-20	-	-	+17,6	-27	+19,3	-36	-36
	8–10 (n=3 / 15)	+61,0	-22	-16	-8,7	0	-30,3	-10	-	-	-7,4	-26	+23,4	-37	-30
	11–13 (n=3/9)	+3,7	-30	-22	+7,5	-3,0	-48,0	-16	-	-	+0,4	-32	+19,0	-36	-36
	14–16 (n=5/ 8)	+24,7	-30	-32	-16	-48	-30,8	-35	-	-	+15,9	-33	+13,4	-35	-36
	17–20 (n=3/12)	+78,3	-40	-40	-35	-48	-35,0	-48	-	-	+21,0	-32	+14,0	-34	-34
	21–24 (n=0 / 8)	x	-40	-56	-31	-72	-40,0	-40	-	-	-15,0	-40	-4,6	-47	-34
	25–30 (n=0 /1)	x	-64	+8,0	-58	-37	-75,0	-53	-	-	-13,0	-55	-26,2	-47	-26
	31 і більше (n=0/ 1)	x	-53	-86	-75	-54	-33,0	-58	-	-	-10,0	-40	-10,8	-46	-26
ДН 1–2 двобічне ураження (кількість пацієнтів n=11)															
+/- % до вікового нормативу max	1 (n=5 /11)	+5,5	+56	+2p	+2p	-12	-33,0	+19	-	-	+12,1	-20	+32,9	-40	-37
	2–3 (n=4 / 9)	+50,0	+0,7	+25	+82	+18	-51,0	-42	-	-	+3,0	-28	+21,6	-42	-32
	4–5 (n=0 / 6)	X	+0,7	-12	+58	+2p	-30,0	-5,0	-	-	+5,0	-37	+4,5	-42	-32
	6–7 (n=3 / 6)	+24,7	-8,0	+2p	+10	+33	-35,0	+20	-	-	+5,0	-28	+20,5	-42	-42
	8–10 (n=4/7)	+37,5	+31	+2p	+2p	+92	-16,0	+34	-	-	-27,5	-34	+6,6	-46	-38
	11–13(n=3/7)	+52,3	-6,0	+26	+13	-33	-6,0	-20	-	-	-9,0	-37	+3,3	-25	-16
	14–16 (n=0/ 6)	X	-33	-26	-40	-27	-24,0	-34	-	-	-13,5	-33	-4,2	-45	-54
	17–20(n=0/3)	X	-42	-12	-44	-27	-46,0	-10	-	-	+0,7	-41	-2,7	-27	-30
	21–24 (n=0/4)	X	-32	-54	-44	-75	-9,0	-54	-	-	+0,4	-43	-7,7	-27	-30
	25–30(n=0/2)	X	-48	-76	-69	-3,0	-33,0	-43	-	-	+1,6	-38	+0,4	-30	-20
	31 і більше (n=0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ДН 3 одnobічне ураження (кількість пацієнтів n=29)															
+/- % до вікового нормативу max	1 (n=11/32)	+24,0	+24	+2p	+2p	-62	-28,5	-32	-	-	+0,8	-16	+26,4	-50	-44
	2–3 (n=11/27)	+17,8	+4,7	+28	+2p	-43	-60,0	-32	-	-	-4,0	-23	+23,0	-40	-38
	4–5 (n=6/27)	+46,2	-16	+2p	-9,3	-33	-48,6	-15	-	-	-5,5	-26	+24,1	-39	-35
	6–7 (n=6 /15)	+42,0	-4,7	+80	+32	+25	-42,7	+45	-	-	+0,21	-44	+17,1	-38	-28
	8–10 (n=9/26)	+5,7	-1,3	+46	+35	+10	-29,7	+17	-	-	+7,1	-34	+7,8	-35	-28
	11–13 (n=14/21)	+10,3	-4,0	+6,0	+36	-18	-25,0	+10	-	-	+3,2	-35	+5,5	-33	-20
	14–16 (n=5/16)	+21,7	-14	-10	-11	-28	-10,0	-6,0	-	-	+16,1	-37	+4,1	-31	-20
	17–20 (n=3/14)	+30,0	-23	-36	-26	-28	-12,7	-39	-	-	+10,6	-36	+4,0	-31	-28
	21–24 (n=2/10)	+39,5	-30	-36	-40	-46	-15,0	-44	-	-	+18,2	-41	-4,0	-40	-28
	25–30 (n=1/2)	+96,7	-43	-74	-69	-47	-18,0	-60	-	-	-19,5	-54	-23,0	-40	-28
	31 і більше (n=1/1)	X	-24	+36	-62	-43	+12,5	-70	-	-	-30,5	-38	-3,0	-23	-30
ДН 3 двобічне ураження (кількість пацієнтів n=52)															
+/- % до вікового нормативу	1 (n=20/ 61)	-0,5	+20	+2p	+2p	-45	-32,7	-14	-	-	±0	-18	+40,5	-46	-40
	2–3 (n=16/ 54)	±0	+12	+2p	+2p	-46	-58,5	-22	-	-	-7,5	-23	+25,4	-42	-40
	4–5 (n=6 /39)	+0,7	-13	+94	+53	-33	-53,7	-19	-	-	+2,2	-23	+26,0	-37	-34
	6–7 (n=13 /38)	-9,7	-5	+8	+37	+1,7	-32,3	+14	-	-	+6,0	-24	+20,7	-34	-29
	8–10 (n=24/49)	-4,7	+3	+40	+46	+11	-22,2	+50	-	-	+15,6	-26	+23,4	-32	-27
	11–13 (n=19/42)	-4,0	-12	-14	+11	-21	-27,0	+36	-	-	+20,9	-30	+15,9	-30	-27
	14–16(n=12/26)	-31,2	-26	-32	-26	-48	-19,0	-34	-	-	+20,8	-31	+17,5	-30	-24
	17–20 (n=7/33)	+16,7	-37	-44	-38	-40	-31,0	-42	-	-	+3,6	-31	+13,4	-32	-31
	21–24 (n=4/19)	+6,0	-38	-62	-41	-46	-30,0	-50	-	-	+1,4	-38	-3,7	-32	-25
	25–30 (n=2/5)	+46,8	-48	-32	-33	-35	-40,0	-63	-	-	-15,5	-39	-7,0	-27	-24
	31 і більше (n=1/1)	-15,0	-32	+2	-40	-48	-17,5	-43	-	-	-16,7	-41	-14,0	-23	-24

пояснювалося високим лімфоутворюючим потенціалом тимусу, але при наявності дозозалежної межі. Зміна маси тимусу мала різний діапазон і хронологічний ритм коливань, що певним чином проявлялося серед пацієнтів різних клінічних груп.

У хворих з однією ВП на тлі ДН 1–2 зміна маси тимусу в клінічний період мала динаміку приросту різного ступеня, при цьому суттєве збільшення фіксувалося вже у 1-у добу (+39,5% — приріст першої доби) з наступними трьома періодами ще більшого приросту: на 4–5-у добу — на 54,2%, на 8–10-у добу — на 61,0%, на 17–20-у добу — на 78,3%. Хроноритмічна частота та величина зміни маси тимусу були у пацієнтів цієї клінічної групи найбільш високими, оскільки збільшення вилочкової залози було ситуаційно-реактивним, не зберігало набуту приросту, і маса тимусу поверталася до попереднього або початкового рівня (табл. 7). Даний стан імунного реагування розцінювався як досить своєчасний, але недостатньо повний, що знижувало його клінічну адекватність, слугувало основою розвитку локально-інфекційного процесу і унеможливило самостійне одужання.

При двобічному процесі на тлі ДН 1–2 та у хворих з однією ВП на тлі ДН 3 у клінічних фазах стан імунної реактивності шляхом зміни маси тимусу був значно знижений як за рахунок відсутності первинного своєчасного приросту 1-ї доби (ця прибавка становила лише 5,5% і 24,0%), так більш низького приросту маси тимусу в наступні періоди клінічного процесу (50,0–52,3% і 39,5–46,2% відповідно).

Найбільш несприятливий розвиток зміни лінійних розмірів та маси тимусу спостерігався у пацієнтів з двобічною ВП, у яких маса тимусу у перші два тижні була нижчою за максимальний норматив, і лише з 16–18-ї

доби лікування вона почала поступово зростати, а максимально — до 25–30-ї доби (на 46,8%).

Друга особливість — висока, швидка і досить тривала реактивність ІКК першої лінії імунного захисту — нейтрофільно-фагоцитарної ланки імунітету. У пацієнтів усіх клінічних підгруп дані ІКК мали високий кількісний рівень з 1-ї до 11–13-ї доби при значному перевищенні максимального вікового нормативу — від 10,0% до двократного рівня.

Найбільше перевищення зафіксовано в пацієнтів з більшою масивністю патологічного процесу — з двобічною ВП та при ДН 3. Значне кількісне збільшення цих ІКК пояснювалося не тільки потребою для локалізації та санації патологічного вогнища, але й віковою особливістю нейтрофілів у новонароджених — наявністю недостатньої функціональної активності, що негативно впливає на загальний рівень імунної реактивності. Мікробне число нейтрофілів (при мікрококовому, стафілококовому тестях) дорівнювало у новонароджених 5–7 одиниць при показнику в більш старших дітей 7–10 і у дорослих осіб 7–14 одиниць.

Третя особливість — поява збільшеної кількості еозинофілів не пізніше 6–10-ї доби лікування, що було позитивною ознакою комплексного розвитку імунного реагування із застосуванням усіх необхідних клітин першої лінії імунного захисту і свідченням наявності серед причинних чинників мікроорганізмів, які потребують позаклітинного ферментування, що властиве функціонально специфічній групі еозинофілів. Кількісний приріст еозинофілів особливо був вираженим у пацієнтів з двобічним легенеvim процесом на тлі ДН 1–2 — збільшений рівень проявився вже на 2–3-ю добу, мав досить високу двократну робочу прибавку і зберігався практично на цьому рівні до 10-ї доби.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль Абуд Мазен Хейро. Виявлення інфекційно-запальних захворювань у ранньому неонатальному періоді: автореф. дис. ... к. мед. н: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / Хейро Аль Абуд Мазен. — Одеса, 2008. — 19 с.
2. Володин Н.Н. Неонатология: нац. руководство / Н.Н. Володин; под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина, науч. ред. Е.Н. Байбарина, Г.Н. Буслаева, Д.Н. Дегтярева. — М.: ГОЭТАР-МЕДИА, 2007. — 848 с.
3. Иммунология детского возраста / под ред. А.Ю. Щербини, Е.Д. Пашанова. — М.: ИД МЕДПРАКТИКА — М., 2006. — С.70–77.
4. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. — 800 с.
5. Костюк О.О. Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики стрептокової інфекції (групи В) у вагітних та новонароджених: матеріали І з'їзду неонатологів України, 24–25 жовтня 2007 р. / О.О. Костюк — Одеса, 2007. — С. 61–65.
6. Кривоустов С.П. Пневмония новорожденных: особенности диагностики и лечения / С.П. Кривоустов // Здоров'я України. — 2008. — №18 (1). — С. 32–33.
7. Лебедев К.А. Иммуная недостаточность (выявление и лечение) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. — М.: Мед. книга, 2003. — С. 186–188.
8. Про затвердження клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами: наказ МОЗ України від 21.08.2008 р. № 484. — К., 2008. — 57 с.
9. Плохинский Н.А. Биометрия. 2-е изд. / Н.А. Плохинский. — Изд-во Моск. ун-та, 1970. — С. 85 — 210.
10. Прямова Ю.В., Самсыгина Г.А. Фетальный иммунный ответ на протекании 22–40 недели гестации / Ю.В. Прямова, Г.А. Самсыгина // Педіатрія. — 2007. — Т. 86 / № 1. — С. 77–84.
11. Система цитокинов амниотической жидкости при в/у инфекции / Л.В. Ганковская, О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук [и др.] // Новые технологии в перинатологии: материалы ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины, 21–22 ноября 2006 г. — М., 2006. — С. 19.
12. Суліма О.Г. Сучасні аспекти вродженої пневмонії у новонароджених / О.Г. Суліма // Перинатология и педиатрия. — 2006. — № 1 (25). — С. 5–8.
13. Ткаченко С.К. Особливості клінічних проявів несприятливого перебігу септичного процесу у недоношених дітей: матеріали І з'їзду неонатологів України, 24–25 жовтня 2007 р. / С.К. Ткаченко. — Одеса, 2007. — С. 114–115.
14. Шунько Є.Є. Діти з дуже малою масою тіла; сучасні проблеми організації медичної допомоги, інтенсивної терапії та виходжування / Є.Є. Шунько, О.С. Яблонь // Жіночий лікар. — 2007. — № 4. — С. 13–17.
15. Barnett E.D. Bacterial infections of the respiratory / E.D. Barnett, J.O. Klein // Infectious Diseases of the Newborn Infant / [eds.: J.S. Remington, J.O. Klein]. — Boston: WB Saunders, PA, 2001. — P. 1006–1018.
16. Collins R. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with different reasons / R. Collins, L. Regan, T. Bell // Hum. Reprod. — 2003. — № 10. — P. 3301–3304.
17. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries / T. Duke // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. — 2005. — Vol. 90. — F211–F212.
18. Escobar G.J. Effect of the system inflammatory response on biochemical markers of neonatal bacterial infection: A fresh look at old confounders / G.J. Escobar // Clinical Chemistry. — 2003. — Vol. 49. — P. 21–22.
19. Konduri J. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn / J. Konduri // Clin. Perinatol. — 2004. — Vol. 31, № 1. — P. 225–228.
20. Progressive lung disease and surfactant dysfunction with a deletion in surfactant protein C gene / A. Hamvas, L.M. Noguee, F.V. White [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mpl. Biol. — 2004. — Vol. 30. — P. 771–776.
21. Tumor necrosis factor alpha allele lymphotoxin — alpha + 250 is associated with the presence and severity of placental inflammation among preterm births / S.N. Kazzi, S.M. Jacques, F. Qureshi [et al.] // Pediatr. Res. — 2004. — Vol. 56, № 1. — P. 94–98.

РЕАКТИВНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НОВОРОЖДЕННЫХ, БОЛЬНЫХ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, КАК КЛИНИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ*Т.К. Знаменская¹, Т.М. Килимник², А.О. Писарев¹, О.А. Пояркова¹, Т.В. Дзядик¹*ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина ¹Житомирская областная детская больница, Украина ²**Цель:** установить закономерности иммунного реагирования (тимуса, иммунокомпетентных клеток — ИКК) в динамике клинико-патологического состояния новорожденных с врожденной пневмонией (ВП).**Пациенты и методы.** У 110 новорожденных с ВП проведено рентгенологическое исследование легких, ультразвуковое исследование тимуса, изучены общеклинические и биохимические показатели крови, мочи, мокрот по общепринятым методикам. На основе клинико-функционального состояния пациентов определен интегрированный показатель тяжести заболевания на ВП — показатель дыхательной недостаточности (ДН) I, II и III степени. Соответственно, пациентов поделили на 2 группы: I — 29 детей с ДН 1–2; II — 81 ребенок с ДН 3.**Результаты.** В динамике клинико-патологического состояния новорожденных установлены соответствующие закономерности иммунного реагирования, общие для пациентов со всеми клиническими формами ВП. Первая закономерность — наличие в периферическом кровообращении высокой реактивности ИКК первой линии иммунного реагирования — нейтрофилов. Вторая закономерность — отсутствие в периферическом кровообращении высокой реактивности ИКК второй линии иммунного реагирования — лимфоцитов. Третья закономерность — наличие низкого уровня показателей большинства функциональных ИКК (ниже минимального возрастного норматива) в фазе реконвалесценции при заключительном клиническом процессе. У больных с ВП выявлена быстрая функциональная реактивность тимуса в виде изменения своей массы, особенно в клинический период. Сроки перехода в фазу реконвалесценции после ВП были более длительными у большинства пациентов с двусторонним легочным процессом.**Выводы.** Увеличение тимуса в сочетании с реактивным состоянием ИКК периферической крови у новорожденных с ВП в клинический период свидетельствует о позитивном прогнозе течения заболевания, и, наоборот, стойкая тенденция к уменьшению тимуса и снижения определенных уровней показателей ИКК указывает на негативные изменения общей иммунной реактивности и на необходимость выбора более адекватной лечебной тактики.**Ключевые слова:** врожденная пневмония, новорожденные, тимус, иммунокомпетентные клетки.**REACTIVITY OF THE IMMUNE SYSTEM OF NEWBORNS SUFFERED BY CONGENITAL PNEUMONIA AS A CLINICAL CRITERIA IN THE COURSE OF DISEASE***T.K. Znamenskaya¹, T.M. Kilimnik², A.O. Pisarev¹, O.A. Poyarkova¹, T.V. Dzyadik¹*SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine ¹Zhytomyr Regional Children's Hospital, Ukraine ²**Purpose:** To establish the objective laws of the immune response (thymus, immune competent cells — ICC) in the dynamics of clinical and pathological condition of newborns with congenital pneumonia (CP).**Patients and methods.** X-ray light and ultrasound examination of the thymus were conducted for 110 infants with CP, also studied general clinical and biochemical parameters of blood, urine, sputum by conventional methods. It is defined the integrated indicator of severity of CP- an indicator of respiratory failure (RF) I, II and III degree on the base of clinical and functional state of patients. Accordingly, patients were divided into 2 groups: I — 29 children with RF 1–2; II — 81 children with RF3.**Results.** In the dynamics of clinical and pathological state of newborn the appropriate immune response patterns are set, common to patients with all clinical forms of the CP. The first pattern is — the presence in the peripheral circulation of high reactivity of ICC of the first line of immune response — neutrophils. The second pattern is — the lack in the peripheral circulation of a high reactivity of ICC second line of immune response — lymphocytes. The third pattern is — the presence of low-level data of the most of the functional ICC (below the minimum age standard) in a phase of recovery during the final clinical course. In patients with CP is found fast functional reactivity of the thymus as a change in their weight, especially in the clinical period. The period of transition to the phase of recovery after the CP was longer in the majority of patients with bilateral lung disease.**Conclusions.** The increase of the thymus in combination with reactive state of ICC of peripheral blood in infants with CP in the clinical period certifies about a positive prognosis of the disease and conversely a consistent trend of reduction of the thymus and reduced levels of certain indicators ICC indicates about the negative changes in the overall immune response and the need to choose more appropriate treatment strategy.**Key words:** congenital pneumonia, newborn, thymus, immune cells.

ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ БРОНХИТАМИ

Т.А. Гридина¹, И.В. Андрущенко²

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина¹

ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», г. Киев, Украина²

Цель: оценка структурно-функционального состояния билиарной системы у детей с бронхиальной астмой (БА) и рецидивирующими бронхитами (РБ) с помощью эхографии.

Пациенты и методы. У 48 детей в возрасте 5–16 лет (28 детей с БА и 20 детей с РБ) проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) натощак в положении лежа на спине. На полученных эхограммах оценены размеры желчного пузыря, определены его положение, форма, состояние стенок и содержимое. После желчегонного завтрака проведено динамическое исследование моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря с оценкой состояния сфинктера Одди.

Результаты. При БА и РБ обнаружены следующие структурные нарушения со стороны билиарной системы: увеличение объема желчного пузыря у 25% обследованных детей; уплотнение стенок желчного пузыря у 57% пациентов с БА и у 60% детей с РБ. При динамическом исследовании выявлено, что для детей с БА и РБ характерно преобладание гипотонического типа дисфункции сфинктера Одди. Нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря обнаружено у 21,4% детей с БА и 40% детей с РБ.

Выводы. Показана взаимосвязь между наличием рецидивирующих заболеваний бронхолегочной системы и патологией билиарного тракта. Изучение состояния функций желчного пузыря и его сфинктерного аппарата, особенно при сочетанной патологии, является важной практической задачей, поскольку ее решение позволит определить тактику комплексного лечения в каждом конкретном случае при бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, билиарная система, дети.

Введение

Патологические изменения двигательной активности желчевыделительной системы включают дисфункцию желчного пузыря и сфинктера Одди и являются распространенной патологией детского возраста [4]. В педиатрической практике чаще встречаются функциональные нарушения билиарного тракта, реже — заболевания воспалительной природы (холецистит, холангит). У детей функциональные расстройства встречаются намного чаще, чем диагностируются [11].

Желчный пузырь, являясь висцеральным органом, находится под контролем многочисленных регулирующих влияний со стороны центральной нервной системы, периферической и энтеральной нервной системы, гормонов и желудочно-кишечных пептидов, которые обеспечивают синхронизацию последовательных физиологических процессов желчевыделения [10]. Важную роль в гормональной регуляции играет холецистокинин — полипептид, состоящий из 33 аминокислот и образующийся в хромоаффинных клетках двенадцатиперстной кишки, в меньшей степени в тощей и подвздошной кишке. Это основной гормон, который вызывает расслабление сфинктера Одди и, оказывая прямое воздействие на гладкие мышцы, обеспечивает опорожнение желчного пузыря [1, 2].

Дисфункция билиарного тракта приводит к нарушениям процессов переваривания и всасывания пищи, развитию избыточного бактериального роста в тонкой кишке, а также к нарушениям моторной функции желудочно-кишечного тракта [6, 16]. Также функциональные нарушения пассажа желчи могут способствовать развитию органической патологии со стороны желчевыводящей системы, печени, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки. При этом не всегда удается установить первичность заболевания какого-либо из органов желудочно-кишечного тракта, так как между ними имеются сложные функциональные взаимоотношения [3, 4, 8].

В научной литературе существуют данные о патогенетической взаимосвязи воспалительных изменений и моторно-эвакуаторных расстройств в желудке и двенадцатиперстной кишке с типом дисфункциональных расстройств желчного пузыря [13]. По данным Коровиной Н.А. и соавт. (2005),

хронический гастродуоденит у детей в 100% случаев сочетается с дисфункцией билиарного тракта. При этом большинство детей (76%) находилось на раннем искусственном вскармливании и 52% из них имели проявления аллергии в анамнезе. Каждый четвертый ребенок ранее перенес острую кишечную инфекцию, имел хронические очаги инфекции, каждый третий — часто болел острыми респираторными инфекциями и получал антибактериальную терапию [3, 4].

По данным исследований Лоранской И.Д., Вишневской В.В. (2005), которые изучали состояние гастродуоденальной области у пациентов с билиарными нарушениями, нарушения моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки выявлены у 87,7% пациентов с дисфункцией желчного пузыря и у 95,7% пациентов с холециститом [8].

В детской практике рецидивирующая патология респираторного тракта часто сопровождается патологией гепатобилиарной системы, что связано с наличием таких этиологических факторов, как аллергические предрасположенность, присутствие хронических очагов инфекции, нарушение биоценоза кишечника, недостаточная физическая активность [1, 2, 5, 11].

По данным ряда исследователей, у 10–50% детей с рецидивирующими заболеваниями органов дыхания выявляется сопутствующая патология билиарного тракта (дисфункциональные нарушения, холециститы, холангиты), хотя зачастую данные о состоянии билиарной системы у пациентов этой группы пациентов неоднозначны и противоречивы [7, 12].

Функциональные нарушения желчевыводящих путей развиваются в результате несогласованности сократительной активности желчного пузыря и тонической активности желчных, панкреатического протоков и их сфинктерного аппарата. Согласно международной классификации Римского консенсуса по функциональным желудочно-кишечным расстройствам (Rome III, 2004 г.), итоговый проект которого представлен на American Gastrointestinal Association (Los Angeles, 2006 г.), выделяют: нарушение функции желчного пузыря (Е1), нарушение функции билиарной части сфинктера Одди (Е2) и нарушение функции панкреатической части сфинктера Одди (Е3) [14, 18].

Типичными клиническими проявлениями билиарной дисфункции, как у взрослых, так и у детей, является абдоминальный болевой синдром. Диагностические критерии дисфункции сфинктера Одди у взрослых, согласно Римскому консенсусу, определены как комплекс функциональных расстройств, наблюдающихся свыше 3 мес., основными клиническими симптомами которых являются рецидивирующие приступы сильных или умеренных болей продолжительностью 20 и более минут, локализующихся в эпигастрии или правом подреберье (билиарный тип); в левом подреберье, уменьшающихся при наклоне вперед (панкреатический тип); опоясывающих (сочетанный тип). Боли могут быть связаны с приемом пищи, появляться в ночное время, сопровождаться тошнотой и/или рвотой [3, 16, 17].

Существует точка зрения Денисова М.Ю. (2011 г.), что у детей дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди существуют одновременно. Выделяют триаду главных признаков функциональных расстройств желчевыводящей системы у детей: боль в животе без определенной локализации, продолжающаяся более 20 минут, усугубляющаяся при физической активности; стойкое нарушение (снижение) аппетита; повторяющаяся рвота [1, 2].

Таким образом, адекватная диагностика дискинезий билиарной системы является актуальным вопросом детской гастроэнтерологии. Также следует отметить, что диагностика билиарных дисфункций у детей предусматривает, прежде всего, исключение органических заболеваний билиарной системы.

На сегодняшний день самым доступным и безопасным методом диагностики патологии гепатобилиарной системы в педиатрической практике является ультразвуковое исследование (УЗИ), которое позволяет выявить структурные изменения билиарного тракта и определить характер функциональных нарушений [4]. Эхография позволяет оценить форму, размеры и содержимое желчного пузыря. Также при проведении динамического исследования возможно оценить продолжительность периода его сокращения, эффективность желчеотделения и состояние сфинктера Одди.

Если с помощью эхографии не возможно оценить структурно-функциональное состояние билиарной системы, то целесообразно проводить динамическую гепатобилисцинтиграфию с Tc-99m. Этот метод позволяет детально визуализировать желчный пузырь и протоки, определить их функциональное состояние [3, 4]. С помощью данного метода достоверно диагностируются нарушения концентрационной и сократительной способности желчного пузыря, холестаза, нарушения деятельности сфинктеров билиарного тракта. Показаниями к проведению исследования печени с Tc-99m-ИДА у детей являются абдоминальный болевой синдром и гепатомегалия, в тех случаях, когда УЗИ не позволяет установить диагноз [4]. Динамическая гепатобилисцинтиграфия обладает практически 100-процентной чувствительностью и специфичностью [1, 4, 15]. Однако у детей использование данного метода ограничено и возможно только с 12 лет.

Цель работы — оценить структурно-функциональное состояние билиарной системы у детей с бронхитальной астмой (БА) и рецидивирующими бронхитами (РБ) с помощью эхографии.

Материал и методы

Нами проведено УЗИ 48 детей в возрасте 5–16 лет (28 детей с БА, средний возраст — $9,8 \pm 0,5$, и 20 детей с РБ, средний возраст — $8,1 \pm 0,4$). Контрольную группу составили

30 детей, которые не имели жалоб со стороны пищеварительной и дыхательной системы (средний возраст — $9,5 \pm 0,2$). Всем детям исследованы функции внешнего дыхания (спирометрия) с определением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), жизненной емкости легких (ЖЕЛ), мгновенных объемных скоростей на уровне 50% и 75% от ЖЕЛ (соответственно МОС 50 и МОС 75), УЗИ органов брюшной полости и УЗИ желчного пузыря и сфинктерного аппарата с пищевой нагрузкой. Дети с БА были без признаков вентиляционной недостаточности на момент обследования. В исследование не включали детей, у которых выявлены перегородки и выраженные перегибы желчного пузыря.

УЗИ проводилось натощак в положении лежа на спине (при необходимости — сидя или стоя), с помощью прибора «Sonoline G-40» фирмы «Siemens» конвексным датчиком 3,5–5 МГц и линейным 7,5–10 МГц. Использовались стандартные плоскости сканирования. На полученных эхограммах оценивались размеры желчного пузыря, определялись его положение, форма, состояние стенок и содержимое. Во всех случаях обращалось внимание на состояние паренхимы печени и поджелудочной железы, внепеченочные желчные протоки. Затем проводилось динамическое исследование моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря с оценкой состояния сфинктера Одди. С целью вычисления объема желчного пузыря в процессе УЗИ измерялись его максимальные размеры: длина, ширина, толщина в продольном и поперечном сечениях. По линейным размерам оценивалось состояние стенки пузыря и выводных протоков.

Учитывая, что сырые желтки оказывают сильное холергическое действие и часто вызывают аллергические реакции у детей, в качестве желчегонного завтрака использовалась следующая пищевая нагрузка: батон (40 г), сливочное масло (20–25 г), чай (150–200 мл) с сахаром (5 г).

Для большинства (57%) пациентов с БА по показаниям проводилась фиброгастроуденоскопия для выявления структурно-функциональных изменений со стороны гастродуоденальной области.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ «SPSS 8.0 for Windows», «Microsoft Office Excel 2007».

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ результатов обследования позволил установить следующее: увеличение объема пузыря выявлено у 25% детей в обеих группах. При этом в группе детей с БА уплотнение стенок (умеренное и незначительное) зарегистрировано в 57% случаев, а у детей с РБ — в 60% случаев. Деформации желчного пузыря в виде перегибов выявлялись в обеих группах без достоверной разницы, чаще всего, в области тела и шейки.

Использование датчиков с высокой разрешающей способностью позволило визуализировать ультратонкие сонографические изменения желчного пузыря и его содержимого [9]. Эхографически стенка желчного пузыря у детей имеет толщину не более 1 мм и представлена в виде тонкой гиперэхогенной, сплошной полосы. При этом утолщение стенок желчного пузыря не выявлено. Полость желчного пузыря соответствовала норме и была анэхогенной.

Исследование моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и тонической функции сфинктера Одди у детей основных групп позволило определить частоту и типы функциональных нарушений при вышеуказанных заболеваниях бронхолегочной системы (таблица).

Тип реакции желчного пузыря на пищевую нагрузку (абс., %)

Тип реакции желчного пузыря и сфинктера Одди	Дети с бронхиальной астмой	Дети с рецидивирующим бронхитом
<i>Сфинктер Одди</i>		
Нормотонический тип	4 (14,3)	1 (5)
Гипертонический тип	3 (10,7)	4 (20)
Гипотонический тип	21 (75)	15 (75)
<i>Желчный пузырь</i>		
Нормокинетический тип	22 (78,6)	12 (60)
Гиперкинетический тип	3 (10,7)	5 (25)
Гипокинетический тип	3 (10,7)	3 (15)

Анализ данных показал наличие нарушений как сократительной активности желчного пузыря, так и функции сфинктера Одди у пациентов обеих групп (табл.). Также у детей обеих групп выявлен высокий процент гипотонического типа дисфункции сфинктера Одди, что может быть обусловлено схожим патогенетическим характером этих нозологий, вегетативной дисфункцией с преобладанием активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что характерно для этих пациентов. Следует отметить, что у детей с РБ в 20% случаев отмечался гипертонический тип дисфункции сфинктера Одди.

Нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря обнаружено у 21,4% детей с БА и 40% детей с РБ. При этом у пациентов с РБ более часто выявлялся высокий процент гиперкинетического типа дисфункции желчного пузыря, чем у пациентов с БА (соответственно 25% и 10,7%).

При проведении эндоскопического исследования 16 пациентам с БА зафиксированы следующие данные: у 14 (87,5%) пациентов выявлены воспалительные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, у 15 (93,8%) детей — моторные нарушения гастродуоденальной области (гастродуоденальный рефлюкс, дуоденогастральный рефлюкс). Необходимо отметить, что у этих пациентов изменения гастродуоденальной области в 67% случаев сочетались с гипотоническим типом дисфункции сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. Полученные результаты можно объяснить нарушением секреции гастроинтестинальных гормо-

нов (прежде всего холецистокинина) при моторных дискинезиях гастродуоденальной области и воспалительных изменениях слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [3, 4, 8].

Результаты проведенного исследования доказывают взаимосвязь между наличием рецидивирующих заболеваний бронхолегочной системы и патологией билиарного тракта. Несмотря на то, что дисфункция билиарного тракта относится к функциональным расстройствам, она может приводить к развитию хронического воспалительного процесса в желчевыводящей системе и желчекаменной болезни. Изучение состояния функций желчного пузыря и его сфинктерного аппарата, особенно при сочетанной патологии, является важной практической задачей, поскольку ее решение позволит определить тактику комплексного лечения в каждом конкретном случае при бронхолегочной патологии.

Выводы

1. Эхография является высокоинформативным неинвазивным методом диагностики нарушений сократительной функции желчного пузыря.
2. При БА и РБ обнаружены следующие структурно-функциональные нарушения со стороны билиарной системы: увеличение объема желчного пузыря у 25% обследованных детей; уплотнение стенок желчного пузыря у 57% пациентов с БА и у 60% детей с РБ.
3. Для детей с БА и РБ характерно преобладание гипотонического типа дисфункции сфинктера Одди.

ЛИТЕРАТУРА

1. Денисов М.Ю. Заболевания пищеварительной системы у детей раннего возраста / М.Ю. Денисов. — М.: МИА, 2010. — 304 с.
2. Денисов М.Ю. Клиническая симптоматика и лечение детей с дисфункцией сфинктера Одди / М.Ю. Денисов // Рус. мед. журнал. — 2011. — № 22.
3. Дисфункции билиарного тракта у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Л.А. Катаева, С.В. Шишкина // Рус. мед. журнал. — 2004. — № 1.
4. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, С.В. Шишкина, Ф.Н. Иззатдуст // Лечащий врач. — 2005. — № 7. — С. 44—47.
5. Зайцева О.В. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей: современный взгляд на проблему / О.В. Зайцева, А.Н. Вовк // Consilium Medicum. Приложение «Педиатрия». — 2003. — № 9.
6. Иззатдуст Ф.Н. Ультразвуковая диагностика дисфункции билиарного тракта у детей: автореф. дис. ... к. мед. н.: спец. 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / Ф.Н. Иззатдуст. — М., 2007.
7. Клинические аспекты некоторых наиболее распространенных сочетаний бронхиальной астмы с заболеваниями органов брюшной полости / Е.С. Галимова, Г.М. Нуртдинова, О.И. Кучер [и др.] // Здоровье Украины. — 2011. — № 2 (20). — С. 22—23.
8. Лоранская И.Д. Изучение моторной функции желчевыводящей системы и гастродуоденальной зоны при патологии билиарного тракта / И.Д. Лоранская, В.В. Вишневецкая // РМЖ. — 2005. — Т. 7, № 1.
9. Тарасюк Б.А. Комплексна ультразвукова діагностика патології гепатобіліарної системи у дітей: дис. ... д. мед. н. / Б.А. Тарасюк. — К., 2009.
10. Урсова Н.И. Диагностический алгоритм и рациональная терапия функциональных нарушений билиарной системы у детей / Н.И. Урсова // Рус. мед. журнал. — 2004. — Т. 12, № 3. — С. 18—22.
11. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина, А.И. Хавкин, А.С. Эйберман. — М.: РГМУ, 2005. — 36 с.
12. Характеристика взаємозв'язків між показниками окисного гомеостазу та імунної системи у дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт із супутньою біліарною патологією засобами багатомірного нелінійного регресійного аналізу / О.В. Бабінова, З.М. Третьякевич, В.Я. Гальченко [та ін.] // Укр. мед. альманах. — 2012. — Т. 15, № 3 (додаток). — С. 4—7.
13. Харитонова О.Ю. Особенности течения хронического гастродуоденита с сопутствующей патологией желчного пузыря у детей и

- вопросы терапии: автореф. дис. ... к. мед. н. / О.Ю. Харитоновна. — Нижний Новгород, 2006.
14. Bailli J. Sphincter of Oddi Dysfunction / J. Bailli // *Curent gastroenterology report*. — 2010. — Vol. 12. — P. 130—134.
 15. Biliary dyskinesia in children / H.S. Al-Homaidhi, H. Sukerek, M. Klein, V. Tolia // *Pediatr Surg Int*. — 2002. — Vol. 18 (5—6). — P. 357—360.
 16. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 1377—1390.
 17. Halata M.S. Biliary dyskinesia in the pediatric patient / M.S. Halata, S.H. Berezin // *Curent gastroenterology report*. — 2008. — Vol. 10 (3). — P. 332—338.
 18. Vassiliou M.C. Biliary dyskinesia / M.C. Vassiliou, W.S. Laycock // *Surg. Clin. North. Am.* — 2008. — Vol. 88 (6). — P. 1253—1272.

ЕХОГРАФІЧНА ОЦІНКА СТАНУ БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ТА РЕЦИДИВНИМИ БРОНХІТАМИ

Т.А. Гридина¹, І.В. Андрущенко²

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна¹

ДУ «Інститут ядерної медицини і променевої діагностики НАМН України», м. Київ, Україна²

Мета: оцінка структурно-функціонального стану біліарної системи у дітей з бронхіальною астмою (БА) і рецидивними бронхітами (РБ) за допомогою ехографії.

Пацієнти та методи. У 48 дітей віком 5–16 років (28 дітей з БА і 20 дітей з РБ) проведено ультразвукове дослідження (УЗД) натще в положенні лежачи на спині. На отриманих ехограмах оцінено розміри жовчного міхура, визначено його положення, форму, стан стінок і вміст. Після жовчогінного сніданку проведено динамічне дослідження моторно-евакуаторної функції жовчного міхура з оцінкою сфінктера Одді.

Результати. При БА та РБ виявлено такі структурні порушення з боку біліарної системи: збільшення об'єму жовчного міхура у 25% обстежених дітей; ущільнення стінок у 57% пацієнтів з БА і у 60% дітей з РБ. При динамічному дослідженні виявлено, що для дітей з БА і РБ характерним є переважання гіпотонічного типу дисфункції сфінктера Одді. Порушення моторно-евакуаторної функції жовчного міхура виявлено у 21,4% дітей з БА і у 40% дітей з РБ.

Висновки. Показано взаємозв'язок між наявністю рецидивних захворювань бронхолегеневої системи і патологією біліарного тракту. Вивчення стану жовчного міхура та його сфінктерного апарату, особливо при поєднаній патології, є важливим практичним завданням, оскільки його вирішення дасть змогу визначити тактику комплексного лікування в кожному конкретному випадку при бронхолегеневій патології.

Ключові слова: бронхіальна астма, рецидивний бронхіт, біліарна система, діти.

ULTRASOUND ASSESSMENT OF BILIARY TRACT STATE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND RECURRENT BRONCHITIS

T.A. Gridina¹, I.V. Andruschenko²

SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine¹

SU «Institute of Nuclear Medicine and Radiology NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine²

Objective: To evaluate the structural and functional state of the biliary system in children with bronchial asthma (BA) and recurrent bronchitis (RB) with the use of ultrasound.

Patients and methods. The 48 children aged 5-16 years (28 children with BA and 20 children with RB) were under investigation of ultrasound (USI) on an empty stomach in the supine position. Received echograms allowed estimate the sizes of the gallbladder, defined its position, shape, condition of the walls and contents. After choleretic breakfast the dynamic study of motor-evacuation function of the gallbladder with the Oddi's sphincter state estimation is conducted.

Results. During the BA and RB were discovered structural disorders of the biliary system as follows: increase in the gallbladder in 25% of investigated children; seal of the walls of the gallbladder in 57% of patients with bronchial asthma and 60% of children with RB. During the dynamic examination is found that children with BA and RB are peculiar the predominance of hypotonic type of Oddi's sphincter dysfunction. Motor-evacuation disorder of function of the gallbladder was detected in 21.4% of children with BA and 40% of children with RB.

Conclusions. The correlation between the presence of recurrent diseases of bronchopulmonary system and disorders of biliary tract is shown. Study of the state function of the gallbladder and sphincter apparatus, especially in combined pathology is an important practical problem because its solution will determine the tactics of complex treatment in each particular case during the bronchopulmonary pathology.

Key words: asthma, recurrent bronchitis, biliary system, children.

ВРОДЖЕНА ПНЕВМОНІЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ — КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА: МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ФОРМУВАННЯ ДІАГНОСТИЧНОГО ПРОЦЕСУ ТА ТРАКТОВКИ ПОКАЗНИКІВ

Т.К. Знаменська¹, Т.М. Килимник², Т.В. Куриліна¹, Є.В. Зброжик¹, Т.В. Петрецьок¹
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна¹
Житомирська обласна дитяча лікарня, Україна²

Мета: дослідити у новонароджених наявність ознак вродженої пневмонії (ВП) на основі вивчення стану і ступеня масивності патологічних змін тканин дихальної системи; виявити зв'язок масивності пошкодження легень зі станом і ступенем масивності патологічних змін тканин центральної нервової системи (ЦНС); визначити взаємовплив клінічних показників пацієнтів з урахуванням як типових, так індивідуально-варіабельних ознак для формування найбільш об'єктивної та цілісної морфофункціональної картини ВП.

Пацієнти і методи. У 110 новонароджених з ВП у перші три доби життя проведено рентгенологічне дослідження легень, ультразвукове дослідження ЦНС, визначено загальноклінічні та біохімічні показники крові, сечі, мокроти за загальноприйнятими методиками. На основі клініко-функціонального стану пацієнтів визначено інтегрований показник важкості захворювання на ВП — показник дихальної недостатності (ДН) I, II і III ступеня. Відповідно, пацієнтів поділено на 2 групи: I — 29 дітей з ДН 1–2; II — 81 дитина з ДН 3.

Результати. У новонароджених з ВП запальний процес у легенях з двобічною поширеністю виявлено на 39,2% частіше, ніж з однібічною. Серед усіх хворих на ВП число дітей з ДН 3 в 3,9 разу було вищим, ніж хворих з ДН 1–2. Встановлено прямий і сильний кореляційний зв'язок внутрішньоутробної та пологової гіпоксії з частотою та видами тканинних порушень головного мозку: значно більше пошкоджень головного мозку виникало в умовах пологової асфіксії, ніж внутрішньоутробної гіпоксії. У новонароджених з ВП однібічне ураження легень зафіксовано рідше (як на тлі внутрішньоутробної гіпоксії, так і на тлі пологової асфіксії) порівняно з двобічним.

Висновки. Методологічний підхід системного поєднання показників порушень у пацієнтів з ВП дав змогу оцінити рівень участі цих порушень у патогенетичному процесі, як основного захворювання, так і його ускладнень.

Ключові слова: вроджена пневмонія, новонароджені, діагностичний процес, методологічні підходи.

Вступ

Серед захворювань бронхолегеневої системи у новонароджених пневмонія становить важливу проблему, оскільки етіологія, патогенез, клінічні симптоми, результати інструментальних та лабораторних досліджень при цій недозі неоднозначно трактуються різними авторами, значні труднощі виникають і при встановленні діагнозу пневмонії у новонароджених, особливо в перші дні життя.

Частота даної патології зростає з кожним роком, а летальність залишається ще значно високою, незважаючи на значні успіхи в лікуванні новонароджених. В Україні протягом останніх 10 років частота захворюваності на пневмонію становила 5–10 на 1000 народжених живими, у т.ч. 0,5–1,0% — у доношених, 10–15% — у недоношених.

Достовірних даних про стан та поширення вродженої пневмонії (ВП) по Україні та інших країнах недостатньо. По-перше, це пов'язано як із загальною невизначеністю діагнозу ВП, оскільки деякі автори надають пневмонії статусу основного самостійного захворювання, а інші вважають її лише ускладненням генералізованої інфекції [8, 12–14]. По-друге, це обумовлено труднощами загальної та диференціальної діагностики пневмонії у новонароджених, бо патологія у новонароджених завжди поліорганна, розгортається на тлі природного процесу адаптації, який має найбільш високий ступінь інтенсивності, на відміну від інших періодів життя дитини [17]. Встановлено, що ризик розвитку захворювання зворотню пропорційний гестаційному віку і масі тіла при народженні, і прямо пропорційний ступеню важкості загального стану новонародженого [5, 16]. В розвитку захворювання, у т.ч. інфекційного, у плода (тяжкості ураження, локалізації патологічного процесу, темпах реалізації та проявів патології) мають значення: а) шляхи проникнення мікроорганізмів від матері до плода; б) вид, вірулентність, тропізм збудника до органів та тканин плода;

в) захисні резерви матері; г) здатність плоду до імунної відповіді [1, 2, 7, 10, 18].

Встановлено, що загальні порушення частіше виникають при гострій і хронічній гіпоксії плоду, низькій масі тіла при народженні, внутрішньоутробній інфекції, які супроводжуються розвитком імуносупресії та сприяють довготривалому «парезу» імунної системи новонародженого [3, 11, 14, 15]. У механізмах місцевих порушень, у т.ч. ураженні легень у новонароджених, особливо недоношених, суттєве значення має незрілість бронхолегеневих структур, недостатність сурфактанту, ателектази, респіраторний дистрес-синдром (РДС), метаболічні порушення та розлади кровообігу в легенях [19, 20, 21]. Існують літературні дані щодо виникнення ВП внаслідок інфікування амніотичної рідини і/або колонізації мікроорганізмів, що пов'язано з материнським хоріоамніонітом з наступною гіпоксією плода, оскільки вказані патологічні процеси у матері приводять до утруднення дихання плоду і аспірації інфікованої амніотичної рідини, а в результаті — до розвитку ВП [2, 18].

Вроджена пневмонія — це гостре інфекційно-запальне захворювання респіраторних відділів легень унаслідок анте- і/або інтранатального інфікування з розвитком клініко-рентгенологічних проявів у перші 72 год. життя дитини [6], і за механізмом виникнення поділяється на дві групи: рання неонатальна пневмонія, що передається вертикально від матері, та пізня, що набувається горизонтально з оточуючого середовища.

Патогенетична картина пневмоній у новонароджених доволі своєрідна. Провідною в патогенезі пневмонії вважають дихальну недостатність (ДН), яка приводить до гіпоксемії, гіпоксії, гіперкапнії, змішаного ацидозу. Найбільш чутливим до гіпоксемії та гіпоксії є головний мозок новонародженого. При цьому виникають розлиті гальмування або збудження в центральній нервовій системі (ЦНС), які можуть змінювати одне одного.

Первинна (у перші 72 год.) рентгенологічна характеристика стану тканинного пошкодження легень у новонароджених, хворих на вроджену пневмонію

Синдроми Клінічні ознаки	Кількість пацієнтів з даним клінічним станом при різній масивності ураження тканин легень і ступені ДН (абс. / %)					
	однобічне ураження			двобічне ураження		
	усього	у тому числі		усього	у тому числі	
ДН 1-2		ДН 3	ДН 1-2		ДН 3	
Усього випадків ВП (n=110) У т.ч. з даними клінічними ознаками:	47 / 42,73±7,35#	18 / 38,3±11,54*	29 / 61,7±9,66*#	63 / 57,27±6,29#	11 / 17,46±11,6*	52 / 82,5±5,68*#
1) розпал клініки ВП (фаза інфільтрації), (n=74)	38 / 80,85±5,83	17 / 94,4±5,43#	21 / 72,41±9,29	36 / 57,14±8,16	7 / 63,64±14,4#	29 / 55,77±7,12
2) те ж з набряком (n=11)	4 / 8,51±10,27	1 (5,55)	3 / 10,34±6,97	7 / 11,11±3,96	-	7 / 13,46±4,14
3) те ж з ателектазом і/або пневмо-гідротораксом (n=5) у т.ч. на тлі синдрому МАС	1 (2,13)	-	1 (3,45)	4 (4,69)	1 (9,1)	3 (5,7)
4) те ж з гіпо- або гіпервентиляцією (n=2) в т.ч. на тлі синдрому МАС	1 (2,13)	-	1 (3,45)	1 (1,56)	-	1 (1,9)
5) те ж з СДР (n=3)	-	-	-	3 (4,76)	-	3 (5,7)
6) те ж з аспіраційна з МАС (n=9)	-	-	-	9 (14,29)	1 (9,1)	8 (15,4)
теж з ознаками ВНЕК (n=5)	3 (6,38)	1 (5,55)	2 (6,90)	2 (3,17)	1 (9,1)	1 (1,9)
7) те ж з ознаками БОС (n=1)	-	-	-	1 (1,56)	1 (9,1)	-
Всього випадків з ускладненим перебігом ВП (n=36)	9 (19,15)	2 (11,11)	7 (24,14)	27 (42,86)	6 (54,54)	21 (40,38)
Випадки без симптомів ВП всього (n=7)	4	1	3	3 (1,56)	-	3 (2,0)
З них з ознаками РДС, усього (n=6):	4 (8,51)	1 (5,26)	3 (10,71)	2 (3,17)	-	2 (4,0)
- локальні ателектази	1	-	1	-	-	-
- дифузні ателектази	1	-	1	-	-	-
- набряковий синдром	1	-	1	2	-	2
- реакт. п/малюнок	1	1	-	-	-	-

Примітки. Достовірність статистичної різниці на рівні порогу вірогідності 0,95: * – між внутрішньогруповими аналогічними показниками хворих з ДН 1–2 і ДН 3; # – між аналогічними показниками при одно- і двобічному процесі.

Вторинні порушення в ЦНС приводять до додатково-го зростання існуючої ДН: зменшення глибини дихання, порушення ритму дихання (виникнення приступів апное, ступневості вдиху, нерівномірності амплітуди, асинхронності в діяльності грудної та діафрагмальної дихальної мускулатури, участі додаткових м'язів в акті дихання, періодичності дихання), що є наслідком анатомо-фізіологічних та імунобіологічних особливостей, неповної зрілості дихальної системи, ЦНС і захисних механізмів новонародженого.

Мета дослідження – за клінічними і лабораторно-інструментальними даними у перші 72 год. у новонароджених дослідити наявність ознак ВП на основі комплексного поєднаного вивчення стану і ступеня масивності патологічних змін тканин дихальної системи, зв'язку масивності пошкодження легень зі станом і ступенем масивності патологічних змін тканин ЦНС; визначити у ході діагностичного процесу взаємовплив усіх показників клінічного стану пацієнтів з урахуванням як типових, так індивідуально-варіабельних ознак для формування найбільш об'єктивної та цілісної морфофункціональної картини ВП.

Матеріал і методи

У новонароджених з ВП (110 дітей), що лікувалися у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених дітей обласної дитячої лікарні, вивчено стан і ступінь ушкодження тканин дихальної системи як місця локалізації основного захворювання, стан і ступінь ушкодження тканин головного мозку як основної системи регуляторного впливу на усі процеси організму та основні

показники загальнометаболических процесів у перші три доби життя. На даному етапі дослідження проведено рентгенологічне дослідження легень, ультразвукове дослідження ЦНС, встановлено загальноклінічні та біохімічні показники крові, сечі, мокротиння за загальноприйнятими методами [4]. Статистична обробка і визначення критерію достовірності результатів дослідження виконувалася відповідно методу критеріїв Стюдента [9]. На основі клініко-функціонального стану пацієнтів визначено інтегрований показник важкості захворювання на пневмонію – показник ДН I, II і III ступеня. У ході аналізу клінічного матеріалу для порівняльної характеристики виконано градацію пацієнтів на дві групи за інтегрованим показником клінічних проявів пневмонії – показником ДН за ступенем I, II, III. У першу групу увійшли хворі на ВП з показником ДН зі ступенем I і II (ДН 1–2) – 29 дітей; у другу – з показником ДН зі ступенем III (ДН 3) – 81 дитина.

Результати досліджень та їх обговорення

Стан тканинного ураження дихальної системи (бронхіального дерева і легень) у перші 72 год. у хворих на ВП за даними рентгенологічного обстеження був досить різним. Переважна більшість новонароджених (93,64%) мала ознаки сформованого вогнищового запалення у фазі інфільтрації – 103 випадки зі 110 хворих. Лише у 7 (6,4%) новонароджених у перші дві доби цих ознак не було, однак вони з'явилися пізніше – на 3–5-у добу (табл. 1).

У частки новонароджених на даному етапі захворювання запальний процес вже супроводжувався ознаками ускладненого перебігу: у 10,0% (11 випадків) хворих заре-

Таблиця 2

Зв'язок масивності тканинного ураження дихальної системи з частотою і ступенем показника дихальної недостатності у новонароджених, хворих на вроджену пневмонію

Клінічний стан		Кількість пацієнтів з даним станом		Із загальної кількості			
				з ДН 1-2		з ДН 3	
		абс.	на 100 дітей	абс.	на 100 дітей	абс.	на 100 дітей
Випадки ВП, усього		110	100,0	29	26,36±4,22**	81	73,64±4,94**
У тому числі	однобічне ураження, усього	47	100,0	18	38,29±8,64	29	61,70±5,61
	двобічне ураження, усього	63	100,0	11	17,46±7,17**	52	82,53±5,67**
			57,27±6,29		37,93±3,12*		64,20±5,27*

Примітки. Достовірність статистичної різниці між показниками хворих з ДН 1-2 і ДН 3: * – на рівні порогу вірогідності 0,95; ** – на рівні порогу вірогідності 0,99.

Таблиця 3

Зв'язок масивності тканинного ураження дихальної системи і встановленого внутрішньоутробного інфікування дитини з урахуванням частоти і ступеня дихальної недостатності

Клінічні стани		Кількість пацієнтів з даним станом		У тому числі пацієнти з різним ступенем ДН			
				ДН 1-2		ДН 3	
		абс.	на 100 дітей	абс.	на 100 дітей	абс.	на 100 дітей
Випадки ВП		110	100,0	29	26,36±4,22**	81	73,64±4,94**
усього			100,0		100,0		100,0
у т.ч. без МАС		81	73,64±4,22	23	79,31±8,07	61	75,31±4,97
з МАС		29	26,36±3,66	6	20,69±6,78	20	24,69±3,34
Випадки ВП однобічним ураженням, усього		47	100,0	18	38,30±5,64	29	61,70±7,34
у т.ч. без МАС		37	80,43±6,06	16	88,89±7,23	21	72,41±8,59
з МАС		10	20,57±5,82	2	11,11±3,85*	8	27,59±6,41*
Випадки ВП з двобічним ураженням, усього		63	100,0	11	17,46±4,97	52	82,54±5,07
у т.ч. без МАС		47	68,25±5,84	7	63,63±13,70	40	76,92±7,69
з МАС		16	31,75±4,93	4	36,36±14,39*	12	23,08±6,16*

Примітки. Достовірність статистичної різниці між показниками хворих з ДН 1-2 і ДН 3: * – на рівні порогу вірогідності 0,95; ** – на рівні порогу вірогідності 0,99.

естровано набряковий або набряково-геморагічний синдром, у 4,5% (5 випадків) хворих – ателектаз або пневмоторакс, у 4,5% (5 випадків) хворих – стан дихальних розладів і гіпо- або гіпервентиляція певних ділянок легень.

Важливо підкреслити, що за результатами первинного рентгенологічного дослідження новонароджені, хворі на ВП, мали різну масивність uszkodження легеневої тканини. В перші дві доби життя запальний процес у легенях з двобічною поширеністю виявлявся на 39,2% частіше, ніж з однобічною: у 57,27% випадків захворювання на ВП зареєстровано двобічне і у 42,73% випадків – однобічне ураження легеневої тканини.

При цьому хворі на ВП з однобічним процесом на 13,04% частіше мали неускладнений стан ураження легеневої тканини порівняно з хворими з двобічним процесом – типовий розвиток патологічного процесу зареєстровано у 80,85% випадках однобічної пневмонії і у 57,14% випадках двобічної пневмонії, що особливо виражено у групі пацієнтів з ДН 1-2 (у 94,4% – при однобічній пневмонії проти 63,6% – при двобічній пневмонії; $p < 0,05$).

Таким чином, різна поширеність uszkodження легеневої тканини, з одного боку, обумовлена певними генетично початковими характеристиками внутрішньоутробного розвитку плода і має бути пов'язана з певним станом матері; з іншого боку, повинна впливати і зумовлювати різні інтенсивність і прогноз перебігу захворювання у новонароджених з ВП.

Нами вивчено рівень впливу масивності тканинного ураження респіраторної системи на формування стану

загальної ДН, яку відображає клінічно-інтегрований показник ДН 1, ДН 2, ДН 3. Виявлено, що серед загальної кількості хворих на пневмонію з двобічною поширеністю патологічного процесу суттєво переважали пацієнти з показником ДН високого ступеня: кількість хворих з ДН 3 в 2,8 разу була вищою, ніж хворих з ДН 1-2 – 73,64 проти 26,36 на 100 хворих ($p < 0,01$); (табл. 2). При однобічному поширенні патологічного процесу ВП частота пацієнтів з ДН 1-2 та ДН 3 була менш контрастною і відрізнялася на 38,9%: кількість новонароджених, хворих на ВП з ДН 1-2 ступеня, дорівнювала 38,29 на 100 дітей, і з ДН 3 ступеня – 61,70 на 100 дітей ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що при переході від однобічного процесу до двобічного значуще змінилася частота пацієнтів за показником ДН: кількість хворих з ДН 1-2 зменшилася на 31,6% (з 62,07 до 37,93 на 100 дітей; $p < 0,01$), кількість хворих з ДН 3 зросла в 1,9 разу (з 35,80 до 64,20 на 100 дітей). Величина змін показника ДН мала прямий і сильний кореляційний зв'язок зі станом масивності пошкодження легеневої тканини, що свідчило про існування як безпосереднього, так і опосередкованого впливу масивності пошкодження легеневої тканини на загальний рівень ДН, і підтверджувало як аксіому факт необхідності діагностики і контролю стану первинного вогнища патогенезу захворювання.

Нами розглянуто можливість існування суттєвого зв'язку загальноклінічного показника ДН і факту встановлення прямого інфікування при наявності меконіально-аспіраційного синдрому (МАС).

Загальна нейросонографічна характеристика пошкодження структур головного мозку в новонароджених, хворих на вроджену пневмонію, з урахуванням частоти і ступеня дихальної недостатності дитини

Клінічні стани Морфологічні стани	Кількість пацієнтів з ВП (абс / %)					
	усього (n=110)		у тому числі з різним ступенем ДН			
			ДН 1–2 (n=29)		ДН 3 (n=81)	
Усього без порушення структур ГМ	34 / 30,91± ±8,04	100,0	10 / 34,48 ± ±8,53	32,35±8,14	24 / 29,63 ± ±4,97	67,65±8,27
Усього з порушенням структур ГМ	76 / 69,09 ± ±5,55	100,0	19 / 65,52 ± ±8,44	27,63±5,16	57 / 70,37 ± ±6,20	72,37±5,36
З них:						
дифузне ураження ГМ	17	22,36 2	2	10,53	15	26,32 1
набряк ГМ	20	26,31 1	6	31,58 1	14	24,56 2
гідроцефалія	7	9,2	4	21,05 2	3	5,26
ВШК	12	15,79 3	2	10,53	10	17,54 3
ПК	8	10,52	4	21,05 3	4	7,02
ураження таламусу	4	5,26	-	-	4	7,02
незрілість структур ГМ	2	2,63	-	-	2	3,51
поєднання порушень	6	7,89	1	5,26	5	8,77

Неоднозначні дані отримано при аналізі зв'язку встановленого внутрішньоутробного інфікування дитини і різного рівня масивності тканинного ураження дихальної системи з урахуванням частоти і ступеня ДН. Встановлено, що МАС на фоні однічної ВП досить виражено негативно впливав на перебіг захворювання: збільшувалась його клінічна важкість і частота розвитку ДН з високим ступенем: частота хворих з ДН зростала с 11,11 до 27,59 на 100 дітей (табл. 3; $p < 0,05$). Але на фоні двобічної ВП МАС впливав у протилежному напрямі — зменшувалась частота хворих з ДН (з 36,36 до 23,08 на 100 дітей; $p < 0,05$).

Ми припускаємо, що різноспрямовані векторні тенденції змін частоти показника ДН при двобічному патологічному процесі на виявлення МАС вказали, по-перше, на відсутність додаткового демонстративного впливу встановленого внутрішньоутробного інфікування дитини у зв'язку з уже існуючою великою масивністю ушкодження тканини легень і, по-друге, на відсутність впливу на понадпороговий подразник або відсутність можливості додаткового приросту імунної реакції. Тоді як при однічному процесі ушкодження легеневої тканини МАС мав не тільки інформаційну, але й фактично інфекційну дію на неушкоджену частку легень, тому вибірково направленість змін показника ДН тільки при однічному процесі мала досить виражений кореляційний зв'язок з фактом встановлення МАС.

Вибірковість клінічних проявів МАС підтверджувалася також його особливим розподілом серед загальної кількості хворих на ВП (без урахування масивності ураження легень). Серед усіх досліджуваних пацієнтів хворі з діагностованим МАС становили 26,36%. Практично така сама частка хворих з діагностованим МАС зареєстрована серед пацієнтів з різним ступенем показника ДН (з ДН 1–2 — 20,69%, з ДН 3 — 24,69%), (табл. 3). Така подібність розподілу показників ДН у новонароджених, хворих на ВП, свідчила про відсутність безпосереднього зв'язку прямого інфікування плода з клінічним показником ДН, оскільки факт інфікування реалізується первинно через масивність тканинного ушкодження і додатково — через компонент токсикозу, а показник ДН інтегровано поєднує ще низку інших морфофункціональних станів, що значно знижує його чутливість до змін окремих чинників, у т.ч. фактора прямого інфікування.

На перебіг і прогноз основного захворювання негативно впливають перинатальні зміни у морфофункціональному стані структур ЦНС як первинної системи регуляції усіх процесів організму, у т.ч. регенераторно-захисних

процесів. Тому нами більш ретельно вивчено стан тканинного ураження головного мозку за даними нейросонографічного та клінічного обстеження хворих на ВП (табл. 4).

Серед загальної кількості пацієнтів особи з порушенням структур головного мозку в першу добу життя становили 67,65%. Найбільш поширеними видами порушень ЦНС були набряк головного мозку (26,31% — перше рангове місце), дифузне ураження головного мозку (22,36% — друге рангове місце), внутрішньошлунчковий крововилив — ВШК (15,79% — третє рангове місце). Ці види порушень тканин головного мозку склали 64,46% від загальної кількості змін у ЦНС, за даними нейросонографічного дослідження.

Розподіл видів тканинного порушення головного мозку серед новонароджених, хворих на ВП, з урахуванням їх показника ДН показав наявність певних особливостей. Перша особливість стосувалася відмінностей частоти формування різновидів судинних порушень з крововиливами та без них. Серед пацієнтів з ДН 1–2 частіше (у 73,68% випадків) зустрічалися судинні порушення у вигляді набряку головного мозку і гідроцефалії (52,63%) та утворення псевдокіст (ПК) — 21,05%. Серед пацієнтів з ДН 3 частіше (67,27%) виявлялися судинні порушення у вигляді дифузного ураження і набряку головного мозку (50,88%) та ВШК (17,54%). Друга особливість стосувалася діапазону тканинного ураження, який був значно більшим у пацієнтів з ДН 3: у 19,28% хворих цієї категорії зареєстровано види порушень, які не спостерігалися взагалі або зустрічалися дуже рідко у пацієнтів з ДН 1–2, — незрілість структур головного мозку, ураження таламусу, поєднання різних видів порушень (табл. 4). При цьому слід підкреслити, що такі особливості у сформованих порушеннях ЦНС чинили нестабільний та опосередкований вплив на показник ДН, що підтверджувалося однаковим співвідношенням кількості пацієнтів з порушенням і без порушень тканин головного мозку як у загальній групі (30,91% і 69,09%), так і у підгрупах з ДН 1–2 (34,48% і 65,52%) і з ДН 3 (29,63% і 70,37%).

Тому нами додатково проаналізовано стан тканинного пошкодження ЦНС у досліджуваних хворих з урахуванням різних умов формування гіпоксії тканин ЦНС на стадії внутрішньоутробного розвитку і у пологовому процесі. Виділено підгрупи пацієнтів з внутрішньоутробною гіпоксією та асфіксією у пологах (табл. 5).

За розрахунками встановлено, що внутрішньоутробна гіпоксія та асфіксія в пологах зустрічались серед новона-

**Стан тканинного пошкодження головного мозку
за різних умов гіпоксії тканин новонароджених, хворих на вроджену пневмонію**

Клінічні стани Морфологічні стани	Кількість пацієнтів з даним станом при різних умовах гіпоксії тканин дитини:				+/- до ВУ ГП
	гіпоксично-ішемічних в/утробних (ВУ ГП)		асфіксичних у пологах		
	абс.	на 100 хворих	абс.	на 100 хворих	
Усього пацієнтів з ВП (n=110)	60	54,54±4,77 100,0	50	45,46±4,32 100,0	-16,32
У т.ч. з синдромом: а) пригнічення (n=74)	49	81,7±5,03**	25	50,0±7,07**	-38,8
б) збудження (n=36)	11	18,3±4,98**	25	50,0±7,07**	+2,7 p
Усього без порушення структур ГМ (n=34)	27	45,0±6,48**	7	14,0 ±4,52**	-68,8
Усього з порушенням структур ГМ (n=76)	33	55,0±6,73** 100,0	43	86,0±4,96** 100,0	+56,4
З них: дифузне ураження ГМ (n=17)	10	30,3±8,12*	7	16,3±6,03*	-46,2
набряк ГМ (n=20)	10	30,3±8,12*	10	23,2±6,51*	-23,4
гідроцефалія (n=7)	1	3,0	6	13,9±5,34	+4,6 p
ВШК (n=12)	1	3,0	11	25,6±6,73	+8,5 p
ПК (n=8)	3	9,1	5	11,6±4,9	+ 27,5
ураження таламусу (n=4)	2	6,1	2	4,6	-24,6
незрілість структур ГМ (n=2)	2	6,1	-	-	-
поєднання порушень (n=6)	4	12,1	2	4,6	-62,0

Примітки. Достовірність статистичної різниці між показниками хворих з ВУ ГП та пологовою гіпоксією: * – при порозі вірогідності 0,95; ** – при порозі вірогідності 0,99.

роджених з ВП приблизно однаково – 54,54% і 45,46% відповідно.

Щодо наявності зв'язку варіабельності стану пошкодження тканин головного мозку і різних умов формування гіпоксії тканин ЦНС, то встановлено чітко виражену основну особливість – пологова асфіксія індукувала утворення значно більшої кількості пошкоджень головного мозку, ніж наявність внутрішньоутробної гіпоксії.

При асфіксії у пологах у 86,0 з 100 новонароджених виникли порушення структур головного мозку, що в даних умовах на 61,3% частіше, ніж у новонароджених з внутрішньоутробною гіпоксією (55,0 на 100 хворих; $p < 0,01$).

Показник співвідношення випадків збереження і порушення тканин головного мозку при асфіксії у пологах був демонстративно контрастним і дорівнював 1 : 6 (14,0 і 86,0 на 100 хворих), при внутрішньоутробній гіпоксії цей показник мав практично паритетне співвідношення і дорівнював 1 : 1,2 (45,0 і 55,0 на 100 хворих). З практичної точки зору, більш висока частота порушень тканин головного мозку дитини відображала більший вплив на стан тканин головного мозку асфіксії у пологах навіть при її короткотривалій дії порівняно з більш тривалим впливом гіпоксії внутрішньоутробного періоду, що може пояснюватися різним рівнем включення компенсаторних механізмів у плода до пологів і їх кінця недостатнім включенням за браком часу в пологах.

Крім основної принципової особливості виникнення порушень головного мозку в новонароджених у різних умовах кисневого забезпечення, слід підкреслити три додаткові особливості.

Перший додатковий акцент – наявність у пацієнтів з асфіксією у пологах значної переваги судинних порушень, у т.ч. гострого типу – з формуванням значних крововиливів. Розподіл пацієнтів за діапазоном порушень головного мозку залежно від наявності пологової або внутрішньоутробної гіпоксії новонароджених показав, що у пацієнтів з асфіксією у пологах в 90,2 випадку на 100 хворих зареєстровано переважно судинні порушення, у т.ч. у 54,4 випад-

ках на 100 хворих ВШК (25,6 – перше рангове місце), набряк головного мозку (23,2 – друге рангове місце), дифузне ураження головного мозку (16,3 – третє рангове місце). Досить високу частоту мали порушення у вигляді гідроцефалії та псевдокіст (13,9 і 11,6 на 100 хворих).

У пацієнтів з внутрішньоутробною гіпоксією найбільш поширеними видами порушень ЦНС були набряк головного мозку (30,31 на 100 хворих – перше рангове місце) і дифузне ураження головного мозку (30,3 – друге рангове місце). На третьому ранговому місці – поєднання порушень (12,1 на 100 хворих).

Також зафіксовано види порушення тканин головного мозку, які в пацієнтів з асфіксією у пологах не спостерігалися взагалі або зустрічалися значно рідше – ураження таламусу і незрілість структур головного мозку (12,2 на 100 хворих). В цілому судинні види порушень у цій підгрупі становили 63,6 на 100 хворих, що нижче на 30,1%, ніж у хворих першої підгрупи, а різні види ВШК зустрічалися з частотою 12,1 на 100 хворих проти 37,2 серед пацієнтів з пологовою асфіксією (табл. 5).

Другий додатковий акцент – наявність у хворих на ВП з внутрішньоутробною гіпоксією найбільш контрастних змін нейрорефлекторного і моторно-рухового клінічного стану: з найбільш високою частотою у вигляді синдрому пригнічення (81,7 на 100 хворих) і найбільш низькою (18,3 на 100 хворих; $p < 0,05$) – синдрому збудження.

При оцінці виникнення і частоти присутності синдромів нейрорефлекторного і моторного пригнічення та збудження у новонароджених, хворих на ВП, встановлено, що серед загальної кількості пацієнтів синдром пригнічення зустрічався в 2,0 разу частіше, ніж синдром збудження (67,27 проти 32,73 на 100 хворих; $p < 0,01$).

У новонароджених з різними умовами кисневого забезпечення при внутрішньоутробному розвитку і пологах частота формування неврологічних синдромів пригнічення і збудження суттєво різнилася.

У пацієнтів з асфіксією у пологах розподіл синдромів пригнічення і збудження був паритетним (50,0 і 50,0 на

Зв'язок стану тканинного пошкодження головного мозку та частоти і ступеня дихальної недостатності за різних умов гіпоксії тканин у новонароджених, хворих на вроджену пневмонію

Клінічні стани Морфологічні стани	Кількість пацієнтів з даним станом за різних умов гіпоксії тканин дитини							
	в/утробних гіпоксично-ішемічних (n=60)				асфіксічних у пологах (n=50)			
	в тому числі				в тому числі			
	ДН 1–2		ДН 3		ДН 1–2		ДН 3	
абс.	на 100 хворих	абс.	на 100 хворих	абс.	на 100 хворих	абс.	на 100 хворих	
Усього пацієнтів з ВП (n=110)	18	33,3±6,13 100,0	42	66,7±6,77 100,0	11	24,0±6,01 100,0	39	76,0±6,10 100,0
У т.ч. з синдромом: а) пригнічення (n=74)	13	80,0±9,18*	36	82,5±6,08*	5	41,7±13,9*	20	52,6±8,21*
б) збудження (n=36)	5	20,0±5,33*	6	17,5±5,82*	6	54,5±15,9*	19	48,4±8,12*
Усього без порушення структур ГМ (n=34)	8	44,4±11,01	19	45,2±7,81*	2	16,7±11,30	5	13,1±5,61*
Усього з порушенням структур ГМ (n=76)	10	55,55±11,4* 100,0	23	54,76±7,96* 100,0	9	81,8±11,25* 100,0	34	87,1±5,54* 100,0

Примітки. * – достовірність статистичної різниці між аналогічними показниками хворих з ДН 1–2 і ДН 3 при ВУ ГПП та ДН 1–2 і ДН 3 при пологової асфіксії при порозі вірогідності 0,95.

100 хворих відповідно), тоді як у пацієнтів з внутрішньо-утробною гіпоксією суттєво у 4,5 рази переважав синдром пригнічення (81,7 на 100 хворих проти 18,3), (табл. 5).

Дане положення ми пояснюємо різним рівнем метаболічних змін, які утворюються при різних умовах кисневого й загального ресурсного забезпечення тканин. При внутрішньоутробній гіпоксії, яка частіше є довготривалою, тканинні метаболічні ресурси знижуються, що прямо пропорційно впливає на функціональну активність відповідних структур і клінічно проявляється у синдромі пригнічення. При асфіксії у пологах з меншою тривалістю тканинного дисбалансу і більшим травматично-захисним навантаженням метаболічні ресурси не є витраченими і активніше проявляються у вигляді синдрому збудження на тлі лікувального процесу.

Третій додатковий акцент – за різних умов гіпоксії відсутність безпосереднього впливу стану тканинних порушень головного мозку на величину показника ДН у хворих на ВП (табл. 6).

Встановлено, що розподіл пацієнтів з порушенням та без порушень тканин головного мозку на тлі як пологової (86,0 і 14,0 на 100 хворих відповідно), так і внутрішньо-утробної гіпоксії (55,0 і 45,0 хворого відповідно), зберігається у якості закономірності серед хворих на ВП також за ознакою показника ДН. У пацієнтів на тлі асфіксії у пологах при показнику ДН 1–2 наявність порушень тканин ЦНС та їх відсутність зареєстрована з частотою 81,8 і 16,7 на 100 хворих відповідно, при показнику ДН 3 – з частотою 87,1 і 13,1 на 100 хворих. Серед пацієнтів на тлі внутрішньоутробної гіпоксії при показнику ДН 1–2 співвідношення порушення і збереженості тканини ЦНС зафіксовано з частотою 44,4 і 55,5 на 100 хворих відповідно, при показнику ДН 3 – з тією ж частотою (45,2 та 54,7 на 100 хворих), що практично не відрізнялося від загальної частоти у відповідній підгрупі обстежених.

Таким чином, при вивченні особливостей формування порушень ЦНС у новонароджених з ВП у різних умовах кисневого забезпечення встановлено прямий і сильний кореляційний зв'язок внутрішньоутробної та пологової гіпоксії з частотою та видами тканинних порушень головного мозку: значно більше пошкоджень головного мозку виникало в умовах пологової асфіксії, ніж внутрішньо-утробної гіпоксії (86,0 проти 55,0 на 100 хворих). При цьому у пацієнтів з пологовою асфіксією суттєво перева-

жали судинні порушення (90,2 проти 75,7 на 100 хворих), у т.ч. гострого типу – з формуванням крововиливів (37,2 проти 12,1 на 100 хворих), що клінічно частіше, ніж у хворих з внутрішньоутробною гіпоксією, переважали прояви неврологічного синдрому збудження (50,0 проти 18,3 на 100 хворих) та рідше – синдром пригнічення (50,0 проти 81,7 на 100 хворих).

Наступним кроком було вивчення взаємозв'язків при суміщенні тканинного ураження дихальної та ЦНС у хворих на ВП, що, з точки зору розвитку патогенетичного процесу, чинить певний негативний поєднаний вплив. За умов, що знижують кисневе забезпечення плода в період внутрішньоутробного розвитку та новонароджених у пологах, страждають передусім тканини ЦНС, оскільки знижуються фізіологічні регенераторні процеси, особливо у вигляді зниження місцевого імунітету з наслідками утворення локальних або більш поширених вогнищ інфекційного порушення тканин. При цьому в соматичних тканинах процес порушення фізіологічної регенерації реалізується раніше, тоді як у ЦНС запальні процеси можуть виникнути відстрочено у зв'язку з наявністю подвійного гемато-енцефалічного бар'єру.

В таблиці 7 сформовано кількісний розподіл пацієнтів з ВП за ознаками пошкодження легеневої тканини й структур головного мозку. Відомо, що у пацієнтів з однобічною та двобічною ВП поєднання змін у структурах ЦНС під впливом різних видів гіпоксії (внутрішньоутробної та пологової) досить закономірно розподілилися. У пацієнтів з однобічним легневим процесом частота порушень тканин головного мозку була нижчою (на 31,9%), ніж у пацієнтів з двобічним ушкодженням легень: 55,32 випадку на 100 хворих проти 79,36 (p<0,05). Однобічне ураження легень у новонароджених з ВП реєструвалося рідше, ніж двобічне, як на тлі внутрішньоутробної гіпоксії, так і на тлі пологової асфіксії – з частотою 38,3 і 48,0 на 100 хворих відповідно; двобічне ураження – з дещо вищою частотою – 61,7 та 52,0 на 100 хворих відповідно (табл. 7).

Але в цілому обидва фактори гіпоксичної дії збільшували ризик формування більш масивного пошкодження легеневої тканини, так як у 1,6 (p<0,01) та 1,2 (p<0,05) рази відповідно збільшували частоту розвитку більш поширеного двобічного ураження легень – з 38,3 до 61,7 на 100 хворих при внутрішньоутробній гіпоксії та з 48,0 до 52,0 при пологовій асфіксії.

Зв'язок масивності ушкодження легеневої тканини та тканини головного мозку, які виникли в різних умовах гіпоксії тканин плода і новонародженого, з урахуванням частоти і ступеня дихальної недостатності у новонароджених, хворих на вроджену пневмонію

Клінічні стани Морфологічні стани	Кількість пацієнтів з даним станом					
	за різних умов гіпоксії тканин плода і новонародженого (абс. / %)					
	гіпоксично-ішемічних в/утробних			асфіксичних у пологах (n=50)		
	всього (n=60)	у тому числі		всього (n=50)	у тому числі	
ДН 1-2 (n=18)		ДН 3 (n=42)	ДН 1-2 (n=11)		ДН 3 (n=39)	
Усього пацієнтів з однобічною ВП (n=47)	23/38,3± ±6,33	12/60,0± ±11,24	11/27,5± ±8,29	24 / 48,0± ±7,12	6 / 54,5± ±14,79	18/46,1± ±10,43
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
у т.ч. з синдромом: а) пригнічення (n=28)	17/73,9±9,36*	8/66,7±14,21	9/81,8±12,20*	11/45,8±10,57*	3/42,8±20,19	8/47,1±12,81*
б) збудження (n=19)	6/26,1±9,19*	4/33,3±13,95	2/18,2±13,3*	13/56,5±10,61*	3/42,8±20,19	10/55,5±12,05*
Усього без порушення структур ГМ (n=21)	16/69,5±9,81*	7/58,3±14,87	9/81,8±12,2*	5/21,7±8,90*	2/28,6±17,11	3/17,7±9,98*
Усього з порушенням структур ГМ (n=26)	7/30,5±9,90*	5/41,7±15,02	2/18,2±13,75*	19/78,3±8,78*	4/66,6±18,44	15/38,4±10,06*
Усього пацієнтів з двобічною ВП (n= 63)	37/61,7± 6,32	6/33,3± 11,38	31/73,8± 8,29	26/52,0± 7,32	5/45,4± 14,58	21/57,89± 10,37
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
у т.ч. з синдромом: а) пригнічення (n=46)	32/86,5±5,70#	5/83,3±16,36	27/87,1±7,22#	15/55,5±10,08#	2/40,0±23,90	12/57,1±5,71#
б) збудження (n=17)	5/13,5±5,44#	1/16,67±11,3*	4/12,9±7,14#	12/44,5±9,75#	3/60,0±24,05	9/42,9±5,14#
Усього без порушення структур ГМ (n=13)	11/29,7±7,61#	1/16,67±11,3*	10/23,8±8,76	27,4±4,83#	-	2/9,5±5,92
Усього з порушенням структур ГМ (n=50)	26/70,3±7,76#	5/83,3±16,36	21/50,0±8,74	24/92,6±5,13#	5/100,0	19/90,5±6,38#

Примітки. Достовірність статистичної різниці між аналогічними показниками на тлі ГП і пологової асфіксії у хворих : * – з однобічним та # – двобічним легеневою процесом при порозі вірогідності 0,95.

Розглянуто можливість виявлення зв'язків між масивністю ушкодження легеневої тканини та частотою ушкодження тканини головного мозку з урахуванням впливу різних видів процесу гіпоксії. Виявлено, що ушкодження тканин як головного мозку, так і легеневої системи формувалися паралельно (і можливо одночасно) в умовах гіпоксії і за частотою й масивністю порушення тканинних структур мали, як між собою, так і умовами виникнення, високий і прямий кореляційний зв'язок. В умовах дії гіпоксії різного походження показники частоти порушень тканин головного мозку і легень мали однакові тенденції до виникнення і змін. Пологові умови гіпоксії формували більш високу частоту виникнення пошкоджень головного мозку і легень, ніж внутрішньоутробні, і зберігали тенденцію до збільшення при двобічному процесі.

При пологовій асфіксії поширеність однобічного процесу в легенях у двобічний супроводжувалася збільшенням високої частоти порушення структур головного мозку до вкрай високої – з 78,3 до 92,6 на 100 хворих. При внутрішньоутробній гіпоксії зміни масивності пошкодження легень супроводжувалися збільшенням частоти порушення головного мозку, але на більш низькому рівні – з 30,5 до 70,3 на 100 хворих (p<0,01); (табл. 7).

На основі існування паралелі в поширеності тканинного пошкодження двох систем – легеневої й головного мозку, яке утворюється в умовах дії однакових причинних факторів, ми маємо припустити загальну обумовленість масивності структурних порушень як на метаболічному рівні функціонування, так і на рівні регенераторних та імунно-захисних процесів. Певна тенденційність показників частоти формування однобічного і двобічного запального процесу, отриманих при різних умовах розвитку ВП у новонароджених, дала змогу стверджува-

ти, що поширеність тканинного ушкодження у легенях формувалася в умовах загального впливу гіпоксії не тільки на рівні зниження метаболічної активності певних тканин, але й опосередковано. Припускаємо, що важливим у даному комплексному процесі були зміни рівня захисно-адаптаційної реактивності дитини.

Таким чином, застосувавши у ході діагностичного вивчення і порівняння показників порушеного стану в пацієнтів з ВП, ми отримали змогу оцінити рівень участі цих порушень у формуванні патогенетичного процесу як основного захворювання, так і цілісного організму, і використати цю інформацію для визначення заключного клінічного діагнозу, як основного захворювання, так і його ускладнень і супутніх хвороб, а також для оцінки адекватності вибору оптимального лікування.

Висновки та пропозиції

1. При народженні хворих на ВП запальний процес у легенях з двобічною поширеністю виявлявся на 39,2% частіше, ніж з однобічною: у 58,18% випадків захворювання на пневмонію було двобічне і у 41,8% випадків – однобічне ураження легеневої тканини (p<0,05). При цьому хворі на ВП з однобічним процесом на 13,04% частіше мали неускладнений стан ушкодження легеневої тканини порівняно з хворими з двобічним процесом – типовий розвиток патологічного процесу зареєстровано у 84,78% випадках однобічної пневмонії і у 76,9% випадках двобічної пневмонії.

Зареєстрований факт наявності різної поширеності ушкодження легеневої тканини, з одного боку, обумовлений певними генетично початковими характеристиками внутрішньоутробного розвитку плода і має бути пов'язаний з певним станом матері, що потребує детального анамнезу

перебігу вагітності; з іншого боку, повинні мати вплив і зумовлювати різні інтенсивності і прогноз перебігу захворювання у новонароджених з ВП.

2. Підтверджено існування як безпосереднього, так і опосередкованого впливу масивності пошкодження легеневої тканини на загальний рівень ДН і відповідно показник ДН: серед загальної кількості хворих на ВП з двобічною поширеністю патологічного процесу суттєво переважали пацієнти з показником ДН високого ступеня: кількість хворих з ДН 3 в 3,9 разу була вищою, ніж хворих з ДН 1–2 — 79,79 проти 20,31 на 100 хворих.

Підтверджувало як аксіому факт необхідності ретельної діагностики і контролю стану первинного вогнища патогенезу захворювання.

3. Направленість змін частоти показника ДН (зменшення частоти хворих з ДН 1–2 і збільшення частоти хворих з ДН 3) тільки при однобічному процесі ВП мали досить сильний кореляційний зв'язок з фактом встановлення МАС.

Різнострамовані векторні тенденції змін частоти показника ДН при двобічному патологічному процесі на факт виявлення МАС відображали відсутність демонстративного впливу встановленого внутрішньоутробного інфікування дитини у зв'язку з вже існуючою великою масивністю ушкодження тканини легень.

4. Встановлено прямий і сильний кореляційний зв'язок внутрішньоутробної та пологової гіпоксії з частотою та видами тканинних порушень головного мозку: значно більше пошкоджень головного мозку виникало в умовах пологової асфіксії, ніж внутрішньоутробної гіпоксії (89,9 проти 53,3 на 100 хворих). При цьому в пацієнтів з пологовою асфіксією

суттєво переважали судинні порушення (90,6 проти 75,7 на 100 хворих), у т.ч. гострого типу — з формуванням крововиливів (37,2 проти 12,1 на 100 хворих), що клінічно частіше проявлялося у вигляді неврологічного синдрому збудження (52,1 проти 17,8 на 100 хворих) та рідше — синдрому пригнічення (47,9 проти 82,2 на 100 хворих).

З практичної точки зору, даний факт відображав більший вплив на стан тканин головного мозку пологової асфіксії навіть при її короткій часовій дії, ніж більш тривалу дію внутрішньоутробної гіпоксії, що можна пояснити різним рівнем включення компенсаторних механізмів у плода до пологів і їх кінець недостатнім включенням за браком часу в пологах.

5. Однобічне ураження легень у новонароджених з ВП реєструвалося рідше, як на тлі внутрішньоутробної гіпоксії, так і на тлі пологової асфіксії — з частотою 38,3 і 46,0 на 100 хворих відповідно; двобічне ураження — з дещо більш високою частотою (61,7 та 54,0 на 100 хворих відповідно).

На основі існування паралелі у поширеності тканинної пошкодження двох систем — легеневої й головного мозку, яке формується під впливом однакових причинних факторів, ми маємо припустити загальну обумовленість масивності структурних порушень як на метаболічному рівні функціонування, так і на рівні регенераторних та імунно-захисних процесів, що потребує комплексно адекватних підходів до лікування.

6. Застосування методологічного підходу системного поєднання показників порушеного стану у пацієнтів з ВП дало змогу оцінити рівень участі цих порушень у формуванні патогенетичного процесу як основного захворювання, так і його ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аль Абуд Мазен Хейро. Виявлення інфекційно-запальних захворювань у ранньому неонатальному періоді: автореф. дис. ... к. мед. н. спец. 14.01.10 «Педіатрія» / Хейро Аль Абуд Мазен. — Одеса, 2008. — 19 с.
2. Володин Н.Н. Неонатологія: нац. керівництво / Н.Н. Володин; под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина, науч. ред. Е.Н. Байбарина, Г.Н. Буслаєва, Д.Н. Дегтярева. — М.: ГОЭТАР-МЕДІА, 2007. — 848 с.
3. Иммунология детского возраста / под ред. А.Ю. Щербини, Е.Д. Пашанова. — М.: ИД МЕДПРАКТИКА — М., 2006. — С.70—77.
4. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. — 800 с.
5. Костюк О.О. Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики стрептококової інфекції (групи В) у вагітних та новонароджених: матеріали І з'їзду неонатологів України, 24—25 жовтня 2007 р. / О.О. Костюк — Одеса, 2007. — С. 61—65.
6. Кривопустов С.П. Пневмония новорожденных: особенности диагностики и лечения / С.П. Кривопустов // Здоров'я України. — 2008. — №18 (1). — С. 32—33.
7. Лебедев К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. — М.: Мед. книга, 2003. — С. 186—188.
8. Про затвердження клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами: наказ МОЗ України від 21.08.2008 р. № 484. — К., 2008. — 57 с.
9. Плохинский Н.А. Биометрия. 2-е изд. / Н.А. Плохинский. — Изд-во Моск. ун-та, 1970. — С. 85—210.
10. Прямова Ю.В., Самсыгина Г.А. Фетальный иммунный ответ на протяжении 22—40 недели гестации / Ю.В. Прямова, Г.А. Самсыгина // Педиатрия. — 2007. — Т. 86 / № 1. — С. 77—84.
11. Система цитокинов амниотической жидкости при в/у инфекции / Л.В. Ганковская, О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук [и др.] // Новые технологии в перинатологии: материалы ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины, 21—22 ноября 2006 г. — М., 2006. — С. 19.
12. Суліма О.Г. Сучасні аспекти вродженої пневмонії у новонароджених / О.Г. Суліма // Перинатологія і педіатрія. — 2006. — № 1 (25). — С. 5—8.
13. Ткаченко С.К. Особливості клінічних проявів несприятливого перебігу септичного процесу у недоношених дітей: матеріали І з'їзду неонатологів України, 24—25 жовтня 2007 р. / С.К. Ткаченко. — Одеса, 2007. — С. 114—115.
14. Шунько Є.Є. Діти з дуже малою масою тіла; сучасні проблеми організації медичної допомоги, інтенсивної терапії та виходжування / Є.Є. Шунько, О.С. Яблонь // Жіночий лікар. — 2007. — № 4. — С. 13—17.
15. Barnett E.D. Bacterial infections of the respiratory / E.D. Barnett, J.O. Klein // Infectious Diseases of the Newborn Infant / [eds.: J.S. Remington, J.O. Klein]. — Boston: WB Saunders, PA, 2001. — P. 1006—1018.
16. Collins R. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with different reasons / R. Collins, L. Regan, T. Bell // Hum. Reprod. — 2003. — № 10. — P. 3301—3304.
17. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries / T. Duke // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. — 2005. — Vol. 90. — F211—F212.
18. Escobar G.J. Effect of the system inflammatory response on biochemical markers of neonatal bacterial infection: A fresh look at old confounders / G.J. Escobar // Clinical Chemistry. — 2003. — Vol. 49. — P. 21—22.
19. Konduri J. New approaches for persistent pulmonary hypertension of newborn / J. Konduri // Clin. Perinatol. — 2004. — Vol. 31, № 1. — P. 225—228.
20. Progressive lung disease and surfactant dysfunction with a deletion in surfactant protein C gene / A. Hamvas, L.M. Noguee, F.V. White [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mpl. Biol. — 2004. — Vol. 30. — P. 771—776.
21. Tumor necrosis factor alpha allele lymphotoxin — alpha + 250 is associated with the presence and severity of placental inflammation among preterm births / S.N. Kazzi, S.M. Jacques, F. Qureshi [et al.] // Pediatr. Res. — 2004. — Vol. 56, № 1. — P. 94—98.

ВРОЖДЕННАЯ ПНЕВМОНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ — КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФОРМИРОВАНИЮ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА И ТРАКТОВКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Т.К. Знаменская¹, Т.М. Килимник², Т.В. Курилина¹, Е.В. Зброжик¹, Т.В. Петрецюк¹

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина ¹
Житомирская областная детская больница, Украина ²

Цель: исследовать у новорожденных наличие признаков врожденной пневмонии (ВП) на основе изучения состояния и степени массивности патологических изменений тканей дыхательной системы; выявить связь массивности повреждения легких из состоянием и степенью массивности патологических изменений тканей центральной нервной системы (ЦНС); определить взаимовлияние клинических показателей у пациентов с учетом как типичных, так индивидуально-вариабельных признаков для формирования наиболее объективной и целостной морфофункциональной картины ВП.

Пациенты и методы. У 110 новорожденных с ВП в первые трое суток проведены рентгенологическое исследование легких, ультразвуковое исследование ЦНС, изучены общеклинические и биохимические показатели крови, мочи, мокрот по общепринятым методикам. На основе клинико-функционального состояния пациентов определен интегрированный показатель тяжести заболевания на ВП — показатель дыхательной недостаточности (ДН) I, II и III степени. Соответственно, пациентов поделили на 2 группы: I — 29 детей с ДН 1–2; II — 81 ребенок с ДН 3.

Результаты. У новорожденных с ВП воспалительный процесс в легких с двусторонней распространенностью выявлен на 39,2% чаще, чем с односторонним. Среди всех больных число детей с ДН 3 в 3,9 раза было выше, чем больных с ДН 1–2. Установлена прямая и сильная корреляционная связь внутриутробной и родовой гипоксии с частотой и видами тканевых нарушений головного мозга: существенно больше поражений головного мозга возникало в условиях родовой асфиксии, чем внутриутробной гипоксии. У новорожденных с ВП одностороннее поражение легких зафиксировано реже (как на фоне внутриутробной гипоксии, так и на фоне родовой асфиксии) в сравнении с двусторонним.

Выводы. Методологический подход системного сочетания показателей нарушений у пациентов из ВП позволил оценить уровень участия этих нарушений в патогенетическом процессе, как основного заболевания, так и его осложнений.

Ключевые слова: врожденная пневмония, новорожденные, диагностический процесс, методологические подходы.

CONGENITAL PNEUMONIA IN NEWBORNS — CLINICO-PATHOGENETIC FEATURE: METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC PROCESS AND RENDERING OF THE DATA

T.K. Znamenskaya¹, T.M. Kilimnik², T.V. Kurilina¹, E.V. Zbrozhik¹, T.V. Petretsyuk¹

SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine ¹
Zhytomyr Regional Children's Hospital, Ukraine ²

Objective: To examine the presence of the signs of congenital pneumonia (CP) in newborns, on the base of study of condition and level of massiveness of pathological changes of tissue respiratory system; to identify the relationship of the massiveness damage with condition and level of massiveness of pathological changes of tissues of the central nervous system (CNS); to determine the interference of clinical data in patients taking into account as typical so individual variable signs for development of the most objective and complete picture of the morphofunctional picture of CP.

Patients and methods. In 110 infants with CP in the first three days are held X-ray light, ultrasound CNS, general clinical and biochemical parameters of the blood, urine, sputum is studied by conventional methods. Based on the clinical and functional status of patients the integrated indicator of disease severity on the CP — an indicator of respiratory failure (RF) of the I, II and III degree are found. Accordingly, patients were divided into 2 groups: I — 29 children with RF 1–2; II — 81 children with RF 3.

Results. In infants with CP inflammation process in the lungs with bilateral prevalence is found on 39.2% more often than with unilateral. Among all patients the number of children with RF 3 in 3.9 times higher than in patients with RF 1–2. It is established direct and strong correlation relationship between intrauterine and birth hypoxia with the frequency and types of tissue of brain damage: significantly more often brain affects occurred in condition of birth asphyxia than intrauterine hypoxia. In infants with CP unilateral lung is recorded less frequently (as in the setting of intrauterine hypoxia so of birth asphyxia) in comparison with bilateral. Conclusions. The methodological approach of systemic performance of disorders data combination in patients with CP allows to estimate the level of participation of these disorders in the pathogenic process, as the underlying disease so its complications.

Key words: congenital pneumonia, newborns, diagnostic process, methodological approaches.

ВПЛИВ ПАТОЛОГІЇ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ НА МОРФОГЕНЕЗ ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Ю.Г. Резніченко, О.М. Лебединець, М.А. Волошин
Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета: охарактеризувати стан серцево-судинної системи у дітей з обтяженим антенатальним анамнезом та будову серця в експериментальних щурів після антигенного впливу в антенатальному періоді.

Пацієнти та методи. Обстежено 24 умовно здорові дитини першого року життя: 10 — з обтяженим і 14 — з необтяженим антенатальним анамнезом. Проведено загальноклінічні, біохімічні, інструментальні дослідження; добове моніторування за Холтером; цитохімічне визначення депонованих еритроцитами сумарних катехоламінів та інсуліну з подальшим розрахунком цитохімічних індексів КАЕ і ІДЕ напівкількісним методом по L.S. Karlow (1955) і співвідношення КАЕ/ІДЕ.

Об'єктом експериментального дослідження були серця білих щурів лінії Вістар на 1, 7 і 60-ту добу постнатального розвитку. Тварини були розподілені на 4 групи: I — інтактна група; в II і III групах на 18-ту добу датованої вагітності внутрішньоплідно вводили антиген за методом Н.А. Волошина: в II групі — імуноглобулін людський для внутрішньом'язового введення, в III групі — спліт-вакцина Ваксигрип для профілактики грипу інактивована; у IV (контрольній) групі на 18-ту добу датованої вагітності внутрішньоплідно вводили розчин натрію хлориду 0,9%.

Результати. У дітей встановлені порушення ритму, реполяризації шлуночків, подовження коригованого інтервалу QT, напруження нейровегетативної регуляції діяльності серцево-судинної системи з проявами відносної гіперсимпатикотонії, водночас достовірно підвищилися депонування еритроцитами як сумарних катехоламінів, так і інсуліну без змін співвідношення КАЕ/ІДЕ, що може свідчити про одночасну активацію як симпатoadреналової системи, так і вагоінсулярної.

Після внутрішньоутробного впливу антигенів зафіксовано диспропорцію розвитку серця щурів з достовірним зниженням його відносної маси, починаючи з 7-ї доби життя, що зберігалось і на 60-ту добу з одночасним зниженням співвідношення кардіоміоцитів і сполучної тканини міокарда за рахунок зниження частки кардіоміоцитів і підвищення вмісту сполучнотканинного компоненту.

Висновки. Виявлені особливості не мають достовірних розбіжностей залежно від природи антигену і свідчать про зміну процесів морфогенезу серця, що дає змогу відносити дітей з антигенним впливом в антенатальному періоді до групи ризику розвитку патології серцево-судинної системи.

Ключові слова: серце, антенатальний вплив антигенів, щури, діти раннього віку, серцево-судинна система, варіабельність серцевого ритму, катехоламіндепонуюча функція еритроцитів, інсуліндепонуюча функція еритроцитів.

Вступ

Протягом останнього десятиліття залишається високою частота патологічного перебігу вагітності, внутрішньоутробних інфекцій, що визначає можливість порушення функції плаценти і антенатального впливу на плід антигенів різної природи [1, 2, 11, 12]. Відповідно до сучасних поглядів, серцево-судинна патологія дітей і дорослих може розвиватися на тлі структурних ушкоджень серця в період внутрішньоутробного розвитку [9, 17], патологія антенатального періоду має негативні наслідки для здоров'я пізніше в зрілому віці внаслідок «фетального програмування» [18, 19]. Згідно з концепцією «Лімфоцит — фактор морфогенезу» [3], внутрішньоплідне проникнення антигенів призводить до раннього виходу лімфоцитів з тимусу, які впливають на міжтканинні взаємозв'язки в органах, що проявляється зміною темпів формування морфофункціональних одиниць в печінці, нирках, селезінці, яєчках та збільшенням вмісту в них сполучної тканини після народження. Але ще не вивчені механізми і конкретні наслідки антенатального впливу антигенів на морфофункціональний стан серця у дітей. Морфогенез серця у дітей після впливу антигенів різної природи в антенатальний період дослідити практично неможливо, тому цю проблему потрібно вирішувати шляхом анатомо-експериментального дослідження з урахуванням даних про подібний характер становлення структурної організації серця людини і щура [14].

Мета дослідження — охарактеризувати стан серцево-судинної системи у дітей з обтяженим антенатальним анамнезом та будову серця в експериментальних щурів після антигенного впливу в антенатальному періоді.

Матеріал і методи дослідження

В наших попередніх роботах показано, що діти, народжені від матерів із проявами гестозу, мають вищий

рівень захворюваності і більший відсоток відхилень розвитку [6, 13]. Для оцінки стану серцево-судинної системи після антигенного впливу в антенатальному періоді були обстежені 24 дитини першого року життя: 10 умовно здорових на час обстеження дітей з обтяженим антенатальним анамнезом, у матерів яких під час вагітності спостерігались ускладнення, що можуть супроводжуватись порушенням фетоплацентарного бар'єру і впливом різноманітних антигенів на плід (прегестози, легкі гестози, інфекційні захворювання); контрольну групу становили 14 здорових дітей без проявів гострих і хронічних захворювань на момент обстеження з необтяженим антенатальним анамнезом. Усім дітям проводилися загальноклінічні, біохімічні, інструментальні дослідження для виключення вродженої і набутої патології. З метою більш глибокого дослідження функціонального стану серцево-судинної системи проводилося добове моніторування за Холтером на апаратно-комп'ютерному комплексі «Кардіосенс+» виробництва ХАІ, Медіка, 2005 р. Для визначення стану симпатoadреналової та вагоінсулярної систем проводилося цитохімічне визначення депонованих еритроцитами сумарних катехоламінів [8] та інсуліну [16] з подальшим розрахунком цитохімічних індексів КАЕ і ІДЕ напівкількісним методом по L.S. Karlow (1955) і співвідношення КАЕ/ІДЕ.

Об'єктом експериментального дослідження були серця білих щурів лінії Вістар на 1, 7 і 60-ту добу постнатального розвитку. Тварини були розподілені на 4 групи: I — інтактна група; в II і III групах на 18-ту добу датованої вагітності внутрішньоплідно вводили антиген за методом Н.А. Волошина [3, 4]: в II групі — імуноглобулін людський для внутрішньом'язового введення, в III групі — спліт-вакцину Ваксигрип для профілактики грипу інактивована; у IV (контрольній) групі щурам на 18-ту добу

Таблиця 1

Динаміка співвідношення маси серця, відносної маси серця, а також кардіоміоцитів і сполучнотканинного компоненту міокарда у різні терміни постнатального розвитку інтактних та експериментальних тварин, $M \pm m$

Доба	Група	Маса серця, мг	Відносна маса серця, % від маси тіла	Співвідношення кардіоміоцитів і сполучнотканинного компоненту міокарда
1-а	I	43,17±1,28	0,790±0,022	3,55
	II	46,17±2,84	0,752±0,045	2,35
	III	44,17±1,53	0,750±0,015	2,39
	IV	44,33±1,74	0,803±0,026	3,56
7-а	I	69,67±3,17	0,743±0,022	3,18
	II	67,00±3,72 ^{1,2}	0,621±0,020 ^{1,2}	2,00 ^{1,2}
	III	67,67±5,56	0,633±0,038 ^{1,2}	2,02 ^{1,2}
	IV	70,17±3,47	0,746±0,019	3,10
60-а	I	416,0±16,19	0,539±0,013	5,96
	II	425,5±18,02	0,483±0,019 ^{1,2}	3,43 ^{1,2}
	III	430,8±16,56	0,477±0,018 ^{1,2}	3,41 ^{1,2}
	IV	415,8±16,37	0,537±0,015	6,00

Примітки: I – інтактна група; II – щури, премійовані імуноглобуліном; III – щури, премійовані вакциною; IV – контрольна група (введення розчину натрію хлориду 0,9%); 1 – достовірна різниця ($P < 0,05$) порівняно з показниками інтактної (I) групи; 2 – достовірна різниця ($P < 0,05$) порівняно з показниками контрольної (IV) групи.

датованої вагітності внутрішньоплідно вводили розчин натрію хлориду 0,9%. Досліди здійснювалися з дотриманням Міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18 березня 1986 р.). У гістологічних зрізах (фарбування гематоксиліном і еозином) підраховувалися структурні компоненти шлуночків за допомогою візуального методу обліку морфологічних структур за методикою С.Б. Стефанова, Н.С. Кухаренко (1988).

Статистична обробка матеріалу проводилася на персональному комп'ютері за допомогою пакетів програми Microsoft Excel XP з підрахунком середніх значень, помилки репрезентативності абсолютних і відносних показників, t-критерію достовірності. Результати вважалися достовірними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

За даними анатомо-експериментального дослідження (табл. 1), маса серця поступово зростала у всіх групах, одночасно відносна маса серця зменшувалась в процесі постнатального розвитку, що співпадає з літературними даними [5, 14]. На 1-ту добу постнатального розвитку у антигенпреміюваних тварин обох експериментальних груп не виявлено достовірних відмінностей маси серця, проте встановлено тенденцію до зменшення відносної маси серця порівняно з показниками інтактної та контрольної груп. На 7-ту добу постнатального розвитку у всіх групах зросла маса серця, але маса серця експериментальних тварин не досягла маси серця тварин інтактної та контрольної (I і IV) груп, і у тварин після введення імуноглобуліну вона була достовірно нижчою за відповідні показники I і IV груп (табл. 1). Відносна маса серця експериментальних тварин обох груп була достовірно нижчою за показники в інтактній та контрольній групах, що може свідчити про диспропорції розвитку серця в терміни, які відповідають віку 7–12 місяців людини за даними літератури [7].

На 60-ту добу абсолютна маса серця в обох групах антигенпреміюваних тварин недостовірно перевищила масу серця в інтактних і контрольних тварин, що, можливо, засвідчило розвиток порушень морфогенезу серця в ці строки. На 1-60-ту добу життя відносна маса серця обох груп експериментальних тварин була достовірно нижчою за відповідні показники в інтактних і контрольних тварин. З урахуванням літературних даних про відповідність цих

строків 13–14 рокам у людини, це дає змогу екстраполювати отримані дані про збереження диспропорції формування серця зі зниженням показника його відносної ваги у дітей після антенатального впливу антигенів навіть у віці 13–14 років, що може бути фоном для розвитку різноманітної патології серцево-судинної системи.

У тварин інтактної та контрольної груп співвідношення частки, займаної кардіоміоцитами, до частки сполучнотканинного компоненту практично не різнилося. Мінімальні значення цього співвідношення спостерігались на 7-ту добу життя з максимумом на 60-ту добу за рахунок зростання частки кардіоміоцитів, що було проявом нормального розвитку серця в онтогенезі [5]. В імуноглобулінпреміюваних і вакцинпреміюваних тварин співвідношення кардіоміоцитів і сполучнотканинного компоненту міокарда не різнилося в різні строки і мало аналогічні контролю зміни в процесі росту. Підвищення цього показника відставало від показників інтактної та контрольної груп: навіть на 60-ту добу це співвідношення становило 3,43 і 3,41 відповідно на відміну від інтактної та контрольної груп, у яких цей показник становив 5,96 і 6,00 відповідно. Це відбулося як за рахунок зниження частки кардіоміоцитів, так і за рахунок підвищення вмісту сполучнотканинного компоненту. Такі особливості обумовили зміну структури міокарда, що могло впливати на функцію серця, а також (навіть за умов компенсації функції серця) бути фоном для розвитку серцево-судинної патології.

При обстеженні дітей раннього віку за даними доплерокардіографії в групі дітей з обтяженим антенатальним анамнезом не зареєстровано достовірних змін більшості показників порівняно зі здоровими, виявлено лише тенденції до зниження кінцевосистолічного об'єму, кінцеводіастолічного об'єму і показника відносної товщини стінок лівого шлуночка порівняно з контрольною групою. Це дало змогу припустити наявність особливостей морфогенезу серця із затримкою звичайних темпів розвитку серця в дітей з обтяженим антенатальним анамнезом.

За даними моніторингування за Холтером, у здорових дітей виявлено деякі поодинокі, короткочасні порушення ритму (суправентрикулярні екстрасистоли, епізоди синоатріальної блокади 2-го ступеня 1-го типу, синдрому ранньої реполяризації шлуночків), що відповідало літературним даним щодо особливостей серцевого ритму дітей раннього віку [7, 10]. У дітей з обтяженим антенатальним анамнезом частота серцевих скорочень (табл. 2) була

Показники варіабельності серцевого ритму у дітей груп спостереження, $M \pm m$

Показники, од. вимірювання	Контрольна група (умовно здорові діти), n=14	Діти з обтяженим антенатальним анамнезом, n=10
ЧСС серед	120,4±1,7	126,3±2,3 ¹
RMSSD, мс, день	18,7±1,93	16,4±1,04
RMSSD, мс, ніч	27,5±2,86	19,4±2,22 ¹
АМо, %, день	38,9±1,53	38,1±2,03
АМо, %, ніч	32,0±1,24	40,0±3,24 ¹
Tot P, мс ² , день	1223,6±98,1	1140,1±130,4
Tot P, мс ² , ніч	1607,6±123,2	1232,2±194,7
IC, день	5,91±0,56	6,3±0,67
IC, ніч	3,70 ±0,73	5,54±0,52 ¹
SI, ум. од., день	199,2±15,3	212,1±20,6
SI, ум. од., ніч	110,7±10,3	214,9±44,9 ¹

Примітка: 1 – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками дітей контрольної групи.

Таблиця 3

Катехоламіндепонуюча та інсуліндепонуюча функція еритроцитів у дітей груп спостереження, $M \pm m$

Показники, од. вимірювання	Контрольна група (умовно здорові діти), n=14	Діти з обтяженим антенатальним анамнезом, n=10
КАЕ, умов. один.	142,6±2,5	152,6±2,6 ¹
ІДЕ, умов. один.	99,3±2,2	106,5±2,2 ¹
КАЕ/ІДЕ	1,44±0,03	1,39±0,03

Примітка: 1 – достовірна різниця ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками дітей контрольної групи.

достовірно вищою, ніж у дітей контрольної групи (126,3±2,3 і 120,4±1,7 відповідно), для пояснення чого за відсутності серцевої недостатності можна припустити активацію симпатoadреналової системи.

Особливістю дітей з обтяженим антенатальним анамнезом порівняно зі здоровими була вищою частота (в 2,8 разу) суправентрикулярної екстрасистолії (у 20% проти 7,1% у здорових), синоатріальної блокади 2-го ступеня 1-го типу у 30% (в 2,1 разу частіше, ніж у здорових), порушень реполяризації шлуночків у вигляді елевації сегменту ST у половини дітей цієї групи (в 7,0 разу частіше, ніж у здорових). На відміну від здорових дітей, у цій групі виявлялась синоатріальна блокада 2-го ступеня 2-го типу у 20% пацієнтів, порушення реполяризації шлуночків у вигляді пролонгованої елевації сегменту ST у 50% дітей, що в 7,0 разу частіше, ніж у здорових. У дітей з обтяженим антенатальним анамнезом значення коригованого інтервалу QT не мало достовірних відмінностей від здорових дітей, але в цій групі у 7 (70%) дітей, що в 2,4 разу частіше, ніж у здорових, реєструвались комплекси з подовженим понад 440 мс (440–460 мс) коригованим інтервалом QT, цих комплексів було в середньому в 1,26 разу більше протягом доби, ніж у здорових дітей.

Аналіз часових і спектральних показників варіабельності серцевого ритму у дітей раннього віку з обтяженим антенатальним анамнезом (табл. 2) виявив послаблення тонічних впливів парасимпатичної нервової системи, що проявлялося достовірним зниженням показника RMSSD (квадратний корінь з середнього квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів RR) вночі, достовірним підвищенням показника АМо (амплітуда моди інтервалів RR) протягом ночі (показника, що відображає симпатoadреналову активність) відносно його значень у здорових дітей, $p < 0,05$, що може свідчити про напруження функціонування симпатичної ланки вегетативної нервової системи в нічний час і бути фоном формування патології серцево-судинної системи.

Особливістю в групі дітей з обтяженим анамнезом була тенденція до зниження загальної потужності спектру в денні і нічні години, достовірно (відносно здорових) зростання індексу централізації в нічний час, що могло бути підтвердженням відносного переважання симпатичних впливів на тлі достовірного зниження загальної активності

симпатичних і парасимпатичних впливів на серцевий ритм. При аналізі стрес-індексу (індексу напруження регуляторних систем за, SI) у дітей з обтяженим антенатальним анамнезом достовірно (відносно здорових) підвищився цей показник у нічні години, причому він був однаковим у денні і нічні години, що також могло свідчити про активацію симпатичної ланки вегетативної нервової системи в нічний час в цій групі. Відомо, що цитохімічне визначення катехоламінів та інсуліну в крові відображає стан адаптації організму до тих чи інших чинників на рівні еритроцитів [8, 16]. У дітей з обтяженим антенатальним анамнезом достовірно (відносно здорових) підвищився індекс КАЕ (табл. 3), що, за літературними даними [6], вказало на напруження катехоламіндепонуючої функції еритроцитів і могло бути проявом довгострокової адаптації до патологічних чинників антенатального і раннього постнатального періодів, довготривалої активації симпатoadреналової системи [15].

При аналізі вмісту інсуліну (табл. 3) в еритроцитах у дітей з обтяженим антенатальним анамнезом виявлено достовірно (відносно здорових) підвищення частки переважаних інсуліном еритроцитів і показника ІДЕ, що могло бути компенсаторним в умовах патології антенатального періоду з урахування анаболічного ефекту інсуліну. За рахунок активації вагоінсулярної системи в цій групі спостерігалася рівновага катехоламіндепонуючої та інсуліндепонуючої функції еритроцитів, показник КАЕ/ІДЕ не відрізнявся від показників здорових дітей. Однак гіперкатехоламінемія може чинити ушкоджуючий вплив на серцево-судинну систему, являти собою фактор формування артеріальної гіпертензії, судинного спазму, дистрофічних змін міокарда. Можливо, гіперкатехоламінемія і гіперінсулінемія, що виявляються одночасно у дітей з обтяженим антенатальним анамнезом, можуть призводити до порушень адаптації серцево-судинної системи.

Таким чином, у дітей з патологією антенатального періоду спостерігаються порушення, в своїй основі яких – зниження частки КМЦ і збільшення сполучнотканинного компоненту міокарда.

Висновки

1. Після внутрішньоутробного впливу антигенів спостерігається диспропорція розвитку серця щурів з досто-

вірним зниженням його відносної маси, починаючи з 7-ї доби життя, що зберігається і на 60-ту добу з одночасним зникненням співвідношення кардіоміоцитів і сполучної тканини міокарда за рахунок зниження частки кардіоміоцитів і підвищення вмісту сполучнотканинного компоненту. Виявлені особливості не мають достовірних розбіжностей залежно від природи антигену і свідчать про зміну процесів морфогенезу серця, що дає змогу відносити дітей з антигенним впливом в антенатальному періоді до групи ризику розвитку патології серцево-судинної системи.

2. У дітей з патологією антенатального періоду за відсутності структурних розбіжностей серця з умовно здоровими дітьми за даними доплерокардіографічного дослідження достовірно частіше за даними добового моніторингу за

Холтером виявляються порушення ритму, реполяризації шлуночків, подовження коригованого інтервалу QT, напруження нейровегетативної регуляції діяльності серцево-судинної системи з проявами відносної гіперсимпатикотонії, водночас, достовірно підвищується депонування еритроцитами як сумарних катехоламінів, так і інсуліну без змін співвідношення КАЕ/ІДЕ, що може свідчити про одночасну активацію як симпатoadреналової системи, так і вагоінсулярної. Виявлені особливості можуть бути фоном формування метаболічних порушень і обумовлювати формування патології серцево-судинної системи протягом життя.

Подальші дослідження слід спрямувати на вивчення стану серцево-судинної системи в дітей, які перенесли внутрішньоутробне інфікування.

ЛІТЕРАТУРА

- Бережний В.В. Стан надання кардіоревматологічної допомоги дітям України (за матеріалами діяльності кардіоревматологічної служби у 2009 році) / В.В. Бережний, Т.В. Марушко, І.В. Романкевич // Современная педиатрия. — 2010. — № 5 (33). — С. 14—17.
- Внутрішньоутробні інфекції. Епідеміологія, клініка, діагностика та сучасні принципи терапії у вагітних жінок та дітей / Ю.П. Ткаченко, Г.О. Леженко, Ю.Г. Резніченко, Г.І. Резніченко. — 2-е вид., доп. та переробл. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2012. — 144 с.
- Волошин Н.А. Лимфоцит — фактор морфогенеза / Н.А. Волошин // Запорожский медицинский журнал. — 2005. — № 3 (30). — С. 122.
- Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения морфогенеза органов / Н.А. Волошин, Е.А. Григорьева, О.Г. Куц [и др.] // Морфологические ведомости. — 2006. — № 1—2, приложение № 1. — С. 57—59.
- Горбунов А.А. Количественная онтогенетическая динамика соединительнотканых клеток в желудочковом миокарде крыс / А.А. Горбунов, И.В. Твердохлеб // Морфология. — 2008. — Т. II, № 1. — С. 45—50.
- Экосистема великого промислового міста України та діти першого року життя / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Резніченко, Ю.Г. Антипкін [та ін.]. — Запоріжжя, 2005. — 254 с.
- Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. — К.: Вища школа, 1983. — 384 с.
- Мардарь А.И. Цитохимический способ выявления катехоламинов в эритроцитах / А.И. Мардарь, Д.П. Кладенко // Лаб. дело. — 1986. — № 10. — С. 586—588.
- Марковский В.Д. Патоморфология сердца плодов и новорожденных при различных вариантах задержки внутриутробного развития / В.Д. Марковский, М.С. Мирошниченко, О.Н. Плитень // Перинатология та педіатрія. — 2012. — № 2. — С. 75—77.
- Марушко Ю.В. Добовий моніторинг ЕКГ за методом Холтера у дітей. / Ю.В. Марушко, Т.В. Гишак // Медична газета Здоров'я України, тематичний номер «Педіатрія». — 2011. — № 3 (14). — С. 51—52.
- Моїсеєнко Р.О. Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні / Р.О. Моїсеєнко // Перинатология и педиатрия. — 2010. — № 1 (41). — С. 6—9.
- Моніторинг здоров'я дітей як визначальна складова в забезпеченні здоров'я людини / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Антипкін, В.Г. Майданник, Л.І. Омельченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2008. — № 4. — С. 6.
- Перинатальні проблеми великого промислового міста України / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Резніченко, Ю.Г. Антипкін, Г.І. Резніченко, З.А. Шкіряк-Нижник. — Запоріжжя, 2007. — 356 с.
- Прикладная анатомия сердца / В.А. Козлов, В.Д. Маковецкий, С.Е. Стебельский [и др.]; под ред. В.А. Козлова. — Днепропетровск, 1996. — 173 с.
- Роль локального и циркулирующего звеньев симпатoadреналової системи в формировании церебро-ишемической артериальной гипертензии / А.Д. Визир, В.А. Визир, А.Е. Березин, А.В. Демиденко // Вісн. Харк. нац. ун-та. — 2001. — № 523. — С. 17—23.
- Сандуляк Л.И. Эритроциты как депо и система транспорта гормонов / Л.И. Сандуляк // Доклады Академии наук УССР. — 1976. — Серия Биология. — № 1. — С. 61—63.
- Юлиш Е.И. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология / Е.И. Юлиш, И.В. Нагорная // Здоровье ребенка. — 2007. — № 2 (5).
- Barker D.J.P. Fetal programming of coronary heart disease / D.J.P. Barker // Trends Endocrinology Metabol. — 2002. — № 9. — P. 364—368.
- Godfrey K.M. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives / K.M. Godfrey, P.D. Gluckman, M.A. Hanson // Trends in Endocrinology & Metabolism. — 2010. — Vol. 21. — P. 199—205.

ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИИ АНТЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА НА МОРФОГЕНЕЗ И ФУНКЦИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Ю.Г. Резниченко, А.Н. Лебединец, Н.А. Волошин

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель: охарактеризовать состояние сердечно-сосудистой системы у детей с осложненным антенатальным анамнезом и строение сердца в экспериментальных крыс после антигенного влияния в антенатальном периоде.

Пациенты и методы. Обследованы 24 условно здоровые ребенка первого года жизни: 10 — с осложненным и 14 — с неосложненным антенатальным анамнезом. Проведены общеклинические, биохимические, инструментальные исследования; суточное мониторирование по Холтеру; цитохимическое определение депонированных эритроцитами суммарных катехоламинов и инсулина с дальнейшим расчетом цитохимических индексов КАЕ и ИДЕ полуколичественным методом по L.S. Karlow (1955) и соотношение КАЕ/ИДЕ.

Объектом экспериментального исследования были сердца белых крыс линии Вистар на 1, 7 и 60-е сутки постнатального развития. Животные были распределены на 4 группы: I — интактная группа; во II и III группах на 18-е сутки датируемой беременности внутриплодно вводили антиген по методу Н.А. Волошина: во II группе — иммуноглобулин человека для внутримышечного введения, в III группе — сплит-вакцину Ваксигрип для профилактики гриппа инактивированная; в IV (контрольной) группе — на 18-е сутки датируемой беременности внутриплодно вводили раствор натрия хлорида 0,9%.

Результаты: У детей установлены нарушения ритма, реполяризации желудочков, длительность скорректированного интервала QT, напряжение нейровегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы с проявлениями относительной гиперсимпатикотонии, в то же время, достоверно увеличилось депонирование эритроцитами как суммарных катехоламинов, так и инсулина без изменений соотношения КАЕ/ИДЕ, что может свидетельствовать об одновременной активации как симпатoadренальной системы, так и вагоинсулярной.

После внутриутробного влияния антигенов зафиксирована диспропорция развития сердца крыс с достоверным снижением его относительной массы, начиная из 7-х суток жизни, что сохранилось и на 60-е сутки с одновременным снижением соотношения кардиомиоцитов и соединительной ткани миокарда за счет снижения части кардиомиоцитов и повышения содержания соединительнотканевого компонента.

Выводы. Выявленные особенности не имеют достоверных расхождений в зависимости от природы антигена и свидетельствуют об изменении процессов морфогенеза сердца, что позволяет относить детей с антигенным влиянием в антенатальном периоде в группу риска развития патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: сердце, антенатальное воздействие антигенов, крысы, дети раннего возраста, сердечно-сосудистая система, вариабельность сердечного ритма, катехоламиндепонирующая функция эритроцитов, инсулиндепонирующая функция эритроцитов.

EFFECT OF PATHOLOGY OF ANTENATAL PERIOD ON MORPHOGENESIS AND FUNCTION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Yu. G Reznichenko A.N. Lebedinets, N.A. Voloshin

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

Purpose: To describe the state of the cardiovascular system in children with complicated antenatal history and structure of the heart in experimental rats after antigenic effect in the antenatal period.

Patients and methods. A total of 24 conventionally healthy children of the first year of life were under observation: 10 — with complicated and 14 — with an uncomplicated antenatal history. Clinical, biochemical and instrumental tests are conducted; daily monitoring by Holter; cytochemical determination of deposited by erythrocytes total catecholamines and insulin with subsequent calculation of cytochemical indices of CDE and IDE by semi-quantitative method by L.S. Kaplow (1955) and the ratio of CDE / IDE.

The object of the experimental study were the hearts of white rats of Wistar line at 1, 7 and 60th days of postnatal development. The animals were divided into 4 groups: I — intact group, in the groups II and III on the 18th day of dated pregnancy is injected intrafetally antigen by the method of N.A. Voloshin: Group II — human immunoglobulin for intramuscular injection, in the group III — inactivated split vaccine Vaxigrip for influenza prevention, in IV (control) group — on the 18th day of dated pregnancy is injected intrafetally a solution of sodium chloride 0.9%.

Results: in children are set arrhythmias, ventricular repolarization, the duration of the interval corrected QT, exertion of neuro vegetative regulation of the cardiovascular system with relative hypersympathicotonia manifestations, at the same time, significantly increased deposition of red blood cells as total catecholamines so insulin ratio unchanged CDE/IDE, which can testify to the simultaneous activation of both sympathoadrenal and vagainsular systems.

After intrauterine influence of antigen is fixed the disparity of rat hearts with a significant decrease in its relative weight, starting from the 7th day of life up to the 60th days with a simultaneous decrease in the ratio of cardiomyocytes and connective tissue of the myocardium by reducing of the part of cardiomyocytes and increased content of connective tissue component.

Conclusions. Found features had no significant differences depending on the nature of the antigen and indicate about a change of heart morphogenesis, which allows referring children with antigenic effect in the antenatal period to the risk group of cardiovascular system disease development.

Key words: heart, prenatal exposure antigens, rats, infants, cardiovascular system, heart rate variability, catecholamindeposit function of erythrocytes, insulindeposit function of erythrocytes.

НОВОСТИ

Беременные женщины, соблюдающие пост, рискуют родить детей с малым ростом и весом

Беременные женщины, соблюдающие правила месяца Рамадан имеют значительный риск родить детей с небольшим ростом и маленьким весом — сообщается в новом исследовании, проведенном в Тунисе и опубликованном в *American Journal of Human Biology*.

Рамадан — девятый месяц исламского календаря, в течение которого мусульмане по всему миру постятся и употребляют пищу только в ночное время. Как заявляют авторы исследования: «несмотря на то, что беременные женщины освобождаются от соблюдения поста, многие из них предпочитают все-таки принимать пищу вместе со своей семьей в ночное время».

В исследовании были проанализированы данные о более чем 1300 новорожденных детях, в маленьком Тунисском городе Гафса с мая 2011 года по апрель 2012. В результате удалось установить, что дети, чьи матери были беременны во время Рамадана, имеют значительно меньший рост и вес, по сравнению с теми детьми, которых вынашивали не в период поста.

Полученные данные согласуются с полученными ранее результатами аналогичного исследования, проведенного в Саудовской Аравии. Авторы исследования отмечают, что полученные результаты очень важны и еще раз доказывают, что изменения стиля жизни во время Рамадана может иметь значительное влияние на потомство.

Источник: <http://medexpert.org.ua/>

ХРОНИЧЕСКИЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ НЕЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ У ДЕТЕЙ

О.Ю. Белоусова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. Изучены основные параметры хронического неспецифического неязвенного колита (ХННК) у детей: этиологии, патогенеза, клинического течения, принципов диагностики и лечения.

Комплексное клиничко-параклиническое исследование с применением эндоскопического, рентгенологического, морфологического, электромиографического, реоректографического, иммунологического, бактериологического и биохимического методов позволяют всесторонне характеризовать состояние толстой кишки при ХННК у детей, оценить сравнимую информативность диагностических методов, определить наиболее информативные для ХННК анамнестические и клинические признаки.

На основе анализа факторов риска развития заболевания, особенностей его клинического течения, морфологического состояния слизистой оболочки толстой кишки, ее моторики, тонуса и гемодинамики, биоценоза кишечника разработана концепция формирования и представлена клиничко-морфологическая классификация ХННК у детей.

Ключевые слова: дети, хронический неспецифический неязвенный колит, факторы риска, концепция формирования, классификация, принципы диагностики и терапии.

Хронический колит — одно из наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте. В основе указанной патологии лежит сочетание элементов воспаления и дистрофии слизистой оболочки с функциональными расстройствами толстой кишки. Это заболевание составляет около 10% всей хронической патологии органов пищеварительной системы, а распространенность — 5–12 случаев на 1000 детей.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные хроническим воспалительным заболеваниям толстой кишки, проблема хронического колита остается актуальной. Длительное время этим термином обозначались самые разнообразные патологические состояния кишечника, что связано с отсутствием достаточно четких представлений о сущности заболевания. С позиций современных представлений хронический неязвенный колит следует рассматривать как клиничко-морфологический феномен, характеризующийся свойственным заболеваниям кишечника болевым и диспептическим синдромами с морфологически определяемыми признаками дистрофии эпителия, уменьшением глубины крипт и развитием лимфоплазматической инфильтрации разной степени выраженности. Однако, несмотря на вполне определенные изменения слизистой оболочки толстой кишки, свойственные хроническому колиту, этот диагноз в последние годы был практически вытеснен из клинической практики. Это связано, по-видимому, с чрезмерным увлечением диагнозом «синдром раздраженного кишечника», который имеет много общих признаков с хроническим неязвенным колитом, но проявляется преимущественно нарушениями моторики толстой кишки и не обусловлен морфологическими изменениями ее слизистой оболочки. Способствовало этому обстоятельству и то, что в МКБ-10 под воспалительными заболеваниями толстой кишки подразумеваются лишь неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, тогда как хронический колит в нашем понимании (неспецифический, неязвенный, спастический и т.д.) отсутствует и подменяется диагнозом «синдром раздраженного кишечника». С такой постановкой вопроса трудно согласиться, прежде всего, потому что хронический неязвенный колит, как указывалось выше, имеет четкую морфологическую характеристику.

В МКБ-10 хронический неязвенный колит занимает скромное место в рубрике K52.9 — «Неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный», что вряд ли следует считать правильным, поскольку хронический неязвенный («неуточненный») колит, по крайней мере, в педиатрической

практике, встречается достаточно часто. Тем не менее, как уже упоминалось, в последние годы диагноз хронического неязвенного колита устанавливается редко, что в немалой степени связано с мнением, что при синдроме раздраженного кишечника (K58 по МКБ-10) могут иметь место катаральные, начальные, преходящие, обратимые изменения слизистой оболочки толстой кишки. Однако, во-первых, подавляющее большинство случаев хронического неязвенного колита, как показывают наши исследования, носят атрофический характер и, во-вторых, даже катаральные и преходящие изменения токсического или аллергического происхождения все-таки являются отражением морфологического субстрата воспаления. Поэтому синдром раздраженного кишечника и хронический неязвенный колит необходимо различать, что, безусловно, требует клиничко-морфологической характеристики каждого заболевания, тем более, что в происхождении хронического неязвенного колита также значительную роль играют моторные нарушения.

Классификация хронического неспецифического неязвенного колита (ХННК) у детей, разработанная нами совместно с кафедрой патологической анатомии ХМАПО (зав. проф. В.Д. Садчиков), с учетом этиологии заболевания, факторов, которые могли бы способствовать его развитию, наличия сопутствующих заболеваний, характера течения, преимущественной локализации воспаления, состояния кишечной моторики, стадии процесса, эндоскопических и гистологических изменений слизистой оболочки толстой кишки, способствует пониманию сущности ХННК у детей.

Рабочая классификация ХННК у детей:

1. Этиология:

алиментарный; инфекционный или паразитарный; при экзогенных и эндогенных интоксикациях (отравления, лекарственные воздействия), при эндокринных заболеваниях (гипотиреоз, микседема); при заболеваниях центральной нервной системы — ЦНС (детский церебральный паралич, миастения).

2. Морфология:

а/ эндоскопия — катаральный, катарально-фолликулярный, эрозивный;

б/ гистология — без атрофии, с атрофией — начальный, умеренно выраженный; неактивный; активный — с низкой активностью, с умеренной активностью, с выраженной активностью.

3. Локализация — проктит, сигмоидит, трансверзит, панколит.

4. Тяжесть течения — легкая, средней тяжести, тяжелая.

5. Фаза течения — обострение, неполная клиническая ремиссия, полная клиническая ремиссия, клинико-эндоскопическая (гистологическая) ремиссия.

6. Моторика толстой кишки: гиперкинезия — гипертония; гиперкинезия — гипотония; гипокинезия — гипотония; гипокинезия — гипертония.

При определении **этиологии** заболевания необходимо учитывать, что в большинстве случаев на организм ребенка влияет не один, а комплекс факторов, однако в каждом конкретном случае следует попытаться выделить ведущий из них. По нашим наблюдениям, ведущим фактором является нарушение режима и характера питания — т.е. алиментарный фактор. Это подтверждается тем, что значительное количество детей с хроническим колитом, как показывают наши наблюдения, находились на искусственном вскармливании (нередко с периода новорожденности). К этому следует добавить и раннее смешанное вскармливание (по сути дела — искусственное), удельный вес которого в группе наблюдаемых больных также достаточно высок. В более старшем возрасте нерациональное питание наблюдается более чем у 70% детей. Оно заключается как в нарушениях режима (беспорядочный прием пищи, часто еда всухомятку, обильная еда на ночь, поспешность во время еды), так и в характере пищи (несбалансированность по основным пищевым ингредиентам, избыточно жирная или острая пища, злоупотребление сладостями, увлечение газированными напитками и т.д.). Как правило, нарушения режима и характера питания сочетаются.

Существенное место в этиологии ХННК играют перенесенные кишечные инфекции и паразитарные инвазии: перенесенные дизентерия, сальмонеллез, но чаще этиология острого кишечного расстройства оказывается нерасшифрованной. Однако начало постоянных болезненных проявлений — чаще всего нарушений стула и болей в животе — связывается с перенесенной кишечной инфекцией. У многих детей имеют место паразитарные заболевания (лямблиоз) и глистные инвазии, роль которых в происхождении хронического колита также несомненна. Подтверждением роли микробной флоры является также дисбактериоз кишечника, отмечаемый практически у всех больных хроническим неязвенным колитом.

Алиментарный и инфекционный факторы, на наш взгляд, являются ведущими в возникновении заболевания. Патологический процесс, по-видимому, реализуется с помощью двух основных механизмов: во-первых, алиментарного, приводящего к нарушениям моторики толстой кишки с последующим развитием воспалительного процесса, а во-вторых, непосредственного воздействия инфекционного и паразитарного факторов на слизистую оболочку толстой кишки с развитием дисбиоза, воспалительного процесса и последующими нарушениями моторики кишки. Нарушения режима и характера питания, двигательные расстройства толстой кишки, перенесенные кишечные инфекции и связанный с ними дисбиоз, которые нередко между собой сочетаются, являются основными факторами, играющими роль не только в этиологии, но и в патогенезе ХННК.

Несомненно, имеют место и факторы, способствующие реализации воспалительного процесса, и важнейшим из них, по нашим наблюдениям, является психогенный. Целенаправленный индивидуальный опрос родителей выявил частые проявления вегето-сосудистой дистонии, склонность к невротическим (депрессивным или ипохондрическим) состояниям. Несмотря на относительность подобных сведений, есть основания полагать, что отяго-

щенная наследственность по состоянию ЦНС и вегетативной нервной системы играет определенную роль в формировании ХННК. Роль психогенных факторов подтверждается тем, что многие дети с ХННК характеризуются неуверенностью, тревожностью, склонностью к агрессивным реакциям, повышенной внушаемостью, эмоциональной неустойчивостью. Подобная настроенность, безусловно, способствует развитию нарушений моторики толстой кишки, однако, по многочисленным исследованиям, психогенные факторы играют ведущую роль в развитии синдрома раздраженного кишечника и лишь опосредованно — воспалительного процесса; поэтому мы не сочли возможным включать психогенный фактор в число этиологических при ХННК и склонны рассматривать его как способствующий.

Среди способствующих факторов следует отметить также малоподвижный образ жизни, в т.ч. уклонение от уроков физической культуры и злоупотребление компьютерными играми или телевизионными передачами.

Определенную роль играют вредные привычки — постоянное жевание резинки, курение, не говоря уже об употреблении алкоголя и вдыхании одурманивающих веществ, на которые, хотя эти сведения нельзя считать полными, указывают некоторые родители и дети.

Патогенез хронического неязвенного колита во многом связан с нарушениями биоценоза кишечника. Бактериальные аминокислоты — метаболиты индол и скатол — имеют патогенетическое значение в развитии воспалительного процесса слизистой оболочки кишечника. В результате жизнедеятельности условно-патогенных микроорганизмов увеличивается количество гистамина, что влечет за собой сенсбилизацию организма, ослабление клеточной и гуморальной защиты. Обладая хорошей способностью адаптироваться в условиях окружающей среды, условно-патогенные микроорганизмы создают конкуренцию нормальной микрофлоре кишечника. Дефицит бифидофлоры влечет за собой нарушение процессов переваривания, всасывания, усвоения питательных веществ. Большое значение в патогенезе хронического неязвенного колита имеют нарушения нервной регуляции кишечника. В основе этих явлений лежит как ослабление тормозящих влияний коры головного мозга на нижележащие отделы при значительном снижении реактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы, так и увеличение содержания в крови биологически активных веществ — серотонина и гистамина.

Несомненную роль играют также нарушения иммунологической реактивности организма. При увеличении уровня иммуноглобулинов в крови больных обнаруживаются кишечные аутоантитела. Это свидетельствует о том, что в патогенезе заболевания имеет место сенсбилизация к собственным тканевым антигенам. Изменения иммунологических свойств макроорганизма ведут к расстройствам симбиотных отношений организма и кишечной микрофлоры, что, в свою очередь, способствует иммунологическим сдвигам.

Значительные изменения происходят в системе кровообращения: нарушается проницаемость кровеносных сосудов, развиваются признаки ДВС-синдрома — активация свертывающей системы крови и образование микротромбов, что приводит к нарушению кровообращения и образованию эрозивных дефектов слизистой оболочки кишки.

Факторами риска трансформации синдрома раздраженного кишечника в хронический колит являются: продолжительность заболевания более пяти лет, нарушения

микрoэкологического статуса толстой кишки с обильным ростом условно-патогенной флоры, снижение уровня иммуноглобулина А, увеличение количества недифференцированных О-лимфоцитов, изменение соотношения активности процессов перекисного окисления липидов и антиперекисной защиты.

Что касается ХННК, возникающего на фоне токсических или токсикометаболических влияний (отравления никотином, свинцом, морфином), при некоторых эндокринных заболеваниях (гипотиреоз, микседема) или заболеваниях ЦНС (миастения, детский церебральный паралич), то они носят вторичный характер и в педиатрической практике не являются частыми, но закономерно развиваются в перечисленных случаях вследствие нарушений моторики либо токсического воздействия на слизистую оболочку толстой кишки.

Клиника. Многоплановость патогенетических звеньев развития заболевания определяет и своеобразие клинической картины заболевания. Хронический колит у детей отличается неспецифичностью (ХННК), протекает у детей чаще со скудной клинической симптоматикой, особенно на ранних этапах развития заболевания, и характеризуется длительным, склонным к рецидиву течением, что создает определенные трудности своевременной диагностики. Для обострения хронического колита характерно изменение самочувствия больного, появление или усиление симптомов хронической интоксикации: повышенной утомляемости, сниженного аппетита, головной боли, субфебрилитета.

Одновременно отмечается болевой синдром, который в большинстве случаев носит смешанный характер и характеризуется наличием разнообразных болей, но все же преобладают ноющие боли, усиливающиеся до или во время акта дефекации. Значительная часть детей связывает появление или усиление боли с приемом пищи — чаще через 1,5–2 часа после еды, но некоторые дети указывают на появление боли во время или сразу после еды; такая боль нередко сочетается с метеоризмом. Дефекация или отхождение газов приводят к уменьшению или даже ликвидации болевого синдрома. При всем разнообразии наиболее объективно болевой синдром при ХННК можно охарактеризовать как ноющие, часто связанные с приемом пищи, усиливающиеся до или во время акта дефекации и уменьшающиеся после отхождения кала и газов боли.

Наряду с абдоминальной болью нарушается ритм дефекации и изменяется характер каловых масс, причем достоверно преобладают явления запора. В большинстве случаев запор протекает в легкой форме: задержка стула составляет не более 24 часов, что можно также расценить как склонность к запору или даже индивидуальные особенности организма ребенка, если бы не наличие других жалоб и болезненных проявлений. В выраженных случаях стул отсутствует в течение 48–72 часов, причем у некоторых детей стул наблюдается только после клизмы или направленного применения слабительного средства. Сформировавшаяся фекалома носит разнообразный характер (Бристольская шкала) — от овечьего кала до плотной толстой фекаломы, иногда превышающей размеры нормального анального отверстия и требующая для своего удаления значительных усилий (натуживание) больного ребенка. Нестойчивый стул или смена запора поносом встречается лишь у небольшого количества детей. Примесь слизи к каловым массам отмечается у каждого четвертого ребенка.

В той или иной степени выражены признаки невротических расстройств, вегетативной дисфункции — раздражительность, нарушения сна, повышенная утомляемость,

слабость, головная боль, лабильность пульса, нарушения дермографизма.

При осмотре детей обращают внимание на явления выраженной хронической интоксикации, обложенность языка. Живот часто вздут, при пальпации болезнен в области сигмовидной и нисходящего отдела ободочной кишки, что связано с преимущественно левосторонней локализацией воспалительного процесса. Часто пальпируется спазмированная и болезненная сигмовидная кишка, а урчание при этом обычно отсутствует. Кроме болезненности по ходу толстой кишки, иногда отмечаются положительные симптомы Образцова (появление выраженного шума плеска в илеоцекальном углу при глубокой пальпации, что свидетельствует о преимущественном его поражении и скоплении жидкости в растянутых петлях слепой и подвздошной кишок; Герца (ребром левой кисти врач пережимает в поперечном направлении слепую кишку на границе с восходящим отделом ободочной, одновременно пальцы правой руки надавливают на слепую кишку в направлении сверху вниз; при этом улавливается шум переходящего в тонкую кишку газа; «воздушного столба» (быстрое надавливание на область левого (селезеночного) изгиба ободочной кишки при одновременном пережатии сигмовидной вызывает иррадиацию боли в область поперечного отдела ободочной и слепой кишок). Симптомы Образцова и «воздушного столба» положительны обычно при правостороннем колите, симптом Герца свидетельствует о недостаточности илеоцекального клапана.

Особенности клинических проявлений при хроническом колите у детей во многом определяются характером нарушений моторики толстой кишки — при гиперкинезии обычно преобладают явления спастического колита, при гипокинезии — гипотонического или атонического.

Протекает хронический язвенный колит длительно, волнообразно, с чередованием периодов обострений и ремиссий. Существенное влияние на характер клинической картины заболевания оказывает сочетанная патология органов пищеварения, что необходимо учитывать при постановке диагноза.

Диагностика. Диагноз ХННК должен основываться на результатах эндоскопического и (или) морфологического исследований. В педиатрической практике чаще используется эндоскопическое исследование, причем методом выбора является ректороманоскопия, а не колонофиброскопия, т.к. первая легче переносится детьми, не требует анестезии, может проводиться в условиях поликлиники и оказывается вполне достаточной для решения основного вопроса — наличие или отсутствие воспалительных изменений толстой кишки. Если к этому добавить, что результаты ректороманоскопии и эндоскопии совпадают более чем у 90% детей, становится очевидным, что именно эндоскопия является методом выбора при диагностике ХННК. В то же время, следует иметь в виду, что морфологическое исследование более информативно, т.к. позволяет определить как степень выраженности воспалительного процесса, так и его активность. В спорных случаях именно морфологическое исследование позволяет верифицировать диагноз хронического неязвенного колита или отклонить его.

При эндоскопическом исследовании слизистая оболочка толстой кишки выглядит отечной, с явлениями гиперемии; сосудистый рисунок смазан или перестроен, на стенках кишки отмечаются наложения светлой слизи, что соответствует явлениям катарального проктосигмоидита.

При катарально-фолликулярном проктосигмоидите слизистая оболочка на всем протяжении ярко красного цвета с сохраненными световыми бликами. Слизистый рисунок смазан, а местами полностью отсутствует из-за выраженных явлений отека и гиперемии. На стенках кишки видны многочисленные увеличенные фолликулы.

Эрозивный колит характеризуется наличием на воспаленной слизистой оболочке эрозивных дефектов неправильной формы до 5 мм в диаметре, обычно в сочетании с мелкоочечными геморрагиями.

Наиболее существенными характеристиками при морфологическом исследовании являются три основных признака — атрофия слизистой оболочки, особенности распространения ее в собственной пластинке воспалительного инфильтрата и активность воспалительного процесса, что находит отражение в классификации.

При хроническом колите без атрофии слизистой оболочки толщина ее в гистологических препаратах составляет не менее 0,39 мм, относительная площадь кишечных крипт — не менее 66%. Покровный эпителий — высокий, цилиндрический с небольшими участками уплощения. Уменьшается количество бокаловидных клеток, умеренно снижается их секреторная активность: секреторные вакуоли обычно занимают не более половины площади цитоплазмы. Структура кишечных крипт сохранена. В собственной пластинке слизистой оболочки определяется лимфоидно-плазмодитарная инфильтрация, имеющая преимущественно диффузный характер и распространяющаяся на различную глубину слизистой оболочки. Значительно реже воспалительная инфильтрация носит очаговый или в одних участках — очаговый, а в других — диффузный характер.

При хроническом колите с атрофией слизистой оболочки уменьшается ее толщина меньше 0,39 мм и относительная площадь кишечных крипт менее 66%. При этом всегда уплощается покровный эпителий, уменьшается в нем количество бокаловидных клеток, резко снижается их секреторная активность. Кишечные крипты, как правило, укорочены, в глубоких их отделах увеличивается количество индифферентных клеток с вытеснением бокаловидных и каемчатых колоноцитов. Собственная пластинка слизистой оболочки в большинстве случаев покрыта лимфоидно-плазмодитарными элементами.

Активность воспалительного процесса определяется по наличию сегментно-ядерных лейкоцитов в воспалительном инфильтрате собственной пластинки слизистой оболочки, а также в эпителиальном пласте, выстилающем поверхность слизистой оболочки и формирующем кишечные крипты. Если в эпителиальном пласте и в воспалительном инфильтрате выявляются рассеянные поодиночке сегментно-ядерные лейкоциты, активность хронического колита оценивается как слабо выраженная (+); при формировании на этом фоне сегментно-ядерными лейкоцитами скоплений в виде небольших групп — как умеренно выраженная (++) при образовании внутриэпителиальных микроабсцессов с фокальным разрушением эпителиального пласта и/или при накоплении сегментно-ядерных лейкоцитов в просвете кишечных крипт — как выраженная (+++).

Оценка моторики толстой кишки обычно ограничивается состоянием кинетики — гипомоторная (гипокинетическая), гипермоторная (гипокинетическая) или смешанная дискинезия. Однако такая оценка часто оказывается недостаточной, т.к. не включает характеристику исходного тонуса кишки (гипотония, гипертония, нормотония). Поскольку двигательные расстройства толстой кишки носят обычно сочетанный характер в

виде различного рода дискинезий и дистоний, целесообразно выделять четыре основных типа двигательных нарушений, отражающих как состояния кинетики, так и тонуса толстой кишки. Такой подход делает более обоснованным назначение прокинетики при замедлении двигательной функции и ослаблении тонуса кишки и кишечных спазмолитиков при усилении моторики и кишечной гипертонии.

Известное представление о характере моторики толстой кишки можно получить при проведении ирригографического исследования. Обычно отмечается прерывистое, неравномерное, иногда болезненное заполнение толстой кишки, спастическая ее гаустрация, чередование участков кишечника с пониженным и повышенным тонусом, суженных и расширенных. Опорожнение кишки недостаточное и неравномерное при отсутствии изменений рельефа слизистой оболочки. Возможности рентгенологического исследования в диагностике колита невелики, так как трактовка изменений рельефа слизистой оболочки кишки часто затруднена; кроме того, они могут иметь чисто функциональную природу.

Более достоверные данные о характере моторики толстой кишки можно получить при проведении электрокологического исследования. Метод основан на регистрации колебаний электрического потенциала в мышцах кишечной стенки. В педиатрической практике обычно применяют метод внешней регистрации биотоков при отведении их с передней брюшной стенки. Электрокология проводится утром через 1–2 часа после обычного завтрака. Больной укладывается на кушетку. Тщательно обезжиривается кожа и электроды в местах их наложения. Активный электрод накладывается на поверхность тела в месте проекции отделов толстой кишки; исследуется моторная функция слепой, ободочной и сигмовидной кишок. Неактивный электрод накладывается на нижнюю треть правой голени и записывается электрическая активность мышц толстой кишки на каждом отделе на протяжении 30 минут. При оценке данных электрокологической кривой учитывается общий характер кривой, частота перистальтического и тонического компонентов, амплитуда зубцов в милливольтгах, ритм сокращений. При нормокинетическом типе электрокологической кривой вольтаж зубцов составляет 0,10–0,12 мВ при записи биотоков слепой кишки; 0,19–0,21 мВ — поперечно-ободочной и 0,24–0,26 мВ — сигмовидной кишки. При гиперкинетическом типе вольтаж кривой превышает указанные величины, при гипокинетическом — регистрируются более низкие биопотенциалы.

Рядовым исследованием при хроническом неязвенном колите является копрологическое. При обострении левостороннего колита (проктосигмоидита) в кале повышается содержание слизи, обнаруживаются в значительном количестве лейкоциты, кишечные эпителиальные клетки, а иногда и эритроциты. При правостороннем колите в фекалиях увеличивается содержание иофильной флоры, появляются перевариваемая клетчатка, внутриклеточный крахмал. Известные представления о наличии воспалительного процесса можно получить при исследовании уровня растворимого белка в кале (реакция с уксусной и трихлоруксусной кислотой — Трибуле—Вишнякова).

Бактериологическое исследование кала выявляет различную степень выраженности явления кишечного дисбиоза.

Дифференцируется ХННК с синдромом раздраженного кишечника и так называемой «воспалительной болезнью кишечника», куда включают, прежде всего, неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.

Прогноз заболевания в большинстве случаев благоприятный, оно обычно приобретает хроническое течение с преобладанием периодов ремиссии. В то же время, в периоде обострения ребенок испытывает

значительные неудобства, качество жизни, безусловно, страдает, что определяет необходимость тщательного базисного и противорецидивного лечения больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.В. Хронический колит и синдром раздражённой толстой кишки у детей: диагностика и дифференциальная диагностика / Ю.В. Белоусов, В.Д. Садчиков, О.Ю. Белоусова // *Врачебная практика*. — 2000. — № 3. — 59—62
2. Гриневич В.Б. Синдром раздражённого кишечника: клиника, диагностика, лечение / В.Б. Гриневич, В.И. Симаненков, Ю.П. Успенский. — СПб., 2000. — 57 с.
3. Гришина Е.И. Структура диагноза больного хроническим колитом / Е.И. Гришина, Н.В. Лысенко, Н.И. Яблчанский // *Хроническое*
4. Клиническое течение и исходы воспалительных заболеваний кишечника у детей / Е.Г. Цимболова, А.С. Потапов, П.Л. Щербаков, Б.С. Каганов // *Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее: матер. 7-го конгресса педиатров России*. — М., 2002. — С. 321—322.
5. Levis L.G. Gastrointestinal infection in children / L.G. Levis // *Pediatr.* — 1994. — Vol. 5. — P. 573—579.

ХРОНІЧНИЙ НЕСПЕЦИФІЧНИЙ НЕВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ У ДІТЕЙ

О.Ю. Белоусова

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Резюме. Вивчено основні параметри хронічного неспецифічного невиразкового коліту (ХННК) в дітей: етіології, патогенезу, клінічного перебігу, принципів діагностики та лікування.

Комплексне клініко-параклінічне дослідження із застосуванням ендоскопічного, рентгенологічного, морфологічного, електроміографічного, реоректографічного, імунологічного, бактеріологічного та біохімічного методів дають змогу всебічно характеризувати стан товстої кишки при ХННК у дітей, оцінити порівнянню інформативність діагностичних методів, виділити найбільш інформативні для ХННК анамнестичні та клінічні ознаки.

На підставі аналізу чинників ризику розвитку захворювання, особливостей його клінічного перебігу, морфологічного стану слизової оболонки товстої кишки, її моторики, тону та гемодинаміки, біоценозу кишечника розроблено концепцію формування та наведено клініко-морфологічну класифікацію ХННК у дітей.

Ключові слова: діти, хронічний неспецифічний невиразковий коліт, концепція формування, класифікація, принципи діагностики та лікування.

CHRONIC NON-SPECIFIC NONULCER COLITIS IN CHILDREN

O. Yu Belousova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. Scientific theses are dedicated to the studying of main parameters of chronic nonspecific nonulcerated colitis in children: etiology, pathogenesis, clinical course, diagnostic, and treatment principles.

Complex clinical-paraclinical research with the use of endoscopy, X-Ray, electromyography, rheography, morphological, bacteriological and biochemical methods have given an opportunity to characterize the state of colon in chronic nonspecific nonulcerated colitis in children, to appreciate comparative self-descriptiveness of the diagnostic methods, to choose the most informative anamnestic and clinical signs for chronic nonspecific nonulcerated colitis.

The conception of the formation, clinically morphological classification and principles of the therapy of chronic nonspecific nonulcerated colitis in children were worked out on the base of the analysis of the risk factors of the disease's development, its clinical features, morphological state of the colon mucous membrane, colon motility, tone and hemodynamics, biocenosis.

Key words: children, chronic nonspecific nonulcerated colitis, conception of the formation, classification, principles of diagnostic and therapy.

ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ В ДІТЕЙ ПРИ ПОРУШЕННІ ГЕМОПОЕЗУ ТА НАЯВНОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ 1 β ТА 10

В.М. Дудник, Г.Ю. Звенигородська

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

Мета: удосконалити діагностику та прогнозування перебігу хронічного гломерулонефриту (ХГН) у дітей на I стадії хронічного захворювання нирок (ХЗН) шляхом оцінки характеру порушень гемопоезу та поліморфізму генів інтерлейкінів 1 β і 10 (ІЛ-1 β і ІЛ-10).

Пацієнти та методи. Під спостереженням знаходилося 64 дитини, хворі на ХГН, на I стадії ХЗН, середній вік — 11,73 \pm 3,63 року.

Результати. У дітей з I стадією ХЗН анемія зустрічалася в 37,5% обстежених, дефіцит заліза — в 34,38%, зниження рівнів еритропоєтину — в 15,63%. Збільшення вмісту ІЛ-1 β сироватки крові зафіксовано у дітей, хворих на ХГН, із торпідним перебігом захворювання. У третини обстежених дітей виявлено цитокін-індуковану анемію (кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та ІЛ-1 β $r_{xy}=-0,35$), при цьому вищий рівень ІЛ-1 β зареєстровано у пацієнтів із торпідним перебігом ХГН, на відміну від групи дітей у стані клініко-лабораторної ремісії ($p<0,05$).

Висновки. Торпідний перебіг ХГН у переважної більшості дітей супроводжується наявністю генотипу С/Т поліморфізму гену ІЛ-1 β , що асоціюється з підвищеною продукцією ІЛ-1 β у сироватці крові, зниженням вмісту ендogenousного еритропоєтину та сироваткового заліза.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, діти, ІЛ-1 β , анемія, еритропоєтин.

Вступ

Зростання кількості хворих дітей із хронічною нирковою патологією являє собою значну медико-соціальну проблему [3]. Серед хронічних захворювань нирок (ХЗН) у дітей хронічний гломерулонефрит (ХГН) посідає особливе місце, передусім у зв'язку з можливістю розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) [16]. У всьому світі збільшується кількість хворих з ХЗН, у т.ч. з ХГН, результати лікування більшості хвороб нирок залишаються незадовільними, зростає число пацієнтів, які потребують застосування замісної ниркової терапії [6, 9]. Прогресуючий перебіг, резистентність до терапії у хворих із торпідним перебігом захворювання, рання інвалідизація — далеко не увесь перелік питань, пов'язаних з проблемою ХГН у дітей, поширеність якого становить 0,42–0,46 на 1000 дитячого населення [2, 12].

Основну роль у прогресуванні ХГН серед дітей відіграють окремі генетичні чинники, раннє зниження функції нирок, вроджені вади сечовидільної системи, персистируюча протеїнурія, артеріальна гіпертензія, гіпоімунні стани тощо [4, 7, 17]. На сьогодні ще не з'ясовано, чи впливають порушення гемопоєзу на перебіг та активність ХГН, особливо на початковій стадії ХЗН.

Більшість досліджень, які стосуються порушень гемопоєзу, проведені в діалітичних центрах і присвячені вивченню нефрогенної анемії [8, 11, 15]. Проте порушення гемопоетичної функції вже при II–III стадіях ХЗН спостерігається у 23–47% пацієнтів [5], основними причинами її розвитку є тривалий запальний процес у нирках та склерозування ниркової паренхіми [1, 10], що приводить до зниження фізичної активності, погіршення якості життя і до інвалідизації. Це вказує на необхідність своєчасної ранньої діагностики порушень гемопоєзу при ХГН, враховуючи, що їх вплив на прогнозування перебігу захворювання у дітей перебуває на стадії перших практичних кроків. Не з'ясовані питання щодо виникнення, поширення та механізмів розвитку анемії та інших порушень гемопоєзу у дітей з ХГН, на I стадії ХЗН, стосовно зв'язку їх виникнення із перебігом та формою захворювання, впливу на прогресування захворювання та зниження функції нирок. З іншого боку, не визначені особливості клінічного перебігу ХГН у дітей при порушеннях гемопоєзу, а також особливості прогно-

зування перебігу ХГН, у т.ч. при окремих генетичних детермінантах [13, 14].

Мета дослідження — удосконалити діагностику та прогнозування перебігу ХГН у дітей на I стадії ХЗН шляхом оцінки характеру порушень гемопоєзу і поліморфізму генів інтерлейкінів 1 β та 10 (ІЛ-1 β і ІЛ-10).

Матеріал і методи

Обстежено 155 дітей, хворих на ХГН, віком 3–18 років (середній вік — 12,3 \pm 3,9 року). Діагноз ХГН верифіковано згідно з наказом МОЗ України від 31.08.2004 р. № 436 за спеціальністю «Дитяча нефрологія». Під спостереженням знаходилося 92 (59,35 \pm 3,95%) хлопчики та 63 (40,65 \pm 3,95%) дівчинки. Всі обстежені діти розподілені на такі вікові групи: 1–7 років — 22 (14,19 \pm 2,79%), 8–12 років — 46 (29,68 \pm 3,67%), 13–18 років — 87 (56,13 \pm 3,99%). Розподіл дітей за віком і статтю показав певне переважання хлопчиків пубертатного віку. Під нашим спостереженням перебували діти, хворі на ХГН, у період клініко-лабораторної ремісії (109 дітей — 70,32 \pm 3,67%) та із торпідним перебігом ХГН (46 дітей — 29,68 \pm 3,67%). До контрольної групи увійшло 40 практично здорових дітей віком 7–15 років (середній вік — 13,0 \pm 3,5 року), серед яких було 24 (60,00 \pm 7,74%) хлопчики та 16 (40,00 \pm 7,74%) дівчаток.

Для вивчення клініко-лабораторної характеристики хворих із ХГН проаналізовано анамнестичні відомості, дані об'єктивного огляду, результати комплексного нефрологічного обстеження, що включало загальноклінічні, біохімічні, бактеріологічні, імунологічні, інструментальні методи. Загальноклінічні методи включали загальні аналізи крові і сечі, пробу за Нечипоренком, рівень добової протеїнурії. Анемію діагностували при зниженні гемоглобіну <110 г/л у дітей, хворих на ХГН, віком до 6 років, <120 г/л у дітей віком 6–12 років та <110 г/л у обстежених віком 12–18 років. Функціональний стан нирок оцінювали шляхом визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Розрахунок ШКФ у дітей проводили за формулою Шварца. Концентраційну функцію нирок вивчали на підставі даних проби за Зимницьким. Азотвидільну функцію нирок оцінювали за показниками креатиніну та сечовини.

Для оцінки порушень гемопоєзу у 64 обстежених визначали рівень сироваткового заліза, загальної залізов'я-

зуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗС), еритропоєтину, феритину, трансферину, КНТ. Рівень сироваткового заліза визначали фотометричним методом (аналізатор Olympus) за допомогою стандартних наборів реактивів. З метою кількісного визначення еритропоєтину використовували твердофазний хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз (сендвіч) на аналізаторі IMMULITE. Кількісне визначення феритину проводили на аналізаторах IMMULITE і IMMULITE 1000. В основі тесту IMMULITE / IMMULITE 1000 Ferritin (Феритин) — твердофазний хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз (сендвіч). З імунологічних методів проводили кількісне визначення ІЛ-1 β методом імуноферментного аналізу (ELISA) за допомогою стандартних наборів реактивів.

З метою вивчення ролі поліморфізму генів ІЛ-1 β і ІЛ-10 дітям основної групи проводили генетичне дослідження в Інституті молекулярної біології, м. Київ. Генотипування проводили методом ПЛР-ПДРФ (полімеразна ланцюгова реакція та поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів). ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері Perkin Elmer (фірма «Cetus», США), а також на ампліфікаторах виробництва фірми «Біозон» (Росія) за загальним методом R.K. Saiki et al.

Як несприятливий перебіг захворювання обрали критерій торпідного перебігу ХГН. Торпідний перебіг виявляли у дітей, хворих на ХГН, з високою активністю патологічного процесу, що довго утримується. Отримання регресійних моделей здійснювали шляхом ротабельного центрального композиційного планування другого порядку на основі повнофакторного експерименту виду 25 методом Бокса—Уілсона. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням стандартного пакету прикладних програм багатомірного варіаційно-статистичного аналізу «STATISTICA 6,0».

Результати досліджень та їх обговорення

Серед дітей, хворих на ХГН, частіше зустрічалася гематурична форма — 92 (59,35 \pm 3,95%) дитини, нефротична форма виявлена у 48 (30,97 \pm 3,71%) обстежених, гломеруло нефрит з ізольованим сечовим синдромом — у 15 (9,68 \pm 2,38%).

Аналіз симптомів ХГН в обстежених нами хворих показав, що провідним проявом захворювання на час дослідження був сечовий синдром. набряковий синдром не виявлений у жодної дитини. Артеріальна гіпертензія зафіксована в 7,80 \pm 2,15% хворих. Вивчення особливостей сечового синдрому показало, що еритроцитурія та протеїнурія зустрічалися при всіх формах ХГН, але їх середні показники залежали від форми захворювання. Мінімальна еритроцитурія спостерігалася у 73 (47,09 \pm 4,01%) обстежених дітей, помірна — у 50 (32,26 \pm 3,75%), виражена — у

32 (20,65 \pm 3,25%) дітей, при цьому виражена еритроцитурія зустрічалася лише при гематуричній формі ХГН.

У ході дослідження встановлено, що підвищення добового білку в сечі спостерігалось у 88 (56,77 \pm 3,98%) обстежених. Рівень добового білку відрізнявся залежно від форми захворювання і коливався в межах 0–2 г/добу. Помірна добова протеїнурія виявлялася у 20,83 \pm 5,86% дітей при нефротичній формі захворювання, тоді як при гематуричній формі частіше відмічалася мінімальна протеїнурія (26,09 \pm 4,58%). У результаті проведених досліджень виявлено, що порушення гемопоєзу за рахунок анемії спостерігалось у 56 (36,13 \pm 3,86%) дітей із ХГН на І стадії ХЗН, з них пацієнтів із гематуричною формою було 36 (39,13 \pm 5,09%), із нефротичною формою та ізольованим сечовим синдромом — відповідно 15 (31,25 \pm 6,69%) і 5 (33,33 \pm 12,17%). Слід зазначити, що серед обстежених дітей зустрічався І (96,43 \pm 2,48% обстежених) та ІІ ступінь анемії (лише 2 дитини — 3,57 \pm 2,48%).

При дослідженні вмісту еритропоєтину встановлено, що на І стадії ХЗН спостерігалось його зниження (у 1,5 разу), порівняно зі здоровими дітьми ($p > 0,05$), причому у хлопчиків вдвічі частіше порівняно з дівчатками. Рівень еритропоєтину був достовірно зниженим (у 1,6 разу) в групах дітей із гематуричною та нефротичною формами порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,05$).

Встановлено, що рівень ендogenous еритропоєтину на 47,4% достовірно був зниженим у дітей віком 1–7 років порівняно із подібним у здорових дітей. У старших вікових групах 8–12 років та 13–18 років показник еритропоєтину також був достовірно нижчим порівняно зі здоровими (у 1,6 разу) ($p < 0,05$), крім того, у них підвищився рівень трансферину сироватки крові ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу виявлявся слабкий зворотний зв'язок між рівнями гемоглобіну та еритроцитів і вмістом еритропоєтину ($r^2 = -0,3$), що може свідчити про збереженість механізмів фізіологічної регуляції еритропоєзу на І стадії ХЗН ($p < 0,05$). Також про наявність фізіологічної регуляції гемопоєзу при ХГН на І стадії ХЗН вказав прямий зв'язок між показниками гемоглобіну та сироваткового заліза ($r^2 = +0,3$).

Аналізуючи отримані результати, виявлено знижений рівень еритропоєтину як у дітей з анемією (на 48,00%), так і у дітей, хворих на ХГН, без анемії (на 20,00%). Тобто зниження еритропоєтину передувало розвитку анемії. Також вже на ранніх стадіях ХЗН спостерігався відносний дефіцит еритропоєтину, тобто його концентрація не підвищувалася при зниженому рівні гемоглобіну.

При вивченні показників ферокінетики у дітей, хворих на ХГН, виявлено відхилення вмісту сироваткового заліза від референтних значень у 34,38 \pm 3,82% хворих, проте не у всіх дітей із дефіцитом заліза спостерігалась

Таблиця 1

Показники ферокінетики, вміст ІЛ-1 β та ендogenous еритропоєтину в сироватці крові дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, залежно від перебігу захворювання

Показник	Сироватко ве залізо, мкмоль/л	ЗЗЗС, мкмоль/л	Феритин нг/мл	Еритро- поєтин мМО/мл	Трансферин, мг/дл	КНТ,%	ІЛ-1 β , пг/мл
Торпідний перебіг, n=29	19,90 \pm 1,55	61,56 \pm 1,77	41,04 \pm 8,55	4,87 \pm 0,33**	280,86 \pm 9,28	36,37 \pm 3,17	13,51 \pm 0,39**
Клініко- лабораторна ремісія, n=35	17,31 \pm 1,18	61,79 \pm 2,02	40,82 \pm 5,53	9,78 \pm 0,65*	274,03 \pm 9,18	32,28 \pm 2,33	7,46 \pm 0,57
Здорові діти, n=40	15,3 \pm 0,63	62,50 \pm 0,9	41,5 \pm 3,84	11,9 \pm 0,98	256,1 \pm 4,57	28,6 \pm 1,33	3,16 \pm 0,24

Примітки: * $p < 0,05$ — різниця вірогідна відносно показників здорових дітей; ** $p < 0,05$ — різниця вірогідна відносно показників дітей із різним перебігом захворювання.

Показники гемопоезу в дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, залежно від поліморфізму генів ІЛ-1 β та ІЛ-10

Показники	Нв, г/л	Еритроцити, 10 ¹² /л	Еритропоетин, мМО/мл	Сироваткове залізо, мкмоль/л
Генотип С/С, n=4	112,14 \pm 1,45*	4,21 \pm 0,41	12,4 \pm 1,27	17,5 \pm 1,53
Генотип С/Т, n=16	121,52 \pm 1,54	3,8 \pm 0,5	7,66 \pm 1,04*	10,89 \pm 1,29*
Генотип А/А, n=2	110,12 \pm 1,32*	3,65 \pm 0,3	3,85 \pm 0,25*	10,01 \pm 1,43*
Генотип G/A, n=10	119,61 \pm 1,69	4,5 \pm 0,4	9,42 \pm 1,46	11,26 \pm 1,86*
Генотип G/G, n=8	122,13 \pm 2,56	4,7 \pm 0,6	8,78 \pm 1,24	13,95 \pm 1,79
Здорові діти, n=40	130 \pm 8,8	6,77 \pm 0,89	11,9 \pm 0,98	15,31 \pm 0,63

Примітка: * $p < 0,05$ – різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

анемія. Також слід відмітити, що у 33,93 \pm 9,62% дітей із анемією діагностувався дефіцит заліза у сироватці крові. У дітей при ХГН з анемією та дефіцитом заліза спостерігалися достовірно нижчі рівні феритину, КНТ, еритропоетину та підвищений рівень ЗЗЗС ($p < 0,05$).

Гіпоферемія спостерігалася також у дітей без анемії (35,00 \pm 7,54%), у яких знизилася рівні КНТ та еритропоетину. Аналізуючи показники у дітей без анемії, ми переконалися, що зниження сироваткового заліза та КНТ вказало на латентний дефіцит даного мікроелементу в організмі дітей та підтвердило необхідність дослідження показників ферокінетики у всіх дітей, хворих на ХГН, навіть на І стадії ХЗН з метою ранньої корекції змін.

У ході дослідження вивчено показники обміну заліза та ендogenous еритропоетину в дітей, хворих на ХГН, залежно від перебігу захворювання. Вміст сироваткового еритропоетину (4,87 \pm 0,33 мМО/л) у дітей із торпідним перебігом ХГН у 2,4 разу був достовірно нижчим порівняно зі здоровими дітьми (11,9 \pm 0,98 мМО/л, $p < 0,05$) та у 2 рази у дітей порівняно з обстеженими із клініко-лабораторною ремісією ($p < 0,05$), (табл. 1). При порівнянні показників обміну залізу у дітей із клініко-лабораторною ремісією та із здоровими дітьми не спостерігалася достовірна різниця в значеннях заліза, ЗЗЗС, феритину, трансферину, КНТ.

Аналіз вмісту ІЛ-1 β у сироватці крові обстежених дітей показав його достовірне підвищення як у хворих із гематуричною формою (у 3,2 разу), так і при нефротичній формі ХГН (у 3,3 разу), ($p < 0,05$). При дослідженні показника ІЛ-1 β залежно від віку встановлено його достовірне зростання у всіх вікових групах порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,05$). При аналізі показників прозапального цитокіну ІЛ-1 β в обстежених дітей залежно від тривалості захворювання достовірно підвищився цитокін (у 3 рази) як у дітей із тривалістю понад 5 років, так і у хворих із тривалістю менше 5 років ($p < 0,05$), що може свідчити про збереження активності запального процесу при тривалому перебігу ХГН.

ІЛ-1 β був достовірно підвищеним при торпідному перебігу ХГН (у 1,8 разу) порівняно з обстеженими з клініко-лабораторною ремісією та зі здоровими дітьми (у 4,2 разу), ($p < 0,05$), (табл. 1).

Анемія реєструвалася при торпідному перебігу (15 дітей – 32,61 \pm 6,91%), так і в період клініко-лабораторній ремісії (41 дитина – 37,61 \pm 4,64%), вона була цитокін-індукованою (кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та ІЛ-1 β $r = -0,35$) та може бути маркером активності захворювання у дітей, хворих на ХГН.

Аналізуючи вплив активності запального процесу на показники гемопоезу, відмічено вдвічі нижчий вміст еритропоетину при наявності підвищеного вмісту рівня ІЛ-1 β ?11 пкг/мл порівняно з нормальним його вмістом ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу між показниками ІЛ-1 β та еритропоетину спостерігався сильний зворотній зв'язок ($r = -0,67$) ($p < 0,05$), що підтверди-

ло вплив активності запального процесу на показники гемопоезу.

При дослідженні поліморфізму алейних варіантів генів цитокінів ІЛ-1 β (-511) та ІЛ-10 (-1082) в промоторних ділянках у 20 дітей із торпідним перебігом ХГН виявлено переважання генотипу С/Т (16 дітей – 80 \pm 8,94%) поліморфної ділянки гену ІЛ-1 β (-511), тоді як генотип С/С визначено лише у 4 (20 \pm 8,94%) обстежених.

За отриманими результатами, у досліджуваних дітей із поліморфізмом SNP-1082 гену ІЛ-10 переважав генотип G/A (10 дітей, 50 \pm 11,18%). Генотипи G/G та A/A зустрічалися значно рідше – 8 дітей (40 \pm 10,95%) і 2 дітей (10 \pm 6,7%) відповідно.

При дослідженні розподілу алейних варіантів генів цитокінів ІЛ-1 β і ІЛ-10 залежно від форми захворювання встановлено, що у дітей із нефротичною формою зустрічався лише генотип С/Т ІЛ-1 β (20,00 \pm 8,94%). Тоді як при гематуричній формі спостерігалися генотип С/С ІЛ-1 β (20,00 \pm 8,94%) і генотип С/Т (60,00 \pm 10,95%). Проаналізувавши розподіл поліморфних варіантів генів ІЛ-10 залежно від форм ХГН, ми встановили, що при нефротичній формі зустрічався лише генотип G/A ІЛ-10 (20 \pm 8,94%), а при гематуричній формі – усі поліморфні варіанти гену ІЛ-10 (генотип А/А – у 10,00 \pm 6,7%, G/A – у 30,00 \pm 10,25% та G/G – у 40,00 \pm 10,95% обстежених).

При визначенні рівня ІЛ-1 β в сироватці крові дітей, хворих на ХГН, залежно від наявності алейних варіантів гену ІЛ-1 β , встановлено, що у пацієнтів із генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 β відмічалася в 2,3 разу вища продукція ІЛ-1 β в сироватці крові порівняно з дітьми з генотипом С/С. При проведенні кореляційного аналізу спостерігався прямий сильний зв'язок між рівнем ІЛ-1 β у сироватці крові та генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 β (-511) ($r = +0,56$, $p < 0,05$), що може свідчити про підвищений рівень секреції даного цитокіну при С/Т генотипі ІЛ-1 β .

При дослідженні взаємозв'язку між алейним поліморфізмом генів цитокінів та перебігом захворювання встановлено, що у більшості хворих на ХГН із торпідним перебігом (80,00 \pm 8,94%) був виявлений С/Т генотип поліморфної ділянки гена ІЛ-1 β . Отримані дані дають змогу припустити важливість визначення поліморфізму генів цитокінів з метою можливого прогнозування ХГН у дітей. Рівень креатиніну при різних варіантах поліморфізму гену ІЛ-10 а ІЛ-1 β не мав достовірної різниці порівняно з групою здорових дітей. Рівень ШКФ був у межах референтних значень.

При дослідженні стану гемопоезу у хворих дітей на І стадії ХЗН залежно від алейного поліморфізму генів ІЛ-1 β та ІЛ-10 встановлено, що достовірно зниження рівня гемоглобіну спостерігалася при генотипі С/С ІЛ-1 β та генотипі А/А ІЛ-10 (табл. 2). При генотипі А/А ІЛ-10 знизився рівень не лише гемоглобіну, але й еритропоетину втричі

порівняно зі здоровими дітьми ($p < 0,05$). При цьому достовірно зменшився вміст еритропоєтину у сироватці крові хворих і у випадку генотипу С/Т ІЛ-1 β без ознак анемії (у 1,5 разу) ($p < 0,05$). Також слід зазначити, що рівень еритропоєтину достовірно відрізнявся у дітей, хворих на ХГН, із С/С та С/Т генотипами ІЛ-1 β (в 1,6 разу), ($p < 0,05$). Аналіз кореляційного взаємозв'язку показав середньої сили зворотній зв'язок між вмістом еритропоєтину та генотипом С/Т гену ІЛ-1 β ($r_{xy} = -0,47$), ($p < 0,05$).

При дослідженні рівня сироваткового заліза у обстежених дітей, хворих на ХГН, залежно від поліморфізму генів ІЛ-1 β та ІЛ-10 виявлено достовірне його зниження при генотипі С/Т ІЛ-1 β (у 1,4 разу) та при генотипах А/А і G/A гену ІЛ-10 (у 1,5 разу) ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у дітей із поліморфною ділянкою гену С/Т ІЛ-1 β спостерігалися порушення гемопоєзу, пов'язані з достовірним зниженням еритропоєтину та сироваткового заліза, але без ознак явної анемії ($p < 0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу виявлено зворотний середньої сили зв'язок між показниками сироваткового заліза та генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 β ($r_{xy} = -0,5$) ($p < 0,05$), що може свідчити про зниження рівня сироваткового заліза при С/Т генотипі гену ІЛ-1 β (-511).

За допомогою математичного багатофакторного експерименту методом Бокса—Уілсона розроблено статистичні моделі щодо ймовірного передбачення особливостей взаємозв'язку і взаємозалежності торпідного перебігу ХГН у дітей із порушенням гемопоєзу у вигляді зниження гемоглобіну, еритропоєтину, підвищеного рівня ІЛ-1 β , а також із генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 β (-511).

$$ТП = f(Hb, Er, ЕПО, SNP_{CTIL1\beta}, IL_{1\beta})$$

де *Hb* — гемоглобін, г/л;

Er — еритроцити, $\times 10^{12}/л$;

ЕПО — еритропоєтин, мМО/мл;

SNP_{CTIL1 β} — поліморфні варіанти гена ІЛ-1 β ;

IL_{1 β} — інтерлейкін, пкг/мл.

З метою індивідуального прогнозування торпідного перебігу ХГН з урахуванням несприятливих прогностичних факторів та порушення гемопоєзу розроблено комплексну математичну модель, яку реалізовано у вигляді формули:

$$\begin{aligned} ТП = & 0,05434Hb - 0,7541Er - 0,1258ЕПО - 0,262SNP_{CTIL1\beta} - 0,03712IL_{1\beta} - \\ & - 3,332 \cdot 10^{-4} Hb \cdot Er - 7,307 \cdot 10^{-3} Hb \cdot IL_{1\beta} + 9,419 \cdot 10^{-3} Er \cdot ЕПО - 2,237 \cdot 10^{-4} Hb^2 + \\ & + 0,0941Er^2 + 0,004157ЕПО^2 + 0,2146SNP_{CTIL1\beta}^2 + 0,002487IL_{1\beta}^2 - 0,584 \end{aligned}$$

Інтерпретація результату, отриманого за допомогою регресійної моделі, здійснюється таким чином. Якщо зна-

чення, отримане за допомогою рівняння, знаходиться в межах інтервалів [0...0,4614] або (0,5...0,5385], то торпідний перебіг буде відсутній, а якщо в межах інтервалів [0,4614...0,5] або (0,5385...1], то торпідний перебіг буде зберігатися. Виявлено, що більше на торпідний перебіг ХГН впливають показники зниженого еритропоєтину та С/Т поліморфний варіант гену ІЛ-1 β .

Висновки

1. Порушення гемопоєзу у вигляді анемії легкого ступеня спостерігається у 36,13 \pm 3,86% дітей, хворих на ХГН, на І стадії ХЗН. Частота анемії не залежить від форми захворювання та зустрічається у 39,13 \pm 5,09% пацієнтів із гематуричною, у 31,25 \pm 6,69% з нефротичною формою і у 33,33 \pm 12,17% хворих з ізольованим сечовим синдромом. Анемія реєструється при торпідному перебігу (32,61 \pm 6,91%) та в період клініко-лабораторної ремісії (37,61 \pm 4,64%).

2. Вміст ендogenous еритропоєтину в сироватці крові знижується в дітей з торпідним перебігом ХГН (в 2,4 разу). Це не залежить від форми захворювання, а пов'язане лише з наявністю або відсутністю анемії. У 34,38% обстежених спостерігається дефіцит заліза, а у 33,93 \pm 9,62% пацієнтів анемія супроводжується дефіцитом сироваткового заліза зі зниженим вмістом феритину, КНТ і підвищеним рівнем ЗЗЗС.

3. Вміст ІЛ-1 β сироватки крові збільшується в дітей, хворих на ХГН, із торпідним перебігом захворювання. Існує негативний кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та підвищеним вмістом прозапального ІЛ-1 β ($r_{xy} = -0,35$). При підвищеному рівні ІЛ-1 β вдвічі знижується вміст ендogenous еритропоєтину. Враховуючи наявність взаємозв'язку порушень гемопоєзу та вмісту ІЛ-1 β , анемія при ХГН у дітей є цитокініндукованою та виступає маркером активності захворювання.

4. У дітей із торпідним перебігом ХГН виявляються такі комбінації алейних варіантів генів цитокінів — генотип С/Т поліморфізму гену ІЛ-1 β (-511) (80%) та генотип А/А SNP-1082 гену ІЛ-10 (10%), які асоціюються зі зниженням рівня ендogenous еритропоєтину, гемоглобіну і сироваткового заліза. Це дає змогу розглядати дані генотипи як прогностично несприятливі.

5. Стійкість торпідного перебігу ХГН можна прогнозувати за наявності особливостей взаємозв'язку і взаємозалежності торпідного перебігу ХГН у дітей та порушень гемопоєзу у вигляді зниження гемоглобіну, еритропоєтину ($R = 0,9599$), підвищення рівня ІЛ-1 β , а також при генотипі С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 β (-511) ($R = 0,9525$).

ЛІТЕРАТУРА

- Жетишев Р.А. Значение оценки уровня эритропоэтина для ранней диагностики хронической почечной недостаточности у детей / Р.А. Жетишев, А.М. Мамбетова // Педиатрия. — 2007. — № 6. — С. 64—67.
- Зуб Л.О. Характеристика деяких прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих з різними клінічними варіантами хронічного гломерулонефриту / Л.О. Зуб // Укр. журнал нефрології та діалізу. — 2007. — № 1 (13). — С. 31—33.
- Іванов Д.Д. Хронічне захворювання нирок (ХЗН) у дітей / Д.Д. Іванов // Укр. журнал нефрології та діалізу. — 2005. — № 3 (6). — С. 3—4.
- Игнатова М.С. Роль генетических исследований в развитии нефрологии / М.С. Игнатова // Терапевтический архив. — 2003. — № 6. — С. 66—73.
- Маковецкая Г.А. Особенности формирования анемии при хронической болезни почек у детей / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.А. Балашова // Педиатрия. — 2009. — № 3. — С. 6—12.
- Рівень цитокінів, що характеризують функціональну активність Т-хелперів 1 та 2 типу, у дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / І.В. Багдасарова, С.П. Фоміна, В.Є. Дріянська [та ін.] // Укр. журнал нефрології та діалізу. — 2009. — № 3 (23). — С. 7—11.
- Association of IL-1beta, IL-1ra, and TNF-alpha gene polymorphisms in childhood nephrotic syndrome / S.D. Kim, J.M. Parle, I.S. Kim [et al.] // Pediatr. Nephrol. — 2004. — № 19 (3). — P. 295—299.
- Atkinson M.A. Hcpacidin in anemia of chronic kidney disease: review for the pediatric nephrologist / M.A. Atkinson, C.T. White // Pediatr Nephrol. — 2012. — № 1. — P. 2733—2740.

9. Chronic kidney disease: common, harmful and treatable — World Kidney Day 2007 / A.S. Levey, S.P. Andreoli, P. DuBose [et al.] // *Pediatric Nephrology*. — 2007. — Vol. 22. — P. 321—325.
10. De Francisco A.L. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness. / A.L. De Francisco, P. Stenvinkel, S. Vaulont // *Nephrol. Dial. Transpl. Plus*. — 2009. — Vol. 2, № 1. — P. 18—26.
11. Fadrowski J.J. Hemoglobin Decline in Children with Chronic Kidney Disease: Baseline Results from the Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study / J.J. Fadrowski, C.B. Pierce, S.R. Cole // *Clin J Am Soc Nephrol*. — 2008. — № 3 (2). — P. 457—462.
12. Fogo A.B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease / A.B. Fogo // *Pediatric Nephrology*. — 2007. — Vol. 22. — P. 2011—2022.
13. Interleukin-1 cluster gene polymorphisms in childhood IgA nephropathy / Won Ho Hahn, Byoung Soo Cho, Sung Do Kim [et al.] // *Pediatr Nephrol*. — 2009. — № 24. — P. 1329—1336.
14. Luttrup K. Understanding the role of genetic polymorphisms in chronic kidney disease / K. Luttrup, P. Stenvinkel, J. Carrero // *Pediatr Nephrol*. — 2008. — № 23. — P. 1941—1949.
15. Predictive value of cytokine gene polymorphisms for the development of end-stage renal disease / N. Babel, L. Gabdrakhmanova, M.H. Hammer [et al.] // *J. Nephrol*. — 2006. — № 19 (6). — P. 802—807.
16. Silverstein D.M. Inflammation in chronic kidney disease: role in progression of renal and cardiovascular disease / D.M. Silverstein // *Pediatr. Nephrol*. — 2009. — № 24. — P. 1445—1452.
17. Wong C. Genetic polymorphisms of the RAS-cytokine pathway and chronic kidney disease / Craig Wong, Peter Kanetsky, Dominic Raj // *Pediatr. Nephrol*. — 2008. — № 23. — P. 1037—1051.

ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ ПРИ НАРУШЕНИИ ГЕМОПОЭЗА И НАЛИЧИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 1 β И 10

В.М. Дудник, А.Ю. Звенигородская

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, Украина

Цель: усовершенствовать диагностику и прогнозирование течения хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей на I стадии хронического заболевания почек (ХЗП) путем оценки характера нарушений гемопоэза и полиморфизма генов интерлейкинов 1 β и 10 (ИЛ-1 β и ИЛ-10).

Пациенты и методы. Под наблюдением находилось 64 ребенка, больных ХГН, на I стадии хронического болезни почек (ХБП), средний возраст — 11,73 \pm 3,63 года.

Результаты. У детей с I стадией ХБП анемия встречалась у 37,5% обследованных, дефицит железа — у 34,38%, снижение уровня эритропоэтина — у 15,63%. Установлено, что у трети обследованных детей выявлена цитокин-индуцированная анемия (корреляционная связь между уровнем гемоглобина и ИЛ-1 β $r_{xy}=-0,35$), при этом высокий уровень ИЛ-1 β зарегистрирован при торпидном течении хронического гломерулонефрита, в отличие от группы детей в состоянии клинико-лабораторной ремиссии ($p<0,05$).

Выводы. Торпидное течение ХГН у подавляющего большинства детей сопровождается наличием генотипа C/T полиморфизма гена ИЛ-1 β , который, в свою очередь, ассоциируется с повышенной продукцией ИЛ-1 β в сыворотке крови, снижением эритропоэтина и железа.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, дети, ИЛ-1 β , анемия, эритропоэтин.

DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS COURSE IN CHILDREN DURING THE HEMATOPOIESIS DISORDERS AND THE PRESENTS OF INTERLEUKINS 1 β AND 10 GENES POLYMORPHISM

V.M. Dudnik, A.Yu Zvenigorodskaya

M.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

Purpose: To improve the diagnosis and prognosis of chronic glomerulonephritis (CGN) in children at the I stage of chronic kidney disease (CKD) by the way of assessing the nature of hematopoiesis disorders and interleukin 1 β and 10 genes polymorphism (IL-1 β and IL-10).

Patients and methods. A total of 64 children were under observation, it were patients with CGN, at the I stage of chronic kidney disease (CKD), the average age of which — 11,73 \pm 3,63 years.

Results. Anemia is occurred in 37.5% of patients with the I stage of CKD, in 34.38% with iron deficiency, in 15.63% with the decrease level of erythropoietin. The presents of cytokine-induced anemia is found in one-third of the children (a correlation between the level of hemoglobin and IL-1 β $r_{xy} = -0,35$), at the same time a high level of IL-1 β is registered during the torpid course of chronic glomerulonephritis in contrast to the group of children in condition of clinical and laboratory remission ($p < 0.05$).

Conclusions. CGN torpid course in the vast majority of children accompanied by the presence of genotype C / T polymorphism gene IL-1 β , which, in turn, is associated with increased production of IL-1 β in the blood serum and decreased erythropoietin and iron.

Key words: chronic glomerulonephritis, children, IL-1 β , anemia, erythropoietin.

ЙОДНИЙ ДЕФІЦИТ ТА ЙОДОДЕФІЦИТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ (лекція)

М.Є. Маменко

ДЗ «Луганський державний медичний університет», Україна

Резюме. В лекції викладено питання етіології та поширеності йодного дефіциту в світі та Україні. Наведено класифікацію йододефіцитних захворювань, висвітлено історичні та сучасні погляди на їх розвиток. Особливу увагу приділено впливу йодного дефіциту на здоров'я вагітних, дітей та підлітків. Висвітлено сучасні підходи до масової та індивідуальної профілактики йододефіцитних захворювань.

Ключові слова: йододефіцит, йододефіцитні захворювання.

Дефіцит йоду є важливою медико-соціальною проблемою в багатьох країнах світу. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), патологічні стани, пов'язані з дефіцитом йоду, посідають третє місце у списку 38 найбільш поширених неінфекційних захворювань людини. Як вважають фахівці ВООЗ, третина населення Землі відноситься до так званої «групи ризику» та є потенційним об'єктом для розвитку йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). Майже 1 млрд мешканців планети мають клінічні прояви ЙДЗ: принаймні 750 млн страждають на зоб, щонайменш 6 млн мають крайню ступінь йодної недостатності — кретинізм, але це лише верхівка айсбергу. Збільшення кількості мертвонароджених немовлят, передчасне переривання вагітності, безпліддя, туговухість та косокість новонароджених, затримка фізичного, статевого та інтелектуального розвитку дітей, зростання показників серцево-судинних захворювань — далеко не повний перелік негативного впливу «прихованого голоду» на людину.

В Україні до регіонів максимального ризику розвитку ЙДЗ за часів Радянського Союзу традиційно відносили насамперед Львівську, Чернівецьку, Івано-Франківську, Закарпатську, Тернопільську, Рівненську та Волинську області. Чорнобильська катастрофа примусила звернути особливу увагу на йодний дефіцит (ЙД) та його наслідки в Чернігівській, Київській, Житомирській, Черкаській, Рівненській областях. Загальнонаціональне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів, проведене в 2002 р. за підтримки Дитячого Фонду ООН (ЮНІСЕФ), довело актуальність проблеми ЙД для всієї території України.

Термінологія та визначення

Йод — есенціальний мікроелемент, основною фізіологічною функцією якого є участь у тиреоїдному синтезі. Своєю чергою, гормони щитовидної залози (ЩЗ) регулюють процеси зростання, розвитку, диференціювання, обміну речовин у всіх органах і тканинах організму людини. Йод у природі зустрічається практично повсюдно переважно у формі йодиду, але його розподіл нерівномірний. Значна частина світових запасів йоду зосереджена в морях і океанах. Концентрація цього мікроелементу в морській воді становить у середньому 50 мг/л. Іонізована форма дає змогу йоду під впливом сонячних променів випаровуватися з водної поверхні та повертатися в континентальні ґрунти з опадами. Проте швидкість повернення мікроелементу значно нижча за темпи його вимивання, внаслідок чого вміст йодидів у ґрунті та питній воді в більшості країн світу є недостатнім.

Потрапляючи в організм з продуктами харчування і водою, калію йодид практично повністю абсорбується у шлунку і дванадцятипалій кишці. Калію йодат, який у даний час широко використовується для збагачення солі,

трансформується в кишечнику до йодиду, у формі якого й абсорбується. Йод, вбудований в органічні сполуки, зазвичай трансформується в шлунково-кишковому тракті у йодид. Проте бувають винятки. Так, тироксин на 70% всмоктується в шлунково-кишковому тракті без змін.

Йод розподіляється досить рівномірно в екстрацелюлярній рідині та виводиться з циркуляції або нирками, або щитовидною залозою (ЩЗ). Причому якщо нирковий кліренс є величиною досить постійною, інтратиреоїдний захват безпосередньо залежить від надходження йоду з їжею. В умовах адекватного йодного забезпечення ЩЗ використовує лише 10% йоду, що надійшов у організм, а при хронічному ЙД інтратиреоїдне засвоєння може перевищувати 80%. Крім того, йод накопичується в молочній залозі жінки під час лактації та секретується в грудне молоко для забезпечення новонародженого. У невеликій кількості даний мікроелемент може знаходитися в слинних залозах, слизовій оболонці шлунку і хоріодному сплетінні.

У нормі період напіввиведення йоду з плазми становить 10 год. В умовах ЙД або при гіпертиреозі цей час може скорочуватися. У тілі дорослої людини міститься 15–20 мг йоду, 70–80% якого сконцентровано в ЩЗ. В умовах ЙД інтратиреоїдний вміст мікроелементу може знизитися до 20 мкг. У забезпечених йодом регіонах ЩЗ використовує 60 мкг йоду щодня для того, щоб забезпечити тиреоїдний синтез і збалансувати втрати. Трансмембранний транспорт здійснюється проти градієнта концентрації: у 20–50 разів вище в ЩЗ, ніж у плазмі.

На апікальній мембрані тиреоциту за допомогою ферменту тиреопероксидази (ТПО) та перекису водню відбувається окислення йоду і його приєднання до тирозольного залишку тиреоглобуліну, утворюючи моноіодтирозин і дійодтирозин. Ці два з'єднання є прекурсорами тиреоїдних гормонів (ТГ). Під впливом ТПО з'єднання моноіодтирозину і дійодтирозину призводить до утворення трийодтироніну (Т3), а злиття двох дійодтирозинів формує тироксин (Т4). Йод становить 59% молекулярної маси Т3 і 65% Т4.

У ЩЗ йод у сполученні з тиреоглобуліном накопичується в колоїді тиреоїдних фолікулів. Після деградації тироксину і трийодтироніну він потрапляє до плазми, з якої може екскретуватися нирками або знову захоплюватися ЩЗ. Більш ніж на 90% йод виводиться з сечею. Лише незначна його кількість виявляється в калі.

Йодний дефіцит — поширений природний феномен, пов'язаний з нестачею йоду в ґрунті певного регіону та, як наслідок, у продуктах харчування рослинного і тваринного походження, вироблених у даній місцевості.

Проблема ЙД має тривалу історію. Спочатку вона співвідносилася виключно з гірськими територіями планети, де йод інтенсивно вимивається дощовими і талими водами, спрямовується потоками гірських річок до океа-

Рекомендовані ВООЗ рівні щоденного споживання йоду

Вік або категорія населення	Рекомендоване споживання (мкг/добу)
Діти 0–5 років	90
Діти віком 6–12 років та дорослі	120
Підлітки старші за 12 років	150
Вагітні	250
Жінки під час лактації	250

ну. Проте нераціональна розробка родючих ґрунтів, внесення до них добрив, гербіцидів і пестицидів, забруднення важкими металами та іншими поллютантами промислового походження призвели до того, що ЙД став проблемою для більшості континентальних країн світу.

Дослідження, проведені останніми десятиліттями, показали, що адекватну кількість йоду з продуктами харчування отримує лише населення країн, розташованих на побережжі морів та океанів, яке щодня споживає значну кількість свіжих морепродуктів. Останні є єдиним дійсно значущим джерелом йоду серед продуктів харчування людини.

Розраховано, що для повного забезпечення синтезу ТГ та відновлення інтратиреоїдних запасів, до організму людини йод має надходити у стабільній кількості, яка залежить від віку та функціонального стану організму (табл. 1). Недостатнє надходження йоду як основного будівельного матеріалу для синтезу гормонів ЩЗ призводить до гіпотироксинемії, яка зумовлює розвиток цілого спектру патологічних станів.

Йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) — сукупність усіх негативних впливів ЙД на організм людини, яким можна запобігти достатнім надходженням даного мікроелементу з продуктами харчування.

Експертами в області ЙДЗ підрозраховано, що як мінімум 2 млрд населення Земної кулі отримує недостатню кількість йоду з продуктами харчування, а більш ніж 1 млрд людей у світі має клінічні прояви йододефіцитних станів. Найбільш виражений ЙД у Південній Америці і Африці. Але і в цивілізованій Європі близько 50 % населення відчувають легкий йодний «голод».

Історична довідка

Перші згадки про зоб, кретинізм, способи їх лікування і профілактики зустрічаються в трактатах древніх цивілізацій Китаю, в старогрецькій і давньоримській літературі. Одна з перших згадок, що дійшли до нашого часу, відноситься до епохи правління китайського імператора Шен-Нуг (2838–2698 рр. до н.е.). В одному зі своїх трактатів імператор описує водорість Sargasso, за допомогою якої можна ефективно лікувати зоб.

Існували різні теорії походження зоба. Деякі цілителі древньої епохи вважали, що пухлина в області шиї — це скупчення кисню і крові, що виникає внаслідок невідомого запалення. У 770–220 рр. до н.е. з'явилися нові концепції розвитку зоба — якість питної води, стреси і умови життя людей в горах. Перші зображення людини із зобом знайдені в 1215 р. в місті Грац біля Альп. Вважається, що ці наскальні розписи були зроблені за 300 років до їх виявлення. Одним з доказів існування проблеми ЙД є живопис IX–XI ст., на яких зображувалися люди із зобами. Особливо часто такі портрети з'являлися на полотнах майстрів альпійських країн. Потовщення на шиї у святих в іконописі цієї епохи вважалися ознакою божественного осяяння. На картинах художників епохи Ренесансу (Ван Ейк, Рогир ван дер Вейден та ін.) і на пізніших творіннях Рубенса, Дюрера зоб — практично невід'ємна деталь зображення людини.

Незважаючи на те, що зоб був настільки поширеним явищем, його не вважали нормою і в древні часи. Профілактику та лікування захворювань ЩЗ за допомогою різних морських водоростей, а також ЩЗ оленя використовували спочатку в Древньому Китаї, а потім багато століть — у всьому світі. Перша спроба хірургічного лікування тиреоїдних захворювань здійснена у Древній Греції ще за 1500 років до н.е.

Вже починаючи з XVI ст. людство стало замислюватися не лише над медичними аспектами ЙД, але і над його соціальними та економічними наслідками. У багатьох країнах питання профілактики і вивчення ЙДЗ були під особистим контролем монархів. Збереглися відповідні постанови короля Франції Генріха II, короля Англії Чарльза II, королеви Англії Ганни, імператора Франції Наполеона Бонапарта, короля Франції Карло Альберто. Наполеон Бонапарт, який за допомогою свого війська мріяв підкорити всю Європу, першим відмітив, що більшість солдатів, покликаних на військову службу з гірських районів, страждає туговухістю, відстають у фізичному та розумовому розвитку, швидко стомлюються, що робить їх практично непридатними до участі у військових походах.

В енциклопедії Дені Дідро, виданій у 1754 р. у Франції, наведено таке визначення терміну «кретин» — «ненормальна глуха людина із зобом, який звисає до талії». Але причин розвитку такого стану автор описати у той час не міг. Річ у тому, що йод як хімічний елемент вперше був виділений французьким вченим Бернаром Куртуа із золи морських водоростей лише у 1811 р. Свою назву мікроелемент отримав з рук теж француза Гей Люсака у 1813 р. «Йод» у перекладі з грецького означає «фіолетовий», оскільки при випаровуванні відвару з морських водоростей на стінках посуду утворювався наліт фіолетового кольору. Децю пізніше французький хімік Шотен встановив, що йод у незначних кількостях є практично всюди: у воді, землі, мінералах, рослинах, живих організмах.

У 1820 р. Коїндет вперше представив швейцарській науковій спільноті результати дослідження, у якому продемонстрував позитивний вплив малих доз йоду на стан 150 пацієнтів із зобом. До кінця XIX ст. недостатня забезпеченість організму людини йодом визнана основною причиною захворювань ЩЗ.

Йодувати сіль з метою профілактики ЙДЗ вперше запропоновано в 1833 р. колумбійцем Боунсигалом, який виявив низьку частоту зоба у аборигенів Південної Америки, що споживали місцеву сіль. Вивчення складу цієї солі показало високий природний вміст йоду.

В Європі перші спроби використання йодованої солі (ЙС) були зроблені Ханзігером у Швейцарії в 1915 р. Практично одночасно в 1916–1920 рр. продемонстрована висока ефективність використання ЙС для профілактики зоба у дітей шкільного віку в місті Аркана (штат Огайо, США). Одна з перших програм масової профілактики зоба із застосуванням ЙС запроваджена в штаті Мічіган (США) у 1924 р. Контрольне дослідження через

5 років продемонструвало зниження частоти тиреоїдної патології в школярів у 4 рази (з 38,6% до 9%). Ще через 10 років зоб діагностувався не більше ніж у 3,2% дітей шкільного віку, а у 1950 р. — лише в 1%.

Практично одночасно програми обов'язкової йодизації солі прийняли декілька країн Європи: у 1922 р. — Швейцарія, в 1923 р. — Австрія, в 1929 р. — гірські райони Італії, у 1931 р. — Франція, в 1937 р. — Німеччина.

На початку 80-х років ХХ ст. ВООЗ вперше обнародувала дані про частоту зоба в окремих регіонах планети: від 20% до 60% при найбільш критичній ситуації в країнах, що розвиваються. При цьому значення зоба для здоров'я людини часто недооцінювалося, в багатьох країнах його прийнято було вважати не більше ніж косметичним дефектом на шиї. Як наслідок — відсутність національних стратегій вирішення проблеми. Після того, як у чисельних контрольованих дослідженнях продемонстровано, що позитивний ефект сапліментації йоду полягає не лише у запобіганні новим випадкам кретинізму і зоба, але і в зниженні рівня дитячої смертності та поліпшенні когнітивних функцій населення в цілому, багато країн зробили крок вперед до вирішення даної проблеми.

У травні 1999 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я наголосила, що ліквідація ЙДЗ стане таким же тріумфом охорони здоров'я, як і перемога над натуральною віспою та поліомієлітом. 10 травня 2002 р. спеціальна Сесія Генеральної асамблеї ООН прийняла Декларацію дій «Світ, сприятливий для життя дітей». Дві глави цього документа «Сприяння здоровому способу життя» і «Забезпечення якісної освіти» зобов'язали уряди країн-членів ООН прийняти невідкладні заходи щодо профілактики ЙДЗ і забезпечити вільний доступ населення до інформації про захворювання, які виникають унаслідок нестачі йоду в організмі людини. Поширювалися ці зобов'язання і на Уряд України.

Вперше на державному рівні доцільність масової профілактики захворювань, викликаних ЙД в організмі людини, визнана відразу після закінчення Великої Вітчизняної війни. У червні 1945 р. Народний комісаріат охорони здоров'я СРСР затвердив інструкцію «Про протизобну йодну профілактику», яка визначала, що «повноцінна» кухонна сіль — це сіль, яка містить необхідну для людини кількість йоду. Профілактика проводилася в усіх ендемічних регіонах Радянського Союзу, у т.ч. Волинській, Львівській, Чернівецькій і Закарпатській областях України і Республіці Крим. Профілактика здійснювалася в дошкільних та шкільних установах відразу двома методами: вживанням ЙС й призначенням препаратів йодиду калію 1 раз на тиждень.

У 1955 р. Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) затвердило інструкцію «Про йодування куховарської солі», в якій визначалося, що йодована («повноцінна») сіль є звичайною сіллю, в яку додана необхідна для організму кількість йоду. ЙС повинна була використовуватися як профілактичний засіб для боротьби з ендемічним зобом замість звичайної солі. Вже через рік у лютому 1956 р. міністр охорони здоров'я СРСР видав наказ «Про удосконалення боротьби з ендемічним зобом». Відповідно до цього наказу, санітарні органи мали посилити контроль забезпеченості високоякісною ЙС та її реалізації. Крім того, передбачалося створення республіканських, обласних і крайових «протизобних комітетів», забезпечення виробництва відповідного потреби кількості препарату «Антиструмін» на основі калію йодиду. В результаті застосованих заходів рівень захворюваності на ендемічний зоб в Україні знизився з 65% у 1950 р. до 3% у 1960 р.

У 80–90-ті роки ХХ ст. йодна профілактика через різні політичні та економічні причини фактично була припинена, що призвело до швидкого зростання числа тиреоїдних захворювань, особливо в дитячого населення. По-новому змусила поглянути на проблему йодного дефіциту Чорнобильська катастрофа. Різкого підйому частоти захворювань ЩЗ, у т.ч. тиреоїдних раків, на думку багатьох фахівців, можна було б уникнути, якби населення зони, що піддалася радіоактивному забрудненню внаслідок аварії на ЧАЕС, мало адекватне йодне забезпечення. В умовах існуючого ЙД активізувалися механізми абсорбції йоду, що привело до інтенсивного інтратиреоїдного захвату радіоактивних часток.

Проведене у 2002 р. Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка за підтримки Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) загальнонаціональне дослідження вживання населенням мікронутрієнтів продемонструвало актуальність проблеми ЙД для всієї території України. 26 вересня 2002 р. Кабінет Міністрів України прийняв Постанову № 1418 «Про затвердження Державної програми профілактики йодної недостатності в населення України на 2002–2005 роки», але, на жаль, основні положення цього документа так і не були втілені в життя. Подальші спроби вирішити проблему законодавчим шляхом не успішні.

Наприкінці 2007 р. ВООЗ спільно з Дитячим фондом ООН (ЮНІСЕФ) і Міжнародною радою з контролю за ЙДЗ (МРКЙДЗ) підвели підсумки перших двох десятиліть активних дій світової громадськості, спрямованих на ліквідацію ЙД. Вживання ЙС у світі зросло з 20% на початку 90-х років ХХ ст. до 70% наприкінці 2007 р. 120 країн прийняли на законодавчому рівні програми

Таблиця 2

Спектр йододефіцитних захворювань (WHO, 2007)

Період життя	Прояви
Плід	Аборти Мертворождення Природжені аномалії Підвищення перинатальної смертності Підвищення дитячої смертності Неврологічний кретинізм (розумова відсталість, глухонімота, косоокість) Мікседематозний кретинізм (розумова відсталість, гіпотиреоз, карликовість) Психомоторні порушення
Новонароджені	Неонатальний гіпотиреоз
Діти та підлітки	Порушення розумового та фізичного розвитку
Дорослі	Зоб та його ускладнення
Будь-який вік	Зоб Гіпотиреоз Порушення когнітивної функції Підвищення чутливості ЩЗ до поглинання йоду

профілактики ЙД на основі універсального йодування харчової солі. 34 країни повністю ліквідували ЙД (понад 90% населення вживають виключно йодовану сіль). Ще 28 держав близько до даного показника.

На жаль, Україна посідає 126-е місце за рівнем вирішення проблеми, залишивши позаду лише Пакистан, Гамбію, Гвінею-Бісау і Гаїті. Лише 18% українців регулярно користуються ЙС. Це найгірший показник в Європі.

Класифікація йододефіцитних захворювань

Чисельні негативні прояви, що виникають унаслідок ЙД, зумовлені неадекватним синтезом тиреоїдних гормонів (ТГ), що призводить до гіпотироксинемії та навіть гіпотиреозу. Найбільш показовим індикатором ЙД традиційно вважається ендемічний зоб. Однак прояви ЙД залежать від віку людини та тяжкості ЙД. Дотепер не втратила актуальності класифікація ЙДЗ, запропонована у 1983 р. Hetzel В. S. (табл. 2).

Йодний дефіцит вважається провідною причиною розумової недостатності, яка може бути попереджена. ЙД вираженого ступеня під час вагітності може призвести до ендемічного кретинізму, який є найбільш важким проявом ЙДЗ. Описано два варіанти кретинізму. В клініці неврологічного кретинізму домінують порушення з боку нервової системи, виражена затримка розумового розвитку з високою частотою глухонімоти. При мікседематозному кретинізмі на перший план виступає тяжка тиреоїдна недостатність. Крім того, описана значна кількість перехідних варіантів між двома зазначеними вище формами кретинізму.

Ендемічний кретинізм є найбільш важким варіантом порушень фізичного й інтелектуального розвитку та тиреоїдної дисфункції. Ступінь тяжкості ЙД під час вагітності безпосередньо детермінує потенційний негативний вплив на плід. Наукові дослідження, проведені наприкінці ХХ ст., довели, що навіть легкий ЙД під час вагітності впливає на становлення когнітивної функції майбутньої дитини. Вважається, що понад 2/3 дітей, що мешкають у регіонах з вираженим, помірним і навіть легким ЙД у навколишньому середовищі, мають відхилення за тими або іншими показниками інтелектуального розвитку. У таких дітей коефіцієнт IQ на 10–15% нижче, ніж у їх однолітків, що мешкають у місцевостях з достатнім забезпеченням йодом. Крім того, на території, де не проводиться йодна профілактика, кожне наступне покоління має коефіцієнт IQ на 10–15 пунктів нижче за попереднє. Це відбивається на рівні економічного та політичного розвитку країн, призводить до наукового і технологічного відставання цілих націй.

Тиреоїдні гормони транспортуються від матері до дитини як на ранніх строках вагітності, так і частково після старту тиреоїдного синтезу в ЩЗ власне плоду. Але найбільш важливим є нормальний тиреоїдний статус майбутньої матері на ранніх етапах виношування дитини, оскільки в цей період саме материнські гормони відповідають за закладку та формування органів і тканин плоду. Гіпотиреоїдизм вагітної негативно впливає на розвиток дитини навіть за умов відсутності маніфестної клінічної симптоматики.

Вагітність узагалі пред'являє підвищені вимоги до тиреоїдного синтезу. Недостатнє надходження йоду за таких умов порушує процеси фізіологічної адаптації та негативно впливає на перебіг вагітності. В багатьох дослідженнях продемонстровано підвищення частоти спонтанних абортів, передчасних пологів, мертвонароджень, акушерських ускладнень і порушень внутрішньоутробного розвитку плоду в жінок із гіпотиреозом порівняно з

еутиреоїдними вагітними. Хоча очевидно, що на вищевказані порушення під час вагітності здатна впливати значна кількість інших факторів, своєчасна корекція ЙД дає змогу достовірно знизити відповідні показники в популяції.

У йододефіцитних регіонах відзначається високий відсоток транзиторного природженого гіпотиреозу, який триває від декількох тижнів до декількох місяців. Протягом цього періоду, коли активно дозріває кора головного мозку, в дитини зі зниженою кількістю ТГ виникають зміни інтелекту, які залишаються на все життя, навіть якщо через деякий час відновлюється еутиреоз.

Щитовидна залоза новонародженого виявилася більш чутливою до нестачі йоду. Якщо дослідження на дорослих продемонстрували зниження інтратиреоїдного запасу йоду лише при важкому ЙД, у новонароджених такі зміни відбуваються навіть при легкому ступені недостатності цього мікроелементу. Існують дані щодо зниження ризику смертності протягом перших двох місяців життя за умов проведення корекції ЙД.

Основним проявом ЙД у дітей старшого віку та підлітків є зоб та гіпотиреоз із відповідними клінічними проявами. Крім того, ЙД суттєво впливає на ментальні функції у будь-якому віці. У дітей, які мешкають у регіонах з помірним ЙД, ослаблена увага, знижене сприйняття інформації та темп розумової діяльності, страждають процеси тонкої моторики.

Тривале існування ЙД призводить до високої частоти маніфестного гіпотиреозу, багатовузлового зоба, найбільш злоякісних форм раку ЩЗ у дорослого населення.

Йодіндукований тиреотоксикоз також, за наведеною класифікацією, віднесений до ЙДЗ. Він зустрічається переважно у людей похилого віку на тлі вузлового зоба з прихованим (субклінічним) гіпертиреозом, які мешкають у йододефіцитних регіонах. Клінічні прояви гіпертиреозу провокуються швидким зростанням надходження йоду до організму незалежно від його джерела. У молодому віці та у підлітків такі випадки поодинокі, у дітей — майже не зустрічаються.

Тривалий ЙД призводить поступово до розвитку вузлових утворень і так званої «автономії» ЩЗ. Із віком кількість «автономних» тиреоцитів, які втратили чутливість до регулюючих впливів ТТГ, зростає. Продукція автономною тканиною надлишку ТГ поступово призводить до розвитку тиреотоксикозу навіть за відсутності прийому додаткових кількостей йоду. Вживання ЙС або фармацевтичних препаратів, які містять йод, лише прискорюють цей процес.

Дослідження останніх років дали підстави для перегляду традиційної класифікації ЙДЗ. Найбільш суттєвим внеском до неї є підвищена чутливість організму в умовах ЙД до радіації.

Тиреоїдний гормоногенез в умовах йодного дефіциту

За умов зниження надходження йоду до організму активізуються системи, спрямовані на підтримку достатнього рівня синтезу ТГ. При цьому підвищується рівень тиреотропіну, активізується всмоктування йоду та прискорюється його обмін, підсилюється продукція Т3 і водночас знижується продукція Т4. Компенсаторні можливості в різних людей варіюють залежно від спадковості, рівня йодної недостатності та збалансованості раціону за іншими нутрієнтами.

Тиреотропін (ТТГ) є універсальним регулятором функціональної активності тиреоцитів та рівня секреції ТГ. За принципом негативного зворотного зв'язку, ТТ

пригнічують синтез тиреотропіну як безпосередньо на рівні гіпофізу, так і шляхом зниження продукції відповідного релінінг-гормону гіпоталамусу. В багатьох дослідженнях продемонстровано підвищення рівня сироваткового ТТГ при хронічній йодній недостатності.

Вважається, що ЩЗ за умов ЙД стає більш чутливою до впливу ТГ, але біохімічні механізми такої підвищеної чутливості не відомі. Систематична кореляція між рівнем ТТГ та наявністю зоба відсутня. Цей ефект пояснюють необхідністю тривалої стимуляції ЩЗ тиреотропіном для формування зоба. Крім того, в літературі є посилання на інші фактори (спадковість, ендокринні дизраптори тощо), які впливають на реакцію ЩЗ на стимуляцію ТТГ.

Надзвичайно важливим адаптаційним механізмом за умов йодної недостатності є посилене поглинання йоду. Для адекватного гормоногенезу до ЩЗ має надходити щонайменш 100 мг йоду щодня. Для підтримки постійної інтра-тиреоїдної концентрації цього мікроелементу його екскреція з сечею має відповідати рівню надходження до організму. При зниженні вживання йоду його абсолютне надходження до ЩЗ зберігається за рахунок зниження концентрації в плазмі та екскреції із сечею. Але такі механізми ефективно спрацьовують доки йодне забезпечення є вищим за 50 мг на добу.

Ще в 70-х роках ХХ ст. дослідженнях на щурах, які перебували на йододефіцитному вигодовуванні, продемонстрували зниження сироваткового Т4 та підвищення екскреції Т3 щитовидною залозою. У подальшому доведено, що це відбувається не лише за рахунок збільшення синтезу трийодтироніну, який містить менше атомів йоду, але й за рахунок дейодинації тироксину безпосередньо в ЩЗ. На користь такого висновку свідчила підвищена концентрація дейодиназ у ЩЗ, що страждала внаслідок нестачі йоду. Зміна співвідношення Т3/Т4 відіграє важливу роль у процесах адаптації до ЙД. Однак відомо, що частина тканин в організмі не є чутливою до трийодтироніну, що синтезується безпосередньо у ЩЗ. Крім того, зниження йодизації ТГ сприяє зниженню ефективності тиреоїдного синтезу.

Механізми утворення зоба при йодному дефіциті

Функціональною одиницею клітинної організації ЩЗ є фолікул. Він складається з люмена, що наповнений в'язким колоїдом, та одного шару епітеліальних клітин, замкнутих базальною мембраною. Процес формування зоба полягає в збільшенні кількості тиреоцитів і фолікулів (гіперплазія) та зростанні об'єму клітин (гіпертрофія). Крім ТТГ, на цей процес впливають інші інтра-тиреоїдні фактори росту. При цьому тиреотропін переважно відповідає за розвиток гіпертрофії, а зниження інтра-тиреоїдної концентрації йоду — за індукцію реплікації клітин.

Раніше зоб вважався виключно реакцією адаптації до ЙД. Однак подальші дослідження продемонстрували, що великий колоїдний зоб є реакцією дезадаптації. Теоретично оптимальною реакцією ЩЗ на недостатнє надходження йоду до організму є підвищення тиреоїдного кро-

вообігу, інтенсифікація поглинання йоду та зміни ступеня йодизації.

Позитивним є зниження концентрації тиреоглобуліну в зменшеному колоїдному просторі. Ендемічний зоб, навпаки, частіше великий та сповнений колоїдом. Низький вміст йоду при високій концентрації ТГ призводить до зниження ступеня йодизації тиреоглобуліну. Підвищений гідроліз великих кількостей цього протеїну є необхідною умовою для досягнення нормальної секреції. Надмірний гідроліз та дейодинація вільних йодотирозинів призводить до вимивання частини йоду з тиреоцитів. За цих обставин збільшуються втрати йоду із сечею, що може бути помилково сприйняте як поліпшення йодного забезпечення, що призводить до формування «згубного кола».

Епідеміологічні маркери і критерії діагностики

Епідеміологічні критерії, що дають змогу встановити наявність ЙД на певній географічній території, розроблені і затверджені ВООЗ, ЮНІСЕФ і МРКЙДЗ (останній перегляд у 2007 р.). Передусім дослідження має бути епідеміологічним, тобто представляти дані, характерні для популяції в цілому. Оптимальною цільовою групою для проведення таких досліджень визнані діти віком 6–12 років. Найчастіше обстежують учнів молодших класів загальноосвітніх шкіл (так звані «кластерні» дослідження): за спеціальною методикою пропорційно загальній кількості дитячого населення відповідного віку відбираються 30 шкіл у різних населених пунктах однієї території. У кожному з кластерів обстежуються 20–30 дітей. Отримані дані статистично обробляються, і робиться висновок про наявність або відсутність проблеми ЙД для регіону в цілому.

Найбільш адекватно оцінити йодну забезпеченість населення дає змогу визначення концентрації йоду в зразках сечі, зібраних під час проведення скринінгу з подальшим розрахунком медіани (табл. 3).

Як вже зазначалося, велика частина йоду (близько 90%), який надходить з продуктами харчування до організму людини, виводиться в найближчу добу з сечею. В окремих осіб показники екскреції йоду системою сечовиділення можуть значно варіювати залежно від характеру раціону. Але ці коливання нівелюються під час проведення масових досліджень, а такий показник як медіана йодурії дає надійне уявлення про вживання йоду населенням в цілому. Оптимальними вважаються показники медіани йодурії у дітей шкільного віку в діапазоні 100–200 мкг/л. Значення медіани 50–100 мкг/л відповідають легкому ЙД. Коридор значень медіани йодурії 20–50 мкг/л відповідає ЙД середнього ступеня тяжкості, а нижче 20 мкг/л — тяжкому ЙД. Надмірним вважається надходження йоду до організму медіаною йодурії понад 300 мкг/л.

Одним з найбільш важливих показників поширеності й тяжкості ЙДЗ є частота зоба в обстежених дітей. Сьогодні терміном «зоб» позначають будь-яке збільшення ЩЗ понад фізіологічну норму. Розміри ЩЗ визначають

Таблиця 3

Критерії оцінки тяжкості йододефіцитних захворювань у популяції (ВООЗ/МРКЙДЗ, 2001, 2007)

Індикатори	Ступінь тяжкості ЙДЗ		
	легкий	помірний	тяжкий
Медіана йодурії, мкг/л	50,0–99,0	20,0–49,0	0,0–19,0
Частота зоба за даними УЗД, %	5,0–19,9	20,0–29,9	>30,0
Частота транзитного неонатального гіпотиреозу, %	3,0–19,9	20,0–39,9	>40,0

Класифікація зоба за даними пальпації (ВООЗ/МРКІДЗ 2001)

Ступінь збільшення	Характеристика
Ступінь 0	Зоб відсутній (кожна з часток ЩЗ не перебільшує розмір дистальної фаланги великого пальця руки пацієнта)
Ступінь 1	Зоб пальпується, але не помітний при звичайному положенні шиї. Вузлові утворення в ЩЗ при збереженні її розмірів
Ступінь 2	Зоб помітний при звичайному положенні шиї та при пальпації

Таблиця 5

Нормальний об'єм щитовидної залози у дітей (97 перцентиль; за даними УЗД) відповідно до площі поверхні тіла [ВООЗ/МРКІД/ЮНІСЕФ, 2001 та 2007]

ППТ (м ²)		0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
2001	дівчатка	-	3,4	4,2	5,0	5,9	6,7	7,6	8,4	9,3	10,2	11,1
	хлопчики	-	3,3	3,8	4,2	5,0	5,7	6,6	7,6	8,6	9,9	11,2
2007	дівчатка	2,56	2,91	3,32	3,79	4,32	4,92	5,61	6,40	7,29	8,32	-
	хлопчики	2,62	2,95	3,32	3,73	4,20	4,73	5,32	5,98	6,73	7,57	-

пальпаторно або за допомогою ультрасонографії. Сучасна класифікація зоба адаптована експертами для проведення масового скринінгу захворювань ЩЗ і враховує особливості росту дитини. Обсяг однієї частки ЩЗ в нормі не перевищує за розміром дистальні фаланги пальця руки обстежуваного (табл. 4).

Такий спосіб визначення розмірів ЩЗ носить значною мірою суб'єктивний характер і має велику вірогідність помилок. При обстеженні ЩЗ у дітей більш точним є номографічне визначення її об'єму.

Об'єм кожної частки ЩЗ розраховують за формулою:

$$V(\text{мл})=0,479 \cdot \text{глибина}(\text{см}) \cdot \text{ширина}(\text{см}) \cdot \text{довжина}(\text{см}).$$

Об'єм ЩЗ складається з суми об'ємів двох часток. Розміри перешийка при цьому не враховують.

Нормальний об'єм ЩЗ залежить від площі поверхні тіла (ППТ, м²), яка визначається за номограмою або розраховується за формулою:

$$\text{ППТ}(\text{м}^2)=W^{0,425} \cdot H^{0,725} \cdot 71,84 \cdot 10^{-4}, \text{ де } W - \text{ маса тіла, кг; } H - \text{ довжина тіла, см.}$$

Результати співвідносяться з нормативними даними ВООЗ, 2001, затвердженими для використання в Україні нині чинними стандартами надання допомоги дітям із захворюваннями ендокринної системи. Однак слід зазначити, що наприкінці 2007 р. ВООЗ/МРКІДЗ/ЮНІСЕФ затвердили нові більш жорсткі нормативи максимального об'єму ЩЗ, наведені в табл. 5.

У якості критичного рівня поширеності тиреоїдної патології в популяції дітей молодшого шкільного віку обрано поріг 5%, що дає змогу врахувати те, що зоб може розвинути і у йодозабезпеченого населення внаслідок інших причин (аутоімунний тиреоїдит, вплив зобогенів тощо). Якщо частота зоба при проведенні скринінгового дослідження перевищує 5%, значить існують проблеми з йодним забезпеченням населення. У регіонах із середньотяжким ЙД і за умови впливу інших зобогенів (промислові поллютанти, нераціональне харчування населення, надлишок пестицидів і гербіцидів в ґрунтах, хлорування води тощо) частота зоба може перевищувати 20%, а при тяжкому ЙД – 40%.

Порівнювати показники офіційної статистики з 5-процентним ендемічним бар'єром некоректно, оскільки вона враховує лише дані про пацієнтів, які звернулися по допомогу до лікувальних установ, обстежені та взяті на диспансерний облік. Обов'язковий щорічний скринінг захворювань ЩЗ проводиться лише в традиційно ендемічних областях та на територіях, постраждалих від аварії на ЧАЕС. Статистичні дані більшості областей центру, сходу та півдня України можуть не відображати справжню картину поширеності тиреоїдної патології у населення.

З 2007 р. додатковим критерієм тяжкості ЙДЗ у популяції визнано частоту гіпертиреотропіємії новонароджених – рівня ТТГ понад 5 мОд/л за даними неонатального скринінгу на природжений гіпотиреоз. У численних дослідженнях показано, що в регіонах з адекватним йодним забезпеченням населення, у т.ч. вагітних жінок, народжується не більше 3% таких дітей. Чим вище ступінь ЙД, тим частіше порушується тиреоїдний гормоногенез матері та плоду, тим вище частота неонатальної гіпертиреотропіємії.

Методів індивідуальної діагностики ЙД не існує. Як вже зазначалося вище, ЙД – це проблема певної географічної території, пов'язана з недостатнім вмістом йоду в продуктах харчування. Діагностувати у конкретної людини можна лише сформований йододефіцитний стан, наприклад зоб, гіпотиреоз, кретинізм тощо. Для кожного з них існує перелік методів обстеження, визначених відповідними протоколами надання медичної допомоги. Доклінічні стадії розвитку цих захворювань зазвичай не верифікуються. Визначення йоду в сечі в окремих індивідів не інформативно, оскільки рівень йодурії практично повністю залежить від характеру харчування протягом доби, що передували збору сечі.

Якщо у певному регіоні за результатами епідеміологічного дослідження встановлено наявність ЙД, у зоні ризику розвитку ЙДЗ знаходиться все населення, а отже, кожен має потребу в проведенні профілактичних заходів.

Методи профілактики йододефіцитних захворювань

Як відомо, існує три основні види йодної профілактики: масова, індивідуальна та групова. Всі вони базуються на додатковому введенні йоду до організму людини, яка проживає в йододефіцитному регіоні. Супротивники такої тактики зазвичай вказують на необхідність збалансувати раціон і тим самим вирішити проблему профілактики ЙДЗ.

Чи можна вирішити проблему йодного дефіциту виключно за рахунок раціонального харчування? Йодний дефіцит є проблемою, безпосередньо пов'язаною з харчуванням. Вміст йоду в більшості повсякденно уживаних продуктів харчування й напоїв невеликий (табл. 6). Виняток становлять лише морепродукти, оскільки представники рослинного і тваринного світу морів і океанів мають здатність концентрувати йод з морської води. Особливо великий вміст даного елемента в деяких сортах водоростей. Відомо, що жителі прибережних районів Японії, які вживають щодня великі кількості таких водоростей, мають добове надходження йоду 50–80 мг у день, що в десятки разів перевищує добову потребу.

Таблиця 6

Вміст йоду в основних продуктах харчування

Продукт	Йод (мкг/100 г продукту)
Морепродукти залежно від кулінарної обробки	5–400
Прісноводна риба (сира)	243
Прісноводна риба (після кулінарної обробки)	74
Оселедець свіжий	66
Оселедець у соусі	6
Креветки свіжі	190
Креветки смажені	11
Форель	3,5
Молочні продукти	4–11
М'ясо	3
Курячі яйця	10
Хліб	6–9
Картопля	4
Зелень	6–15
Овочі	1–10

Однак рекомендувати таку дієту жителям України досить складно внаслідок багатьох причин. Насамперед, власних морепродуктів у країні вкрай мало, а імпортовані економічно не завжди доступні населенню. Крім того, в більшості сімей не існує дієтичних традицій постійного вживання морепродуктів, особливо в сирому вигляді. Кулінарна обробка призводить до значних втрат йоду з морської риби і водоростей.

Аналогічна ситуація складається в більшості країн світу, тому людство протягом багатьох десятиліть збагачує продукти харчування йодом. Його сполуки додають в молоко, воду, хліб, рослинну олію. Але найбільш широко у всьому світі використовують йодування кухонної солі.

Йодована сіль. У даний час в Україні для збагачення солі використовується йодат калію, який є більш стійкою сполукою, ніж йодид, що застосовувався раніше, і дає змогу зберігати ЙС протягом року і більше, не змінює смак і запах страв, може використовуватися при консервації продуктів. Безпека йодату калію підтверджена експертами ВООЗ ще в 1996 р. Крім того, в Україні Постановою Кабінету Міністрів від 11.02.2004 р. № 143 йодат калію, який використовується для збагачення солі, був внесений до переліку харчових добавок, які дозволені до використання в харчових продуктах, чим також визнана безпека даної речовини. Технології і рівень йодування солі в Україні відповідають міжнародним нормативами, завдяки чому понад 80% виробленої солі експортується до країн ближнього і дальнього зарубіжжя. Вміст йоду в солі становить $40 \pm 15 \times 10^{-4}\%$, або 0,04 г/кг, що при середньодобовому споживанні в їжу дорослим 10 г, а дитиною — 6–7 г солі з урахуванням закладених втрат при зберіганні (20%) і приготуванні їжі (20 %) дає змогу забезпечити щоденне фізіологічне надходження йоду до організму.

Масова йодна профілактика. Оскільки проблема ЙД носить глобальний характер, найбільш ефективною у світі визнано масову («німу») профілактику, яка полягає в тому, що все населення країни постійно використовує ЙС як універсального носія йоду. Головною перевагою такого підходу є надходження йоду в профілактичній дозі до організму кожного жителя країни незалежно від його інтелектуального, освітнього та матеріального рівня. Саме загальне обов'язкове йодування солі, яка використовується в харчуванні людей, є головним методом ліквідації ЙД, рекомендованих ВООЗ, МРКЙДЗ і ЮНІСЕФ.

Міжнародний досвід свідчить, що для введення масової профілактики необхідна загальна йодизація солі в країні, що потребує прийняття відповідних законодавчих актів.

Спорадичне використання солі в окремих домогосподарствах не дає значущого профілактичного ефекту в масштабах популяції. Причини обмеженої ефективності використання ЙС в окремих домогосподарствах з метою профілактики ЙДЗ полягає в сучасних тенденціях широкого використання промислово виготовлених продуктів харчування (ковбас, напівфабрикатів, кондитерських продуктів тощо). Якщо харчова промисловість і підприємства громадського харчування, у т.ч. їдальні шкіл і дитячих дошкільних установ, користуються для приготування їжі практично виключно звичайною кухонною сіллю, дитина протягом доби отримує не більше 3–4 г йодованої солі. З урахуванням втрат при зберіганні, транспортуванні, приготуванні їжі, з такою дотацією до організму дитини надходить 45–65 мкг йоду на добу, що в умовах ЙД є недостатнім.

Групова та індивідуальна профілактика. У країнах, де не проводиться масова йодна профілактика, виникає необхідність у проведенні групової та індивідуальної дотації йоду найбільш чутливим до ЙД категоріям населення — дітям, підліткам, вагітним і жінкам-годувальницям. Крім того, з огляду на підвищену потребу в йоді у вагітних та жінок під час лактації, додаткова індивідуальна профілактика цим категоріям населення здійснюється навіть у країнах, де масова система профілактики налагоджена. Групово профілактика проводиться в організованих колективах (школах, дитячих садах тощо). Такі заходи потребують законодавчої та фінансової підтримки держави.

Для групової та індивідуальної профілактики нині чинними в Україні протоколами надання допомоги дітям із захворюваннями ЩЗ рекомендовані винятково фармакологічні препарати йодиду калію. Більшість таких препаратів, незалежно від виробника, мають таблетовану форму випуску з дозою йодиду калію 100 і 200 мкг, що дозволяє їх точно дозувати для найбільш чутливих до ЙД категорій населення.

При застосуванні лікарських препаратів у вищезазначених групах ризику рекомендовано такі дози:

- діти раннього та дошкільного віку — 50–100 мкг йоду на добу;
- діти молодшого шкільного віку (6–12 років) — 100 мкг йоду на добу;
- діти старше 12 років і підлітки — 200 мкг йоду на добу;
- вагітні та жінки, що годують груддю — 200 мкг йоду на добу.

Після народження дитини проведення профілактичних заходів залежить від характеру вигодовування. У разі грудного вигодовування, що є ідеальним на першому році життя, проводиться йодна профілактика матері-году-

Максимально допустимі безпечні дози вживання йоду

Вікові групи	Допустима добова доза (мкг/добу)
1–3 роки	200
4–6 років	250
7–10 років	300
11–14 років	450
15–17 років	500
Дорослі	600
Вагітні	600

вальниці. В молозиві у перші дні після пологів міститься в середньому 8–40 мкг йоду, на 5-й день — 2–3 мкг. У подальшому вміст цього мікроелементу залежить від йодного забезпечення матері.

При штучному вигодовуванні слід звертати увагу на кількість йоду в адаптованих сумішах. Оптимальним є вміст йоду для доношених дітей — до 10 мкг/дл, а для недоношених — до 20 мкг/дл суміші.

Слід зазначити, що фізіологічним є вживання відповідної добової дози йоду щоденно! «Сезонних ритмів» в йодній профілактиці, на відміну від прийому багатьох вітамінних комплексів, не існує. Навпаки, соціологічні дослідження демонструють навіть зниження вживання морепродуктів влітку, а рослинна та тваринна їжа, як вже зазначалося раніше, не може забезпечити надходження дозової дози йоду до організму.

Припинення йодної профілактики, будь то масової чи індивідуальної, призводить до швидкого відновлення ЙД та зростання кількості ЙДЗ.

Не припустимо використовувати для йодної профілактики біологічно активні добавки, які не мають чітко визначеної і головне — контрольованої кількості йоду у своєму складі, і у разі їх вживання людина, особливо дитина, може отримувати або недостатню, або надмірну дозу йоду, що в обох випадках є нефізіологічним і небезпечним. У 2002 р. Науковий комітет з харчування Європейської комісії здоров'я та захисту споживача опублікував висновок, згідно з яким «вживання збагачених йодом препаратів морських водоростей, особливо висушених продуктів, може спричинити небезпечне надмірне надходження йоду», з ризиком виникнення порушення функції ЩЗ.

Йодна профілактика в регіонах із високим антропогенним забрудненням навколишнього середовища проводиться на загальних засадах.

Передозування йоду, як і його дефіцит, призводить до виникнення цілого ряду патологічних станів, у т.ч. порушення функції ЩЗ (табл. 7).

У жодному разі не можна використовувати для профілактики та лікування ЙДЗ спиртовий розчин йоду, який призначений для зовнішнього застосування та має надвисоку концентрацію йоду.

У разі прийому високих доз йоду може виникнути гостре отруєння — йодизм. Для нього характерні специ-

фічний запах із рота, зміна кольору слизових оболонок, спрага, блювання жовтуватими або синіми масами, пронос, слабкість, запаморочення, може бути субфебрильна температура. Іноді виникає асептичне запалення слизових оболонок: ринорея, кон'юнктивіт, гнійничкові висипи, слинотеча тощо. Невідкладна допомога: дати випити водний розчин крохмалю або муки, промити шлунок тiosульфатом натрію.

Протипоказаннями до проведення індивідуальної та групової йодної профілактики є тиреотоксикоз різного генезу та індивідуальна непереносимість препаратів йоду, яка зустрічається дуже рідко.

Висновки

Йодний дефіцит — актуальна проблема для всієї території України. Різняться тільки ступінь його тяжкості: від легкого (на сході, півдні та в центрі країни) до середньотяжкого і тяжкого (в гірських районах Криму і Карпат). В умовах відсутності масової йодної профілактики у населення спостерігається висока частота ЙДЗ, насамперед зоба і гіпотиреозу. Поширеність зоба у дітей в цілому по Україні навіть за даними офіційної статистики перевищує 5-процентний бар'єр. В областях, де проводиться обов'язковий щорічний скринінг, його частота перевищує 20%, а в окремих районах заходу країни — 40%. Дослідження останніх років, проведені на сході і півдні України, показали, що фактична поширеність тиреоїдної патології значно перевищує дані у звітах медичних установ, а рівень медіани йодурії відповідає в цих регіонах ЙД легкого ступеня. У структурі захворювань ЩЗ повсюдно домінує дифузний нетоксичний зоб, в етіології якого провідну роль відіграє ЙД.

Вирішити проблему профілактики ЙДЗ у населення можна, прийнявши на законодавчому рівні рішення про обов'язкове йодування кухонної солі в країні, а також проведенням індивідуальної профілактики препаратами йодиду калію в групах особливого ризику (діти і підлітки, вагітні жінки та жінки-годувальниці). Профілактичні заходи слід проводити постійно, оскільки ЙД як екологічну проблему ліквідувати неможливо. Світовий і вітчизняний досвід показують, що припинення профілактики призводить до швидкого зростання частоти ЙДЗ в популяції.

ЛІТЕРАТУРА

- Герасимов Г.А. Всеобщее йодирование пищевой поваренной соли для профилактики йоддефицитных заболеваний: преимущества значительно превышают риск / Г.А. Герасимов // Проблемы эндокринологии. — 2001. — №3. — С. 22—26.
- Маменко М.Е. Профилактика йодного дефицита (к вопросу о необходимости принятия национальной программы) / М.Е. Маменко // Современная педиатрия. — 2010. — №2. — С. 39—45.
- Маменко М.Е. Йододефицитні захворювання у дітей на сході України / М.Е. Маменко // Современная педиатрия. — 2008. — №3. — С. 22—25.
- Паньків В.І. Йододефіцитні захворювання: практ. пос. / В.І. Паньків. — К., 2003. — 72 с.
- Про національне дослідження вживання населенням харчових мікроелементів: звіт. — К.: Прем'єр Медіа, 2004. — 64 с.

6. Протокол н надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: наказ МОЗ України від 27.04.2006 р. №254. — К., 2006. — 88 с. — (Нормативний документ МОЗ України).
7. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. — Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 2001. — P. 1—107.
8. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Third edition. — Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT, 2007. — P. 1—98.
9. Zimmermann M.B. Iodine Deficiency / M.B. Zimmermann // Endocrine Reviews. — 2009. — Vol. 30 (4). — P. 376—408.
10. Zimmermann M.B. Iodine-deficiency disorders / M.B. Zimmermann, P.L. Joste, C.S. Pandav // Lancet. — 2008. — Vol. 372 (9645). — P. 1251—1262.

ЙОДНЫЙ ДЕФИЦИТ И ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (лекция)

М.Е. Маменко

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

Резюме. В лекции изложены вопросы этиологии и распространенности йодного дефицита в мире и на Украине. Приведена классификация йоддефицитных заболеваний, освещены исторические и современные взгляды на их развитие. Особое внимание уделено влиянию йодного дефицита на здоровье беременных, детей и подростков. Обсуждены современные подходы к массовой и индивидуальной профилактике йоддефицитных заболеваний.

Ключевые слова: йоддефицит, йоддефицитные заболевания.

IODINE DEFICIENCY AND IODINE DEFICIENCY DISORDERS (лекция)

М.Ye. Mamenko

SU «Lugansk State Medical University», Ukraine

Summary. The lecture is devoted to the aspects of etiology and prevalence of iodine deficiency in the world and in Ukraine. The article contains classification of iodine deficiency disorders, the historical and contemporary views on their origin. Particular attention is paid to the effects of iodine deficiency on the health of pregnant women, children and adolescents. The current approaches to mass and individual prevention of iodine deficiency disorders are discussed.

Key words: iodine deficiency, iodine deficiency disorders.

НОВОСТИ

Обеспечение доступа к «детским» лекарствам может спасти миллионы жизней — ВОЗ

Обеспечение детей лекарствами в специально разработанных формах и улучшение доступа к ним может спасти миллионы жизней ежегодно. Об этом говорится в бюллетене ВОЗ по «детским» лекарственным средствам.

В ВОЗ отмечают, что пока лишь незначительное количество лекарственных средств существует в специально разработанных для детей формах, а если такие лекарства и есть, то они часто бывают недоступны для детей, которые больше всего в них нуждаются.

«Так, например, ежегодно почти три миллиона детей в возрасте до пяти лет умирают от диареи и пневмонии. От диареи существует надежное лечение в форме оральных регидратационных солей и цинка. Однако исследования показывают, что эти лекарственные средства часто отсутствуют в аптеках и клиниках стран, где эти болезни наиболее распространены. Благодаря улучшению доступа к этим лекарственным средствам можно спасти миллионы человеческих жизней.

В условиях, когда не доступны особые детские лекарственные средства, работники здравоохранения и родители часто дробят взрослые лекарственные формы или приготавливают детские лекарственные дозы путем измельчения таблеток или растворения частичного содержимого капсул в воде. Процесс приготовления таких лекарств сложный для родителей и лиц, осуществляющих уход за ребенком, а прием лекарств может быть трудным для ребенка», — говорится в тексте.

В результате этого может происходить неправильное введение ребенку лекарств — либо в недостаточной, или в чрезмерной дозе, — что может приводить к неблагоприятным реакциям или неэффективности лечения.

Напомним, в течение 2007–2012 годов Борщоговский химико-фармацевтический завод произвел более 11200000 упаковок препаратов для детей.

«Наверное каждой маме знакома ситуация, когда врачи при отсутствии специально разработанной детской лекарственной формы рекомендовали родителям разделять таблетки на части, чтобы получить необходимую дозировку. У каждой мамы был свой способ, как заставить малыша проглотить невкусный препарат. Для того, чтобы сделать процесс лечения детей более эффективным была поставлена задача разработать и наладить производство сиропов, которые было бы удобно дозировать родителям и принимать детям. Так и появились «Лекарства медвежонка БО» — первая линейка отечественных препаратов для детей. Цех сиропов был сертифицирован на соответствие требованиям GMP в 2007 г. В течение всех этих лет линейка постоянно пополнялась», — сказала директор Борщоговского химико-фармацевтического завода Людмила Безпалько.

Источник: <http://medexpert.org.ua/>

ВЛИЯНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ РЕККУРЕНТНЫХ ОБСТРУКТИВНЫХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ

Е.И. Юлиш, С.И. Вакуленко, А.С. Тюрина

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Резюме. Описана значимость влияния хронического воспалительного процесса в бронхах, связанного с персистирующим течением внутриклеточных инфекций, на развитие рецидивов обструктивного бронхита у детей раннего возраста. Освещены анамнестические, клинические и лабораторные особенности рекуррентных форм обструктивного бронхита на фоне персистирующей внутриклеточной инфекции.

Ключевые слова: обструктивный бронхит, внутриклеточная инфекция, дети.

По мнению С.К.В. Вирсбитцки, Е.Г. Баллке и соавт., развитие аллергического поражения дыхательных путей в детском возрасте проходит через более или менее продолжительный период «инфекционно-обусловленного рецидивирования бронхита». Переход от инфекционно-аллергического к аллергическому процессу чаще наблюдается у детей с наследственной предрасположенностью (как правило, с атопией) в любом возрастном периоде [8].

Рекуррентные формы обструктивного бронхита у детей раннего возраста, как состояние, нередко предшествующее бронхиальной астме, являются одной из актуальных проблем детской пульмонологии и аллергологии. Большинство авторов признает, что по своей этиологической, патогенетической и клинической сущности рекуррентный обструктивный бронхит (РОБ) определяет фон к развитию бронхиальной астмы, что дает основание рассматривать детей с РОБ как группу угрожаемых по этому заболеванию [10].

Иногда повторные эпизоды обструкции связаны с хронической аспирацией пищи. У части детей РОБ является дебютом бронхиальной астмы — группы риска: дети с признаками аллергии в личном или семейном анамнезе, а также с 3 и более эпизодами бронхообструкции [15].

Многие авторы, изучавшие течение бронхиальной астмы у детей, отмечают, что у подавляющего большинства (65–90%) заболеванию предшествуют повторные острые респираторные инфекции (ОРВИ), причем в 60–70% случаев протекающие с бронхообструкцией [1, 5, 11, 12].

В ходе исследований, проведенных А.И. Сукачевой и Н.П. Алексеевой (2000), установлено, что рецидивирующие заболевания органов дыхания с обратимой обструкцией бронхов у детей относятся к ранним диагностическим критериям бронхиальной астмы легкого течения.

Современные представления об этиопатогенезе обструктивного бронхита у детей

Острый обструктивный бронхит (ООБ) — острое инфекционное воспалительное заболевание бронхов, протекающее с синдромом бронхиальной обструкции. Бронхообструктивный синдром (БОС) — патофизиологическое понятие, характеризующее нарушение бронхиальной проходимости при очень широком круге острых и хронических заболеваний. Приминительно к ООБ, основной этиологический фактор, определяющий нарушение бронхиальной проходимости — инфекции, хотя и не всегда можно по данным клинической картины исключить его другой, в т.ч. аллергический генез [10].

Известно, что самой распространенной формой поражений нижних и средних дыхательных путей, особенно среди детей в возрасте 1–3 лет, являются бронхиты, заболеваемость которыми, по данным ряда авторов, в популяции колеблется в пределах 15–50%. Частота их существенно повышается до 50–90% у детей, часто болеющих

острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), особенно в экологически неблагоприятных регионах. Причем в большинстве случаев БОС [1].

По современным данным, обструктивный бронхит встречается с частотой 75–200 на 1000 детей раннего возраста и у половины из них является дебютом бронхиальной астмы. На первом году жизни заболеваемость ООБ составляет 75, а у детей до 3 лет — 200 на 1000.

Бронхообструктивный синдром чаще наблюдается у детей раннего возраста — 20,1%. При этом у 60% больных эпизоды бронхообструкции повторяются 2 и более раз. В связи с высокой распространенностью бронхитов, сопровождающихся обструктивным синдромом, в 1995 г. при пересмотре классификации заболеваний органов дыхания у детей обструктивные бронхиты выделены в отдельную нозологическую форму.

Результаты эпидемиологических исследований респираторной заболеваемости детей свидетельствуют о поздней диагностике обструктивных, в т.ч. рецидивирующих бронхитов, что является причиной несвоевременной терапии и ухудшения прогноза заболевания. Этому способствует и несовершенство статистического учета бронхолегочных заболеваний, в частности, бронхитов. Больные этой категории часто не состоят на диспансерном учете и активно не наблюдаются.

По данным различных авторов [4, 15, 18], примерно 20–25% бронхитов у детей протекают как ООБ, что существенно выше, чем у взрослых. Особенно велика частота ООБ, как осложнение ОРВИ, наблюдается у детей раннего возраста. Это обусловлено тем, что в первые полтора года жизни у ребенка 80% всей поверхности легких приходится на мелкие бронхи (диаметром менее 2 мм), тогда как у 6-летнего — уже 20%. У взрослых лишь 20% сопротивления в дыхательных путях приходится на бронхи малого калибра. Данный показатель у детей первых месяцев жизни составляет 75%, снижаясь к 3 годам до 50%. БОС более вероятен, чем дистальное поражение бронхов (Н.П. Шабалов, 2006).

По данным Н.П. Шабалова, ООБ могут вызывать различные респираторные вирусы, микоплазмы, хламидии, но у детей раннего возраста особенно часто — респираторно-синцитиальный вирус, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус парагриппа 3-го типа, аденовирус. Респираторные инфекции оказывают мощное сенсибилизирующее воздействие на организм, проявляющееся как в повышении проницаемости поврежденной слизистой оболочки дыхательных путей для различных аэроаллергенов, так и в связи с антигенными свойствами самих вирусов и иммунологической перестройкой макроорганизма в ходе инфекционного процесса.

Большинство исследователей признали влияние факторов преморбидного фона на развитие бронхообструк-

ции. Это — токсикозы беременных, осложненные роды, гипоксия в родах, недоношенность, отягощенный аллергологический анамнез, гиперреактивность бронхов, рахит, дистрофия, гиперплазия тимуса, перинатальная энцефалопатия, раннее искусственное вскармливание, перенесенные респираторные заболевания в возрасте 6–12 месяцев.

Анатомо-физиологические особенности органов дыхания у детей раннего возраста играют значимую предрасполагающую роль в развитии бронхообструкции. Для них характерны податливость хрящей бронхиального тракта, недостаточная регидность костной структуры грудной клетки, свободно реагирующей втяжением уступчивых мест на повышение сопротивления в воздухоносных путях, а также особенности положения и строения диафрагмы. Значительно отягощать течение бронхообструкции у детей могут структурные особенности бронхиальной стенки, такие как большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь, и повышенная вязкость бронхиального секрета, связанная с высоким уровнем сиаловой кислоты. Отек слизистой оболочки бронхов и гиперсекреция слизи, как следствие воспалительного процесса, — ведущие механизмы нарушения бронхиальной проходимости при ООБ, однако они далеко не исчерпывают все возможные варианты генеза синдрома бронхиальной обструкции. Ухудшение проходимости бронхов, кроме того, может быть связано с нарушением мукоцилеарного клиренса (мукоцилеарная недостаточность), а отсюда — нарушение эвакуации слизи из дыхательных путей; отеком; воспалительной инфильтрацией; дистонией; гиперкринией; дискринией; дефектами местного и секреторного иммунитета; дефектами макрофагальной системы; гиперреактивностью бронхов, когда обструкция развивается на воздействия, не вызывающие такой реакции у здоровых лиц; гипертрофией мышечной ткани; гиперплазией и метаплазией слизистой оболочки [1, 4].

Отеки и гиперплазия слизистой оболочки дыхательного тракта также являются одной из причин обструкции дыхательного тракта. Развитые лимфатическая и кровеносная системы респираторного тракта ребенка обеспечивают ему многие физиологические функции. Однако в условиях патологии характерным для отека является утолщение всех слоев бронхиальной стенки — подслизистого и слизистого слоя, базальной мембраны, что ведет к нарушению бронхиальной проходимости. При РОБ нарушается структура эпителия, отмечается его гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия [15].

У детей раннего возраста нередко можно наблюдать сдавление, обтурацию и деформацию бронхов. Относительно узкий и длинный среднедолевой бронх легкого сдавливается увеличенными лимфатическими узлами корня легкого. Несомненное влияние на функциональные нарушения органов дыхания у маленького ребенка оказывают и такие факторы, как более длительный сон, частый плач, преимущественное пребывание на спине в первые месяцы жизни [5, 6, 12].

Ранний детский возраст характеризуется также несовершенством иммунологических механизмов: значительно снижено образование интерферонов в верхних дыхательных путях, сывороточного иммуноглобулина А (к концу первого года жизни его уровень составляет 28% от уровня взрослых), секреторного иммуноглобулина А (максимальные значения определяются лишь к 10–11 годам), снижена также функциональная активность Т-системы иммунитета.

Нередко формирование атопического фенотипа происходит уже в антенатальном периоде, при этом IgE-опо-

средуемые антигенспецифические реакции могут возникать внутриутробно. В их развитии важную роль играет иммунологическое взаимодействие между матерью, плацентой и плодом. Преобладание Th2-цитокинов имеет место на границе раздела матери и плода, что играет определяющую роль для нормального течения беременности. Преобладание Th2-клеточного иммунного ответа во время беременности, опосредуемое половыми гормонами матери, в период беременности защищает эмбрион от материнского Th1-ответа, предупреждая его отторжение. У новорожденных «неатопоиков» реактивность Th2-типа снижается, при этом не происходит формирование атопического заболевания. Преобладание Th2-ответа в постнатальном периоде сохраняется у детей, у которых в последующем развиваются аллергические заболевания [6, 15].

Дистония (нарушение мышечного тонуса бронхов) может развиваться по гипертоническому (бронхоспазм) или гипотоническому (бронходилатация) типу. Бронхоспазм возникает как в условиях патологии, так и при нормальной жизнедеятельности организма ребенка. В условиях нормы — это защитная реакция организма, направленная на осуществление многих физиологических процессов: эвакуация бронхиального секрета, кашлевой рефлекс, выделение слизи из бокаловидных клеток и др. [12].

Рядом с понятием «бронхоспазм» стоит понятие «гиперреактивность бронхов». Впервые эта важнейшая характеристика обструктивного бронхита и бронхиальной астмы как самостоятельный термин появилась в работах R. Tiffenau в 1959 г. В основе гиперреактивности лежит дисбаланс между чувствительностью рецепторного аппарата симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы, смещенный в сторону превалирования последнего (парасимпатического). Подобный механизм наблюдается в 94–97% случаев гиперреактивности бронхов. Наряду с этим у части больных наклонность к бронхоспазму может быть обусловлена высокой степенью чувствительности гистаминовых рецепторов. Гиперреактивность может быть первичного (наследственного) или вторичного (приобретенного) происхождения. Первичная гиперреактивность бронхов является одним из фоновых состояний в развитии бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, однако проявляется она лишь при повторном или длительном воздействии различных факторов: пассивное курение, вирусные инфекции, холодовой раздражитель, аэрополлютанты и т.д. Первичную гиперреактивность бронхов можно предполагать при раннем развитии клиники бронхоспазма (в течение первого полугодия жизни), а подтвердить — проведением бронхопровокационной пробы с ацетилхолином у родителей.

Вирусные инфекции, физические и химические агенты, переохлаждение, физическое напряжение и барометрические колебания принадлежат к числу факторов, способных вызывать формирование неспецифической (вторичной) гиперреактивности бронхиального тракта. В основе ее при ОРВИ лежат многочисленные изменения, но основная роль принадлежит деструкции бронхиально-эпителия с последующим развитием повышенной чувствительности ирритативных рецепторов [1, 11].

Однако следует отметить, что формирование гиперреактивности происходит далеко не у всех больных вирусными заболеваниями и поэтому предполагается сугубо наследственный характер этого феномена. Склонность к развитию бронхоспазма может также способствовать измененная реактивность клеток-мишеней («состояние нестабильности мембраны тучных клеток»). Этот фено-

мен может быть сформирован под влиянием инфекционных агентов, веществ гистаминолибераторов, холодового раздражителя или наследственно обусловлен. В результате происходит выброс биологически активных веществ без предшествующей иммунологической фазы (псевдоаллергическая реакция).

Дети раннего возраста, несмотря на слабое развитие гладкомышечной системы бронхов, могут давать типичный, клинически выраженный бронхоспазм. В патологических условиях может иметь место гипертрофия мышечной ткани бронхов, гиперплазия слизистой, которые в последующем способствуют развитию рецидивирующего бронхоспазма [1, 6].

Дистония по гипотоническому типу может возникнуть в результате длительного течения бронхита или нагноительного процесса, также при выраженной системной гипотонии.

Нарушение бронхиальной секреции (дискриния и гиперкриния) часто является одной из причин бронхиальной обструкции. Деятельность слизистых и серозных желез регулируется парасимпатической нервной системой, ацетилхолин стимулирует их деятельность. Слизь, покрывающая эпителий дыхательных путей, играет функцию защиты бронхиального дерева от повреждающих агентов. Секреция слизи осуществляется железами трахеи и бронхов. В состав секрета входит целый ряд бактерицидных веществ: интерферон, трансферрин, сурфактант, иммуноглобулины. Кроме того, в него входят экссудат и транссудат плазмы, продукты дегенерации клеток и микроорганизмов, протеиды, липиды, углеводы, ДНК [1, 3].

В течение суток у здорового человека выделяется около 100 мл слизи, которую он заглатывает. С трахеобронхиальным секретом осуществляется выделение из респираторного тракта ингалированных частиц, продуктов обмена, бактерий и вирусов. Все это обеспечивает защиту дыхательных путей от различных повреждающих факторов. В патологических условиях наблюдаются значительные количественные и качественные изменения трахеобронхиального секрета. Так, любое неблагоприятное воздействие на органы дыхания, в большинстве случаев, приводит к увеличению количества секрета и повышению его вязкости. Такая реакция носит защитный характер и имеет целью оградить тонкий покров цилеарного эпителия, пресечь доступ повреждающего агента в более глубокие отделы бронхиального дерева и вывести его из организма.

Определенное значение имеет продолжительность экспозиции повреждающего фактора. Так, если действие его было кратковременным, то гиперсекреция может носить обратимый характер. Если же экспозиция была продолжительной или воздействием повреждающего фактора было большой силы, то повышенная активность секреторной системы закрепляется и в дальнейшем не снижается до нормы [3].

Процесс слизеобразования в основном связан с функцией бокаловидных клеток, число и размеры которых при этом значительно возрастают. При патологических состояниях может происходить трансформация некоторых клеток в бокаловидные, что также усиливает слизеобразование. При этом физиологические способы выведения трахеобронхиального секрета становятся недостаточными, что приводит к обструкции дыхательных путей скапливающейся слизью и развитию воспалительного процесса. Возникновение большого слоя секрета поверх эпителиальных клеток в резкой степени затрудняет осуществление защитной функции респираторного тракта,

выполняемых аппаратом ресничных клеток — мукоцилеарного клиренса [2].

Повреждение мерцательного эпителия может быть вызвано вирусами, бактериями, грибами. Так, поражение вирусами гриппа вызывает тотальное слущивание бронхиального эпителия, вплоть до базальной мембраны, что приводит к образованию «лысых пятен», часто значительных по площади. Образующиеся при этом перерывы в эскалаторной лестнице способствуют появлению очагов мукостаза, «слизистых пробок» [4].

Воспалительная инфильтрация является важным фактором механической обструкции. Воспаление может быть вызвано аллергическими, токсическими, физическими и нейрогенными воздействиями. Активное участие в воспалительных реакциях принимают эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, выделяющие биологически активные вещества, в частности фактор агрегации тромбоцитов, индуцирующий агрегацию тромбоцитов, выделение серотонина, гистамина. Развитие бронхоспазма при этом сопровождается нарушением микроциркуляции, повышением проницаемости сосудов, сосудистым выходом плазмы, усилением продукции IgE. Развивающиеся патологические изменения вызывают гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов [6]. Воспалительная клеточная инфильтрация эозинофилами и нейтрофилами с последующим привлечением мононуклеаров часто бывает опосредована дегрануляцией тучных клеток, развивающейся через несколько часов после выделения биологически активных веществ.

Несомненно участие нервной системы в развитии воспаления. При повреждении эпителия бронхов становятся доступными чувствительные нервные окончания, при раздражении которых происходит выделение нейропептидов — медиаторов нехолин — и неадренергической нервной системы, играющих важную роль в развитии нейрогенного воспаления в бронхах. При этом именно воспаление является основной причиной формирования бронхиальной гиперреактивности. Гиперреактивность бронхов развивается независимо от того, какая причина вызвала воспаление бронхов [6, 9].

Дефекты местного и системного иммунитета также могут лежать в основе развития рецидивов обструктивного бронхита у детей, хотя бронхообструкция и не является строго специфичной для иммунодефицитных состояний. При иммунодефицитном состоянии по В-системе иммунитета, при нарушении фагоцитарной функций нейтрофилов и макрофагов, дефиците секреторных иммуноглобулинов генез бронхиальной обструкции обусловлен эндобронхитом, развитием дискинезии и дискринии бронхиального дерева [3].

Обычно обострение РОБ наступает на фоне ОРВИ. Частые повторные ОРВИ или тяжелая однократно перенесенная инфекция (коклюш, микоплазменная, аденовирусная инфекция) приводят к патологической дискринии, гиперкринии, метаплазии эпителия, гнойному эндобронхиту и воспалительному процессу, что способствует персистенции инфекционных факторов и поддержанию длительного катарального и обструктивного синдрома в легких [14, 17].

Рецидивирующая бронхообструкция как фактор риска развития бронхиальной астмы у детей

Бронхиальная астма в настоящее время — одна из наиболее актуальных и широко обсуждаемых проблем клинической медицины. Распространенность ее увеличилась в последние десятилетия более чем в 10 раз — только за период 1990–1997 гг. частота этого заболевания у детей

возросла на 40% [11]. При этом астма «помолодела» — дебют заболевания сместился в более ранний возраст, и ее нередко диагностируют у детей первых месяцев жизни. Наряду с распространенностью выросли показатели числа госпитализаций и летальности при этом заболевании не только у взрослых, но и у детей. В целом бронхиальной астмой страдает 5–10% детского населения, две трети из которого заболевают в первые 3 года жизни [12].

Диагностика астмы в раннем возрасте является сложной задачей, поскольку эпизоды свистящих хрипов и кашель — наиболее частые симптомы при различных заболеваниях органов дыхания у детей первых лет жизни. Являясь достаточно распространенным патологическим состоянием во всех возрастных группах, БОС в раннем возрасте регистрируется у 10–30% детей, т. е. хотя бы один раз в жизни бронхоспазм и бронхообструкция возникает у каждого 4-го ребенка до 3 лет. Чем моложе ребенок, тем выше вероятность того, что повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов астмой не являются [16, 18]. Повторный БОС в раннем возрасте развивается при многочисленных врожденных и приобретенных состояниях. Существование такого широкого спектра заболеваний уже само по себе затрудняет установления диагноза астмы. Диагностика осложняется еще и тем, что большинство указанных заболеваний впервые проявляются на фоне респираторных инфекций [2, 4, 15]. А бронхиальная астма у детей раннего возраста, как правило, также дебютирует на фоне ОРВИ в форме обструктивного бронхита. В этой ситуации практически очень трудно различить, развивается ли БОС на основе врожденных дефектов респираторного тракта или инфекционного воспаления относительно узких дыхательных путей, или является манифестацией ранней бронхиальной астмы. Вместе с тем, установление диагноза астмы имеет важные клинические последствия и подразумевает рекомендованный протокол терапии [10, 14, 15].

В общей структуре рецидивирующего БОС доля врожденных и приобретенных анатомо-физиологических нарушений бронхолегочной системы невелика — около 5%. В практической деятельности обычно приходится дифференцировать бронхиальную астму и обструктивный бронхит на фоне острой респираторной инфекции. В настоящее время диагноз «бронхиальная астма» подразумевает наличие хронического аллергического воспаления, гиперреактивности дыхательных путей, эпизодов обратимой бронхиальной обструкции [14]. При обструктивном бронхите также могут иметь место и атопия, и гиперреактивность бронхов, и рецидивы бронхообструкции при последующих ОРВИ, поэтому дифференцировать астму от обструктивного бронхита очень сложно.

Анализ данных литературы свидетельствует, что к пубертатному периоду жизни бронхиальной астмой страдают около 10–50% детей с повторными обструктивными бронхитами в раннем детстве [4, 14]. Единого взгляда у различных исследователей нет в отношении не только прогноза развития астмы, но и подходов к ее диагностике в раннем возрасте. Как считают D. Pauwels, P. Shashalt (1986), на практике нет и, по-видимому, не может быть общего согласия в вопросе, где кончается «бронхит» и начинается «астма».

Роль герпесвирусов, хламидий и микоплазм в развитии хронических заболеваний респираторного тракта

Инфекционные агенты, особенно длительно персистирующие, действуя через неспецифические механизмы, и у лиц без предрасположенности к аллергии ранее здоровых создают в респираторном тракте условия для формирова-

ния гиперреактивности бронхов, ее закрепления и развития хронических обструктивных болезней легких [8]. К наиболее распространенным инфекциям этого типа относятся герпесвирусы — цитомегаловирусы (ЦМВ), вирусы простого герпеса (ВПГ) 1, 2, Эпштейна—Барр и др. Герпесвирусная инфекция может проявляться в разных формах: пожизненная латентная персистенция, рецидивы, формирование иммунодефицитов, соматической иммунозависимой патологии, хронического воспаления, опухолевых процессов [3].

Герпетическая инфекция является одной из наиболее распространенных в мире, что подтверждается обнаружением антител к ВПГ 1 и 2 у 80–90% взрослого населения. Это обусловлено разнообразием путей передачи и способностью вируса к пожизненному персистированию в клетках нервной ткани. У здорового человека размножение вируса находится под многоуровневым контролем иммунной системы [4]. В то же время известно, что заболевания, вызываемые ВПГ 1 и 2, возникают, как правило, на фоне дисфункций иммунной системы.

В то же время, герпесвирусные инфекции нередко вызывают существенные нарушения регуляции иммунного ответа в системе интерлейкинов (ИЛ). Эти нарушения могут быть связаны как со снижением продукции ИЛ (в т.ч. ИЛ-1 и/или ИЛ-2), так и с изменением реакции клеток-мишеней на синтезируемые ИЛ. ИЛ-1, помимо инициации иммунного ответа и стимуляции Т-лимфоцитов, регулирует высвобождение белков острой фазы воспаления (металлопротеиды — церулоплазмин, трансферрин и лактоферрин). При герпетической инфекции нарушается выработка нейтрофилами периферической крови катионных белков, также участвующих в противовирусной защите. Так, низкомолекулярные катионные белки-дифензины подавляют репродукцию ВПГ, действуя на оболочку вируса и лишая его способности к проникновению в клетки.

Как правило, острая фаза ВПГ сопровождается падением суммарного содержания катионных белков. Фаза затухания инфекционного процесса сопровождается повышением их количества. Важным фактом является то, что хронический, часто рецидивирующий ВПГ может способствовать развитию аутоиммунных состояний (антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунные васкулиты и др.). Кроме того, при интеграции ВПГ в генетический аппарат клеток возможна неопластическая их трансформация [6, 10].

Как уже упоминалось выше, в патогенезе рецидивирующего ВПГ ведущую роль играют нарушения в системе иммунитета, которые при ВПГ носят неоднородный характер и требуют дифференцированного подхода к их коррекции [10, 17].

Цитомегаловирусная инфекция занимает одно из первых мест в исследованиях инфекций TORCH-комплекса. ЦМВ инфицируется до 2% новорожденных и 45–60% детей в первый год жизни. Необходимо учитывать, что на каждого ребенка, который имеет признаки ЦМВ, приходится, по меньшей мере, 10 инфицированных детей, которые на начальных этапах могут не иметь тех клинических проявлений, на которые опирается диагноз «ЦМВ». Именно у этой группы детей в будущем могут поражаться различные органы и системы.

Для ЦМВ характерна способность персистировать в организме с нерегулярной продукцией вирусных частиц и обострениями хронической инфекции. ЦМВ обладает особой способностью к резкому подавлению клеточного иммунитета. ЦМВ имеет тропность к Т-лимфоцитам, вызывая их значительное повреждение, уступая по разру-

шающему эффекту только вирусу иммунодефицита человека [10, 12].

Важнейшими свойствами ЦМВ являются:

- длительная, возможно на протяжении всей жизни, персистенция в организме инфицированного человека;
- рецидивы размножения вируса с обострением хронически текущего процесса;
- резко выраженный иммуносупрессивный процесс с подавлением клеточного звена иммунитета и формированием аутоиммунных заболеваний;
- активация сопутствующих инфекций;
- индукция опухолей.

Активация персистирующего ЦМВ на фоне стрессовых ситуаций, вторичных инфекций, травмы и т.д. усугубляет, осложняет и пролонгирует их течение. Кроме того, персистенция ЦМВ с его иммуносупрессивным воздействием определяет вторичное снижение неспецифических факторов защиты с формированием состояний у детей со склонностью к частым и длительным заболеваниям повышенного предрасположения к другим вирусно-бактериальным инфекциям. Тем более, что у детей раннего возраста процессы развития и созревания иммунной системы находятся в состоянии функционального напряжения и легко могут нарушаться под действием различных средовых факторов. Это создает предпосылки для развития различных вторичных иммунодефицитных состояний, что, в свою очередь, может привести к реактивации латентно протекающего до этого времени внутриутробно (анте- или интранатального) ЦМВ (период латенции ЦМВ сменяется фазой активной репликации вируса) [9].

Следует отметить, что ЦМВ вызывает существенные нарушения регуляции иммунного ответа, в основе которых лежат повреждения системы интерлейкинов. Как правило, подавляется способность инфицированных иммунокомпетентных клеток синтезировать интерлейкины за счет избыточной продукции простогландинов, а также изменяются реакции клеток-мишеней на ИЛ-1 и ИЛ-2. развивается вирусиндуцированная иммуносупрессия с резким угнетением функции естественных киллеров [15].

Таким образом, патологические изменения при ЦМВ могут иметь различную степень выраженности и носить локальный или диффузный характер. При этом выраженность и глубина воспалительных изменений при ЦМВ зависят, в первую очередь, от функционального состояния иммунной системы заболевшего. В случаях, когда ЦМВ протекает в условиях неадекватного иммунного ответа (в иммунодефицитных пациентах, плодов, новорожденных и детей с нарушением системы адаптации), возможно возникновение генерализованных поражений с развитием интерстициальной воспаления, васкулитов, острых дистрофических изменений и лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации в органах и тканях — легких, сердце, почках, печени и т.д. [9, 12].

Для персистирующего течения ЦМВ характерны поражение органов дыхания — интерстициальная затяжная пневмония, обструктивный бронхит. При вовлечении в процесс мелких бронхов и бронхиол развивается перибронхит, при переходе в хроническую стадию — фиброз и пневмосклероз. Именно у данной категории детей чаще отмечаются аллергические состояния.

Часто ЦМВ протекает в ассоциации с другими болезнями вирусной или бактериальной этиологии. ЦМВ выделяется у 30% больных детей, поступающих в стационар с диагнозом ОРВИ, у этих детей заболевание протекает в более тяжелой форме [3, 9].

Развитие иммунного дисбаланса при персистирующем течении инфекций определяет в последующем син-

дром часто и длительно болеющего ребенка, формирование различного рода хронической патологии.

Вирус Эпштейн—Барр назван в честь ученых Мишеля Эпштейна и Эвелины Барр, выделивших в 1964 г. вирус из опухоли (лимфомы) Беркитта. Вирус Эпштейна—Барр относится к семейству герпесвирусов, подсемейство γ -герпесвирусов — вирус герпеса человека IV типа.

При инфицировании вирус проникает в эпителий ротоглотки и слюнных желез человека и вызывает активную инфекцию с лизисом клеток и высвобождением вирусных частиц, в результате чего вирус обнаруживается в слюне. Кроме того, он может проникать в В-лимфоциты и эпителий носоглотки и вызывать латентную инфекцию. Вирус Эпштейна—Барр можно обнаружить в оральных секретах здоровых, но латентно инфицированных людей. Вирус тропен к В-лимфоцитам. Проникнув в лимфоциты, вирус Эпштейна—Барр может вызывать их трансформацию, в результате которой образуются способные к неограниченной пролиферации клоны атипичных лимфоцитов, содержащие кольцевую вирусную ДНК в виде плазмиды [10].

В настоящее время установлено, что важную роль в формировании герпесвирусной инфицированности играет нарушение регуляции иммунного ответа Т-хелперами 1 и 2-го типов (Th1, Th2) [17]. Известно, что Th1-лимфоциты секретируют интерферон- γ (ИФН- γ) и направляют иммунный ответ по клеточному типу; Th2-лимфоциты выделяют ИЛ-4, который стимулирует выработку иммуноглобулинов, прежде всего IgE. У детей с герпесвирусной инфекцией зарегистрировано нарушение функциональной активности Th1. О недостаточности иммунного ответа по клеточному типу свидетельствует уменьшение общего пула Т-клеток (CD3), количества лимфоцитов с рецепторами к ИЛ-2 (CD25) и НК-клеток (CD16). Уровень цитотоксических CD8-лимфоцитов у детей, инфицированных герпесвирусами, повышен. Однако сохранение маркеров репликации этих вирусов у данной категории пациентов на протяжении длительного времени свидетельствует о нарушении элиминации вируса факторами клеточного иммунного ответа, прежде всего специфическими CD8-лимфоцитами. С другой стороны, при герпесвирусной инфекции повышена функциональная активность Th2, что документировано увеличением содержания ИЛ-4 [7].

О влиянии хламидийной инфекции на развитие бронхолегочной патологии указывается в многочисленных публикациях [5, 13–15]. Хламидии — облигатные внутриклеточные паразиты, по таксономическому положению составляют семейство *Chlamydiaceae*.

Особенности клинических проявлений хламидиозов обуславливают сложность, как в диагностике, так и в терапии состояний, вызываемых этими микроорганизмами: 1) заболевания, вызванные ими, часто имеют «атипичную» или стертую клиническую картину, в связи с чем не всегда обращают на себя достаточное внимание; 2) хламидии не чувствительны к большинству антибиотиков; 3) заболевания хламидийной этиологии склонны к рецидивированию вследствие персистенции возбудителя и образования L-форм бактерий; 4) хламидии могут длительно находиться в относительном равновесии с иммунной системой инфицированного макроорганизма и, соответственно, в этот период времени не проявляться клинически [8, 16].

В литературе проблема персистирующей хламидийной инфекции, подразумевающей длительное сохранение хламидий без выраженного роста и размножения в состоянии равновесия с клеткой-хозяином, стала широко обсуждаться в начале 90-х годов в связи с исследования-

ми морфологии и иммунопатологии взаимодействий хламидий и организма-хозяина.

Иммунный ответ при хламидийной инфекции носит преимущественно Т1-хелперный характер и ему принадлежит решающая роль при выздоровлении [8, 10, 14].

Клиническая диагностика и дифференциальный диагноз хламидийной инфекции у детей представляют значительные трудности в связи с неспецифичностью проявлений и своеобразием течения «под масками» различных симптомокомплексов. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов лабораторного исследования при обнаружении возбудителей хламидиоза в клетках эпителия, их антигенов, а также специфических антител класса М, А, G к хламидиям.

По данным ВОЗ, хламидиями инфицирован 1 млрд человек. В США ежегодно регистрируется около 4 млн больных хламидиозом; почти у 100 тыс. новорожденных развиваются манифестные формы хламидиоза. Большинство исследователей утверждают, что здорового носителя хламидийной инфекции не существует. Хламидии не являются нормальными представителями микрофлоры человека, их обнаружение всегда указывает на наличие инфекционного процесса [14, 18].

Хламидийная инфекция может иметь острое, персистирующее или латентное течение. При персистирующей инфекции возможно размножение возбудителя в организме, но клинических симптомов не отмечается, т.е. ребенок считается практически здоровым. При латентной (скрытой) инфекции нет чрезмерного размножения возбудителя, наблюдается постоянное антигенное воздействие, а инфицирование реализуется в заболевание в условиях снижения иммунной защиты организма. Большинство клинических вариантов хламидийной инфекции начинается постепенно, с преобладанием неспецифических симптомов — слабость, снижение работоспособности, головокружение, сохраняющиеся в течение длительного времени. Чаще всего инфекция протекает бессимптомно. Частота семейной заболеваемости хламидиозом, по данным разных авторов, составляет от 22,9–55,9% [9, 16].

Особенности размножения и биологии хламидий определяют влияние данных микроорганизмов на состояние иммунитета. Были выявлены проявления иммунодефицита у 40–54% детей с персистирующей и активно текущей хламидийной инфекцией [12].

И.И. Евсюкова и Л.И. Королева (2003), опираясь на результаты собственных наблюдений, считают, что не диагностированная в раннем неонатальном периоде хламидийная инфекция ведет к длительной персистенции хламидий, нарушает становление иммунитета и лежит в основе развития аллергических заболеваний, а также хронической патологии со стороны центральной нервной системы и других функциональных систем организма ребенка.

Кроме того, длительное проспективное наблюдение за детьми, перенесшими хламидийную инфекцию в раннем неонатальном периоде, показывает, что эти дети относятся к числу часто болеющих, что также косвенно указывает на дисбаланс иммунной системы [5, 6, 11].

Chlamydomphila pneumoniae — единственный из четырех видов хламидий вызывает заболевание только у человека, т.е. относится к антропозам. Путь передачи возбудителя (воздушно-капельный) определяет его эпидемиологическое значение.

Некоторые авторы указывают на то, что для инфекций, вызываемых *Chlamydomphila pneumoniae*, характерна периодичность появления вспышек, которые поражают всякий раз значительную часть не только взрослого, но и

детского населения и способствуют развитию бронхо-спазма, гиперреактивности бронхов, рецидивированию БОС [1, 3, 15].

Респираторный хламидиоз может протекать в виде ринита, фарингита, синусита, отита, бронхита, пневмонии. Sheme-Avni I., Lieterman D. (1995) описали патомеханизм действия *Chlamydomphila pneumoniae* на функцию ворсинчатого эпителия бронхов и установили, что возбудитель полностью обездвиживает ворсинки в течение 48 часов после заражения, чего не наблюдается при поражении респираторного тракта другими хламидиями. Распространенность респираторного хламидиоза среди детей, по данным разных исследований, достигает 80%.

Наиболее частым симптомом респираторного хламидиоза является навязчивый, мучительный, малопродуктивный, «коклюшеподобный» кашель, который часто является проявлением БОС. Многие авторы указывают на этиологическую связь хламидий с развитием БОС. По данным В.Н. Холопкина с соавт. (1999 г.), антихламидийные антитела обнаруживаются у 69% детей раннего возраста с рецидивирующей бронхообструкцией. С серологически подтвержденной хламидийной респираторной инфекцией ассоциируют как острые приступы удушья, так и хроническое течение бронхиальной астмы, что подтверждает роль этого внутриклеточного патогена в развитии гиперреактивности дыхательных путей [5, 10].

Участие неспецифических воспалительных механизмов, причастных к нарушению проходимости бронхов, в развитии хламидиоза было подтверждено иммунологическим, функциональными и морфологическими исследованиями этих инфекций. Морфологически для респираторного хламидиоза характерны интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация, пролиферация и дегенеративные изменения бронхиального эпителия, набухание бронхиальных желез, выявление некротизированных бронхиол с консолидацией их и альвеол [4].

Некоторые авторы считают одним из основных этиологических факторов острых обструктивного бронхита и бронхиолита *Mycoplasma pneumoniae*. По данным Н.М. Назаренко и соавт. (2001), инфицирование этим возбудителем выявляется у 85% детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом.

При оценке клинических особенностей микоплазменных обструктивных бронхитов необходимо отметить, что роль *M.pneumoniae* особенно велика при рецидивирующем обструктивном бронхите. По данным Д.Ю. Овсянникова, особенностями микоплазменного обструктивного бронхита у детей являются алергодерматозы в семейном анамнезе, кашель продолжительностью более трех недель до настоящего заболевания, гипертрофия небных миндалин [10, 17].

К основным клинически значимым биологическим особенностям микоплазм относятся следующие: 1) отсутствие ригидной клеточной стенки, что обуславливает резистентность к В-лактамам антибиотикам; 2) уникальная способность к мембранному паразитизму и длительной персистенции вследствие «ускользания» от фагоцитоза; 3) способность к поликлональной активации лимфоцитов и индукции иммунопатологических реакций (аутоиммунных, иммунокомплексных, аллергических).

Хотя наиболее типичными формами респираторного микоплазмоза являются пневмонии (нередко протекающие с обструктивным синдромом), описаны его клинические формы в виде острого и рецидивирующего обструктивных бронхитов, установлена высокая инфицированность больных бронхиальной астмой и обструктивными бронхитами микоплазмой [1, 4].

При респираторном микоплазмозе отмечается значительное замедление клиренса дыхательных путей от слизи и посторонней микрофлоры сроком до 1 года — 3 лет после перенесенной микоплазменной пневмонии. Снижение функций дыхательной системы и цилиарной активности мерцательного эпителия способствует повышению инвазивности возбудителя, возникновению экзогенной инфекции и проникновению в ткань легкого патогенной микрофлоры, микст-инфицированию, затяжному и хроническому течению инфекционных процессов. Типичными морфологическими находками при данной инфекции являются диффузное дистрофическое и воспалительное поражение бронхов, десквамативный трахеобронхит и альвеолит, обусловленный микоплазменным поражением альвеоцитов, перибронхиальная и периваскулярная интерстициальная плазмоклеточная инфильтрация, дистелектазы вследствие инактивации сурфактанта, сочетающиеся с расстройствами микроциркуляции [7].

Рецидивирование обструктивного синдрома при микоплазменной инфекции и формирование рецидивирующего обструктивного, астматического бронхита связывают с персистенцией этого возбудителя в дыхательных путях, особенно в условиях иммунодефицита, хроническим воспалением и поддерживаемой им гиперреактивностью бронхов.

Нарушение клиренса содержимого бронхов и повышение проницаемости поврежденного эпителия создает возможность дополнительного инфицирования бронхов бактериями и грибами и проникновения через слизистую оболочку бронхов ингалированных аллергенов и токсических веществ [2, 10].

Несмотря на то, что в последние годы увеличивается число бронхитов, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции, до настоящего времени нет четких данных о распространенности обструктивного синдрома при различной бронхолегочной патологии у детей. Разноречивость сведений о частоте и структуре бронхиальной обструкции обусловлена отсутствием единого подхода к дифференциальной диагностике, трактовке этиологии и патогенеза.

Известно, что повторные острые респираторные заболевания могут способствовать сенсибилизации организма и создавать предпосылки для развития генерализованных реакций повышенной чувствительности, с последующим формированием рецидивирующих бронхообструкций, бронхиальной астмы и других бронхолегочных заболеваний [6, 15].

Эпидемиологические исследования последних лет с использованием современных критериев диагностики позволяют считать, что рецидивирующие бронхиты, особенно обструктивные формы, являются манифестацией бронхиальной астмы [4, 12, 16].

Таким образом, своевременное выявление этиопатогенетических факторов развития рецидивирующего обструктивного бронхита (*Chlamidophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex 1/2*, *Cytomegalovirus*, *Virus Epstein Barr*) у детей раннего возраста, а также проведение этиотропной терапии с целью купирования хронического инфекционного процесса в бронхах и предупреждения явления их гиперреактивности является адекватным способом профилактики развития бронхиальной астмы у данной группы детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казмирчук В.Е. Рецидивирующая бронхолегочная патология у детей: ошибки в диагностике и лечении с позиции клинического иммунолога / В.Е. Казмирчук // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. Спецвыпуск. — 2008. — № 5/2.
2. Ласица О.И. Роль атипичной микрофлоры в патогенезе бронхиальной астмы у детей / О.И. Ласица, Е.Н. Охотникова // Укр. пульм. журнал. — 2004. — № 1. — С. 16—20.
3. Ласица О.Л. Епідеміологічні аспекти алергічного риніту та бронхіальної астми у сполученні / О.Л. Ласица, Аль Дамен Назар, С.В. Мазур // Укр. пульмон. журнал. — 2003. — № 2. — С. 241.
4. Ласица О.Л. Алергологія дитячого віку / О.Л. Ласица, Т.С. Ласица, С.М. Недельська // Навчальний підручник. — К.: Книга плюс, 2004. — 367 с.
5. Мостовой Ю.М. Инфицированность *Ch.pneumoniae* больных бронхиальной астмой, установленная определением титра антител IgG тест-системой PLATELLA CHLAMYDIA / Ю.М. Мостовой, В.А. Галинская // Укр. пульм. журнал. — 2003. — № 2. — С. 48.
6. Оценка эффективности и стоимости лечения обострений бронхиальной астмы или обструктивного бронхита у детей на догоспитальном этапе / А.Б. Малахов, Н.А. Геппе, А.В. Карпушкина [и др.] // Пульмонология. — 2002. — № 5. — С. 92—95.
7. Роль аллергического компонента в механизме бронхолегочной обструкции при хронических бронхолегочных воспалительных заболеваниях у детей / Е.В. Середа, О.Ф. Лукина, Л.К. Катосова, М.М. Платонова // В кн.: Сборник резюме 11 национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 2001. — LI-14. — С. 318.
8. Роль внутриклеточных инфекций в генезе рецидивирующего обструктивного бронхита у детей / Е.И. Юлиш, И.В. Балычевцева, С.Г. Гадецкая, С.И. Вакуленко // Запорож. мед. журнал. — 2007. — № 4 (43). — С. 69—72.
9. Скворцов В.В. Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней / В.В. Скворцов, Р.Г. Мязин, Д.Н. Емельянов // Лечащий врач. — 2004. — № 9. — С. 13—21.
10. Состояние иммунитета при различном течении цитомегаловирусной инфекции у детей, часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями / Е.И. Юлиш, Л.А. Иванова, О.Е. Чернышева, С.Я. Ярошенко // Здоровье ребенка. — 2008. — № 5 (14). — С. 43—51.
11. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой / М.А. Абаджиди, Е.Ф. Лукушкина, И.В. Маянская [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 3. — С. 9—14.
12. Хламидийная этиология заболеваний нижних отделов дыхательных путей у детей раннего возраста / К.А. Охупкова, О.В. Суслова, Н.И. Ахмина [и др.] // Педиатрия. — 2001. — № 5. — С. 40—42.
13. Чернышева О.Е. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояния их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна—Барр / О.Е. Чернышева, Е.И. Юлиш, Л.А. Иванова // Врачебная практика. — 2007. — № 1 (55). — С. 24—28.
14. Юлиш Е.И. Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей / Е.И. Юлиш, А.П. Волосовец. — Донецк: Регина, 2005. — 216 с.
15. Юлиш Е.И. Принципы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей на фоне различного течения респираторного хламидиоза / Е.И. Юлиш, С.Г. Гадецкая, А.Г. Степанова // Современная педиатрия. — 2006. — № 3 (12). — С. 52—55.
16. Ambinder R.F. Mononucleosis in the laboratory / R.F. Ambinder, L. Lin // J. Infect. Dis. — 2005. — № 192. — P. 153—154.
17. Childhood Asthma after Bacterial Colonization of the Airway in Neonates / H. Bisgaard, M.N. Hermansen, F. Buchvald [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — 357. — P. 1487—1495.
18. Epstein—Barr virus persistence in the absence of conventional memory B cells: IgM+IgD+CD27+ B cells harbor the virus in X-linked lymphoproliferative disease patients / S. Chaganti, C.S. Ma, A.I. Bell [et al.] // Blood. — 2008. — Aug. 1, Vol. 112 (3). — P. 672—679.

ВПЛИВ ПЕРСИСТУЮЧИХ ІНФЕКЦІЙ НА ФОРМУВАННЯ І ПЕРЕБІГ РЕКУРЕНТНИХ ОБСТРУКТИВНИХ БРОНХІТІВ У ДІТЕЙ

Є.І. Юліш, С.І. Вакулєнко, А.С. Тюріна

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

Резюме. Описано значущість впливу хронічного запального процесу в бронхах, пов'язаного з персистуючим перебігом внутрішньоклітинних інфекцій, на розвиток рецидивів обструктивного бронхіту у дітей раннього віку. Висвітлено анамнестичні, клінічні та лабораторні особливості рекурентних форм обструктивного бронхіту на тлі персистуючої внутрішньоклітинної інфекції.

Ключові слова: обструктивний бронхіт, внутрішньоклітинна інфекція, діти.

IMPACT OF PERSISTENT INFECTIONS ON DEVELOPMENT AND COURSE OF RECURRENCE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN CHILDREN

E.I. Yulish, S.I. Vakulenko, A.S. Tyurina

National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

Summary. The article describes the significance of the influence of chronic inflammation in the bronchi associated with persistent intracellular infections, the development of recurrent obstructive bronchitis in infants. In this paper covered medical history, clinical and laboratory features of recurrent forms obstructive bronchitis with persistent intracellular infection.

Key words: obstructive bronchitis, intracellular infections, children.

НОВОСТИ

Кровяное давление матери во время беременности влияет на здоровье малыша

Примерно у 10% женщин во время беременности наблюдается повышенное кровяное давление. Специалисты из Центра социальной эволюции при Копенгагенском университете (Дания) доказали, что лёгкая материнская гипертония приносит пользу эмбриону на ранних сроках гестации, а в последнем триместре плоду от неё одно зло.

Учёные проанализировали сведения о 750 тысячах родов в Дании, учтя информацию о заболеваниях, обнаружившихся у родившихся детей в последующие 27 лет. Выяснилось, что матери с минимально повышенным кровяным давлением в первом триместре беременности имели более здоровых детей, чем те, кто, вынашивая плод, не страдал гипертонией. За 27 лет наблюдений количество диагнозов во всех категориях болезней у отпрысков женщин из первой группы было на 10–40% меньше.

Если же кровяное давление у матерей продолжало оставаться повышенным или начинало расти в третьем триместре, родившиеся дети были на 10% более болезненными, чем чада женщин, у которых гестация прошла без гипертонии. Та же тенденция сопутствовала детской смертности в первый год жизни. В частности, у матерей с лёгкой гипертонией на ранних сроках беременности в первый год жизни не умер ни один малыш. Напротив, у женщин, имевших проблемы с давлением

к концу гестации, смертность детей была выше средних показателей.

Согласно теории о конфликте родителей и потомства, отцовские гены в плаценте склонны «запрашивать» более высокий уровень питания для плода, чем требуется для «удовлетворения интересов» материнских генов. Считается, что отцовские гены, которые каким-то образом повышают материнское кровяное давление, будут встречены материнскими, компенсирующими этот эффект. Оба типа генов представлены в соотношении 50/50, поэтому при образовании оптимально функционирующей плаценты устанавливается баланс. Но когда комплект отцовских генов не может всецело управляться материнскими «противовесами», возникает риск повышения кровяного давления, что приводит к осложнениям на поздних сроках беременности и подрывает здоровье потомства.

Результаты исследования согласуются с идеей о том, что в наших генах лежат глубокие фундаментальные конфликты с момента зачатия. Импринтинговые гены — первые подозреваемые в развёртывании таких конфликтов, поскольку они «запоминают», от каких они родителей.

Отчёт о работе опубликован в веб-издании PLOS ONE.

Подготовлено по материалам Копенгагенского университета.

Источник: <http://medexpert.org.ua/>

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ У ДІТЕЙ

О.В. Зубаренко, Т.Ю. Кравченко

Одеський національний медичний університет, Україна

Резюме. У лекції наведено дані про поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у дітей, патофізіологічні механізми, особливості клінічного перебігу, труднощі діагностики; висвітлено сучасні підходи до лікування хворих на ГЕРХ.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, діти, стравохідні та позастравохідні симптоми, патогенез, діагностика, лікування.

Востанні десятиріччя патологія органів травлення домінує у структурі загальної захворюваності дітей і має неухильну тенденцію до зростання [1, 2, 10, 14, 38]. У широкому спектрі хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей перше місце посідають uszkodження верхніх відділів травного каналу, серед яких зростає рівень поширеності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). За результатами епідеміологічних досліджень, проведених у багатьох країнах світу, частота ГЕРХ у загальній популяції становить 7–60%, а у дітей коливається, за даними різних авторів, від 2–4% до 8,7–49,0%, і показник щороку зростає, що дало підставу провідним гастроентерологам на VI об'єднаному європейському гастроентерологічному тижні в Бірмінгемі (1996 р.) проголосити лозунг: «XX вік — вік виразкової хвороби, XXI вік — вік ГЕРХ» [5, 21, 23–25, 35, 42, 44]. Проте реальний рівень поширеності ГЕРХ недостатньо вивчений, що обумовлено різноманітністю клініко-морфологічних варіантів захворювання, відмінними трактуваннями і визначеннями ГЕРХ, відсутністю чіткого визначення деяких симптомів даної хвороби, недостатньою поінформованістю лікарів щодо можливості атипичного перебігу хвороби, а також недооцінкою практичними лікарями та самими пацієнтами клінічних проявів цього захворювання, самостійним лікуванням навіть при виражених симптомах захворювання. Складність визначення справжніх показників захворюваності ГЕРХ у дітей пов'язана з відсутністю виражених клінічних скарг у дитячому віці, що ускладнює своєчасне встановлення діагнозу [5, 12, 20, 23, 24, 33, 35, 40, 44, 49].

Слід зазначити, що згадування про симптомокомплекс, характерний для ГЕРХ, є ще в наукових працях Авіценни. В 1879 р. Н. Quincke вперше описав на трьох посмертних випадках ерозивно-виразковий uszkodження у нижніх відділах стравоходу як «виразки стравоходу, спричинені перетравлюванням» та указував на їхній зв'язок з перетравлювальною дією шлункового соку. У 1906 р. W. Tileston підтвердив спостереження Н. Quincke та визначив «пептичну виразку стравоходу» як самостійне захворювання.

Термін «ГЕРХ» вперше був запропонований М. Rossetti в 1966 р., а у жовтні 1997 р. на міждисциплінарному конгресі в м. Генваль (Бельгія) ГЕРХ визнаний як самостійна нозологічна одиниця. Тоді були ухвалені перші рекомендації щодо діагностики та лікування цього захворювання, засновані на принципах доказової медицини. За визначенням, ухваленим на Генвальському форумі, ГЕРХ є в усіх хворих, яким загрожує ризик фізичних ускладнень у зв'язку з гастроєзофагеальним рефлюксом (ГЕР), а також у тих, у кого спостерігається клінічно значуще погіршення самопочуття (якості життя) внаслідок симптомів, пов'язаних з рефлюксом, після відповідного підтвердження доброякісної природи цих симптомів. Під фізичними ускладненнями розуміють як uszkodження безпосередньо стравоходу (рефлюкс-езофагіт, виразка, стриктура стравоходу, стравохід

Барретта), так і позастравохідні прояви захворювання (астма, ларингіт тощо). Найбільш частим симптомом ГЕРХ визнана печія, при цьому такий важливий симптом, як регургітація, у документі навіть не згаданий, що слід вважати істотним недоліком [20, 49].

На міжнародному конгресі гастроентерологів (Монреаль, 2005) запропоноване таке визначення захворювання: ГЕРХ — це стан, що розвивається, коли рефлюкс вмісту шлунка спричиняє появу різноманітних симптомів, які турбують пацієнтів і/або спричиняють ускладнення [20, 49].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ГЕРХ — це хронічне рецидивне захворювання, обумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроєзофагеальної зони та характеризується спонтанним і/або регулярним закиданням у стравохід шлункового чи дуоденального вмісту, що призводить до uszkodження дистального відділу стравоходу [20].

У 1999 р. ГЕРХ офіційно була введена до Міжнародної класифікації хвороб X перегляду (рубрика K21) та поділена на ГЕРХ з езофагітом (K21.0) і ГЕРХ без езофагіту (K21.1) [12, 20, 27].

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба є однією з важливих проблем сучасної гастроентерології, що пов'язано зі зростанням кількості хворих з цією патологією, наявністю як типових симптомів, які значно погіршують якість життя хворих, так і нетипових симптомів, що ускладнює діагностику ГЕРХ, призводить до гіпердіагностики деяких захворювань та погіршує їх перебіг, з можливістю прогресування хвороби та розвитку серйозних ускладнень, з необхідністю тривалого медикаментозного лікування за недостатньої інформованості лікарів про ГЕРХ. Несвоєчасна діагностика та лікування даного захворювання можуть призводити до таких тяжких ускладнень, як пептична виразка стравоходу та її перфорація (найчастіше — у середостінні), гострі та хронічні кровотечі з виразкових уражень стравоходу, стенозування і стриктури стравоходу, формування стравоходу Барретта, що суттєво підвищує ризик виникнення аденокарциноми стравоходу [1, 10, 12, 16, 20, 24, 27, 35, 38].

Останніми роками досягнуто значних успіхів у вивченні патогенезу ГЕРХ, діагностиці її різноманітних форм, розробці диференційованої схеми лікування загострень захворювання та в подальшій підтримувальній терапії. Водночас, як показує аналіз останніх робіт, при вивченні патофізіологічних та клінічних аспектів даного захворювання виявлено низку не вирішених і суперечливих питань. Зважаючи на спірний характер багатьох положень, один з найбільш авторитетних сучасних гастроентерологів G. Tytgat назвав цей прогрес у вивченні ГЕРХ «неповним і маловиразним» (incomplete and tedious) [41].

Сьогодні ГЕРХ одноставно розглядається як кислотно-залежне полісистемне захворювання, оскільки соляна кислота є основним патогенетичним фактором ГЕРХ, у розвитку якої провідними вважаються порушення мотор-

ної функції верхніх відділів травного тракту: незрілість стравохідного сфінктера (НСС), зменшення активності та подовження стравохідного кліренсу, уповільнення евакуації шлункового вмісту. У патогенезі ГЕРХ важливе значення мають зниження резистентності слизової оболонки стравоходу до ацидопептичного ураження, збільшення агресивності шлункового вмісту, дуоденально-гастральний рефлюкс, відносна та абсолютна недостатність кардії, підвищення внутрішньошлункового і внутрішньочеревного тиску, диспропорція збільшення тіла та стравоходу [1, 7, 10, 15, 19, 20, 24, 33, 38, 41].

Безпосередньою причиною виникнення ГЕРХ є ГЕР, який може бути фізіологічним або патологічним, — мимовільне закидання шлункового / шлунково-кишкового вмісту у стравохід. Для запобігання закиданню шлункового / шлунково-кишкового вмісту у стравохід існує «антирефлюксний» бар'єр, який регулює так названі «закриваючі» і «відкриваючі» механізми. Перші перешкоджають рефлюксу, і, навпаки, другі створюють передумови до його виникнення. Дисбаланс між «закриваючими» і «відкриваючими» механізмами призводить до розвитку патологічного ГЕР [19]. Серед численних причин неспроможності антирефлюксних механізмів у дітей основними є порушення регулювання діяльності стравоходу з боку вегетативної нервової системи (ВНС) [1, 14, 18, 38].

При фізіологічному ГЕР, який може траплятися у здорових людей будь-якого віку, виникає нетривале (не більш ніж 20 с) закидання вмісту шлунка у стравохід за відсутності ураження слизової оболонки і клінічних проявів (наприклад, після переїдання та під час сну). У дітей, особливо раннього віку, фізіологічний ГЕР спостерігається частіше, ніж у дорослих. Це обумовлено фізіологічними особливостями сфінктерного і клапанного апарату кардії та механізмами нейрогуморальної регуляції. У дітей перших трьох місяців життя ГЕР часто супроводжується звичним зригуванням або блюванням. Крім недорозвиненості дистального відділу стравоходу, в основі рефлюксу в новонароджених лежать такі причини, як невеликий об'єм шлунка та його кулеподібна форма, уповільнене його випорожнення. В основному ГЕР у дітей перших місяців життя не має клінічних наслідків та досить часто минає спонтанно, коли поступово встановлюється ефективний антирефлюксний бар'єр. Проте в основі первинної неспроможності антирефлюксних механізмів у дітей раннього віку можуть лежати й порушення регуляції діяльності стравоходу з боку ВНС, обумовлені гіпоксією головного мозку плода або новонародженого [1, 24].

Патологічний рефлюкс спостерігається в будь-яку годину доби, часто не залежить від вживання їжі, характеризується високою частотою (понад 50 епізодів на день), тривалим і стійким закиданням (не менше ніж 4,2% часу запису за даними добового рН-моніторингу) кислого вмісту шлунка у стравохід, що супроводжується розвитком запальної реакції слизової оболонки стравоходу й вираженими клінічними проявами [16, 19, 38, 39, 42].

Безумовно, одним із провідних факторів розвитку ГЕРХ є неспроможність НСС, внаслідок якої ініціалізується хибне коло впливу кислотного вмісту шлунка на стравохід: виникає рефлюкс вмісту шлунка в стравохід і відповідно збільшується тривалість контакту слизової оболонки з кислотою, а це призводить до подразнення рецепторів слизової оболонки стравоходу та виникнення езофагіту, що, своєю чергою, викликає зниження тиску у НСС, замикаючи хибне коло та знову підсилюючи рефлюкс. У нормі тонус НСС має зберігатися у межах 15–35 мм рт. ст. Ослаблення НСС може бути первинним або вторинним. Вторинна слабкість НСС найчастіше виникає на фоні запалення або інших

органічних змін нижче розташованих органів травлення (набряк цибулини дванадцятипалої кишки при виразковій хвороби або формування стенозу), різних системних захворювань (склеродермія). Внаслідок порушення проходження хімусу через цибулину у шлунку нагромаджується кислий вміст, виникає ГЕР і розвивається езофагіт. Аналогічні зміни можуть спостерігатися в дітей першого року життя при аномаліях розвитку травного каналу, які проявляються псевдообструкцією (пілороспазм, пілоростеноз, мембрана дванадцятипалої кишки, кільцувата підшлункова залоза), розвитком антиперистальтичної активності (грижа стравохідного отвору діафрагми). Зниження тонуусу НСС може виникати внаслідок застосування різних лікарських препаратів (антихолінергічні засоби, аденоблокатори, блокатори кальцієвих каналів, опіати), тютюнопаління, вживання деяких харчових продуктів (шоколад, кава, жирні страви та спеції) [1, 10, 12, 20, 24, 32, 43].

Як доведено останнім часом, у патогенезі ГЕРХ велике значення мають так звані спонтанні релаксації НСС, що виникають транзиторно протягом доби. В нормі кількість спонтанних розслаблень не має перевищувати 50 епізодів на добу (звичайно 20–30). При ГЕРХ кількість спонтанного розслаблення НСС значно підвищена (до 200–400 протягом доби). Вони пов'язані, зокрема, з холінергічним впливом і залежать від інгібуючого трансмітера NO, що розслабляє НСС. Причинами спонтанної релаксації можуть бути порушення перистальтики стравоходу, метеоризм, виразкова хвороба, дуоденостаз будь-якої етіології, грижа стравохідного отвору діафрагми, швидке вживання їжі, незакінчене ковтання, а також надмірне вживання жирного м'яса, борошняних виробів, смажених страв, тугоплавких жирів, гострих приправ, які спричиняють тривалу затримку харчових мас у шлунку і підвищення внутрішньочеревного тиску [12, 19, 20, 41].

За даними деяких авторів, до факторів виникнення ГЕРХ слід віднести ковзну грижу стравохідного отвору діафрагми. Розвиток ГЕРХ при даній патології пояснюється такими причинами: дистонією шлунка в грудну порожнину, внаслідок чого зникає кут Гіса та порушується клапанний механізм кардії; нівелюванням замикальної дії ніжок діафрагми відносно кардії; вирівнюванням тиску в абдомінальному сегменті стравоходу та шлунка, що знижує тонус НСС. У результаті створюється так звана кислотна кишеня (acid pocket), яка розміщується між НСС і ніжками діафрагми та може виконувати роль «пастки» (trap) для соляної кислоти. Вихід соляної кислоти з «кишені» при ковтанні призводить до збільшення її кількості у дистальному відділі стравоходу [45, 46]. Однак прямий зв'язок між грижею стравохідного отвору діафрагми та розвитком рефлюкс-езофагіту у дітей не підтверджено. Справжня грижа стравохідного отвору діафрагми не так часто зустрічається в дитячому віці, як прийнято вважати.

Важливу роль у розвитку та прогресуванні ГЕРХ відіграє якісний склад рефлюксату, кількість у ньому соляної кислоти, пепсину, жовчних кислот, трипсину, лізолецину та інших інгредієнтів. У новонароджених переважає лужний (жовчний) рефлюксат. Соляна кислота та активованний пепсин як фактор агресії набувають значення в більш старшому віці і часто призводять до стенозування стравоходу. Встановлено, що запально-деструктивні зміни слизової оболонки стравоходу при лужному (жовчному) рефлюксі більш виражені, ніж при ізольованій кислотній агресії. Присутність обох рефлюксатів у порожнині стравоходу приводить до ризику виникнення циліндроклітинної метаплазми (стравоходу Барретта) та малігнізації у стравоході. Зокрема, жовчні кислоти підвищують актив-

ність циклооксигенази-2 в епітеліальних клітинах слизової оболонки стравоходу, підсилюючи тим самим проліфераційні процеси [12–14, 19, 25, 26, 49].

В 2009 р. L. Yang і співавт. вивчено 34 біопсійні зразки з дистального відділу стравоходу, які гістологічно класифікувалися як норма, езофагіт або стравохід Барретта. Встановлено, що мікробіоти, виділені з біоптатів, можна поділити на два типи: тип 1 — домінують *Streptococcus*, які концентруються в нормальних біоптатах; тип 2 — рівень *Streptococcus* значно нижчий, але значно збільшений рівень грамнегативних анаеробів і мікроаерофілів (включаючи патогенні, такі як *Campylobacter*). Тип 2 асоціюється з наявністю езофагіту (ОШ 15,4) і стравоходу Барретта (ОШ 16,5). Автори припустили, що мікробіота типу 2 може бути механізмом, який проковує рефлюкс внаслідок впливу ліпополісахаридів, продукованих грамнегативними бактеріями, здатних індукувати аномальну релаксацію НСС шляхом активації NO-синтезу [31].

У первинному порушенні антирефлюксних механізмів основну роль відіграє ВНС. Підвищення активності парасимпатичної ланки ВНС призводить до зростання секреції соляної кислоти та пепсину, а симпатичного відділу — до порушення моторно-евакуаторної функції шлунка, дванадцятипалої кишки та зниження тонуусу НСС. Вегетативна дисфункція найчастіше спричиняється гіпоксією головного мозку, що виникає внаслідок патологій вагітності та пологів. За концепцією перехідних станів, ця патологія має не тільки найближчі, але й віддалені ефекти. Доведено, що безпосередній гіпоксичний та ішемічний вплив на розвиток моторних порушень шлунково-кишкового тракту і хвороб верхніх відділів травного каналу проявляється під час усіх критичних періодів життя дитини [14, 18, 24].

Останніми роками дослідники дискутують про можливий патогенетичний зв'язок між ГЕРХ і *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Часто існують полярні точки зору на це питання: від стверджень щодо відсутності якого-небудь взаємозв'язку [28, 39, 41, 48] до визнання важливої ролі *H. pylori* у генезі ГЕРХ [25, 29, 30, 36]. Незважаючи на те, що Маастрихтський консенсус-III поставив, здавалося б, крапку у цьому питанні, встановив відсутність будь-якого зв'язку між наявністю ГЕРХ та інфекцією *H. pylori*, кількість прихильників думки про несприятливий ефект ерадикації *H. pylori*, яка спричиняє у подальшому розвиток ГЕРХ, не зменшилась, як, втім, і кількість прихильників позитивного впливу ерадикації *H. pylori* на перебіг ГЕРХ. Окремі автори вважають, що ерадикаційна терапія, яка проводиться при хелікобактерасоційованих хронічних запальних захворюваннях шлунка та дванадцятипалої кишки призводить до зниження тонуусу НСС, що збільшує імовірність розвитку ГЕРХ. Існує думка, що після ерадикаційної терапії перистальтична активність шлунка знижується зі збереженням відносно високого рівня продукції соляної кислоти. Тому однією з причин рефлюкс-езофагіту як у дорослих, так і у дітей може бути закидання кислого вмісту, що нагромаджується в шлунку після ерадикації *H. pylori*. Проведена відомим гастроентерологом з Великої Британії R. Heading порівняльна оцінка результатів консервативного лікування великої кількості хворих на ГЕРХ залежно від їхнього «хелікобактерного статусу» показала, що частота досягнення клініко-ендоскопічної ремісії залежить не від наявності або відсутності *H. pylori*, а від вираженості змін слизової оболонки стравоходу [41]. Отже, переконливих даних щодо визнання *H. pylori* протективним фактором відносно виникненні ГЕРХ немає.

Клінічні прояви ГЕРХ різноманітні та багаточисельні і підрозділяються на стравохідні та позастравохідні. На характер клінічних проявів ГЕРХ, безсумнівно, впливають зміни з боку інших органів травневої системи, передусім гастродуоденальна патологія, яка супроводжує ГЕРХ у чималій кількості випадків. У роботах останніх років відмічається висока частота асоціації ГЕРХ із функціональною патологією органів травного тракту, зокрема, із синдромом подразненого кишечника та функціональною диспепсією. Часте поєднання ГЕРХ із захворюваннями та функціональними розладами ШКТ не випадкове, а обумовлене спільними патофізіологічними механізмами.

До стравохідних симптомів належать: печія, регургітація, відрижка, дисфагія, одинофагія (біль при проходженні їжі по стравоходу), яка виникає частіше при його ерозивно-виразкових ураженнях [1, 20, 24, 27, 38, 42]. Рідше можуть спостерігатися такі симптоми: гикавка, блювання, відчуття клубка в горлі, відчуття підвищеної кількості рідини в роті, біль у щелепі, печіння язика та ін., — які не є специфічними для рефлюксної хвороби і можуть супроводжувати інші захворювання. Виникнення дуодено-гастроєзофагеального рефлюксу часто супроводжується відчуттям гіркоти в роті, жовтим нальотом на язичі.

Печія, яка виникає внаслідок подразнювальної дії рефлюкату на слизову оболонку стравоходу, вважається одним із найголовніших симптомів ГЕРХ і, як правило, з'являється у разі зниження рН до 4,0 і нижче. Особливо характерною є печія, що виникає після вживання їжі, вночі та після фізичного навантаження. Виникнення печії можна спровокувати вживанням газованих напоїв, певних продуктів харчування (жирних, гострих страв, кислих соків, чорного хліба), воно може залежити від положення тіла (при нахилах та у горизонтальному положенні), застосування ліків, які зменшують тонуус НСС. Деякі діти розцінюють печію як прояв больового синдрому («синдром передньої грудної стінки»).

Регургітація (стравохідне блювання) — раптове викидання повним ротом великої кількості незміненої їжі — відбувається без попередньої нудоти під час їжі (іноді вночі), з'являється внаслідок ретроградного надходження шлункового вмісту в стравохід і ротову порожнину. Рідкісною, але дуже характерною ознакою ГЕРХ, є регургітація внаслідок гіперсаливації, відома як «симптом мокрої подушки» [38].

Хворі з ГЕРХ також скаржаться на відрижку — мимовільне викидання в ротову порожнину невеликої кількості їжі та повітря чи тільки повітря. Таке відригування є менш специфічним симптомом ГЕРХ, оскільки свідчить передусім про підвищення внутрішньошлункового тиску та меншою мірою залежить від наявності й вираженості ГЕР.

Говорячи про печію, регургітацію, відрижку, необхідно звернути увагу на відсутність єдиного визначення цих термінів [10, 44, 49], що вносить певні труднощі у правильне й однакове розуміння цих симптомів лікарем. Також слід зазначити, що немає однозначного погляду на регулярність і частоту печії як симптому ГЕРХ. Так, за рекомендаціями Генвальського конгресу, рефлюксна хвороба може діагностуватися у разі виникнення печії двічі або більше разів на тиждень. На Монреальському конгресі гастроентерологів міжнародна група експертів, до якої увійшло 44 спеціалісти з 18 країн світу, ухвалила рішення вважати печію симптомом ГЕРХ, навіть якщо вона з'являється один раз на тиждень [20, 49].

Понад 60% дітей скаржаться на ниючий біль у надчрепній ділянці та за грудиною, що виникає відразу після вживання їжі та посилюється при нахилах тулуба та дещо зменшується через 1,5–2 год.

Останніми роками увага дослідників звернена на позастравохідні (атипові) прояви GERX, тому що подібна клінічна картина символіє різні захворювання. До атипових проявів GERX належать: бронхолегеневі, отоларингологічні, кардіальні та стоматологічні симптоми [6, 11, 17, 20, 24, 37, 38, 43]. У дитячому віці найчастіше трапляються позастравохідні симптоми з боку бронхолегеневої системи та ЛОР-органів. Даний взаємозв'язок пояснюється спільністю анатомічних зв'язків систем дихання та травлення, єдністю ембріологічного походження. Одним з механізмів виникнення подібної симптоматики є прямий контакт слизової оболонки верхніх і нижніх дихальних шляхів із шлунковим або шлунково-кишковим вмістом внаслідок закидання його вище верхнього стравохідного сфінктеру, тобто екстраезофагеального / фаринголарингеального рефлюксу (ЕЕР/ФЛР). Так, 65% дітей з бронхіальною астмою (БА), 88% дітей з муковісцидозом та 50% дітей з рецидивним бронхітом мають ЕЕР/ФЛР різного ступеня вираженості. Частота ЕЕР/ФЛР у дітей при ЛОР-патології сьогодні достеменно невідома: за даними зарубіжних дослідників, вона становить 27–100%. Це пов'язано, швидше за все, з відсутністю єдиних діагностичних критеріїв ЕЕР/ФЛР, на відміну від установлених за допомогою добової рН-метрії нормативів щодо GER. Крім того, деякі автори розглядають ЕЕР/ФЛР як окрему нозологію, яка за механізмом розвитку, клінічними проявами, методами діагностики та лікування відрізняється від GERX.

За сучасними уявленнями, патогенез респіраторних порушень, у т.ч. розвиток нападу БА, який виникає на тлі GERX, пов'язаний з двома механізмами: а) прямим, з розвитком механічної оклюзії просвіту трахеобронхіального дерева аспіраційним матеріалом; б) непрямим (невральним або механічним) внаслідок стимуляції вагусних рецепторів дистальної частини стравоходу з розвитком дискринії, набряку та бронхоспазму.

Слід зазначити, що при поєднанні з GERX захворювання бронхолегеневої системи та ЛОР-органів можуть перебігати без високої температури, набувати тривалого рецидивного перебігу, який не піддається стандартній терапії.

Досить часто GERX відмічається у дітей з БА. Існує достатньо фактичного матеріалу, який свідчить про те, що GERX може бути не тільки тригером у патогенезі певної кількості випадків БА, але й обтяжувати клінічний перебіг БА, яка виникає під впливом інших ендогенних та екзогенних факторів. У зв'язку з цим у медичній літературі навіть з'явився термін «рефлюксіндукована БА», яким визначають БА, в етіопатогенезі котрої GERX має основне значення. Патогенетичний зв'язок між GERX і БА є досить складним і неоднозначним. З одного боку, GERX, безумовно, приводить до розвитку БА за рахунок бронхоспазму, який спричиняють рефлексорні вагусні механізми, а також гіперактивність бронхів, яка виникає у відповідь на вплив соляної кислоти, мікро- і макроаспірації. З іншого боку, власне БА може схилити до розвитку GERX внаслідок збільшення градієнта тиску між черевною та грудною порожнинами, наявністю гриж стравохідного отвору діафрагми у хворих на БА, широкого застосування бронходилататорів, що знижують тонус НСС. При вивченні клінічної картини БА у дітей, яка поєднується з GERX, встановлено, що перші ознаки БА реєструються через 6–12 міс. від початку клінічних проявів GERX, а імовірність загострення БА на фоні рецидиву GERX найбільш висока в найближчі два тижні. Поєднаний перебіг БА та GERX у дітей супроводжується підсиленням тяжкості клінічних проявів захворювання з вірогідним почастішанням загострень в 1,6 рази і збільшенням середніх тер-

мінів перебування в умовах стаціонару в 1,3 рази порівняно з ізольованим перебігом БА. Клінічна та фармакоеконічна ефективність комплексної терапії при такому поєднаному перебігу значно підвищується, якщо лікування спрямоване одночасно на купірування проявів бронхіальної обструкції та на зменшення симптомів GERX. При призначенні індивідуальної антирефлюксної терапії зменшуються частота, тяжкість і тривалість нападів бронхіальної обструкції, збільшується період ремісії захворювання. Профілактичні та лікувальні антирефлюксні програми у дітей з поєднаним перебігом БА та GERX слід проводити протягом найближчих двох тижнів після рецидиву GERX для запобігання загострення БА [11, 17].

Другий (не менш значний) позастравохідний прояв GERX — рефлюксіндуковане ураження ЛОР-органів. При цьому патологічні зміни можуть спостерігатися у носовій порожнині, гортані, глотці, що клінічно проявляється синуситом, ларингітом, фарингітом, ринітом, середнім отитом, мінущою чи постійною дисфонією, зривом голошу, надлишковим утворенням слизу в гортані, глотковою парестезією, відчуттям печіння у глотці, персистуючим непродуктивним кашлем, відчуттям клубка у горлі. Характерною особливістю рефлюксіндукованого ларингіту є локалізація запального процесу на задній стінці гортані. Встановлено, що зростання патологічних змін з боку ЛОР-органів досить часто відмічається до типових клінічних проявів GERX, під час маніфестації GERX частота захворювання ЛОР-органів максимальна, а в наступний за маніфестацією GERX період вона вірогідно вища, ніж до хвороби [6].

А.М. Шабалов при обстеженні дітей з GERX у 90,9% випадків виявив захворювання ЛОР-органів, у 92,3% — різні патологічні зміни у порожнині рота, у 84,8% обстежених — їх поєднання. У всіх дітей спостерігалися дисбіотичні зміни в порожнині рота, при цьому встановлено прямий кореляційний зв'язок між показниками мікробіоценозу порожнини рота і ступенем тяжкості рефлюкс-езофагіту, вираженістю карієсу і тяжкістю супровідної ЛОР-патології [37].

Хронічний кашель є ще одним значущим проявом GERX з боку органів дихання. Даний симптом часто спричиняє гіпердіагностику інших захворювань. Тому усі діти з хронічним кашлем, особливо невідомо етіології, мають бути ретельно обстеженими для виключення таких його можливих причин, як хронічний синусит із ретроназальним затіканням слизу на задню стінку глотки, БА, патологічних змін у гортані.

До ротоглоткових симптомів GERX належать карієс, перидонтит, ерозії емалі зубів, гінгівіт, стоматит, запалення носоглотки, під'язикового мигдалика. Доведено, що вираженість змін у ротовій порожнині у хворих на GERX залежить від ступеня ацидифікації слинної рідини. На тлі постійних GER знижується рН слини нижче 7,0. При цьому слина чинить ушкоджувальний вплив на слизову оболонку порожнини рота і набуває виражених демінералізуючих властивостей відносно твердих тканин зубів.

Для дітей з рефлюксною хворобою характерний біль у ділянці серця, порушення ритму та провідності серця, зміна показників варіабельності серцевого ритму, взаємозв'язок між епізодами GER та порушенням серцевого ритму. Кардіологічні симптоми з'являються внаслідок езофагокардіального рефлюксу, спровокованого потраплянням кислоти в стравохід.

Здебільшого позастравохідні симптоми комбінуються зі стравохідними. Проте трапляються випадки, коли при GERX наявні лише позастравохідні симптоми, які можуть

маскувати основний перебіг ГЕРХ і призводять до хибної діагностики та недостатньо ефективного лікування. В інтерпретації клінічної симптоматики при ГЕРХ важливими є не лише клінічні симптоми, але і насамперед фактори, які впливають на клінічну симптоматику. Необхідно зазначити, що часто вираженість клінічних проявів не корелює із тяжкістю процесу за даними ендоскопії: спостерігається значна кількість значних проявів за відсутності запально-ерозивних змін стравоходу і, навпаки, ерозії стравоходу можуть не супроводжуватися клінічними ознаками ГЕРХ [19, 38, 49].

Встановлення діагнозу ГЕРХ ґрунтується на сукупності діагностичних критеріїв: клінічних, рН-моніторингу, ендоскопічних, гістологічних, рентгенологічних, манометричних та ін. [1, 3, 10, 20, 25, 27, 40]. Слід відмітити, що останнім часом спостерігається тенденція до зростання серед дітей інвазивних методів обстеження, небезпечних для дитячого організму. Діагностика ГЕРХ має базуватися насамперед на виявленні та грамотній оцінці скарг хворого та клінічних симптомів, тоді як інструментальні методи дослідження є додатковими або такими, які уточнюють діагноз [3, 38, 43, 49]. Однак у випадках, коли відсутні будь-які клінічні прояви ГЕРХ, діагноз встановлюється на підставі проведених спеціальних методів дослідження, виконаних з приводу іншої патології органів травлення.

Виявити ГЕРХ дає змогу внутрішньостравохідна рН-метрія, яка полягає у введенні в дистальні відділи стравоходу рН-зонда та фіксації його там на тривалий час (найефективніше – не менше ніж на 24 год.). Добове моніторування внутрішньостравохідного рН має високу чутливість у діагностиці ГЕРХ, забезпечує її ранню діагностику задовго до виникнення клінічних проявів езофагіту і, крім того, допомагає індивідуально вибрати лікувальні препарати. За допомогою цього методу можна не тільки зафіксувати ацидифікацію стравоходу, але й оцінити його тривалість. Оцінюється показник кислоти експозиції – час контакту стравоходу з кислим (рН<4) шлунковим вмістом. Стравохідний рефлюкс розцінюється як патологічний, якщо в положеннях стоячи та лежачи кислотна експозиція перевищує нормативні показники більше ніж на 95%. Рефлюкс тривалістю менше 5 хв. не вважається патологічним. Внутрішньостравохідна рН-метрія у дитячому віці показана при необхідності виявлення зв'язку між різними симптомами (наприклад, апное і ГЕРХ), повторних пневмоніях у дітей, підвищеній реактивності дихальних шляхів. Проведення рН-моніторингу для підтвердження ГЕРХ не рекомендується в таких випадках: при неускладненій ГЕРХ, якщо результати тесту не є необхідними в лікуванні або прогнозі, при наявності дисфагії, болю в епігастрії, коли є позитивні результати інших методів дослідження.

Ендоскопія стравоходу дає змогу підтвердити наявність рефлюкс-езофагіту і оцінити ступінь його важкості. У разі потреби (розходження ендоскопічних і рентгенологічних даних у не визначених випадках, підозра на метапластичний процес у стравоході, папіломатоз стравоходу, підозра на малігнізацію пухлини стравоходу) під час ендоскопічного дослідження беруть біоптат слизової оболонки шлунка та стравоходу з подальшим гістологічним дослідженням, що дає можливість визначити ступінь прояву запального процесу, наявність вогнищ шлункової метаплазії. Залежно від поширеності та важкості процесу вирізняють 4 ступені езофагіту за класифікацією G. Tutgat у модифікації В.Ф. Приворотського.

Рентгенологічне дослідження з барієм сьогодні не має самостійного значення в діагностиці ГЕРХ, воно лише дає

змогу зафіксувати епізоди рефлюксу. Водночас, контрастна рентгенографія є достатньо інформативним методом діагностики кили стравохідного отвору діафрагми, виявлення аномалій ШКТ, які порушують його моторику (ахалазія кардії, дивертикули, стриктури тощо).

З деяких обставин можуть бути корисними інші діагностичні методи:

- манометрія стравоходу дає змогу найбільш точно оцінити функції НСС; цей метод дає можливість реєструвати тиск у різних відділах стравоходу, його здатність до релаксації під час ковтання, скоротливу функцію стравоходу, а також оцінити характер перистальтичних хвиль. Тиск у зоні НСС у межах 15–30 мм рт. ст. відповідає нормальним значенням, менше 10 мм рт. ст. свідчить про грубу патологію НСС, 10–15 мм рт. ст. – про недостатність НСС, вище 30 мм рт. ст. – про ахалазію стравоходу;

- сцинтиграфія стравоходу з радіоактивним технієм проводиться для оцінки езофагеального кліренсу; затримка ізотопу в стравоході більше ніж на 10 хвилин свідчить про сповільнення езофагеального кліренсу. Висока його цінність для виявлення аспірації, асоційованої с ГЕР. Однак це дослідження не можна широко рекомендувати у зв'язку з недостатньою стандартизацією методики і відсутністю вікових нормативів;

- біліметрія оснований на спектрофотометрії рефлюксата, допомагає виявити жовчні кислоти зі шкребка з язика, що підтверджує патологічний дуодено-гастроєзофагеальний рефлюкс;

- імпедансометрія базується на вимірюванні електричних параметрів внутрішньостравохідного середовища при закиданні в стравохід шлункового вмісту; дослідження проводиться інтрагастральним імпедансним зондом і реогастрографом. У зв'язку з інвазивністю використання цього методу у дітей, також як і рН-метрії, обмежено.

При позастравохідних проявах ГЕРХ слід проводити ретельну діагностику уражень інших систем для виключення відповідних патологічних розладів. При стійкому перебігу хронічних захворювань респіраторного тракту слід пам'ятати про ГЕРХ як можливу причину їх виникнення.

Говорячи про методи діагностики ГЕРХ у дітей, слід наголосити, що грамотна оцінка клінічних симптомів може бути більш результативною за інструментальні дослідження, діагностична цінністю яких, з урахуванням вимог доказової медицини, повинна бути обґрунтованою.

Основною метою терапії ГЕРХ є блокування симптомів захворювання, поліпшення самопочування, лікування та відвернення ускладнень. Нині єдиним правильним варіантом лікування ГЕРХ є тільки той, за допомогою якого досягається відсутність симптоматики ГЕРХ та ендоскопічних ознак активності запалення (повна ремісія) або припинення болю і диспепсичних розладів, зменшення ендоскопічних ознак активності процесу (неповна ремісія) [19].

Консервативне лікування ГЕРХ базується на трьох принципах: дієтоterapia, постуральна терапия (яка сприяє очищенню стравоходу та зменшенню ступеня рефлюксу) і медикаментозне лікування. Теоретично, виходячи з патогенезу захворювання, основним напрямом лікування ГЕРХ, безумовно, є фармакотерапія. Проте важливу роль відіграє модифікація способу життя та корекція харчування пацієнта, що дають змогу зробити медикаментозне лікування ефективнішим і, найголовніше, допомагають зменшити ризик рецидиву хвороби [1, 2, 24, 27, 42].

Першою необхідною умовою успішного лікування та вторинної профілактики ГЕРХ є передусім впорядкування способу життя та корекція харчування. Дітям, які страждають на ГЕРХ, забороняється піднімати важкі

предмети, виконувати фізичні вправи, пов'язані з нахилами, підняттям нижніх кінцівок. Необхідно контролювати масу тіла, стежити за щоденним регулярним випорожненням кишечника, виключити туге затягнення поясу. Спати необхідно з піднятим на 15 см та більш головним кінцем ліжка. Підіймати тільки голову дитини (за допомогою подушок) не слід, так як це призводить до підвищення внутрішньочеревного тиску і може посилити рефлюкс. Дітям старшого віку при вираженому рефлюксі бажано вживати їжу стоячи. Харчуватися слід 4–5 разів на день, невеликими порціями, у чітко визначений час, не менш ніж за 3–4 год. до відходу до сну; бажано не лягати після їжі протягом щонайменше 1,5 год. При останньому вживанні їжі рекомендуються легкозасвоювані продукти (кисломолочні, овочі, каші, омлет). Також важливо уникати переїдання, поспішного вживання їжі, харчування вночі; обмежити продукти, що підвищують внутрішньошлунковий тиск, стимулюють кислотоутворювальну функцію шлунка, подразнюють слизову оболонку стравоходу та шлунка, знижують тонуус НСС. Необхідною умовою в лікуванні ГЕРХ є обмеження вживання рідини протягом дня та під час кожного вживання їжі. Перед їдою, під час та відразу після неї слід уникати вживання рідини (мінеральної води або соку).

У харчуванні немовлят слід дотримуватися певних правил. Малюків необхідно годувати часто маленькими порціями з використанням добавок до харчової суміші. Дієтична корекція полягає в додаванні до їжі антирефлюксних сумішей — згущених чи коагульованих сумішей, які містять казеїн, рисовий крохмаль, камедь (клейковина ріжкового дерева), амлопектин та ін. Лікувальний ефект таких продуктів обумовлений згущенням шлункового вмісту, завдяки чому знижується моторна активність шлунка, що, своєю чергою, сприяє зменшенню частоти епізодів рефлюксу. Антирефлюксні суміші слід використовувати у повному обсязі або частково замінювати звичайну адаптовану суміш, що обумовлено інтенсивністю зригування й терапевтичним ефектом. Найбільш відомими з таких сумішей є «Нутрілон», «Семпер», «Фрисовом», «Нестаргель», «Енфамил АР» [1, 2, 19]. Ці суміші рекомендовані Європейською спілкою дитячих гастроентерологів для лікування ГЕРХ у немовлят. Годування немовлят необхідно проводити в положенні сидячи під кутом 45–60°, чого можна досягти за допомогою дитячих стільців.

Лікуючи супровідні захворювання, слід обмежити (при можливості виключити) вживання препаратів, які знижують тонуус НСС, а також медикаментів, що приводять до запалення слизової оболонки травневих органів.

Основою медикаментозної терапії ГЕРХ, виходячи з патогенезу захворювання, є застосування засобів, спрямованих на підвищення антирефлюксної функції НСС, зменшення кількості епізодів ГЕР, захист слизової оболонки стравоходу від пошкоджувального впливу рефлюкату, регуляцію процесів кислотоутворення, лікування езофагіту, поліпшення стравохідного кліренса. Таке лікування має включати, як правило, три групи препаратів — прокінетики, антациди-альгірати й антисекреторні засоби [1, 8, 9, 12, 19, 20, 26, 33, 34, 38, 47].

Найбільш ефективними препаратами з антирефлюксною дією, які нормалізують моторику антрального відділу шлунка, підвищують тонуус НСС, поліпшують стравохідний кліренс та сприяють спорожненню шлунка, є прокінетики [1, 10, 15, 25, 38, 43]. Серед прокінетиків сьогодні найбільш поширені блокатори дофамінових рецепторів, особливо селективні, такі як домперидон (мотиліум, моторікум, мотилак, пасажикс та ін.). Домперидон не

проходить через гематоенцефалічний бар'єр, тому він не має відповідних побічних реакцій і добре переноситься хворими. Прокінетики показані при супровідному дуодено-гастральному рефлюксі для усунення потрапляння жовчі до стравоходу, при грижі стравохідного отвору діафрагми, виявленій недостатності кардіальної розетки, позастравохідних проявах ГЕРХ, а також за наявності функціональної диспепсії. Препаратом вибору у педіатричній практиці є мотиліум, який сьогодні випускають у кількох формах (таблетки, покриті оболонкою, лінгвальні таблетки та суспензія однорідного білого цвіту).

Антацидні препарати чинять нейтралізуючу або буферну дію на соляну кислоту, яка є в шлунку чи знаходиться в результаті ГЕР у стравоході, не впливаючи на її продукцію. Сучасні антациди характеризуються цитопротекторним ефектом, стимулюють синтез простагландинів і секрецію бікарбонатів, забезпечують інактивацію пепсину, адсорбцію жовчних кислот і лізолецитину, зниження внутрішньопорожнинного тиску в шлунку та дванадцятипалій кишці, поліпшують кліренс стравоходу [1, 4, 34].

У педіатричній практиці перевага надається антацидам III покоління (антациди-альгірати). Самостійного значення для загоєння дефектів і зменшення запалення в стравоході вони не мають. Проте вони з успіхом використовуються як симптоматичні засоби, оскільки швидко усувають клінічну симптоматику (печію, кислу відрижку тощо). У кислому середовищі шлунка альгірати протягом кількох хвилин створює невсмоктувальний альгіратний гелевий бар'єр. При взаємодії бікарбонату натрію, що входить до складу цих препаратів, з соляною кислотою виділяється вуглекислий газ, який надає гелю плавучості і, таким чином, формує «альгіратний пліт», що плаває на поверхні вмісту шлунка як рухливий нейтральний наповнювач (рН приблизно дорівнює 7). При ГЕР «пліт», потрапляючи першим до стравоходу, захищає слизову оболонку від агресивного впливу шлункового вмісту [12, 34].

Антацидні препарати застосовуються після вживання їжі (не раніше, ніж через 60–90 хв. з метою збільшення часової експозиції препарату в порожнині шлунку) та «за потребою». Загалом антациди не слід вживати протягом тривалого часу, оскільки сполуки алюмінію можуть спричинити гіпофосфатемію та остеопороз. Курс лікування антацидами залежить від ступеня ГЕР, запальних змін стравоходу і становить у середньому 10–21 день. На сьогодні застосовуються практично лише антациди, які не всмоктуються. Одним з найбільш ефективних невсмоктуючих антацидних препаратів вважається маалокс, який містить збалансовану комбінацію гідроокиси магнію та гідроокиси алюмінію.

Антисекреторні засоби за механізмом впливу на парієтальну клітину слизової оболонки шлунка підрозділяються на дві групи: блокатори H₂-гістамінових рецепторів та блокатори H⁺K⁺-АТФ-ази.

Блокатори H₂-гістамінових рецепторів, впливаючи на H₂-рецептори гістаміну, які містяться в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка, селективно гальмують секрецію соляної кислоти, зменшують об'єм шлункового соку, що супроводжується значним зниженням рівня пепсину [38; 43]. Проте їхня терапевтична ефективність забезпечується високим рівнем препарату в крові, що іноді потребує його багатократного вживання. Пригнічення шлункової секреції досягається впливом тільки на один тип рецепторів — гістамінові, при цьому може виникати гіперсекреція соляної кислоти за рахунок стимуляції інших рецепторів (гастрин, ацетилхолін). Крім того, швидка відміна блокаторів H₂-гістамінорецепторів може

призводити до розвитку толерантності та «синдрому рикошету», що обмежує їх застосування у лікувальній практиці.

До препаратів, які найбільш успішно контролюють кислотоутворення у шлунку протягом доби незалежно від стимулу, що впливають на рецептори парієтальних клітин слизової оболонки шлунка, відносяться інгібітори протонної помпи (ІПП) — блокатори H^+K^+-ATP -ази [8, 12, 38, 40]. Ці блокатори вибірково нагромаджуються у кислому середовищі секреторних каналців парієтальної клітини, де переходять в активну форму та пригнічують роботу ферменту, що призводить до блокування кінцевого етапу вироблення соляної кислоти. ІПП контролюють рівень рН у нижній третині стравоходу, зменшують час контакту агресивного вмісту з його слизовою оболонкою. Препарати ІПП в останнє десятиліття посідають провідні позиції в лікуванні ГЕРХ. Численними дослідженнями доведено високу ефективність терапії ГЕРХ препаратами ІПП, особливо в лікуванні хворих з ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу [8, 12, 21, 47].

Однак препарати ІПП при тривалому застосуванні можуть спричиняти побочні реакції. Внаслідок пригнічення кислотопродукції під впливом ІПП знижуються бар'єрні властивості шлункового соку, що створює умови для розвитку умовно-патогенної флори, як у проксимальних, так і в більш дистальних відділах ШКТ. В умовах гіпо- та анацидності збільшується ризик розвитку запальних процесів і атрофії слизової оболонки шлунка (внаслідок міграції *H. pylori* з антрального відділу в ділянку тіла шлунка), виникнення кишкових інфекцій, у т.ч. викликані *Clostridium difficile*, і так званого псевдомембранозного коліту [12].

Деякими дослідженнями показано, що після комплексної терапії, яка включає ІПП, і/або монотерапії ІПП вірогідно зростає кількість лужних ГЕР та час залуженості стравоходу, що у подальшому потребує проведення терапії антацидами з метою захисту слизової оболонки стравоходу від агресивного рефлюксату [25].

Через надмірний антисекреторний ефект препарати ІПП треба обережно застосовувати дітям віком до 12 років. У дітей віком старше 12 років препаратом вибору є парієт (рабепрозол), дія якого спостерігається відразу і триває протягом доби. За даними О.Г. Шадріна, одним із найбільше безпечних та найбільше вивчених у педіатрії препаратів ІПП є пантопразол, який характеризується високою біодоступністю, що не змінюється при багаторазовому вживанні та забезпечує максимальну концентрацію препарату у крові після першої дози [39].

Використання лікарських засобів для лікування дітей із ГЕРХ залежить від стадії цього захворювання [1, 27]. Так, при ГЕРХ без езофагіту та ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом I ступеня тяжкості призначають: а) антациди та препарати альгінової кислоти, 4–5 разів на добу за одну годину після їди та перед сном, протягом 2–3 тиж.; б) прокінетики (домперидон та ін., за 15–20 хв. до їди тричі на день, останній раз на ніч, 2–3 тиж.). Цей курс лікування доцільно повторити через 1 місяць.

При ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом II ступеня тяжкості призначаються блокатори H_2 -гістамінорецепторів (2-го покоління — група ранітидину та 3-го покоління — група фамотидину) або ІПП (групи омепразолу, пантопрозолу та інші аналоги), переважно у дітей старше 12 років разом із прокінетиками протягом 3–4 тиж.

При ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом III–IV ступенів тяжкості на 3–4 тиж. призначаються прокінетики, ІПП та цитопротектори (сметит, сукральфат, ліквіритон) за 30 хв. до їди тричі на день і на ніч, протягом 4 тиж.

Тривалість медикаментозної терапії індивідуальна, проте при наявності позастрогохідних клінічних проявів ГЕРХ антирефлюксу заходи мають бути більш «агресивними» і довгочасними.

До комплексної терапії дітей з ГЕРХ слід включати вегетотропні препарати, які коригують вегетативний дисбаланс, з урахуванням спрямованості вегетативних змін [14, 18].

Після медикаментозної терапії ГЕРХ доцільно використовувати фізіотерапевтичні процедури, які усувають моторні порушення завдяки стимуляції непосмугованих м'язів стравоходу (СМТ-форез із прокінетиками) і вегетативний дисбаланс за рахунок поліпшення церебральної та спінальної гемодинаміки (ДМХ на комірцеву зону, електросон). У стадії ремісії використовуються немедикаментозні методи лікування: фітотерапія, рефлексотерапія, гомеопатія, бальнеотерапія.

Таким чином, високий рівень поширеності ГЕРХ, різноманітність клінічних проявів, у т.ч. значна кількість позастрогохідних симптомів, що ускладнює діагностику і призводить до гіпердіагностики деяких захворювань та погіршує їх перебіг, можливість розвитку серйозних ускладнень, обумовлює медико-соціальний характер ГЕРХ, її актуальність, вказує на необхідність подальшого поглибленого вивчення патогенезу і клініки рефлюксної хвороби, що, безсумнівно, сприятиме своєчасному виявленню захворювання на ранній стадії, призначенню диференційованої терапії з урахуванням патогенетичних механізмів і підвищенню ефективності лікування.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в детском возрасте / Ю.В. Белоусов // Здоров'я України. — 2005. — № 5. — С. 24—25.
2. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского века / Ю.В. Белоусов. — К.: СПД Коляда О.П., 2007. — 440 с.: ил.
3. Бордин Д.С. Методология и возможности манометри в диагностике заболелваний пищевода / Д.С. Бордин, С. Бор, Ю.В. Васильев // Терапевтический архив. — 2007. — № 4. — С. 63—71.
4. Бордин Д.С. Эффективность Маалокса при длительной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Д.С. Бордин, А.А. Машарова // Рус. мед. журнал. — 2008. — Т. 16, № 3. — С. 1—4.
5. Боярська Л.М. До питання про частоту та особливості проявів гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби / Л.М. Боярська, К.О. Іванова // Современная педиатрия. — 2010. — № 2. — С. 162—163.
6. Бронхолегочная и отофарингеальная патология и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / С.Г. Бурков, А.Т. Арутюнов, Е.П. Алексеев, Г.Л. Юрнев // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2007. — № 1. — С. 35—42.
7. Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: 1. Патогенез и клиника / Ю.В. Васильев // Междунар. мед. журнал. — 2003. — Т. 9, № 1. — С. 31—34.

8. Васильев Ю.В. Ингибиторы протонного насоса / Ю.В. Васильев // Лечащий врач. — 2007. — № 1. — С. 71—76.
9. Васильев Ю.В. Лекарственная терапия гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Ю.В. Васильев // Лечащий врач. — 2008. — № 2. — С. 92—94.
10. Волосовец О.П. Сучасний погляд на проблему порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу / О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, Ю.В. Карулина // Здоровье ребенка. — 2007. — № 5 (114). — С. 7—9.
11. Воронникова Н.А. Бронхообструктивный синдром и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: течение, диагностика и тактика лечения у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.09 — «Педиатрия» / Н.А. Воронникова. — Саратов, 2006. — 25 с.
12. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, А. Е. Каратаева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — № 2. — С. 104—114.
13. Гетерогенность метапластических изменений в пищеводе / Н.В. Герасимова, А.В. Мызин, С.В. Бельмер, С.А. Полудов // Вопросы совр. педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 6. — С. 36—39.
14. Давыдова А.Н. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста при различных вегетативных нарушениях и пути их коррекции: автореф. дис. ... к. мед. н.: спец. 14.00.09 — «Педиатрия» / А.Н. Давыдова. — Волгоград, 2008. — 24 с.
15. Дудникова Э.В. Клиническое значение билиарных рефлюксов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и гастродуоденитов у детей и методы их коррекции / Э.В. Дудникова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2006. — № 5. — С. 28—32.
16. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология / под ред В.Т. Ивашкина. — М.: ГЭОАР-Медиа, 2008. — 208 с.
17. Каган Ю.М. О взаимосвязи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и бронхиальной астмы у детей / Ю.М. Каган, А.И. Хавкин, Ю.Л. Мизерницкий // Детская гастроэнтерология. — 2005. — № 3. — С. 20—21.
18. Кішко Н.Ю. Корекція порушень вегетативного гомеостазу у дітей з гастроэзофагеальним рефлюксом / Н.Ю. Кішко // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 2003. — № 4. — С. 17—20.
19. Коваленко А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / А.А. Коваленко, С.В. Бельмер // Лечащий врач. — 2008. — № 8. — С. 14—18.
20. Лазебник Л.Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генваля к Монреалу / Л.Б. Лазебник, Д.С. Бордин, А.А. Машарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2007. — № 5. — С. 4—10.
21. Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — болезнь XXI века / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, М.Т. Щекина // Лечащий врач. — 2004. — № 4. — С. 1—5.
22. Минушкин О.Н. Антацидные средства в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О.Н. Минушкин // Фарматека. — 2007. — № 6. — С. 14.
23. Минушкин О.Н. Изучение эпидемиологических особенностей эрозивной и неэрозивной форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) / О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, О.Ю. Теплухина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — № 2. — С. 88—89.
24. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Т.Г. Завикторина, Е.В. Стрига, Ю.Б. Соколова [и др.] // Лечащий врач. — 2008. — № 7. — С. 88—89.
25. Пахомовская Н.Л. Клиническое значение суточной рН-метрии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: автореф. дис. ... к. мед. н.: спец. 14.00.09 — «Педиатрия» / Н.Л. Пахомовская. — М., 2006. — 17 с.
26. Применение антацидов в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни тяжелого течения / И.В. Маев, Д.Т. Дичева, В.В. Красников, Т.А. Бугагина // Лечащий врач. — 2007. — № 1. — С. 86—87.
27. Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей: наказ МОЗ України від 26.05.2010 р. № 438 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрана.
28. Рубцова Є.І. Вивчення показників добового рН-моніторингу стравоходу у дітей та підлітків з підозрою на гастроэзофагеальную рефлюксную хворобу і залежно від інфікованості гелікобактеріозом / Є.І. Рубцова, І.В. Чопей, М.В. Ніколайчук // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — № 2 (34). — С. 24—26.
29. Семенюк Л.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и Нр-ассоциированный хронический гастрит у детей и подростков / Л.А. Семенюк, Н.Е. Санникова // Альманах клинической медицины. — 2006. — Т. XIV. — С. 101—107.
30. Скрипник І.М. Захворювання з багатьма подобами: лікарська тактика в складних клінічних випадках ГЕРХ / І.М. Скрипник // Здоров'я України. — 2007. — № 23 (180). — С. 1—2.
31. Ткач С.М. Современные и перспективные подходы к ведению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, основанные на данных доказательной медицины / С.М. Ткач, В.Г. Передерий // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 6 (56). — С. 96—106.
32. Урсова Н.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у подростков / Н.И. Урсова // Рос. педиатрический журнал. — 2004. — № 2. — С. 32—35.
33. Успенский Ю.П. Патогенетические основы дифференцированной тактики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.П. Успенский, Е.И. Ткаченко // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 1 (51). — С. 92—100.
34. Успенский Ю.П. Клинические перспективы использования препаратов на основе альгиновой кислоты в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.П. Успенский, Н.В. Барিশников, И.Г. Пахомова // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2009. — Т. XIX, № 2. — С. 79—85.
35. Фадеенко Г.Д. Эпидемиологические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Г.Д. Фадеенко, И.Э. Кушнир, М.О. Бабак // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 5 (43). — С. 12—16.
36. Циммерман Я.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, клиника, диагностика и лечение / Я.С. Циммерман, Л.Г. Вологжанина // Клиническая медицина. — 2005. — № 1. — С. 16—24.
37. Шабалов А.М. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: автореф. дис. ... к. мед. н.: спец. 14.00.09 — «Педиатрия», 14.01.28 — «Гастроэнтерология» / А.М. Шабалов. — СПб., 2010. — 23.
38. Шадрин О.Г. Педиатрические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О.Г. Шадрин // Здоров'я України. — 2009. — № 6/1. — С. 11.
39. Шадрін О.Г. Ефективність застосування інгібіторів протонної помпи для ерадикаційної терапії у дітей з гастроэзофагеальной рефлюксною хворобою / О.Г. Шадрін, Л.В. Ігнатко, С.І. Герасим'юк // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 1 (51). — С. 81—84.
40. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: спорные и нерешенные вопросы / А.А. Шептулин // Клиническая медицина. — 2008. — № 6. — С. 7—12.
41. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к реалиям настоящего (памяти А.Л. Греб-

- нева) / А.А. Шептулин // Клиническая медицина. — 2003. — № 6. — С. 7—12.
42. Щербаков П.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей / П.Л. Щербаков // Болезни органов пищеварения. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 42—47.
43. Щербаков П.Л. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей — актуальная проблема детской гастроэнтерологии / П.Л. Щербаков // Рос. журнал гастроэнтерологии. — 2002. — № 2. — С. 62—65.
44. Childhood functional gastrointestinal disorders / A. Rasquin, Di Lorenzo, D. Forbers [et al.] // *Adolesc. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 130 (5). — P. 1527—1537.
45. Is the acid pocket on patients with gastroesophageal reflux disease different? A study with wireless pH monitoring / A. Grigolon, I. Bravi, P. Cantu [et al.] // *Gut.* — 2007. — № 56 (suppl. III). — A. 206.
46. Monnikes H. Global clinical symptom spectrum in gastroesophageal reflux disease / H. Monnikes // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2007. — № 41 (suppl. 2). — S. 168—174.
47. Scarpignato C. Proton pump inhibitors: the beginning of the end or the end of the beginning? / C. Scarpignato, R. Hunt // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2008. — № 8. — P.677—684.
48. The eradication of *Helicobacter pylori* positively influences symptoms of reflux and endoscopic esophagitis / A. Soylu, C. Dolapsioglu, H. Akis [et al.] // *Gut.* — 2007. — № 56 (suppl. III). — A. 218.
49. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus / M.F. Varil, S.V. Van Zanten, P.E. Kahrilas [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 1900—1920.
50. Tytgat G.N.J. Gastroesophageal reflux disease: reflection ANO 2006 / G.N.J. Tytgat // *Clin. Gastroenterol.* — 2007. — № 47 (suppl. 2). — S. 204—208.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНУЮ РЕФЛЮКСНУЮ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ

А.В. Зубаренко, Т.Ю. Кравченко

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Резюме. В лекции приведены данные о распространении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей, патофизиологических механизмах, особенностях клинического течения, полиморфизме клинических проявлений, трудностях диагностики; изложены современные подходы к лечению больных ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, пищеводные и внепищеводные симптомы, патогенез, диагностика, лечение.

MODERN LOOK TO GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN

A.V. Zubarenko, T.Y. Kravchenko

Odessa National Medical University, Ukraine

Summary. In the lecture there is data about prevalence of gastroesophageal reflux disease for children, pathophysiological mechanisms, features of clinical course, difficulties of diagnostics; modern approaches of treatment of patients with gastroesophageal reflux disease

Key words: gastroesophageal reflux disease, children, esophageal and extraesophageal symptoms, pathogenesis, diagnostic, treatment.

НОВОСТИ

Подозрения сняты: молоко и молочные продукты детского ожирения не вызывают

Война против детского ожирения иногда принимает неожиданные формы. Так, в последнее время появилось несколько научных работ, авторы которых критиковали молочные продукты. Но педиатры Австралии реабилитируют молоко, творог, сыр и йогурты.

Некоторые ученые, изучающие проблему ожирения у детей, высказывали предположение, что ежедневное потребление молочных продуктов детьми может приводить к появлению у них избыточного веса (речь не идет о грудных младенцах и материнском молоке).

Однако исследователи из университета австралийского города Сидней (University of Sydney) уверяют, что детям давать каждый день молоко и продукты на его основе не только можно, но и совершенно необходимо, так как такая пища является основным источником кальция, столь необходимого быстро растущему детскому организму.

Кроме того, регулярное потребление такой продукции способствует нормализации артериального давления.

Авторы наблюдали более 1 200 детей, начиная с возраста 18 месяцев и до достижения ими 8 лет. Исследователи периодически опрашивали родителей малышей о количестве ежедневного потребляемого детьми молока и молочных продуктов.

Было установлено, что только треть матерей давали своим детям подобные продукты ежедневно. Между тем, ранее было обнаружено, что у 90% австралийских девочек-подростков наблюдается дефицит кальция в организме.

«Мы обнаружили, что ежедневное потребление молока и молочной продукции в количестве трех условных порций не приводит к появлению избыточного веса, а оказывает благотворное влияние с точки зрения поступления кальция в организм и стабилизации давления крови», — разъясняет соавтор этого исследования профессор Тим Джилл (Tim Gill).

Он же уточняет: 1 условная порция молока или молочных продуктов — это стакан (250 мл) цельного молока или 40 граммов твердого сыра или 200 мл йогурта.

Источник: <http://medexpert.org.ua/>

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

А.С. Сенаторова, М.А. Гончарь, А.Д. Бойченко

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме. В клинической лекции освещены современные подходы к диагностике врожденных пороков сердца — пренатально и в раннем неонатальном периоде. Обсуждена последующая тактика ведения пациентов в условиях родовспомогательных учреждений.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, диагностика, плод, новорожденные, пренатальная и постнатальная диагностика.

Врожденные пороки сердца (ВПС) встречаются с частотой 6–8 случаев на каждую тысячу родов и представляют наибольшую угрозу для жизни ребенка в период новорожденности. При условии ранней, в т.ч. пренатальной, диагностики верно избранной тактики родоразрешения и последующего ведения новорожденного, своевременной хирургической помощи дети с ВПС могли бы жить и быть здоровыми.

В последние десятилетия в Украине произошли значительные положительные перемены в направлении оказания помощи новорожденным с ВПС. Осуществляется большая государственная программа, направленная на улучшение качества пренатальной и ранней неонатальной диагностики ВПС. Трудно переоценить значительные успехи отечественной кардиохирургии. Вопрос о своевременности диагностики, оптимальной тактике ведения новорожденных с ВПС в условиях родовспомогательных учреждений и своевременности проведения им хирургической коррекции является чрезвычайно актуальным.

Вышеизложенное побудило авторов на основании анализа данных современной литературы и собственно клинического опыта проанализировать и предложить практическим врачам современные концепции пренатальной и постнатальной диагностики ВПС, принципы ведения таких новорожденных и оказания им медицинской помощи.

Достигнутые успехи в диагностике ВПС с использованием пренатальной доплерэхокардиографии позволяют диагностировать или хотя бы заподозрить сердечную патологию у плода уже на 12–18-й неделях гестации. Обязательно проводится четырехкамерное сканирование сердца, а также сканирование выходных трактов желудочков. ВПС при проведении фетальной эхокардиографии в группе беременных с высоким риском выявляются с частотой 0,4% (Гил Верновский и соавт., 2004). Пренатальная эхокардиография стала точным безопасным методом диагностики и существенно повлияла на возможности и эффективность лечебной тактики при большинстве пороков, в т.ч. критических.

Особенности внутриутробной циркуляции крови способствуют сохранению функциональных возможностей сердца и предотвращают существенные расстройства кровообращения у плода даже при наличии врожденного порока. Известно, что фетальное кровообращение у новорожденных частично функционирует в течение 10–15 часов внеутробной жизни; при этом функционирующие плодовые коммуникации играют регуляторную роль, снижая гемодинамическую нагрузку на правый желудочек в периоде сердечно-легочной адаптации новорожденного. В позднем неонатальном периоде плодовые коммуникации уже не функционируют. Сопротивление крови в легочных сосудах низкое, давление в

выходном тракте правого желудочка и легочной артерии ниже системного. Происходит постепенное повышение тонуса периферических сосудов и системного АД.

Вышеизложенное важно для понимания особенностей патофизиологии ВПС внутриутробно и в раннем неонатальном периоде. Так, патологические межжелудочковые коммуникации внутриутробно не оказывают значительного влияния на развитие плода в связи с существующим до рождения ребенка физиологическим высоким легочным сосудистым сопротивлением; последнее препятствует значительному шунтированию крови между желудочками.

Также известно, что умеренная коарктация аорты пренатально может проявляться только изолированным увеличением правого желудочка, которое развивается у плода вследствие лево-правого шунтирования на фоне повышенного системного сосудистого сопротивления. При этом открытый артериальный проток (ОАП) обуславливает относительное выравнивание систолического давления в полостях желудочков и магистральных сосудов, когда градиенты давления не являются диагностически значимыми или даже отсутствуют.

Установлено, что умеренная обструкция полулунных клапанов магистральных артерий может не сопровождаться существенным ростом соответствующих градиентов давления. При этом умеренное стенозирование магистральных сосудов пренатально чаще устанавливается на основании выявления их постстенотической дилатации.

Даже при транспозиции магистральных артерий, которая обуславливает значительные патофизиологические изменения кровообращения плода, большинство новорожденных имеют нормальный вес при рождении. Это связано с тем, что простая транспозиция магистральных сосудов (ТМС) или с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) не приводят к изменениям антеградного кровотока внутриутробно, то есть они до рождения значительно не эволюционируют. Нормальный же рост камер сердца и магистральных сосудов зависит от антеградного кровотока.

В то же время, другие ВПС могут приводить к значительным патологическим изменениям гемодинамики до окончания срока гестации. В качестве примера можно рассматривать внутриутробное прогрессирование обструкции выходного отдела правого желудочка при критической форме тетрады Фалло. При этом тяжелый стеноз или атрезия клапана легочной артерии постепенно приводят к нарушению нормального роста ветвей легочной артерии, правого желудочка, развитию тяжелых трикуспидальной регургитации.

Значительная трикуспидальная регургитация у пациентов с аномалией Эбштейна также является причиной уменьшения антеградного потока в правый желу-

дочек и легочную артерию, способствует развитию легочного стеноза к моменту родов.

Прогрессирование тяжести порока описывают у плодов с патологией левых отделов сердца (гипоплазией левых камер, значительным стенозом митрального или аортального клапанов). По данным Гиля Верновского, С. Давида Рубенштейна (2004), у плодов с пренатально диагностированной коарктацией аорты может развиться гипоплазия дуги аорты.

Обобщая вышеизложенное, важно заключить, что истинная тяжесть структурного поражения сердца может быть определена только в поздних сроках гестации в связи с существующей возможностью эволюции патофизиологических нарушений. Пренатальная оценка анатомии и функции сердца дает реальную возможность наблюдать течение пороков внутриутробно и прогнозировать вероятность развития критического состояния младенца после рождения, выбирать тактику ведения родов, медикаментозной терапии, определять оптимальные сроки и возможный объем хирургического вмешательства.

Пренатальная диагностика также способствует выявлению семейного генетического заболевания при установленном повышенном риске его возникновения. В ситуации, если плод оказывается больным, родители имеют время для обсуждения со специалистами и решения вопроса о целесообразности сохранения беременности.

Показаниями для проведения фетальной эхокардиографии служат:

- Наличие у матери факторов риска развития ВПС у плода:
 - возраст матери старше 35 лет;
 - наличие предыдущих спонтанных выкидышей и (или) аборт;
 - наличие семейных сердечно-сосудистых заболеваний;
 - наличие наследственных заболеваний в семье;
 - многоводие;
 - несоответствие размеров плода и таза беременной;
 - нарушения роста плода или наличие данных, которые являются признаком дистресса плода;
 - выявление других врожденных пороков развития;
 - выявление аномального сердечного ритма или частоты сердечных сокращений;
 - выявление хромосомных аномалий плода.
- Действие профессиональных, бытовых и других вредностей на беременную:
 - влияние известного тератогена;
 - употребление лекарств (антиконвульсанты, гормональные препараты; талидомид и др.);
 - уровень шума больше 82 дБ;
 - контакт с лаками, красками, ядохимикатами, текстильной пылью.
- Соматические заболевания матери во время беременности:
 - артериальная гипертензия;
 - системная красная волчанка;
 - сахарный диабет;
 - эпилепсия;
 - фенилкетонурия, фенилаланинемия у матери.
- Инфекционные заболевания матери во время беременности:
 - токсоплазмоз;
 - инфекции, вызванные вирусами (краснухи, герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейн—Барра и др.).
- злоупотребление алкоголем и/или курение во время беременности.

Таким образом, на данном этапе развития медицины ультразвуковое исследование плода занимает одно из важнейших мест в плане выявления ВПС, позволяет заранее решить вопрос о целесообразности сохранения беременности, условиях и сроке родоразрешения беременной с целью создания оптимальных условий для поддержания здоровья матери и будущего ребенка. Для определения оптимальной тактики наблюдения и лечения новорожденного при наличии соответствующих факторов риска или пренатально установленного диагноза ВПС, соответствующих клинических проявлений, врач, проводящий обследование новорожденного в родовспомогательном учреждении, должен придерживаться следующей тактики:

- допустить вероятность ВПС, провести первичную дифференциальную диагностику с внесердечными заболеваниями новорожденных, и, если это необходимо, — первичную интенсивную терапию;
- оценить значение выявленной сопутствующей патологии в качестве препятствия к необходимому кардиохирургическому вмешательству, осуществить своевременный перевод в специализированное кардиохирургическое отделение.

Проявления дисфункции сердечной деятельности, тахикардия, одышка, прекращение набора массы тела у новорожденного, бледность, появление цианоза или одышки при кормлении или физической активности, появление или нарастание систолического шума, обостряют необходимость дообследования ребенка на предмет выявления ВПС. Ведущими являются синдромы сердечной недостаточности, артериальной гипоксемии (цианоз), а также сердечные шумы и аритмии. Учитывают изменения на ЭКГ в виде повышения электрической активности левого или правого желудочка, нарушение процессов реполяризации миокарда желудочков.

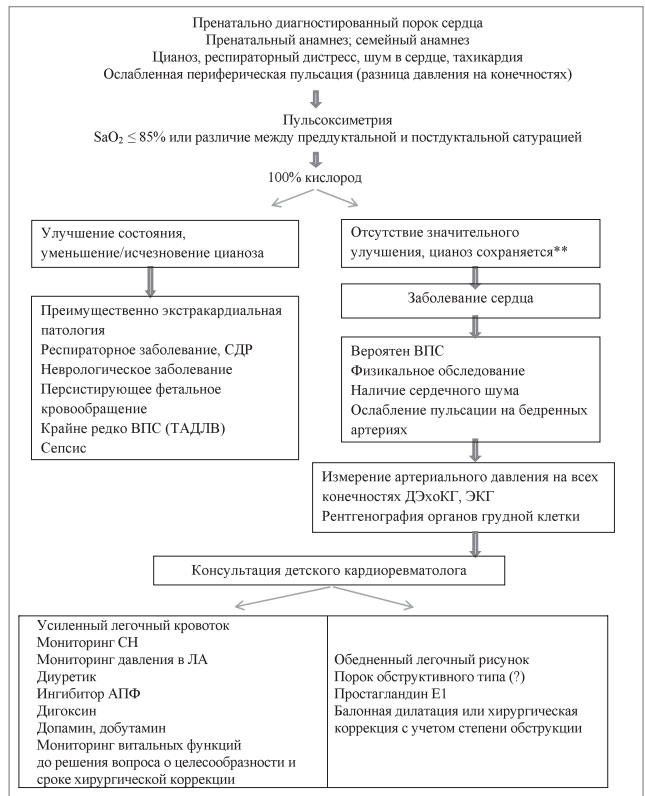


Рис. 1. Алгоритм диагностики и ведения новорожденных с подозрением на врожденный порок сердца

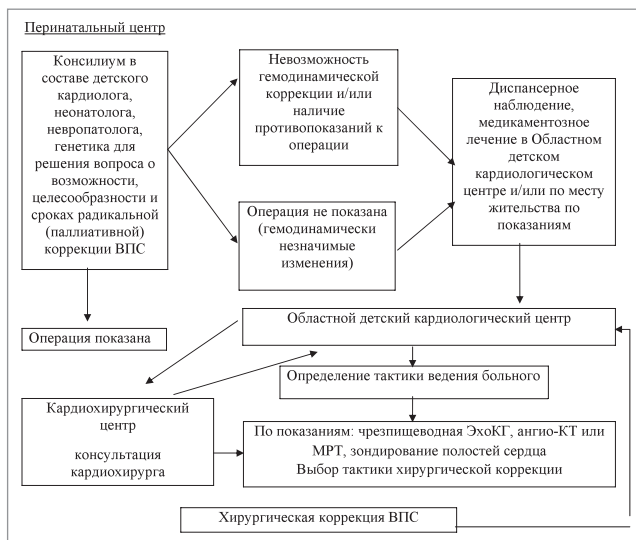


Рис. 2. Алгоритм диагностики и ведения новорожденных с подозрением на врожденный порок сердца (продолжение)

Важно помнить, что при наличии критического ВПС у новорожденного может развиваться кардиогенный шок.

Последовательность диагностики ВПС и тактика ведения новорожденных в условиях современного родовспомогательного учреждения могут быть представлены следующим образом (рис. 1, 2).

После проведения клинического обследования, оценки КОС, ЭКГ, рентгенографии грудной клетки, ЭхоКГ и гипероксидного теста устанавливают принадлежность пациента к группе с дуктус-зависимой перфузией большого или малого круга кровообращения или с дуктус-независимой.

Дуктус-зависимый системный кровоток имеет место у пациентов с обструкцией левых отделов сердца (критический клапанный стеноз аорты, коарктация аорты, перерыв дуги аорты, гипоплазия левых отделов сердца). При пренатальной диагностике порока данной группы рекомендуют родоразрешение в специализированном стационаре. Ведущими симптомами у новорожденного являются:

- бледность кожи,
- слабый пульс при пальпации (иногда только на нижних конечностях),
- замедленное капиллярное заполнение,
- тахикардия,
- гепатомегалия,
- тахипноэ,
- ацидоз,
- иногда — кардиогенный шок.

Необходимо назначение простагландина E₁ (вальпростан) с титрованием со скоростью 50–20–10 нг/кг в мин. с целью поддержания ОАП в открытом состоянии.

Целевые показатели:

- сатурация кислорода — 75%,
- $pCO_2 \geq 45$ мм Нг,
- $pH \geq 7,35$,
- допустим умеренный метаболический ацидоз ($BE=[0]-[-2]$).

Дуктус-зависимый легочный кровоток может быть связан с наличием критического клапанного стеноза, атрезией легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой, атрезией трикуспидального клапана, критической формой тетрады Фалло (атрезия легочной артерии с ДМЖП), аномалией Эбштейна. Ведущим сим-

птомом является центральный цианоз, достигающий максимума в возрасте 2–3 дней.

Информативным является тест на гипероксию — необходимый этап диагностики у новорожденных с подозрением на критический ВПС. Пациент, имеющий сатурацию кислорода менее 85%, при дыхании как атмосферным воздухом, так и 100% O₂, вероятно, имеет внутрисердечный шунт. Гипероксидный тест ($PaO_2 < 100$ мм рт. ст. при дыхании 100% O₂ на протяжении 10 мин.) положителен при респираторном генезе цианоза и отрицателен при кардиальном генезе.

Новорожденным с дуктус-зависимым кровотоком необходимо назначать простагландин E₁ (вальпростан) с титрованием со скоростью 50–20–10 нг/кг в мин. с целью поддержания ОАП в открытом состоянии. Рекомендуются, возможно, более раннее использование минимально эффективных доз (10 нг/кг в мин.).

Целевые показатели:

- сатурация кислорода более 70%,
- умеренная гипервентиляция ($paCO_2 = 35$ мм Нг) для снижения легочного сосудистого сопротивления,
- $pH \geq 7,35$,
- «избыточное ощелачивание» ($BE = [+2]-[+4]$) для снижения легочного сосудистого сопротивления,
- повышение системного сосудистого сопротивления применением вазопрессоров (дофамин).

Определение сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии на правой руке и ноге (в зонах кровоснабжения выше и ниже ОАП) — важный этап в диагностике ВПС у новорожденных. В норме сатурация кислорода крови $\geq 95\%$. При наличии цианотического ВПС регистрируют снижение сатурации кислорода крови, как правило, менее 90–92% в обеих точках. Цианоз можно определить клинически при сатурации кислорода менее 85%.

Если преддуктальная сатурация выше постдуктальной, может развиваться «раздельный» или «дифференцированный» цианоз, который возникает при нормальном соотношении магистральных сосудов, когда деоксигенированная кровь из малого круга кровообращения поступает в нисходящую аорту через ОАП. Раздельный цианоз также наблюдается при персистирующей легочной гипертензии новорожденных, аномалиях левого сердца, дуги аорты, критическом стенозе аорты или коарктации аорты.

У новорожденных с ВПС различают цианоз, ассоциированный со снижением легочного кровотока, и цианоз, сопровождающий увеличение легочного кровотока.

Если легочный кровоток снижен, возможно, наличие обструкции на уровне трикуспидального клапана (ТК) правого желудочка, клапана левой аорты или самой левой аорты, при этом обязательно наличие внутрисердечного сообщения, обеспечивающего возврат крови по венам большого круга из правых отделов сердца в левые (тетрада Фалло; атрезия легочной артерии с ДМЖП или с интактной МЖП; атрезия ТК).

Пациенты с цианозом и нормальным или увеличенным легочным кровотоком чаще всего будут иметь ТМА или, реже, ситуацию с полным смешиванием крови. Смешение на уровне предсердий возникает при тотальном аномальном дренаже легочных вен (ТАДЛВ) и на уровне желудочков в случае функционально единственного желудочка; смешивание крови на уровне крупных артерий — при общем артериальном стволе (ОАС).

Результат пробы с двумя пульсоксиметрами (преддуктальный — палец правой руки, постдуктальный — палец ноги) при значении «пре>пост» свидетельствует о

шунтировании через открытый артериальный проток, в том числе при наличии переходного фетального кровообращения; «пре<пост» требует исключения транспозиции магистральных сосудов; «пре=пост» — ВПС с внутрисердечным шунтированием или пневмонии. Последняя, наряду с расстройствами дыхания, обусловленными родовой травмой, асфиксией, респираторным дистрессом, массивными ателектазами легких, пневмо-диафрагмальной грыжей, также может быть причиной гипоксемии. Акроцианоз у новорожденного может быть связан с периферической вазоконстрикцией, проявляющаяся в первые 24–48 часов жизни.

Нормальными показателями газов крови новорожденного считают следующие $pO_2=60$ мм Нг, $pH \geq 7,35$; $BE \geq [-4] - [-6]$.

Новорожденному с ВПС необходимо создать комфортные условия выхаживания (кувез, кровать-грелка). С целью ограничения физической нагрузки акт сосания заменяют кормлением через зонд. При отсутствии противопоказаний проводят оксигенотерапию под контролем газов крови. Возможно снижение сердечной нагрузки ограничением поступления воды и электролитов в организм новорожденного.

При сердечной недостаточности у новорожденных с ВПС используют негликозидные инотропные препараты (допамин, добутамин, амринон). Допамин, эндогенный предшественник норэпинефрина с т.ч. числе коронарных. В дозе 5–10 мкг/кг в мин. допамин повышает сократимость миокарда и увеличивает сердечный выброс путем стимуляции миокардиальных β_1 -рецепторов. В дозе 10–20 мкг/кг в мин. допамин повышает системное сосудистое сопротивление и артериальное давление, стимулируя α_1 -рецепторы.

Добутамин (синтетический аналог допамина) снижает системное сосудистое сопротивление, вызывая уменьшение пред- и постнагрузки, снижает АД в дозе 5–15 мкг/кг в мин.

Амринон рекомендуют новорожденным с критическим падением сократительной способности миокарда в дозе 5–10 мкг/кг в мин. Препарат оказывает выраженное инотропное и вазодилатирующее действие.

Указанные препараты применяют при условии мониторинга сердечной деятельности, коррекции метаболических сдвигов, нормализации функции внешнего дыхания и газообмена новорожденного.

У новорожденных дигоксин никогда не применяют профилактически. При сердечной недостаточности препаратом выбора является добутамин в дозе 5–15 мкг/кг в мин. (стандартная доза 5 мкг/кг в мин.). Дигитализация проводится редко. Показаниями к назначению сердечных гликозидов являются:

- выраженная наджелудочковая тахикардия,
- трепетание предсердий,
- выраженная сердечная недостаточность.

Доза насыщения дигоксина у новорожденных составляет 50 мкг/кг (0,05 мг/кг); препарат вводится каждые 8 часов в течение 2 суток, затем пациент переводится на поддерживающую дозу дигоксина 10 мкг/кг/сутки (0,01 мг/кг/сутки) в 2 приема (каждые 12 часов). У недоношенных детей (вес менее 2 кг) доза насыщения может быть уменьшена до 30 мкг/кг/сутки (0,03 мг/кг/сутки).

В случае применения указанной выше схемы назначения дигоксина, насыщение с начинают с 15 часов, поскольку при таком варианте в дальнейшем удобно перевести ребенка на 2-кратный прием препарата.

Пример назначения дигоксина новорожденному ребенку с весом 3 кг:

Общая доза насыщения дигоксина:

$$0,05(\text{мг}) \times 3 \text{ кг} = 0,15 (\text{мг})$$

Разовая доза насыщения:

$$0,15(\text{мг}):6 = 0,025 (\text{мг})$$

Общая поддерживающая доза:

$$0,01(\text{мг}) \times 3 \text{ кг} = 0,03 (\text{мг})$$

Разовая поддерживающая доза:

$$0,03(\text{мг}):2 = 0,015 (\text{мг})$$

Таким образом:

1-й день: в 15:00, 23:00 по 0,025 мг внутрь;

2-й день: в 7:00, 15:00, 23:00 по 0,025 мг внутрь;

3-й день: в 7:00 0,025 мг (окончание насыщения) и в 19:00 0,015 мг (начало поддерживающей дозы);

с 4-го дня: в 7:00 и 19:00 по 0,015 мг внутрь.

(Цит. по «Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца». — Метод. рекомендации. — М., 2012. — 36 с.)

В дальнейшем проводится титрование дозы в зависимости от изменения веса ребенка. Обязательным комбинирующим препаратом при назначении дигоксина является препарат калия (аспаркам, панангин).

У пациентов, имеющих ВПС и анамнез сердечной недостаточности не менее 14 дней и не получавших лечение, насыщение дигоксином не проводится. Используется пролонгированная схема насыщения, препарат назначается в поддерживающей дозе, эффект развивается медленно. В этом случае целесообразно применять адекватные дозы диуретиков, а при необходимости — V_1 -адреномиметиков (добутамин) и допаминергических средств.

Важно помнить, что у недоношенных с гемодинамически значимым ОАП к применению дигоксина относятся осторожно, помня о возможности увеличения левого сброса и создания тем самым условий для пролонгированного функционирования протока. У таких новорожденных терапию сердечной недостаточности начинают с назначения диуретиков.

Комбинация фуросемида и верошпирона хорошо зарекомендовала себя при лечении сердечной недостаточности у детей с ВПС. Дозу подбирают индивидуально, начиная с 1 мг/кг в сутки, с возможностью последующего увеличения до получения терапевтического эффекта (исчезновения симптомов застоя жидкости в организме). При достижении стабильного (сухого) веса пациента оптимальная дозировка диуретика может применяться достаточно долго, вплоть до оперативного лечения ВПС. Дозировка диуретика при необходимости корректируется на основании показателей массы тела и наличия клинических симптомов сердечной недостаточности.

Можно назначать препараты, улучшающие метаболизм и трофику миокарда (кокарбоксилаза, панангин, цитохромС, кудесан, коэнзим Q10, витамины группы В).

Таким образом, адекватность и эффективность лечения новорожденных во многом определяют возможность успешной кардиохирургической коррекции, а также прогноз для выздоровления и жизни ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы ведения детей со сложными врожденными пороками сердца на различных этапах диспансеризации: учеб.-метод. пос. / Г.Э. Сухарева, Н.В. Лагунова, Н.Н. Каладзе [и др.]. — Симферополь, 2010. — 40 с.
2. Болезни сердца и сосудов: руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса; пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1480 с.
3. Волосовець О.П. Природжені вади серця у новонароджених: стратегія і тактика лікаря у ранньому постнатальному періоді / О.П. Волосовець // Перинатологія та педіатрія. — 1999. — № 2. — С. 28—33.
4. Волошак-Гембицька Б. Кардіологічні стани, які загрожують життю новонароджених / Б. Волошак-Гембицька, Б. Марушевський // Друга регіональна школа-семинар «Рання діагностика та лікування новонароджених з вродженими вадами серця». — Львів, 2002. — 88 с.
5. Воробьев А.С. Амбулаторная эхокардиография у детей: рук-во для врачей / А.С. Воробьев. — СПб.: СпецЛит, 2010. — 543 с.
6. Детская кардиология / под ред. Дж. Хоффмана // Из книги «Педиатрия по Рудольфу», 21-е изд., под ред. К. Рудольфа, А. Рудольфа; пер. с англ. — М.: Практика, 2006. — 544 с.
7. Дослідження в перинатології. Серцево-судинні захворювання у новонароджених / за ред. Г. Верновського, С.Д. Рубенштейна; пер. з англ. — К.: Молодь, 2004. — 312 с.
8. Книшов Г.В. В ритмі серця. Світові можливості української кардіохірургії / Г.В. Книшов // Спільний проект газети «Колорит життя» і ДУ «НІСХ ім. М.М. Амосова». — 2012. — № 1 (3). — С. 3—5.
9. Лазоришинець В.В. Невідкладна допомога при основних патологічних синдромах у немовлят з уродженими вадами серця / В.В. Лазоришинець, Н.М. Руденко, Г.В. Книшов. — К.: УкрНДІСВД, 2001. — 80 с.
10. Миролюбов Л.М. Врожденные пороки сердца у новорожденных и детей первого года жизни / Л.М. Миролюбов. — Казань: Медицина, 2008. — 152 с.
11. Мутафьян О.А. Пороки сердца у детей и подростков: рук-во для врачей / О.А. Мутафьян. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 560 с.
12. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца: метод. рекомендации. — М., 2012. — 36 с.
13. Неонатология: практ. рекомендації / Р. Рооз и соавт. — М., 2011. — 568 с.
14. Роль современных методов визуализации в диагностике сложных врожденных пороков сердца у детей / Г.Э. Сухарева, И.Н. Емец, Н.Н. Каладзе [и др.]. // Здоровье ребенка. — 2010. — № 1 (22). — С. 43—50.
15. Світовий та вітчизняний досвід допомоги дітям з вродженими вадами серця у ранньому віці: програмна книжка Всеукраїнського форуму. — К., 2004. — 40 с.
16. Туманян М.Р. Первичная диагностика врожденных пороков сердца и тактика ведения новорожденных и детей первого года жизни с патологией сердечно-сосудистой системы: метод. реком. / М.Р. Туманян, Е.Д. Беспалова. — М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. — 24 с.
17. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца: рук-во для педиатров, кардиологов, неонатологов / А.С. Шарыкин. — М.: Теремок, 2005. — 384 с.
18. NEOFAX: фармакол. справочник. — 23-е изд., 2010 г.

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

Г.С. Сенаторова, М.О. Гончарь, А.Д. Бойченко

Харківський національний медичний університет, Україна

Резюме. У клінічній лекції висвітлено сучасні підходи діагностики вроджених вад серця — пренатально і в ранньому неонатальному періоді. Обговорено подальшу тактику ведення пацієнтів в умовах родопомічних установ.

Ключові слова: вроджені вади серця, плід, новонароджені, пренатальна та постнатальна діагностика.

MODERN PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND TACTICS OF CARE NEWBORNS WITH CONGENITAL HEART DISEASES

A.S. Senatorova, M.A. Gonchar, A.D. Boychenko

Kharkiv national medical university, Ukraine

Summary. Contemporary approaches in the diagnosis of congenital heart disease — in fetuses and newborns in prenatal and early neonatal period are shown in lecture. We discuss the following tactics of patients' care in maternity hospitals.

Key words: Congenital heart diseases, fetus, newborns, the prenatal and postnatal diagnosis.

**Перелік докторських дисертацій, що були затверджені ПК «Педіатрія»
АМН та МОЗ України до виконання у I–II кварталі 2012 р.**

№ п/п	Назва дисертації	Дисертант	Консультант	Медичний заклад
1	Клінічні аспекти морфологічних змін та функціональних порушень товстої кишки при захворюваннях шлунково-кишкового тракту у дітей	Боднар Г.Б.	Бережний В.В.	Буковинський ДМУ
2	Стан і корекція адаптаційного потенціалу у дітей, що страждають на хронічний тонзиліт	Шевлякова І.Ю.	проф. Каладзе М.М.	Кримський ДМУ ім. С.І.Георгієвського
3	Характеристика і корекція серцево-судинних змін удітей з хронічним пієлонефритом на етапі санаторно-курортної реабілітації	Сахалтуєва А.В.	проф. Каладзе М.М.	Кримський ДМУ ім. С.І.Георгієвського
4	Епштейн—Барр вірусна інфекція у дітей: патогенез, клінічні форми, діагностика, лікування	Виговська О.В.	проф. Крамарев С.О.	НМУ ім. О.О.Богомольця
5	Функціональні та органічні захворювання гепатобіліарної системи у дітей раннього віку, діагностика, профілактика, особливості патогенезу та лікування	Чернега Н.Ф.	проф. Шадрін О.Г.	ДУ «ІПАГ НАМНУ»

**Перелік кандидатських дисертацій, що були затверджені ПК «Педіатрія»
АМН та МОЗ України до виконання у III–IV кварталі 2012 р.**

№ п/п	Назва кандидатської дисертації	Дисертант	Керівник	Медичний заклад
1	Клініко-лабораторні особливості хронічної гастроудоденальної патології у дітей в залежності від активного тютюнопаління	Воробієнко Ю.І.	д.м.н. Боброва В.І.	НМУ ім. О.О.Богомольця
2	Клініко-діагностичні особливості недиференційованої дисплазії сполучної тканини серця у дітей та прогнозування її наслідків	Матяш Ю.В.	д.м.н. Дудник В.М.	Вінницький НМУ ім. М.І.Пирогова
3	Вторинна міопатія при ювенільному ревматоїдному артриті: патогенез, діагностика та медикаментозна корекція	Березницький О.В.	д.м.н. Дудник В.М.	Вінницький НМУ ім. М.І.Пирогова
4	Бронхіальна астма фізичної напруги в школярів (чинники схильності, клінічно-параклінічні особливості перебігу, діагностика, обґрунтування лікувальних заходів)	Григола Є.Г.	проф. Колоскова О.К.	Буковинський ДМУ

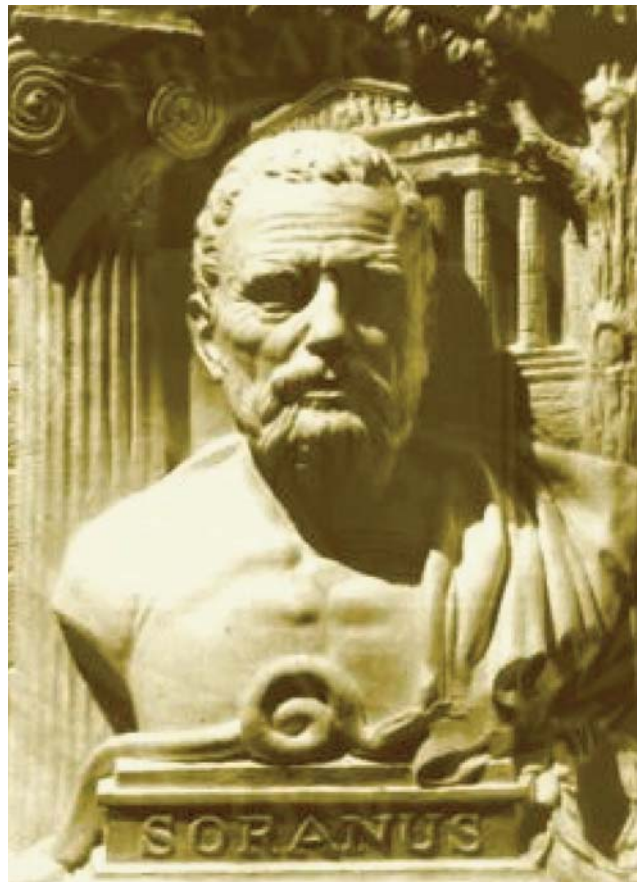
Первый педиатр вечного города

Именно так в докладе 1895 года российский педиатр И.В.Троицкий назвал Сорана Эфесского, римского врача, который жил с 98 по 138 год нашей эры. Труд Сорана Эфесского «О женских болезнях» оставался основным пособием по акушерству, гинекологии и педиатрии до XVII века. Считается, что ему принадлежат более 20 сочинений, однако большинство из них утеряно. В вольном латинском переводе до нас дошла его работа «Об острых и хронических болезнях», а также разработка учения о повязках, значимая для истории хирургии.

В издании 1895 года Сорана Эфесского называют терапевтом, фармакологом, хирургом, но все же наиболее он заслуживает звания первого римского педиатра. В свое время он был известным акушером, кроме того, составил важное практическое руководство по уходу за детьми. Многие идеи и рекомендации Сорана Эфесского в педиатрии совпадают с взглядами современных врачей. Тем это удивительней, ведь свои смелые выводы римский врач делал почти две тысячи лет назад, отвергая некоторые устоявшиеся в то время взгляды.

Необходимыми составляющими, по которым римский врач в I веке нашей эры определял жизнеспособность ребенка, были факторы и признаки, которые сейчас в современных формулировках также применяются для определения состояния здоровья новорожденного. Во-первых, это «здоровое состояние матери во время беременности», во-вторых — нормальная продолжительность утробной жизни плода («обыкновенно девять месяцев, в крайнем случае, семь»). Третий признак здоровья новорожденного, по Сорану Эфесскому — это «здоровый, тотчас по выходе на свет, крик ребенка. Долго не наступающий или слабый и кратковременный крик дает право подозревать болезненное состояние новорожденного». Состояние ребенка он также предлагает оценивать по внешнему виду тела, органов его чувств, стибанию и разгибанию суставов, «полному соответствию размера и очертаний разных частей тела ребенка», а также «естественной болевой чувствительности при определении ее посредством надавливания пальцами в различных местах тела».

Значительное внимание римский врач уделял времени и способу перевязки пуповины, говоря, что ее перевязку «следует производить через некоторое время по рождении



Соран Эфесский — Представитель методической школы, основанной Асклепиадом. Внёс фундаментальный вклад в развитие акушерства и гинекологии, предпринял первые попытки дифференциального диагноза.

ребенка, с целью дать его организму возможность успокоиться от потрясения, перенесенного им при акте родов». Давая матерям рекомендации о том, как пеленать ребенка, Соран Эфесский говорил, что «основной принцип пеленания состоит в приведении всех частей тела в их естественное положение» и порицал бытовавший в те времена «фессалийский способ пеленания, при котором под все тело ребенка и по бокам кладутся деревянные шины с последующим обвиванием кусками материи». Есть в его работах советы и по обустройству постели и спальни новорожденного, и по кормлению младенца. Довольно экзотично с позиций современности выглядят напутствия по поводу подбора кормилицы для ребенка: «сама мать лишь в том случае должна кормить ребенка, если и у лучшей из кормилиц грудь не обладает необходимыми для того качествами. Хотя кормление матерью должно бы представлять собою наиболее естественный способ питания как в отношении ребенка, для которого такая пища наиболее подходяща, так и для матери, становящейся, в силу того, более озабоченной участием вскармливаемого ею ребенка, но в целях сохранения полноты и молодости, а также способности к дальнейшим деторождениям, передачу на грудь хорошей кормилицы надо признать наиболее целесообразным способом». Множество признаков хорошей кормилицы Соран Эфесский также приводит

в своих работах. Начинаются они с возраста («кормилица не должна быть моложе 20 лет и старше 40 лет»), рекомендаций по питанию кормилицы и заканчиваются описанием поведения и черт характера, наиболее соответствующих хорошей кормилице («у злой, сердитой кормилицы дети будут сердиты и капризны»). Образ жизни кормилицы, определения качества женского молока, способы увеличения количества молока и улучшения его качества — всем этим вопросам римский врач также уделял внимание в I веке нашей эры. Как часто купать ребенка и когда это делать, когда кормить грудью, как ухаживать за сосками, как делать ребенку массаж и приучать его к самостоятельным движениям, когда прекращать пеленать ребенка, когда и как учить его сидеть и ходить, когда отнимать от груди, как ухаживать за малышом в период прорезывания зубов — все это и многое другое почти две тысячи лет назад описывал Соран Эфесский, во многом предвосхищая выводы и опыт педиатров нашего времени.

По словам российского врача И.В.Троицкого, представившего в 1895 году доклад о достижениях первого римского педиатра Сорана Эфесского, из 127-ми глав его книги, посвященной родам и уходу за детьми, в конце XIX века актуальными оставались 62 главы. Многие из них могут удивить современных педиатров разве что тем, что написаны были почти две тысячи лет назад...



СОРАНЪ ЭФЕССКІЙ

(Soranus Ephesius),

как первый педиатръ вѣчнаго города ¹⁾.

Pessime enim studiis suis consunt, qui ita recentiorum scriptis se immergunt, ut veteres vel negligant vel contemnunt, quum plenamque rerum lux ex illis pendat. Bartholin.

Восемнадцать вѣковъ тому назадъ въ городѣ, подѣ гостепримный кровъ котораго мы въ настоящее время собрались, съ великимъ знаменемъ науки, со всѣхъ концовъ земнаго шара, жилъ нашъ товарищъ по профессіи, врачъ Соранъ Эфесскій, оставившій намъ первый наиболѣе обстоятельный и строго систематическій трудъ по самому главному и существенному отдѣлу педиатріи—діететикѣ раннаго возраста жизни. Грѣхъ по рожденію, Соранъ былъ вѣждой большой величины въ знаменитой когда-то плеядѣ методиковъ съ Асклепиадомъ во главѣ. Мало сказать, что Соранъ былъ серьезнымъ представителемъ названной школы—онъ, по словамъ Тертуліана, долженъ считаться какъ „methodicae medicinae instructissimus“. Если судить о Соранѣ на основаніи дошедшихъ до насъ его сочиненій, то можно придти къ тому заключенію, что онъ былъ и терапевтомъ, и фармакологомъ, и хирургомъ, такъ какъ среди несомнѣнно ему принадлежащихъ шестнадцати трудовъ имѣются спеціальныя трактаты по каждой изъ названныхъ отраслей медицины. Но съ другой стороны, бесспорно установ-

¹⁾ Докладъ XI Международному Медицинскому Конгрессу въ г. Римѣ.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ-ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

16 - 19 квітня 2013 року

Україна, Київ
ВЦ «КиївЕкспоПлаза», вул. Салютна, 2-6

Офіційна підтримка:

- Кабінет Міністрів України
- Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерство охорони здоров'я України
- Державна служба України з лікарських засобів

Генеральний партнер: **TOSHIBA**
Leading Innovation >>

Організатори:

Національна академія медичних наук України



Співорганізатори:



Партнери:



MEDICAEXPO – Міжнародна виставка охорони здоров'я

Увесь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

Всесвітньо відомі бренди

Нові торгові марки

Інновації та технології

MEDRadiology

MEDRehab&Physio

MEDLab

MEDCleanTech

MEDTech

MEDInnovation

MEDSolutions

MEDDent

PHARMAEXPO – Міжнародна фармацевтична виставка



II МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

Понад 40 науково-практичних заходів

Понад 14 000 спеціалістів

Понад 300 доповідачів-експертів галузі

Передбачена видача сертифікатів

MEDZoom – школи та майстер-класи на діючому устаткуванні

InnovationZone – відкриті презентації інноваційних розробок галузі охорони здоров'я



Одночасно з Форумом відбудеться Міжнародна виставка медичного туризму, wellness та spa

Генеральний стратегічний партнер: ЗАСЛАСЬКИЙ | Генеральний інформаційний партнер: УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я | Офіційні інформаційні партнери: Здоров'я України, МОРИОН, Фармацевтичний Кур'єр | Спеціалізований партнер: MEDIA SERVICE | Генеральний інтернет-партнер: ZDOROV-INFO

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 @ med@lmt.kiev.ua
3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 361-07-21 @ marketing@lmt.kiev.ua

www.lmt.kiev.ua



Потрібний ЦЕФУМАКС_{симум}

ЦЕФУМАКС® Цефуроксим 1500	ЦЕФУМАКС® Цефуроксим 750
Тільки для в/в або в/м! Стерильно! Апірогенно!	Тільки для в/в або в/м! Стерильно! Апірогенно!
 порошок для розчину для ін'єкцій та інфузій	 порошок для розчину для ін'єкцій та інфузій
1 флакон	1 флакон
	

Склад: 1 флакон містить цефуроксиму натрію еквівалентно 750 або 1500 мг цефуроксиму.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій та інфузій.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Цефалоспорини другого покоління. Код АТС J01D C02.

Показання. Лікування захворювань, що спричинені чутливою до цефуроксиму флорою: інфекції дихальних шляхів, ЛОР-органів: пневмонія, бронхіт, інфіковані бронхоектази, абсцес легенів, післяопераційні інфекційні ускладнення, отит, синусит, тонзиліт, фарингіт; інфекції сечовивідних шляхів: пієлонефрит, цистит, уретрит, безсимптомна бактеріурія, гонорея; інфекції шкіри та м'яких тканин: целюліт, бешиха та ранові інфекції; інфекції органів малого таза; інфекції травного каналу: гострі кишкові інфекції, інфекції гепато-біліарної системи; сепсис, бактеріальна септицемія, менінгіт, перитоніт; перед- та післяопераційна профілактика інфекційних ускладнень при операціях на органах черевної порожнини, малого таза, при ортопедичних операціях, операціях на серці, легенях, стравоході та судинах.

Противпоказання. Гперчутливість до цефуроксиму та інших цефалоспоринів.

Спосіб застосування та дози. Перед застосуванням препарату проводять шкірні проби на переносимість. Новонародженим та дітям до 3 місяців добова доза препарату Цефумакс® вводиться за 2 - 3 введення, з розрахунку 30 - 60 мг/кг на добу, а за необхідності доза може бути підвищена до 100 мг/кг на добу.

Дітям з 3 місяців Цефумакс® призначають із розрахунку 30 - 60 мг/кг на добу, а за необхідності доза може бути підвищена до 100 мг/кг на добу. Добова доза вводиться за 3 - 4 введення.

Дорослим Цефумакс® призначають у дозі 750 мг 3 рази на добу. При тяжких інфекціях дозу підвищують до 1,5 г 3 рази на добу. За необхідності, кратність уведення Цефумаксу® може бути збільшена до 4 разів з 6-годинним інтервалом. Добова доза становить 3 - 6 г, максимальна добова - 6 г; курс лікування визначається індивідуально і у середньому становить 5-10 днів.

При операціях на органах черевної порожнини, малого таза та ортопедичних втручаннях Цефумакс® вводять внутрішньовенно у дозі 1,5 г під час увідної анестезії; через 8 та 16 год після операції додатково може бути введено по 750 мг Цефумаксу® внутрішньом'язово.

При проведенні оперативних втручань на серці, легенях, стравоході та судинах, під час вхідної анестезії Цефумакс® вводять внутрішньовенно у дозі 1,5 г, а потім упродовж 24 - 48 год по 750 мг 3 рази на добу внутрішньом'язово.

При повній заміні суглоба 1,5 г порошку Цефумаксу® можна змішати з пакетом полімеру метил-метакрилатним цементом перед доданням рідкого полімеру.

Застосування в період вагітності або годування груддю. В експерименті даних про ембріотоксичній та тератогенній дії цефуроксиму не було одержано, проте, як і при застосуванні інших ліків, він повинен з обережністю призначатись у перші місяці вагітності. Цефуроксим виділяється в грудне молоко, тому він повинен з обережністю призначатись жінкам, які годують дитину груддю.

Р.п.: №UA/8855/01/01



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, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.