

УДК 613.95+616-056.7+616.3+616.71+616.15

О.Л. Цимбаліста, З.В. Вовк

Синдром Швахмана—Даймонда: клініка, діагностика, принципи лікування (лекція)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):103-107; doi 10.15574/SP.2018.94.103

Синдром Швахмана-Даймонда (Shwachman-Diamond Syndrome, SDS) — рідкісне спадкове захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування. Клінічна маніфестація захворювання спостерігається в неонатальному віці і проявляється симптомами ураження шлунково-кишкового тракту, кісткового скелету і системи крові. Впродовж першого року життя у клінічній картині домінує синдром мальасиміляції, в основі якого лежить екзокринна недостатність підшлункової залози. Із віком прогресує затримка психомоторного розвитку. Рідко спостерігається кардіоміопатія. Характерною є затримка статевого дозрівання. Система крові: абсолютна нейтропенія, зниження хемотаксису нейтрофілів; анемія нормохромна, нормо- або макроцитарна; часто тромбоцитопенія; мієлобластні форми лейкемії. Із віком зростає частота і важкість перебігу локальних і системних інфекцій. Системні ураження кісткового скелету, остеопороз призводять до формування різноманітної ортопедичної патології. При цьому окрім патології фагоцитозу має значення недостатність клітинної і гуморальної ланок імунної системи.

Лікування синдрому Швахмана—Даймонда є посиндромним. Синдром мальасиміляції: дієта, замісна ферментотерапія як при муковісцидозі. Нейтропенія: для лікування застосовуються препарати гранулоцитарно-колонієстимулюючого фактора. За показаннями — протівірусні, протимікробні препарати. Протипоказані антибіотики, які призводять до мієлосупресії. При важкій нейтропенії протипоказані пробіотики. Дискусійним є питання трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку.

Ключові слова: діти, мальасиміляція, кістковий скелет, система крові.

Shwachman-Diamond syndrome: clinic, diagnosis, principles of treatment (lecture)

O.L. Tsybalista, Z.V. Vovk

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ukraine

Shwachman-Diamond syndrome (SDS) is a rare autosomal recessive disease.

The disease manifests itself in neonates through gastrointestinal disorders, skeletal and haematologic abnormalities. Within the first year of life, clinical picture is characterized by malassimilation syndrome due to exocrine pancreatic insufficiency. Psychomotor retardation progresses with age. Cardiomyopathy is rarely seen. Delayed puberty is typical. Blood system: absolute neutropaenia reduced neutrophil chemotaxis; normochromic, normocytic or macrocytic anaemia; often thrombocytopenia; myeloblastic leukaemia. With age, both frequency and severity of the clinical course of local and systemic infections increases. Systemic skeletal diseases, osteoporosis lead to the development of various orthopaedic diseases. In addition to phagocytosis pathology, cellular and humoral immune deficiencies are involved as well.

To treat Shwachman-Diamond syndrome, syndromic approach is used. Malassimilation syndrome is treated with a diet, enzyme replacement therapy as in cystic fibrosis. To treat neutropaenia, the preparations of granulocyte-colony stimulating factor are used. Antiviral, antimicrobial agents should be used only when indicated. Antibiotics causing bone marrow suppression are contraindicated. In severe neutropaenia, probiotics are contraindicated. The issue of bone marrow stem cell transplantation remains controversial.

Key words: children, malassimilation, bony skeleton, blood system.

Синдром Швахмана—Даймонда: клиника, диагностика, принципы лечения (лекция)

О.Л. Цимбаліста, З.В. Вовк

ГВУУ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Синдром Швахмана—Даймонда — редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Клиническая манифестация заболевания наблюдается в неонатальном возрасте и проявляется симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, костного скелета и системы крови. В течение первого года жизни в клинической картине доминирует синдром мальасиміляції, в основе которого лежит экзокринная недостаточность поджелудочной железы. С возрастом прогрессирует задержка психомоторного развития. Редко встречается кардиоміопатія. Характерна задержка полового созревания. Система крови: абсолютная нейтропенія, снижение хемотаксиса нейтрофилов, анемія нормохромная, нормо- или макроцитарная, часто тромбоцитопенія, мієлобластные формы лейкеміи.

С возрастом нарастают частота и тяжесть течения локальных и системных инфекций. При этом кроме патологии фагоцитоза имеет значение недостаточность клеточного и гуморального иммунитета. Системные поражения костного скелета, остеопороз приводят к формированию различной ортопедической патологии.

Лечение синдрома Швахмана—Даймонда является синдромальным. Синдром мальасиміляції: дієта, замісительная ферментотерапія как при муковісцидозе.

Нейтропенія: для лечения используют препараты гранулоцитарно-колонієстимулюючого фактора. По показанням — протівірусные, протіві-мкробные препараты. Протівіпоказаны антибіотики, которые приводят к мієлосупресії. При тяжелой нейтропенії протівіпоказаны пробіотики. Дискуссионной является проблема трансплантації ствольовых клеток костного мозга.

Ключевые слова: дети, мальасиміляція, костный скелет, система крови.

Синдром Швахмана—Даймонда (Shwachman—Bodian—Diamond Syndrome, SBDS, Schwachman—Diamond Syndrome, SDS, СШД) — спадкове захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування. Захворювання зустрічається рідко (1:50000 — 1:76000 новонароджених) [1,14,15].

Дослідження ролі хромосомних аномалій є доволі суперечливими: як відсутність змін генетичного апарату, так і структурні зміни хромосом. В основі захворювання лежить мутація гена SBDS, який знаходиться на хромосомі 7q, 11, а також доволі часто може бути інверсія 9-ї пари хромосом. На даний час відомо, що біологічна роль білка SBDS полягає в участі мітозу клітин, синтезі РНК, стабілізації геному. Білок SBDS знаходиться у печінці, легенях, нирках, головному мозку, тканинах ока та найбільше — у клітинах підшлункової залози, кісткового мозку, кістках [1,2,15,18].

Генез патологічних змін при синдромі Швахмана—Даймонда повністю не вивчений. Виявлено мультисистемні порушення цитоскелету клітин, які визначають екзокринну функцію залоз, функцію хондроцитів, гематоксис нейтрофілів [8,18]. Існує гіпотеза про дефіцит міді при синдромі Швахмана—Даймонда [1,5].

Клініка захворювання характеризується симптомами ураження шлунково-кишкового тракту і печінки, карликовістю, метафізарною хондродисплазією і гематологічними змінами. Клінічна маніфестація захворювання спостерігається у перші роки життя, переважно в неонатальному періоді [2,15]. В окремих випадках діти народжуються з малою масою тіла, яка не відповідає гестаційному віку [4].

Ураження шлунково-кишкового тракту

Упродовж неонатального періоду і першого року життя стан дитини визначається синдромом мальасиміляції (стеаторея, діарея, білково-енергетична недостатність), має місце загальна м'язова гіпотонія, відставання у фізичному розвитку. В основі патології органів травлення лежить екзокринна недостатність підшлункової залози, яка визначає клінічну картину захворювання. При цьому корекція дієти і лікування ферментами підшлункової залози є неефективними, оскільки не призводять до ліквідації симптомів захворювання. Недостатність підшлункової залози може бути транзиторною, спонтанно зникнути (переважно в перші три роки

життя). Із п'ятирічного віку майже у половини дітей прояви екзокринної недостатності зменшуються, а переважають прогресуюча анемія і тромбоцитопенія [12,15].

Недостатність екзокринної функції підшлункової залози підтверджується результатами дослідження дуоденального вмісту: знижена активність амілази до повної її відсутності, ліпази, трипсину. У дітей раннього віку знижена активність сироваткового трипсиногену; активність амілази в сироватці крові знаходиться в межах нормальних величин або зменшена. При *копроскопії*: виразна стеаторея (добова втрата жирів з випорожненнями інколи досягає 4,0 г). Знижений вміст панкреатичної еластази-1 у випорожненнях [5,9,15].

Ультразвукова діагностика, магнітно-резонансна томографія підшлункової залози: жирова дистрофія зі збереженими острівцями нормальної тканини; порушення внутрішньоорганного кровотоку; фіброзу, як правило, немає. Поступово в результаті порушень асиміляції жиророзчинних вітамінів А, Д, Е, К розвиваються симптоми гіповітамінозу (трофічні зміни шкіри, рахіт, остеопенія, геморагічний синдром). Окрім цього, доволі часто (до 35%) розвивається харчова гіперчутливість, що ускладнює клініку захворювання і корекцію нутритивного статусу. При біопсії слизової оболонки тонкої кишки патологічні зміни не виявляються [5,9,12].

У більшості хворих (до 75%) спостерігається *гепатолієнальний синдром* з підвищенням активності сироваткових трансаміназ у 2–10, лужної фосфатази — у 2–6 разів. Притаманні гіпопротеїнемія, гіпохолестеринемія [9,12,15].

В окремих дітей з обтяженим спадковим анамнезом розвивається *цукровий діабет*.

Хворим із синдромом Швахмана—Даймонда притаманна *затримка психомоторного* розвитку, яка прогресує з віком.

Окрім класичних проявів захворювання в окремих пацієнтів спостерігається кардіоміопатія, затримка пубертатного періоду.

Система крові

Гемограма: із раннього віку спостерігається абсолютна нейтропенія (у більшості хворих вміст нейтрофілів становить $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$), гіпо-сегментація зрілих нейтрофілів, зниження їх хемотаксису. У дітей першого року життя нейтропенія має діагностичне значення при кількості нейтрофілів $1,0 \times 10^9/\text{л}$, з другого року життя — $\leq 1-1,5 \times 10^9/\text{л}$ [1,5,8,13,15].

Зниження хемотаксису нейтрофілів є генетично детермінованим, оскільки спостерігається у здорових гомозигот. У окремих дітей кількість лейкоцитів є стабільною до зрілого віку. У більшості дітей (70–75%) спостерігається циклічна (через кожні три тижні) нейтропенія, у решти — постійна хронічна нейтропенія, моноцитозу немає. Під час інфекційних захворювань інколи може бути нейтрофільний лейкоцитоз. Не встановлено чіткого взаємозв'язку важкості перебігу інфекцій зі ступенем нейтропенії [6,15,16]. Причина нейтропенії остаточно не з'ясована. Ступінь нейтропенії не відповідає кількості мієлокаріоцитів кісткового мозку. Не виявлено дефіциту гуморальних стимуляторів і сироваткових інгібіторів гранулоцитопоезу. Ймовірно, існують дефекти стовбурової клітини або гемопоетичного мікрооточення, які визначають розвиток нейтропенії. При синдромі Швахмана—Даймонда є подвійний дефект на рівні стовбурової і клітин строми кісткового мозку [1,8,13,15].

У більшості хворих (до 80%) діагностується *анемія* (нормохромна, норма- або макроцитарна), причому в еритроцитах спостерігається підвищений вміст HbF (>10%) як результат стресової реакції гемопоезу або його неефективності. Знижений вміст сироваткового заліза, у частини хворих (до 25%) розвивається апластична анемія. Доволі часто у хворих визначається *тромбоцитопенія* (25–90%), переважно циклічного характеру. Нерідко (до 25%) має місце *панцитопенія* [2,4,8,15].

Мієлограма: патогномонічні зміни клітин кісткового мозку не виявляються: кількість мієлокаріоцитів є різною (зниженою, нормальною або підвищеною); може бути затримка дозрівання нейтрофілів; у половини хворих виявляють диспластичні зміни клітин усіх паростків [1,15].

У частини хворих із хромосомними аномаліями через фазу мієлодиспластичного синдрому розвиваються мієлобластні форми лейкемії (25%). Ризик виникнення гострої лейкемії у хворих на синдром Швахмана—Даймонда становить майже 5% (гостра лімфобластна, гостра мієлобластна, ювенільна хронічна мієлолейкемія).

При мієлодиспластичному синдромі у половини хворих на синдром Швахмана—Даймонда виявлено цитогенетичні аномалії, а при виникненні гострої мієлобластної лейкемії — у більшості з них (до 80%) [2,15].

Локальні (рецидивні респіраторні інфекції, отити, абсцеси) і *системні інфекції* (остеомиєліт,

сепсис), частота і важкість перебігу яких зростає з віком, передусім легеневих з ускладненим перебігом. У розвитку і перебігу інфекційних ускладнень у хворих має значення також недостатність клітинної (зниження кількості CD4⁺- і CD8⁺-лімфоцитів, зниження цитотоксичності лімфоцитів) і гуморальної ланок імунітету (зниження вмісту сироваткових IgA, IgM, IgG). Кількість ВЛ у периферійній крові знаходиться у межах норми. Отже, у хворих має місце зниження усіх ланок імунного захисту, що визначає важкість перебігу та ускладнення інфекційних захворювань [4,6,16].

Аномалії кісткового скелету [1,8,15]

Найчастіше спостерігається відставання кісткового від паспортного віку.

Вади розвитку хребців, ребер, які призводять до деформації і зміни форми грудної клітки.

Метафізарна хондродисплазія шийки стегнової кістки, плечового, колінного суглобів, ребер, хребців, зап'ястя зумовлюють розвиток соха vara, genu valgum, інших патологічних змін кістково-суглобової системи, патологічних переломів. У хондроцитах хряща виявлено дегенеративні зміни.

Генералізований остеопороз, остеопенія (до 45%). Гіпокальціємія, активність лужної фосфатази у сироватці крові знаходяться у межах нормальних величин. Вміст фосфору у сироватці крові може бути нормальним або підвищеним. Укорочення променевої і кісток гомілки, гіпоплазія фаланг.

У результаті змін кісткового скелету уже на другому році життя спостерігається затримка фізичного розвитку, з віком низькорослість прогресує до карликовості. Затримка росту зумовлена не тільки метафізарною хондродисплазією, оскільки карликовість спостерігається і за відсутності рентгенологічних змін у метафізах. Формується різноманітна ортопедична патологія. Окрім цього, у хворих можуть спостерігатись інші дисморфічні прояви (синдактилія, гіпертелоризм, укорочене м'яке піднебіння, розщеплення uvula).

Клінічну картину захворювання значною мірою характеризує *патологія порожнини рота і зубів*: рецидивні стоматити, періодонтити, порушення мінералізації емалі молочних і постійних зубів, які призводять до карієсу. Великий клінічний поліморфізм, полісистемність уражень певною мірою утруднюють своєчасну діагностику захворювання [4,5,15].

Діагностика захворювання проводиться на підставі аналізу клініко-лабораторних,

інструментальних і генетичних методів дослідження.

Лікування синдрому Швахмана—Даймонда є комплексним, посиндромним. *Синдром мальасиміляції*. Дієтотерапія проводиться за тими самими принципами, що і при муковісцидозі. Для немовлят перших місяців життя оптимальним є грудне вигодовування. При недостатньому прирості маси тіла на кожні 100 мл грудного молока додають 5,0 г сухої суміші на основі гідролізату білка, які містять середньоланцюгові тригліцериди. При змішаному і штучному вигодовуванні необхідно призначати висококалорійні суміші, які містять середньоланцюгові тригліцериди, а також емульговані рослинні жири. Останнє дає можливість знизити дозу панкреатичних ферментів.

Для передчасно народжених та дітей із малою масою тіла при народженні на першому році життя показані високоадаптовані суміші. Останнім надається перевага також і на другому році життя [1,4,5,20].

При гіперчутливості або непереносимості білка коров'ячого молока призначають суміші на основі гідролізату білків у поєднанні із середньоланцюговими тригліцеридами. Терміни введення прикорму визначаються індивідуально з урахуванням стану дитини, нутритивного статусу, супутньої патології, результатів інструментально-лабораторних досліджень. При білково-енергетичній недостатності з великим дефіцитом маси тіла показані спеціалізовані високоенергетичні коктейлі і суміші для ентерального харчування. До висококалорійних відносимо суміші: для дітей першого року життя — >70 ккал/100 мл; для дітей 1–6 років — >100 ккал/100 мл; для дітей старших семи років — > 150–200 ккал/100 мл. При використанні для харчування висококалорійних сумішей необхідно додатково призначати панкреатичні ферменти (1–2 МО по ліпазі на 1,0 г жиру в суміші). Спеціалізовані висококалорійні суміші призначають при фактичній масі тіла <25 перцентилля. Харчування дітей дошкільного і шкільного віку поєднує три основні і три додаткові прийоми їжі [4,5,20].

Усі діти із синдромом Швахмана—Даймонда щоденно повинні отримувати жиророзчинні вітаміни (А, Е, Д, К) і бета-каротин з контролем їх вмісту в крові через кожні 6–12 міс. При нормальному вмісті жиророзчинних вітамінів у сироватці крові і при правильному харчуванні останні можна не призначати.

Показаний додатковий прийом кальцію (500–1200 мг/добу) під контролем вмісту

сироваткового загального, іонізованого кальцію та рентгенологічного дослідження (контроль остеопорозу). За показаннями призначають препарати йоду, селену, магнію, цинку [4,5,13,15].

Замісна ферментотерапія препаратами підшлункової залози проводиться довічно за тими самими принципами, що і при муковісцидозі. Початкова доза панкреатичних ферментів становить 2000 МО (по ліпазі) / кг маси тіла / добу, надалі з урахуванням вмісту панкреатичної еластази — випорожнень, результатів копроскопії, фізичного розвитку дитини, клініки порушень функції шлунково-кишкового тракту [4,5,12].

Нейтропенія <0,5x10⁹/л (або стабільно число нейтрофілів є <1,0x10⁹/л), яка супроводжується бактеріальними, грибковими інфекціями, є показанням для лікування препаратами комбінованого людського гранулоцитарно-колонієстимулюючого фактора (філграстим, граноцит, нейпоген, філстим). При досягненні кількості сегментоядерних нейтрофілів у периферійній крові до ≥1,0x10⁹/л дозу гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору зменшують. Загальний аналіз крові рекомендовано проводити 1–2 рази на місяць під час лікування гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором, через 18–24 години після останнього введення препарату. Дослідження мієлограми (цитологічне, морфологічне) необхідно проводити щороку [5,6,16].

У випадку діагностики персистуючої вірусної інфекції (передусім герпетичної) показані противірусні препарати.

При діагностиці порушень мікробіоценозу призначають пробіотики, але при важкій нейтропенії вони протипоказані [5,7,17].

При діагностиці патології печінки (синдром холестазу, цитолізу) показаними є препарати урсодезоксихолевої кислоти (10–30 мг/кг маси тіла/добу) тривалими курсами [4,5].

З метою корекції вуглеводного і ліпідного обміну курсами призначають L-карнітин. Хворим із синдромом Швахмана—Даймонда протипоказані лікарські препарати, зокрема антибіотики, які призводять до мієлосупресії. Не рекомендовано призначати хворим антибактеріальні препарати з клавулановою кислотою, метронідазол, оскільки вони викликають медикаментозний панкреатит. Останній рідше викликають еритроміцин і цефтріаксон. У випадку панцитопенії ефективним є лікування

циклоспорином А по 10 мг/кг маси тіла/добу, всередину [5].

За показаннями проводиться інфузійна терапія, склад якої визначається порушеннями метаболізму, електролітним дисбалансом, дефіцитом білка, ступенем і характером анемії, тромбоцитопенією [3,15,19].

Питання вакцинації вирішується для кожного хворого індивідуально. При цьому перевагу надають інактивованим вакцинам.

Малоефективним є лікування кістково-суглобової патології, зокрема кульшового суглоба.

Дискусійними є питання трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку: нейтропенія коригується консервативним лікуванням; хромосомні аберації при синдромі Швахмана—Даймонда є більшим ризиком, ніж трансплантація стовбурових клітин. Після трансплантації стовбурових клітин у половини померлих виявлено фіброзні і некротичні зміни міокарда шлуночків, які розвиваються, можливо, як результат кардіотоксичності при проведенні хіміотерапії [5,15]. Прогноз захворювання є серйозним. Середній вік виживання

хворих становить 35 років, а при розвитку аплазії кісткового мозку — 14 років. Із віком прогресує розумова відсталість, зменшуються прояви синдрому мальасиміляції.

При тривалій панцитопенії летальність від інфекційних ускладнень, особливо у дітей перших років життя, є високою (до 25%). Тромбоцитопенія обумовлює високий ризик смерті хворих від геморагічного синдрому. Найвищим ризиком для життя є розвиток мієлодиспластичного синдрому і гострої лейкемії [4,5,15].

Висновки

Синдром Швахмана—Даймонда — рідкісне спадкове захворювання, клінічна картина якого маніфестує в неонатальному віці і характеризується великим клінічним поліморфізмом у результаті полісистемності уражень. Останнє зумовлює важкий перебіг захворювання і розвиток різноманітних ускладнень та, відповідно, складність діагностики. Для перебігу і прогнозу захворювання важливий своєчасний оптимальний вибір посиндромної терапії.

ЛІТЕРАТУРА

- Алексеев НА. (2004). Анемии. Санкт-Петербург: Гиппократ: 512.
- Алексеев НА. (ред.) (1998). Гематология детского возраста: руководство для врачей. Санкт-Петербург: Гиппократ: 544.
- Бойко ВВ, Сулов ВВ, Яворський ВВ та ін. (2012). Сучасна трансфузіологія: навчально-методичний посібник. Харків: СПДФО Бровін ОВ.: 200.
- Игнатова МС, Куцев СИ, Шумилов ПВ и др. (2016). Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана-Даймонда. Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. 95, 6: 181—186.
- Игнатова МС, Финогонова НА, Шумилов ПВ и др. (2016). Тактика врача-педиатра в диагностике и ведении детей с синдромом Швахмана—Даймонда. Клиническая и неонатальная педиатрия: новости, мнения, лечения, обучения. 1: 51—57.
- Казмирчук ВЕ, Ковальчук ЛВ, Мальцев ДВ. (2012). Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями: учебник. Київ: ВСВ Медицина: 520.
- Майданник ВГ. (2011). Антибиотикоассоциированная диарея у детей. Київ: ВБ Авапост-Прим: 250.
- Мамаев НН, Рябов СИ. (ред.) (2008). Гематология: руководство для врачей. Санкт-Петербург: Спец Лит: 543.
- Мещерякова ЛМ, Левина АА, Цыбульская ММ, Соколова ТВ. (2015). Лабораторные возможности дифференциальной диагностики анемии. Онкогематология. 94, 2: 46—50.
- Овсянникова ГС, Терещенко ГВ, Ибрагимова ДИ и др. (2016). Комплексная оценка перегрузки железом у детей с трансфузионно-зависимыми врожденными анемиями. Педиатрия. Журнал им. ГИ Сперанского. 95, 4: 42—49.
- Папаян АВ, Жукова ЛЮ. (2001). Анемии у детей. Санкт-Петербург: Питер: 304.
- Полищук ЛА, Пыков МИ, Османов ИМ. (2012). Редкие врожденные заболевания поджелудочной железы. Российский вестник перинатологии и педиатрии: 3: 74—80.
- Романова АФ. (ред.) (2006). Клиническая гематология. Київ: Медицина: 456.
- Румянцев АГ. (2011). Классификация и диагностика анемий у детей. Вопросы современной педиатрии. 10;1: 94—102.
- Румянцев АГ. (2015). Детская гематология: практическое руководство. Москва: ГЭОТАРМЕД: 658.
- Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ та ін. (2013). Дитяча імунологія: підручник. Київ: ВСВ Медицина: 720.
- Яновский ДС, Ширококов ВП, Даент ГС. (2011). Интенсивная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека. Київ: ТОВ Червона Рута — Турс: 169.
- Austin KM, Gupta ML, Coats SA et al. (2008). Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman-Diamond syndrome. The Journal of Clinical Investigation. 118: 1511—1518.
- Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS et al. (2007). Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. The New England Journal of Medicine. 356: 1609—1619.
- Moy RJD. (2006). Prevalence, consequences, and prevention of childhood nutritional iron deficiency: a child public health perspective. Clinical and Laboratory Haematology. 28(5): 291—298.

Сведения об авторах:

Цимбалиста Ольга Леонтьевна — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ПО НИИ ПО ГВУЗ «Ивано-Франковский НМУ».

Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Вовк Зоряна Васильевна — к.мед.н., доц. каф. детских болезней ПО НИИ ПО ГВУЗ «Ивано-Франковский НМУ».

Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Статья поступила в редакцию 16.03.2018 г., принята к печати 21.10.2018 г.

Правила подачи и оформления статей

Авторская статья направляется в редакцию по электронной почте в формате MS Word. Статья сопровождается официальным направлением от учреждения, в котором была выполнена работа, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати, заключением этического комитета учреждения или национальной комиссией по биоэтике. На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов и информация о процентном вкладе в работу каждого из авторов. Принимаются оригиналы сопроводительных документов с приложением печатного экземпляра рукописи, подписанного автором(ами), официального направления, присланные по почте, или сканированные копии вышеприведенных документов и первой (титульной) страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf), присланные на электронный адрес редакции.

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, задачи, материалы и методы; результаты исследований и их обсуждение (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейших исследований в данном направлении; список литературы (два варианта), рефераты на русском, украинском и английском языках.

Реферат является независимым от статьи источником информации, кратким и последовательным изложением материала публикации по основному разделу и должен быть понятен без самой публикации. Его объем не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются ключевые слова (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Реферат к **оригинальной статье** должен быть структурированным и повторять структуру статьи: цель исследования; материалы и методы; результаты; выводы; ключевые слова. Все разделы в реферате должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

Для остальных статей (обзор, лекции, клинический случай и др.) реферат должен включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, название статьи, название учреждения, где работают авторы, город, страна.

При проведении исследований с привлечением любых материалов человеческого происхождения в разделе «Материалы и методы» авторы должны указывать, что исследования проводились в соответствии со стандартами биоэтики, были одобрены этическим комитетом учреждения или национальной комиссией по биоэтике. То же самое относится и к исследованиям с участием лабораторных животных.

Например: «Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) для всех участвующих».

«При проведении экспериментов с лабораторными животными все биоэтические нормы и рекомендации были соблюдены».

Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Иллюстрации (диаграммы, графики, схемы) строятся в программах Word или Excel; фотографии должны быть сохранены в одном из следующих форматов: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (300 dpi).

Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания. В подписи к рисунку приводят его название, расшифровывают все условные обозначения (цифры, буквы, кривые и т.д.). Таблицы должны быть оформлены в соответствии с требованиями ГАК, компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно соответствовать приведенным в тексте.

Ссылки на литературные источники в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. **Статьи со списком литературных источников в виде постраничных или концевых ссылок не принимаются.**

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

Первый вариант приводится сразу после текста статьи, источники располагаются по алфавиту (сначала работы, опубликованные на русском или украинском языках, далее — на других языках).

Второй вариант полностью повторяет первый, но источники на украинском и русском языках **ПЕРЕВОДЯТСЯ!** на английский язык. Он необходим для сайта, повешения индекса цитирования авторов и анализа статьи в международных наукометрических базах данных.

Оба варианта оформляются в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах. **Пример оформления для обоих вариантов:**

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

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

В тексте статьи допускаются общепринятые сокращения, а также авторские сокращения, которые обязательно расшифровываются в тексте при первом упоминании и остаются неизменными по всему тексту.

В конце статьи авторы должны заявить о наличии каких-либо конкурирующих финансовых интересов в отношении написания статьи. Указание конфликта интересов в статье **является обязательным.**

Пример: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов» или «Материал подготовлен при поддержке компании...»

Статья заканчивается сведениями обо **всех авторах**. Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты; идентификатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывает свой мобильный/контактный номер телефона.

Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) несут авторы.

Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статьи может осуществляться без объяснения его причин и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.

Редколлегия



від **45** кг¹



від **15** кг²



від **5 до 15** кг³



Регістраційні посвідчення: № UA/7234/02/01 несебмежений з 08.05.2015 р.; № UA/7234/03/02 несебмежений з 01.08.2017 р.; № UA/7234/03/01 несебмежений з 14.07.2017 р.

АЗИМЕД®

Інфекції долає просто, незалежно від зросту

► Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴

► Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день^{1, 2, 3, 5, 6}

Азимед®, таблетки¹

Діюча речовина: azithromycin (азитроміцин); 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин; 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, акриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину;

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешкиа, імпетиго, вторинні піодерматози, лікування нетяжких форм Акна вульгаріс;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Протипоказання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Свербіж, висипання; нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу)⁵.

Азимед®, порошок для оральної суспензії^{2, 3}

Склад. Діюча речовина: азитроміцин (azithromycin).

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;

2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містять азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг;

Допоміжні речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камедь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину;

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешкиа, імпетиго, вторинні піодерматози.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, органи слуху, серцево-судинної системи, системні порушення; нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу)⁵.

Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії:

- для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженної води у флакон з 400 мг азитроміцину;
- застосовують дітям з масою тіла від 5 кг до 15 кг.

Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії:

- для отримання 35 мл однорідної суспензії необхідно додати 14,5 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженної води у флакон з 1200 мг азитроміцину;
- застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

1 Азимед® 500 мг №3 від 45 кг.

2 Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг.

3 Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг.

4 Оцінка взаємозамінюваності Азимеда — біоеквівалентність доведена І. А. Зулпанец, д. мед. н., професор; Н. П. Безуляк, к. мед. н.; доцент; В. В. Либина, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Кувайсков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ПП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины», Корпорація «Артеріум», Київ. №1 (167) / 2013, «Ліки України».

5 Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, таблетки.

6 Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, порошок для оральної суспензії.

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 12.10.2018 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей



ЛІСОБАКТ®

ДЛЯ ДОРОСЛИХ
І ДІТЕЙ
ВІД 3-Х РОКІВ

Коли біль у горлі нас турбує,
Мама всім нам Лісобакт® купує!



Малюку і тату Горло лікувати!

-  Усуває запалення та біль у горлі
-  Широкий спектр дії: віруси, бактерії, гриби
-  Підвищує місцевий захист організму

ЛІСОБАКТ® (LYSOBACT®) Лъодяники пресовані №30. Склад: один лъодяник містить лізоциму гідрохлориду 20 мг., піридоксиму гідрохлориду 10 мг. Фармакотерапевтична група: АТХ R02A A20. Препарати, що застосовуються у разі захворювань горла. Антибіотики. Показання: супутнє місцеве лікування захворювань слизової оболонки рота, у тому числі афтозного стоматиту; горла: гострий тонзиліт (ангіна), хронічний тонзиліт, фарингіт; у післяопераційний період (після тонзилектомії, криодеструкції піднебінних мигдаликів). Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Застосування у період вагітності або годування груддю: не рекомендується. Спосіб застосування та дози: препарат застосовувати дорослим та дітям віком від 3 років. Дорослі та діти віком від 12 років: по 2 лъодяники 3-4 рази на добу. Діти віком від 3 до 7 років: по 1 лъодянику не частіше 3 разів на добу. Діти від 7 до 12 років: по 1 лъодянику не частіше 4 разів на добу. Повільно розсмоктувати лъодяники, утримуючи деякий час утворений розчин у роті. Інтервал між прийомами – не менше 1 години. Тривалість лікування – 5 днів. Категорія відпуску: без рецепта. Рп.: UA/2790/01/01 від 15.07.2015.

Виробник: Босналек д.д./Bosnalijek d.d. Перед призначенням та застосуванням необхідно ознайомитись з інструкцією по використанню, яка додається до лікарського засобу. Повна інформація наведена в інструкції для медичного застосування.

Інформація про безрецептурний лікарський засіб призначена виключно для спеціалістів у сфері охорони здоров'я, для розповсюдження у спеціалізованій медичній пресі та на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за адресою або телефоном: 04050 м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, ас 14; тел/факс +38 (044) 594 70 00; +38 (044) 569 57 03. office@bosnalijek.com.ua Не для продажу. КМ 02-12-LYSOBACT-0318.

 BOSNALIJEK