

УДК 616–053.2(063)(477)

Матеріали X ювілейної Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті видатного українського вченого-педіатра професора В.М. Сідельникова. Харків, 20–22 листопада 2008 р.

В журналі обговорюються такі напрями педіатрії, як кардіологія, ревматологія, алергологія дитячого віку, екологічна педіатрія, інтенсивна педіатрія та неонатологія, раціональна фармакотерапія у дітей. Зазначені питання висвітлюються з позицій новітніх досягнень науки, з урахуванням сучасних вимог доказової медицини, вітчизняного та зарубіжного досвіду. Розглянуто також питання виходжування здорової дитини, зокрема, її раціонального харчування та гармонійного розвитку.



Шановні учасники конференції! Шановні колеги!

Від імені Міністерства охорони здоров'я України і від себе особисто щиро вітаю Вас з початком роботи X ювілейної Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті видатного українського вченого-педіатра, члена-кореспондента НАН, АМН України, РАМН, професора В.М. Сідельникова, яка традиційно має назву «Сідельниковські читання». Щорічно в листопаді кожного року дитячі лікарі, науковці та освітяни України та країн СНД збираються на цьому форумі, щоб вшанувати пам'ять Віктора Михайловича та обмінятися думками з найбільш актуальних питань сучасної педіатрії.

Велика увага на цих читаннях приділяється обговоренню саме тих напрямків педіатричної науки та практики, що започаткував і розвивав Віктор Михайлович, – кардіологія, ревматологія, алергологія дитячого віку, екологічна педіатрія, інтенсивна педіатрія та неонатологія, раціональна фармакотерапія у дітей тощо. Висвітлюються зазначені питання з позицій новітніх досягнень науки, з урахуванням сучасних вимог доказової медицини, вітчизняного та зарубіжного досвіду. Це є підґрунтям для оновлення існуючих стандартів, надання як первинної, так і високоспеціалізованої медичної допомоги дітям. В програму заходу обов'язково включаються й питання виходжування здорової дитини, зокрема, її раціонального харчування та гармонійного розвитку.

Протягом трьох днів учасники цього славетного форуму – професори-педіатри практично всіх вищих навчальних медичних закладів IV рівня акредитації МОЗ України та країн СНД – будуть виступати з чисельними доповідями і стендовими повідомленнями, брати активну участь у дискусіях і дебатах, що, безумовно, надасть могутній імпульс до подальшого прогресу сучасної педіатрії в цілому.

Під час конференції окремо буде працювати наукова секція для молодих вчених, яка стане апробацією дисертаційних досліджень зі спеціальності «педіатрія» з чисельними питаннями-відповідями, науковою дискусією. Вважаємо, що форум має велике виховне значення для молоді – це гарний приклад, як треба берегти пам'ять про Вчителя та творчо розвивати його науково-практичну спадщину.

В межах роботи Сідельниковських читань відбудеться щорічна Всеукраїнська науково-методична конференція «Актуальні питання викладання педіатрії у вищих медичних навчальних закладах III–IV рівнів акредитації МОЗ України». Вона є важливим заходом для всіх викладачів педіатричних кафедр щодо розробки конкретних шляхів євроінтеграції вітчизняної педіатричної освіти, впровадження засад Болонської декларації, подальшого розвитку гуманістичних принципів педагогічної науки і практики України щодо підготовки кваліфікованих медичних кадрів відповідно до міжнародних вимог.

Впевнений, що сьогоднішнє високе професіональне зібрання буде вкрай плідним, що на ньому будуть обговорені наукові досягнення вітчизняних і зарубіжних вчених та запропоновані сучасні підходи до діагностики і лікування захворювань дитячого віку.

Вірю, що самовіддана, наполеглива праця та громадянська відповідальність педіатрів і лікарів загальної практики – сімейної медицини і надалі будуть запорукою прогресивного розвитку вітчизняної охорони здоров'я.

Бажаю учасникам ювілейних Сідельниковських читань невичерпної енергії, здоров'я, добробуту і нових вагомих здобутків в ім'я збереження здоров'я кожного маленького українця!

З повагою,

**Заступник Міністра охорони
здоров'я України, професор**

В.В. Лазоришинець



Шановні колеги!

Від імені Асоціації педіатрів України, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України» вітаємо Вас з початком роботи нашого традиційного форуму – щорічних Сідельниковських читань.

Педіатри вшановують пам'ять видатного вченого, клініциста і педагога – члена-кореспондента РАМН, НАН, АМН України, доктора медичних наук, професора В.М. Сідельникова. Його любили і колеги, і пацієнти, його називали «народним професором».

Минуле і сьогодні завжди перекликаються – справу Віктора Михайловича продовжують його учні. Плідно працює опорна в країні кафедра педіатрії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, якою він керував майже чверть сторіччя, функціонують створені ним потужна педіатрична клініка на 505 ліжок в Києві на Лівому березі Дніпра, міські дитячі центри з кардіоревматології, алергології. В багатьох куточках нашої держави працюють його учні...

Завдяки натхненній праці вчених і практичних лікарів наша медицина дитинства все більш активно долучається до світового досвіду, освоює сучасні діагностичні та лікувальні технології. В країні зменшується смертність немовлят, поліпшується робота медичних закладів.

Проблеми розвитку педіатричної науки і практики та організації якісної і доступної медичної допомоги дітям, які будуть обговорюватись учасниками X Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії», є нагальними і для вітчизняної охорони здоров'я і для суспільства в цілому.

Вважаємо, що особливу увагу учасникам X Сідельниковських читань слід приділити організації надання медичної допомоги дітям в сучасних умовах, таким важливим аспектам, як раціональна терапія, раціональне харчування дітей різного віку, рання діагностика та ефективна профілактика поширених хвороб дитячого віку, в тому числі інфекційних, екозалежна патологія дітей та підлітків.

Подальше поліпшення надання ефективної медичної допомоги дітям та підліткам є неможливим без широкого впровадження сучасних методів діагностики, лікування та профілактики, що ґрунтуються на принципах доказової медицини. Особливо важливим є подальший розвиток профілактичного напрямку в сучасній педіатрії України.

Бажаємо учасникам форуму плідної роботи в Харкові та нових творчих здобутків! Сподіваємося, що ці професійні читання під егідою МОЗ України, АМН України, Асоціації педіатрів України і в подальшому збиратимуть велику кількість однодумців – педіатрів і сімейних лікарів, науковців, педагогів і практичних лікарів.

Здоров'я та успіхів Вам!

З повагою,

Почесний президент Асоціації педіатрів України,
Почесний директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», академік НАН, АМН України та Російської АМН, професор

О.М. Лук'янова

Президент Асоціації педіатрів України, Директор
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України», академік АМН України, професор

Ю.Г. Антипкін



Шановні учасники ювілейних Сідельниковських читань!

Дозвольте привітати Вас з початком роботи X щорічної Всеукраїнської науково-практичної конференції педіатрів, присвяченої пам'яті Віктора Михайловича Сідельникова!

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця пишається тим, що в його стінах працював корифей вітчизняної педіатрії, людина, ім'я якої золотими літерами вписано в історію медицини – професор Віктор Михайлович Сідельников. З нашим вузом пов'язано майже 50 років життя цього видатного вченого та педагога: тут він пройшов шлях від студента педіатричного факультету, аспіранта до професора, завідувача провідної кафедри педіатрії в країні, декана, проректора; він був членом-кореспондентом СРСР, РАМН, НАН, АМН України, головним спеціалістом МОЗ України, йому було присуджено почесне звання «Заслужений діяч науки та техніки України».

Віктор Михайлович створив власну наукову школу дитячих кардіорезматологів і алергологів, під його керівництвом захищено 8 докторських та 23 кандидатських дисертацій. Його учні стали відомими науковцями-педіатрами, це професори О.І. Ласиця, С.С. Казак, О.П. Волосовець, М.М. Пеший, А.Я. Кузьменко, С.П. Кривопустов, доктори мед. наук М.О. Макаренко, О.М. Руднев та інші.

Підручники та посібники В.М. Сідельникова були настільними книгами для багатьох поколінь дитячих лікарів, і зараз вони не втратили своєї актуальності, дотепер за його фундаментальним підручником «Дитячі хвороби» навчаються студенти.

Співробітники університету пам'ятають Віктора Михайловича як блискучого клініциста та лектора. Він розумів працю педагога не тільки як навчання, але й як виховання, він давав студентам не лише професійні знання та вміння, а навчав основам етики, деонтології, активно залучав їх до наукових досліджень.

В нашому університеті започаткована традиція щорічних наукових читань: ім. О.О. Богомольця, які відбуваються починаючи з 1974 року, пам'яті Є.Г. Гончарука – з 2005 року, пам'яті В.М. Сідельникова – з 1999 року, а в червні 2008 року відбулися I міжнародні читання пам'яті Ю.В. Шаніна. Ці читання є великою справою, вони виховують не лише студентів, але й молодих викладачів,

Важко переоцінити вагомість і актуальність питань, що будуть розглядатися на даному професійному форумі. Особливо приємно, що в дні Сідельниковських читань не лише обговорюються наукові питання сучасної педіатрії, але й приділяється велика увага вихованню наукової молоді та здійснюється нарада завідувачів педіатричних кафедр нашої країни, організаторами якої є опорні кафедри Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Впевнений, що і в цьому році робота форуму буде плідною та вкрай корисною для лікарів, науковців і освітян.

Бажаю Вам успіхів у вашій нелегкій праці задля зміцнення здоров'я громадян нашої держави!

З повагою,

**Ректор Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця, член-кореспондент
АМН України, професор**

В.Ф. Москаленко



Шановні педіатри!

Харківський національний медичний університет дуже радий вітати Вас з початком X ювілейних Сідельниковських педіатричних читань!

Вважаю вкрай символічним, що саме у стінах нашого закладу зібралися кращі представники педіатричної науки та практики України вшанувати пам'ять нашого славетного земляка – видатного педіатра члена-кореспондента НАН, АМН України, РАМН, професора В.М. Сідельникова. Віктор Михайлович народився і провів дитинство в Харкові. І хоча він навчався і працював у Києві, він ніколи не забував своє рідне місто, приїздив сюди.

Харків – великий науковий і культурний центр України, у місті налічується понад 60 науково-дослідних інститутів, 150 учбово-виховних центрів і спеціалізованих середніх учбових закладів, кількість вищих навчальних закладів різних форм власності в

даний час досягла 80, які щороку випускають близько 20 000 молодих фахівців. Харків – місто славних традицій, з ним пов'язані долі багатьох великих людей – письменників, художників і артистів, мислителів Г.С. Сковороди, В.І. Вернадського, вчених І.І. Мечнікова, В.Я. Данилевського, Л.Л. Гіримана, Н.С. Бокаріуса, Д.О. Альперна, Л.Т. Малої та ін.

Приємно, що Сідельниковські читання стали щорічними, традиційними і дуже відомими як в Україні, так і за її межами, взірцем проведення науково-практичного форуму, де фахівці з різних педіатричних галузей можуть обмінятися думками, визначити найбільш актуальні напрями подальшої роботи.

На цих читаннях з доповідями будуть виступати як видатні вчені-педіатри, так і молоді вчені, які вчать не лише високому мистецтву діагностики та лікування, але й ставленню до своїх вчителів, про що писав ще Гіппократ. Людські якості, чуйність дитячих лікарів, самовіддана праця в поєднанні з високим професіоналізмом завжди були запорукою успіху в боротьбі за здоров'я та життя майбутнього України – дітей.

Відомо, що ефективність роботи педіатричної служби країни залежить, насамперед, від впровадження в практику сучасних методів діагностики та лікування. Впевнений, що цей форум сприятиме подальшому удосконаленню надання педіатричної допомоги в нашій державі!

Бажаю Вам, шановні колеги, успіхів у Вашій роботі!

З повагою,

**Ректор Харківського національного
медичного університету професор**

В.М. Лісовий



**ВІКТОР МИХАЙЛОВИЧ СІДЕЛЬНИКОВ:
ЖИТТЄВИЙ ШЛЯХ ЛІКАРЯ, ВЧЕНОГО, ПЕДАГОГА, ГРОМАДЯНИНА**

*О.П. Волосовець, С.П. Кривоустов, Л.В. Терещенко,
Г.В. Шафаренко, О.Ф. Черній*

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Віктор Михайлович Сідельников народився 15 жовтня 1928 року в сім'ї робітників у місті Харкові. Його дитинство пройшло у неспокійні передвоєнні роки. З початку Великої Вітчизняної війни, коли німецькі війська наблизилися до Харкова, Віктор Михайлович з родиною евакуювався до Уфи. Він часто згадував про надзвичайно важкі умови життя і праці, які перенесла його родина в евакуації. В пам'яті послідовників та учнів Віктор Михайлович залишився великим патріотом своєї країни, людиною кристальної чесності та порядності. Безумовно, ці якості гартувались у нього в ті важкі роки випробувань. Він дуже хотів потрапити на фронт, але ж тоді йому було лише п'ятнадцять.

Свою мрію Віктор Михайлович здійснив одразу після повернення з евакуації до звільненого Києва, коли вступив до танкового училища. Багато лиха і труднощів, що випали на його долю у дитинстві та юності, зробили його міцною, працелюбною та цілеспрямованою людиною. Після закінчення війни та демобілізації з лав Радянської Армії він за два роки закінчив останні три класи середньої школи і в 1949 році вступив на педіатричний факультет Київського медичного інституту, з яким було пов'язане його життя протягом 50 років.

Він казав: «Зараз я так люблю свою професію, що, гадаю, інший вибір, мабуть, не зробив би мене щасливим». У виборі професії, можливо, зіграла роль мати Віктора Михайловича – Катерина Микитівна, котра порадила: «Йди, синку, в медичний. Станеш гарним лікарем – завжди матимеш любов і шану від людей».

Наприкінці 40–50-х років минулого століття у Київському медичному інституті зібрався зоряний колектив професорів. Кафедри та клініки очолювали великі вчені, кожен з яких був найбільшим фахівцем у своїй галузі знань. Багато з них вписали блискучі сторінки в історію вітчизняної медицини. Лекції з фундаментальних дисциплін читали: з анатомії – видатний вчений професор М.С. Спіров, з нормальної фізіології – академік АН УРСР Г.В. Фольборт, з фармакології – академік АМН СРСР О.Й. Черкес. Клінічні дисципліни викладали такі прекрасні лікарі, вчені та педагоги, як академік АМН СРСР О.П. Кримов – завідувач кафедри факультетської хірургії, професор Ф.Я. Примак – завідувач кафедри факультетської терапії, член-кореспондент АМН СРСР О.М. Хохол – завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб та інші. Саме вони мали найбільший вплив на формування В.М. Сідельникова як лікаря та вченого.

В інституті Віктор Михайлович був дуже старанним і надзвичайно сумлінним студентом. Його називали «академіком», і не тільки тому, що він ніколи не розлучався з книгами, а й за відмінні знання, прагнення якнайглибше засвоїти ази науки, котрій він вирішив присвятити життя. Його вабили анатомія, фізіологія, біохімія. Їх теоретичні основи допомагали проникати в механізми захворювання, вчили відділяти головне від другорядного, вчили, як любив висловлюватися Віктор Михайлович, дивитися і бачити. На все життя зберіг Віктор Михайлович любов до патологічної фізіології, вважаючи знання механізмів розвитку хвороби основою лікарської практики та фармакотерапії.

Навчання в інституті Віктор Михайлович поєднував з роботою фельдшера швидкої медичної допомоги. Пізніше, коли він вчився на шостому курсі, йому довіряли самостійно працювати лікарем швидкої медичної допомоги.

Закінчивши з відзнакою педіатричний факультет Київського медичного інституту в 1955 р., Віктор Михайлович вступив до аспірантури на кафедрі педіатрії стоматологічного та санітарно-гігієнічного факультету, якою керувала того часу професор Е.Г. Городецька. Його перші наукові пошуки присвячені дослідженню білкового спектра плазми крові та мукополісахаридів у здорових, хворих на ревматизм і хронічний тонзиліт дітей, визначенню активності ревматичного процесу та функції наднирників у дітей даних груп, а також розробці методики лікування глюкокортикоїдами хворих на ревматизм. Любов до дитячої кардіоревматології Віктор Михайлович зберіг на все життя.

У 1958 р. він захистив кандидатську дисертацію «Белковий спектр плазми крові в клініці ревматизма у дітей» і був обраний асистентом кафедри педіатрії стоматологічного та санітарно-гігієнічного факультету Київського медичного інституту. У 1959 році почав працювати асистентом кафедри факультетської педіатрії Київського медичного інституту і подальші десять років його науково-педагогічної і лікувально-консультативної роботи були пов'язані з цією кафедрою. Вже через чотири роки В.М. Сідельников був затверджений ВАК у вченому званні доцента.

Впродовж десяти років Віктор Михайлович працює над докторською дисертацією, яка була присвячена клініко-гемодинамічним особливостям природжених вад серця у дітей. Саме йому належить першість у розгляді цієї надзвичайно важливої проблеми дитячої кардіології в Україні. Він вперше надав державної ваги цій проблемі. Віктор

Михайлович розробляє нові методи діагностики та лікування природжених вад серця. Він був новатором у запровадженні полікардіографії, методу розведення барвника та інших методів ранньої діагностики та диференційної діагностики різновидів природжених вад серця. У 1969 р. під редакцією проф. І.М. Руднева, проф. П.С. Мошчича і Віктора Михайловича в Україні вийшла перша книга з дитячої кардіології «Практична кардіологія дитячого віку».

В.М. Сідельниковим вперше в країні був описаний новий різновид дефекту міжшлуночкової перегородки у дітей – мінімальний дефект міжшлуночкової перегородки – і запропоновані критерії його діагностики. Він приділив значну увагу диференційній діагностиці функціонального та органічного систолічних шумів у дітей, що має велике значення в педіатричній практиці.



Віктором Михайловичем також була розроблена нова концепція призначення серцевих глікозидів дітям з природженими вадами серця, перебіг яких ускладнився розвитком серцево-судинної недостатності. Призначення серцевих глікозидів дітям з раннього віку, що вперше в країні почав робити Віктор Михайлович, дозволяло хворим уникнути декомпенсації серцевої діяльності й дожити до віку, коли було можливо оперативним шляхом усунути природжену ваду серця.

Докторська дисертація «Діагностика некоторых врожденных пороков сердца у детей и оценка нарушенных гемодинамики по косвенным показателям» була успішно захищена, і 12 вересня 1969 р. В.М. Сідельникову присвоєний науковий ступінь доктора медичних наук. У липні 1971 р. він одержав вчене звання професора по кафедрі госпітальної педіатрії, яку він очолював у січні того ж року.

Наступні 26 років до останнього дня життя лікувальна, наукова та педагогічна діяль-

ність Віктора Михайловича була пов'язана з кафедрою госпітальної педіатрії Київського медичного інституту (зараз – кафедра педіатрії № 2 та медичної генетики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця). Це була одна з основних педіатричних кафедр інституту і країни, яку у свій час очолювали такі видатні українські педіатри, як Л.Й. Фінкельштейн, О.М. Хохол, В.Я. Зельдич, І.М. Руднев. Віктор Михайлович зберіг традиції колективу і заклав нові наукові напрями роботи кафедри: дитяча кардіоревматологія, алергологія, екологічна педіатрія, неонатологія, гастроентерологія та інтенсивна терапія в педіатрії.

Важко навіть оцінити те, що зробив Віктор Михайлович для практичної охорони здоров'я. У 1975 р. його стараннями відкривається велика багатопрофільна дитяча клініка на Лівому березі Києва, ідею створення якої давно виношував Віктор Михайлович. І саме йому, тоді провідному фахівцю у галузі педіатрії, головному дитячому кардіоревматологу МОЗ УРСР, доручили очолити цей великий лікувальний комплекс. У дитячій клінічній лікарні № 2 м. Києва, яку можна назвати дитиною Віктора Михайловича, ним вперше у Києві були відкриті спеціалізовані відділення інтенсивної терапії, дитячої алергології та кардіології. Нині Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2, якою керує учениця В.М. Сідельникова – заслужений лікар України, канд. мед. наук, доцент О.Л. Дзюба, залишається одним з передових і кращих лікувально-профілактичних закладів вітчизняної охорони здоров'я. У свій час у лікарні вперше в країні була заснована школа для хворих дітей з метою продовження навчання та їх виховання в умовах стаціонара.

Справу свого Учителя гідно продовжують його учні, які очолюють кафедру університету, лікарню і провідні відділення клініки.

З метою раннього виявлення дітей з кардіальною патологією та постійного їх спостереження головний дитячий кардіоревматолог МОЗ УРСР В.М. Сідельников відкриває перший в Києві міський кардіоревматологічний центр (керівник – Т.М. Давидова). І в кардіологічному відділенні клініки, і в центрі лікувались та спостерігались тисячі хворих дітей не тільки з Києва, а й з усієї України, проводилися новітні наукові дослідження. Тоді були вперше розроблені алгоритми діагностики та лікування міокардитів, міокардіодистрофії, серцевої недостатності та аритмій у новонароджених, дітей грудного та старшого віку. Цій проблемі під керівництвом В.М. Сідельникова присвятили свої праці Л.В. Терещенко, С.С. Казак,

А.Я. Кузьменко, О.П. Волосовець, А.О. Чащева, Н.В. Баликіна, С.П. Кривоустов, Л.А. Самотейкіна, Л.І. Голопихо, А.А. Помиткін, А.Ю. Лагутін.

Під керівництвом В.М. Сідельникова проводились активні дослідження стану міокарда та центральної гемодинаміки при ревматизмі (Л.В. Терещенко, Г.В. Шафаренко). Була проведена клініко-експериментальна оцінка дії бета-блокатора тразикору на обмін багатих енергією фосфорних сполук у м'язі серця на ранніх етапах постнатального онтогенезу, що дозволило застосувати даний препарат при порушеннях серцевого ритму у дітей самого раннього віку та розробити методику визначення дозування тразикору в педіатрії (С.С. Казак).

В.М. Сідельниковим спільно з його учнями А.Я. Кузьменко, С.П. Кривоустовим, О.П. Волосовцем розроблено новий метод диференційної діагностики органічних і функціональних порушень серцевого ритму у дітей за допомогою ультразвукової доплеркардіографії безперервного випромінювання. Розроблені патогенетично направлені схеми медикаментозного та немедикаментозного лікування порушень серцевого ритму. Визначені відносні і абсолютні показання для призначення протиаритмічних препаратів. Апробовані та впроваджені в практику дитячої кардіоревматології схеми лікування протиаритмічними препаратами складних порушень серцевого ритму та екстрасистолії (А.Я. Кузьменко, А.О. Чащева). В клінічну практику була впроваджена нова методика лікування аритмій серця у дітей за допомогою мінімальних доз серцевих глікозидів у поєднанні з антиаритмічними засобами (С.П. Кривоустов).

Протягом усієї наукової діяльності В.М. Сідельников значну увагу приділяв питанням діагностики та лікування серцево-судинної недостатності. Ним розроблено нові терапевтичні підходи до гострої та хронічної серцевої недостатності у дитячому віці, критерії діагностики діастолічної серцевої недостатності за допомогою ультразвукових методів, яка випереджає систолічну недостатність. Запропоновані нові методичні підходи до лікування діастолічної серцевої недостатності за допомогою антагоністів кальцію (О.П. Волосовець).

Були розроблені нові інформативні методи діагностування та терапевтичної корекції набутих захворювань серцевого м'яза – ревматичних та неревматичних кардитів, кардіодистрофій та кардіопатій у дітей з використанням комплексу інструментальних досліджень та ензимної «біопсії» міокарда (С.С. Казак, А.Я. Кузьменко, Л.І. Голопи-

хо, Н.М. Манько). Метод визначення швидких і повільних ацетиляторів у хворих на ревматизм і ревматоїдний артрит дозволив індивідуалізувати патогенетичну терапію цих станів у дітей. Результати цих досліджень знайшли широке відображення у публікаціях за кордоном.

В.М. Сідельниковим розроблені нові терапевтичні комплекси із застосуванням серцевих глікозидів і кардіопротекторів для лікування різних варіантів набутих захворювань серцевого м'яза у дітей, що дозволило скоротити час перебування хворих дітей у стаціонарі і зменшити імовірність хронізації цих захворювань з виходом до кардіодистрофії та кардіосклерозу (Є.М. Афанасьєв, В.Ф. Люткевич).

Розроблена методика використання кардіометаболітів (сольової суміші, фосфадену, рибоксину, мілдронату) при лікуванні набутих уражень міокарда у дітей (С.С. Казак, О.П. Волосовець, С.П. Кривоустов). Застосування в комплексі терапії набутих захворювань серцевого м'яза вітаміну Е значно покращувало відновлювання функціональної активності міокарда у дітей, хворих на ревматизм і неревматичний міокардит (Н.В. Балікіна).

В.М. Сідельников є співавтором нового протизапального препарату піримідант, який знайшов широке застосування в клінічній практиці і був запатентований у таких країнах, як США, Канада, Швеція, Франція, Швейцарія та Великобританія. Було також обґрунтовано застосування в лікуванні дітей, хворих на ревматизм та неревматичний кардит, препарату пармідин, який нормалізує стан мікроциркуляції та гемокоагуляції (А.Я. Кузьменко).

Вперше були розроблені діагностичні схеми та терапевтичні комплекси із застосуванням ударних доз глюкокортикоїдів для лікування алергічного субсепсису Віссера-Фанконі. Під керівництвом В.М. Сідельникова вивчений стан системи зсідання крові та протизсідної системи крові при набутих захворюваннях серця у дітей. Науково обґрунтована необхідність використання «малих» гіпокоагулянтів у терапії міокардитів у дітей.

Результати багаторічних досліджень в кардіології відображені у трьох виданнях підручника «Дитячі хвороби» (Київ, Вища школа, 1973, 1975, 1984 рр.), у численних монографіях: «Практична кардіологія дитячого віку» (Київ, Здоров'я, 1969 р.), «Невідкладна допомога в педіатрії» (Київ, Здоров'я, 1975 р.), «Патологічні синдроми в педіатрії» (Київ, Здоров'я, 1977 р.), «Фармакотерапія у педіатрії» (Київ, Здоров'я, 1980 р.), «Невідкладні стани в педіатрії» (Київ, Здоров'я,

1983 р.), «Кардіологія дитячого віку» (Київ, Здоров'я, 1986 р.), «Енциклопедія матері та дитини» (Київ, Здоров'я, 1992 р.) тощо.

У 70–80-х рр. пріоритетом наукового і практичного напрямку досліджень В.М. Сідельникова стає невідкладна допомога дітям. За його ініціативою у дитячій клінічній лікарні № 2 відкривається відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії, яке на той час було другим у місті Києві. У цій роботі Віктору Михайловичу багато допомагали А.Є. Депутат та Ю.Д. Дрикер. У роботах, що присвячені організації та наданню невідкладної допомоги в умовах дитячого стаціонара, В.М. Сідельников розробив нові принципи посиндромного лікування критичних станів у дитячому віці з детальним обґрунтуванням патофізіологічних механізмів невідкладних станів у дітей. Значний досвід клініциста був викладений ним у монографії «Невідкладна допомога дітям» (Київ, Здоров'я, 1974 р.), котра витримала ще два перевидання та стала настільною для педіатрів на теренах СРСР.

Багато наукових праць В.М. Сідельникова присвячено питанням дитячої пульмонології та алергології. Цей напрямок активно розроблявся фахівцями кафедри: О.І. Ласицею, Т.В. Пашун, Л.О. Безруковим, В.Г. Мігалем, В.Г. Боряковським, Л.Р. Помиткіною, М.М. Сребним, О.Л. Дзюбою, Н.М. Царьовою, М.П. Прохоровою, О.М. Рудневим, В.М. Пархоменко, В.Є. Хоменко, О.В. Рибаквою. У дослідженнях з гострої пневмонії велика увага приділялась розробці лікування основних патологічних синдромів, що супроводжують пневмонії. Було дано широке клініко-біохімічне обґрунтування показань і протипоказань глюкокортикоїдної терапії і застосування серцевих глікозидів при токсичній пневмонії та деяких токсико-алергічних захворюваннях у дітей.

Професором В.М. Сідельниковим розроблено та застосовано у клінічну практику новий протизапальний препарат мефенамінату натрієва сіль і піримідант (М.А. Мохорт, М.М. Сребний). Застосування цих препаратів у комплексі лікувальних заходів дозволило значно скоротити курс лікування антибіотиками. Роботи з етапного лікування і реабілітації хворих на гострі та хронічні бронхолегеневі захворювання у період загострення та ремісії характеризувалися сучасним підходом до диференційної діагностики та вибору лікування (О.Л. Дзюба, В.І. Пасечник, Л.А. Победимська).

В.М. Сідельников був новатором у розвитку алергологічної служби в Україні. Під його керівництвом вперше в Києві було створено міське алергологічне відділення, міський

алергологічний центр. Віктор Михайлович першим в країні приділив значну увагу діагностиці та розробці системних алгоритмів лікування і профілактики астматичного бронхіту та бронхіальної астми у дітей (О.І. Ласиця, Л.О. Безруков, В.Г. Мігаль, Т.В. Пашун, Л.Р. Помиткіна, М.Т. Макуха). До того ж вперше в Україні було зроблено акцент на немедикаментозних методах лікування, у зв'язку з чим була значно збільшена кількість підрозділів фізіотерапевтичного відділення, яке стало одним з найкращих у місті (М.Л. Лінкова).

З ініціативи В.М. Сідельникова в клініці було створено камеру мікроклімату соляних шахт (КМСШ) з аерозолем хлориду натрію і негативними аероіонами. За допомогою КМСШ був розроблений і впроваджений в широку клінічну практику метод визначення швидких і повільних ацетиляторів при бронхіальній астмі у дітей, який дозволив індивідуалізувати лікування цього захворювання. Доведено позитивний вплив цього методу на вільнорадикальні процеси та гіперчутливість бронхів, на стан сурфактантної системи та порушення обміну фосфоліпідів у дітей з рецидивуючими бронхітами та бронхіальною астмою. Ці дослідження стали предметом двох винаходів (М.П. Прохорова, В.Є. Хоменко, О.В. Рибаківа).

Новий метод впливу на стан гіперреактивності бронхіального дерева високодисперсним аерозолем натрію хлориду дозволив значно зменшити кількість рецидивів бронхіальної астми у дітей, поліпшив результати традиційної хіміотерапії. Даний метод знаходить широке застосування в комплексному лікуванні інших алергічних захворювань, таких як нейродерміт та дитяча екзема (М.П. Прохорова, Л.П. Арабська, Я.В. Соколова).

Широко висвітлені також питання застосування лікарських засобів при бронхіальній астмі у дітей. В.М. Сідельников вперше запропонував включити до терапії алергічних уражень бронхіального дерева імуномодулятор – левамізол, що дозволило зменшити тривалість перебування хворих на стаціонарному етапі лікування та поглибило ступінь ремісії. Вивчено також вплив на бронхіальне дерево бекломету, інталу та преднізолону (О.М. Руднев), вперше був використаний імуномодулятор (декарис) при лікуванні бронхіальної астми (О.І. Ласиця, Є.М. Афанасьєв, Л.Р. Помиткіна), застосовано використання порошкового інталу для дітей віком до одного року в ультразвукових інгаляціях, тому що інших методів доставки кромонів у бронхи не було. В.М. Сідельников розробив і впровадив новий метод

лікування дитячої екземи і нейродерміту у дітей, який був захищений патентом («Мазь Сідельникова»).

Було вивчено стан гемостазу та мікроциркуляції у дітей з бронхіальною астмою та використання гепарину в інгаляціях у період приступу бронхіальної астми (Н.М. Царьова). Вперше були визначені критерії неімунної форми бронхіальної астми – астми напруги, вивчена фізична працездатність дітей з бронхіальною астмою та розроблені рухові режими ЛФК і критерії переходу з одного режиму на інший. Розроблені також критерії реабілітації дітей першого року життя з обструктивним бронхітом, пневмонією з обструктивним синдромом (М.П. Прохорова).

В.М. Сідельников є новатором розробки нових методів надання невідкладної допомоги дітям з астматичним статусом. Розроблені ним терапевтичні підходи до лікування цього загрозливого для здоров'я та життя дитини прояву бронхіальної астми знайшло відображення в монографіях «Неотложная помощь в педиатрии» (Київ, Здоров'я, 1974 р.), «Патологічні синдроми у педиатрії» (Київ, Здоров'я, 1980 р.), «Фармакотерапія у педиатрії» (Київ, Здоров'я, 1980 р.), «Невідкладні стани у педиатрії» (Київ, Здоров'я, 1983 р.), «Практична алергологія дитячого віку» (Київ, Здоров'я, 1985 р.).

Узагальнений досвід лікування екземи, нейродермітів і алергічних станів у дітей викладено в монографії «Діатези у дітей» (Київ, Здоров'я, 1990 р.). Віктором Михайловичем написані розділи, присвячені лікуванню та діагностиці алергічних захворювань у дітей у трьох виданнях підручника «Дитячі хвороби» (Київ, Вища школа, 1973, 1975 і 1984 рр.), 7 методичних рекомендацій і 9 інформаційних листах. Результати досліджень в галузі алергології були представлені в доповідях на всевітніх конгресах у Польщі, Німеччині та Чехословаччині.

Одною з головних проблем педиатрії була висока смертність новонароджених, особливо в ранньому неонатальному періоді. Віктор Михайлович завжди думав про шляхи зниження неонатальної смертності, саме тому в дитячій клінічній лікарні № 2 вперше в Києві відкрилося спеціалізоване відділення патології новонароджених, куди госпіталізували дітей, які захворіли вдома після виписки з пологового будинку.

Співробітники кафедри консультували тяжких хворих і проводили науковий аналіз захворювань новонароджених (М.О. Макаренко, В.І. Дашковська, В.Г. Мігаль, Г.В. Громадська). Головною причиною смерті недоношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді були пневмопатії, пов'язані

ні з дефіцитом сурфактанта. На початку 80-х років вперше в Україні співробітником кафедри В.Г. Мигалем на базі пологового будинку № 3 Києва з метою стимуляції сурфактантної системи був застосований при лікуванні пневмопатій глюкокортикоїд беклометазону дипропіонат.

У середині 80-х рр. групою українських учених, фізіологів і біохіміків на основі фосфатидилхоліну жовтка курячого яйця був створений новий препарат Ліпін, який при інгаляційному введенні не тільки міг бути замінником сурфактанта, а й забезпечував системну антигіпоксичну дію шляхом захисту клітинних мембран. Під керівництвом Віктора Михайловича були проведені дослідження з впровадження ліпіну в неонатологічну практику. Це дозволило поліпшити показники клінічної адаптації новонароджених дітей з проявами гіпоксії, зменшити прояви дихальної недостатності при синдромі дихальних порушень (О.Ф. Черній).

Понад 10 років В.М. Сідельниковим активно розроблялись актуальні питання дитячої гастроентерології. Під керівництвом Віктора Михайловича ці дослідження проводили О.С. Костін, О.М. Руднєв, Ж.О. Афанасьєва, Ю.В. Каруліна.

В 1986 р. на базі дитячої клінічної лікарні № 2 був відкритий ендоскопічний кабінет, який був на той час другим у місті. Проводилася гастроскопія дітям у віці понад три роки. У 1991 р. ендоскопічний кабінет отримав від Баварського Червоного Хреста дитячий гастроскоп фірми «Вольф». З'явилася можливість робити ендоскопічне обстеження дітей без вікового обмеження. У 1993 р. були впроваджені методики обстеження дітей на хелікобактеріоз, а пізніше – методика гістологічного обстеження біоптатів слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, мікроскопія біоптатів шлунково-кишкового тракту та методика бактеріологічного обстеження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту у дітей (О.М. Руднєв, Ю.В. Каруліна).

Треба сказати, що В.М. Сідельников був першим майже у всьому. Ще у 80-х рр. ХХ ст., коли з'явилася можливість почати впровадження ультразвукових методів у практику педіатрії, він став активно сприяти цьому (О.П. Волосовець, С.П. Кривоустов). Робота розпочиналася на самих простих приладах з використанням М-режиму ехокардіографії (Узкар), потім В-режиму (ЕКС-02), доплерехокардіографії за методикою Шатіхіна, а потім були вже сучасні апарати фірм Shimadzu, Hitachi, Aloka, Hewlett Packard.

Віктор Михайлович добре розумів, яку цінну інформацію несуть ці, тоді новітні і ма-

ло знайомі практичним лікарям, методи неінвазивної діагностики. Головне, на чому акцентував увагу Віктор Михайлович як блискучий клініцист, що цінував ці сучасні методи інструментальної діагностики, – це необхідність постійної клініко-ехографічної паралелі, пріоритет клініки над інструментальною діагностикою, принцип «лікар-хворий», а не «лікар-машина». Це мало велике виховне значення у формуванні клінічного мислення у всіх тих, кому пощастило бути на його обходах, консультаціях.

У полі зору В.М. Сідельникова були проблеми дитячої ендокринології. На кафедрі виконувався цикл робіт, присвячених дослідженню імунітету у дітей з ендокринною патологією і розробці шляхів їх лікування (І.М. Криворук, Г.В. Шафаренко).

У 80-х рр. минулого сторіччя захищаються перші докторанти Віктора Михайловича – М.О. Макаренко, О.І. Ласиця, С.С. Казак, М.М. Пеший. 1986-й був доленосним роком для Віктора Михайловича. Його обрано членом-кореспондентом АМН СРСР, йому присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки та техніки України». Тоді ж виходить фундаментальне керівництво з дитячої кардіології, редакторами якого були Петро Степанович Мошчич, Віктор Михайлович Сідельников та Данило Юліанович Кривченя. То був рік слави Віктора Михайловича, але це також був гіркий рік Чорнобильської трагедії.

Коли спалахнуло лиховісне полум'я Чорнобиля, Віктор Михайлович Сідельников був одним з перших вчених медиків, які виїхали на допомогу дітям, що потерпіли від аварії. Він не рахував отриманих рентгенів і часу, віддаючи все себе для захисту дітей. І як знати, чи не оті дози радіації, що тоді ніхто не рахував, забрали потім стільки його здоров'я.

Очевидець тих трагічних подій, безпосередній учасник евакуації дитячого населення із забруднених територій Київської області, професор В.М. Сідельников з 1987 р. почав наукове дослідження стану здоров'я дітей, які постраждали від аварії і відкрив новий напрям роботи в клініці – розробку проблем екологічної педіатрії.

Завдяки ініціативі керівництва Верховної Ради України та стараннями В.М. Сідельникова і професорів В.Д. Чеботарьової, В.Г. Майданника, А.О. Андрущук та О.В. Тяжкої в Україну надійшла велика гуманітарна допомога від Баварського Червоного Хреста, яка дозволила оснастити київські дитячі клініки найсучаснішим діагностичним і лікувальним обладнанням для обстеження дітей, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

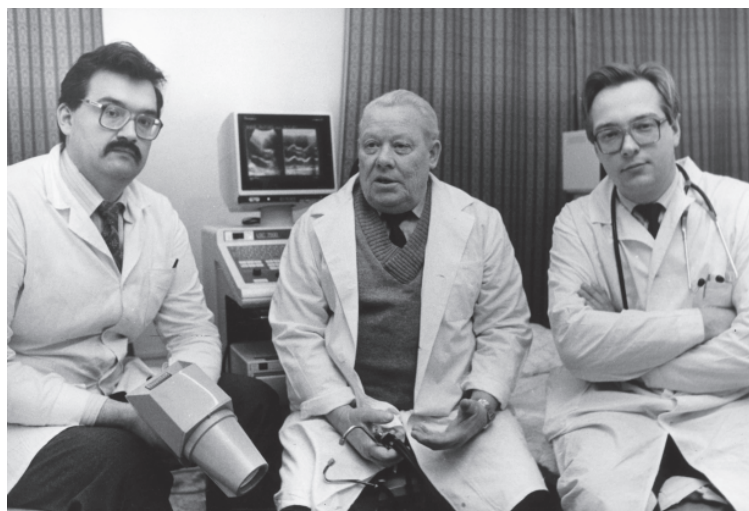
При обстеженні постраждалих дітей використовувались сучасні методики. У 1998 р. О.П. Волосовцем була захищена докторська дисертація «Стан серцево-судинної системи у дітей із зон екологічного неблагополуччя» (клініко-експериментальне дослідження), у якій він обґрунтував і довів багатофакторний вплив екотоксичних факторів і радіонуклідів на стан міокарда у дітей, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС. Зокрема, було встановлено, що рівень накопичення цезію-137 та свинцю у сукупності із загальним опроміненням дитячого організму та щитоподібної залози займають провідні місця у переліку чинників виникнення вторинних кардіоміопатій у постраждалих дітей.

Слід зазначити, що коло інтересів Віктора Михайловича було надзвичайно широким. Він завжди активно включався в громадське життя. Ще студентом був обраний секретарем комсомольської організації інституту, активно і відповідально виконував свої обов'язки. Будучи доцентом, обирався секретарем парторганізації інституту, протягом двох років працював секретарем приймальної комісії.

журнал «Педіатрія, акушерство та гінекологія», головним редактором котрого він був більше десяти років. Саме завдяки авторитету В.М. Сідельникова журнал був збережений для держави, незважаючи на найважливіші часи економічної скрути перших років незалежності країни.

Віктора Михайловича активно залучали до роботи у Міністерстві охорони здоров'я, де він працював на посадах головного педіатра (1972–1974 рр.), потім головного дитячого кардіоревматолога (1975–1997 рр.). Протягом двох десятиріч був заступником голови Товариства дитячих лікарів України, приймав активну участь у з'їздах педіатрів України та СРСР, а також у міжнародних форумах.

У 1962 р. В.М. Сідельников відвідав Чехословаччину для обміну досвідом з лікування та профілактики ревматизму у дітей. У 1976 р. був делегатом Всесвітнього конгресу дитячих лікарів, що проходив у Індії, де виступав з доповіддю з питань дитячої кардіоревматології. У 1979 р. виступав на симпозиумі в НДР, що був присвячений вихованню здорової дитини, у 1982 р. – на симпозиу-



У 70-х рр. В.М. Сідельников багато і плідно працював в інституті на посадах декана педіатричного факультету, проректора з наукової роботи (1972–1978 рр.). Він був заступником голови Республіканського наукового товариства дитячих лікарів УРСР, членом редакційної ради журналу «Педіатрія», членом учбово-методичної сесії з педіатрії при УУЗ МЗ УРСР, головою спеціалізованої ради з педіатрії, алергології та імунології при Київському медичному інституті, членом центральної методичної комісії з викладання педіатрії при Головному управлінні учбових закладів МЗ УРСР. У 1982 р. Віктор Михайлович очолив єдиний на той час в Україні

мі, що проводили МОЗ УРСР та МОЗ ФРН, присвяченому неонатології. У 1984 р. виступав на симпозиумі у Фінляндії, присвяченому діагностиці, лікуванню та профілактиці алергічних захворювань у дітей.

У 1990 р. проф. В.М. Сідельников стає членом Національної Комісії з радіаційного захисту населення України.

У 1992 р. Віктор Михайлович відкрив нову сторінку міжнародного співробітництва дитячих лікарів нашої молоді незалежної країни. Разом з групою провідних науковців, під керівництвом заступника Міністра охорони здоров'я Н.Г. Гойди він у складі однієї з перших українських делегацій медиків від-

відав США, протягом 10 років у лікарні та університеті була плідна співпраця з лікарями і науковцями дитячого госпіталю в Філадельфії та Пенсильванського університету. Віктор Михайлович став науковим керівником українсько-американської програми з проблем перинатології та неонатології.

Саме тоді проф. В.М. Сідельников почав активно розробляти абсолютно новий напрям у роботі нашої клініки – надання допомоги новонародженим дітям. У докторській дисертації С.П. Кривопуста «Стан серцево-судинної системи у дітей, які перенесли анте- та інтранатальну гіпоксію, і його патогенетична корекція» були вивчені різноманітні ланки єдиної кардіоваскулярної системи у дітей на тлі перенесення різних форм гіпоксії, оцінено їх взаємозв'язок, проаналізовано мозковий (артеріальний, венозний), центральний, коронарний кровоплин тощо, а також досліджено його на тлі різних варіантів метаболічної та гемодинамічної фармакотерапії, а також у катамнезі. Зокрема, вдалося розробити схему диференціального діагнозу між вазогенним і цитотоксичним набряком головного мозку. Вперше було застосовано мілдронат у дітей першого місяця життя.

В.М. Сідельников, С.П. Кривопустов, О.П. Волосовець стали авторами патенту України щодо способу ультразвукової діагностики кровоплину у вінцевих артеріях новонароджених за умов норми та патології. Заслужують на увагу праці щодо вивчення транзиторної легеневої гіпертензії у новонароджених внаслідок перенесеної гіпоксії.

Віктор Михайлович активно сприяв відкриттю відділення патології новонароджених для дітей з пологових будинків і особисто консультував хворих у ньому. Він дуже хотів, щоб у лікарні почало функціонувати неонатальне реанімаційне відділення, планував його, але життя розпорядилося інакше: реанімаційний комплекс було відкрито лише після смерті В.М. Сідельникова. Це був потужний, оснащений сучасним обладнанням, з колективом високопрофесійних лікарів і медичних сестер комплекс.

Віктор Михайлович був чудовим педагогом і методистом і може служити взірцем викладача вищої школи. Він був прекрасним лектором. Клінічні лекції Віктора Михайловича, глибокі за змістом, бездоганні у методичному відношенні, прекрасні за формою, незмінно залучали численну аудиторію студентів і лікарів. Усе життя він не переставав вчитися і свої знання, свою любов до педіатрії передавав студентам.

Віктор Михайлович прагнув, щоб студенти на лекціях навчалися логічно мислити,

самостійно розбиратися в основних питаннях діагностики та лікування. Тому лекції він читав не у вигляді простого переказу розділів підручника, а шляхом клінічного розбору конкретних прикладів. При цьому Віктор Михайлович володів чудовою здібністю зосереджувати увагу студентів на основному, залишаючи осторонь малозначущі подробиці. До кожної лекції він дуже ретельно готувався, складав таблиці, слайди і кожен рік переробляв, удосконалював і доповнював лекції новими даними в галузі медичної науки.

Розуміючи необхідність зосередження уваги педіатрів на перших днях життя новонародженого, проф. В.М. Сідельников був ініціатором створення на кафедрі госпітальної педіатрії у 1989 р. курсу неонатології, який очолив проф. А.С. Лявинець. У склад курсу увійшли досвідчені фахівці педіатри та неонатологи – асистенти І.О. Логінова, Л.М. Гелескул, О.Ф. Черній, С.М. Гнатюк. На початку 90-х рр. на кафедрі також був створений курс медичної генетики, на якому студентам усіх факультетів викладали основи медичної генетики та її застосування у клінічній практиці. Кафедра, яку очолював В.М. Сідельников, була визнана МОЗ України як опорна серед педіатричних кафедр вищих навчальних закладів III–IV рівня акредитації.

У 1992 р. В.М. Сідельников був обраний членом-кореспондентом Національної Академії наук України, а в 1993 році – членом-кореспондентом АМН України. У перші роки незалежної України колективом Національного медичного університету Віктор Михайлович був висунутий у депутати Верховної Ради, але він зняв свою кандидатуру.

У 90-х рр. після створення власної наукової школи і напрямку у Віктора Михайловича з'являється думка про створення великого авторського колективу з написання першого україномовного фундаментального підручника «Дитячі хвороби». Він дуже поспішав завершити цю працю, наче відчуваючи наближення хвороби, яка знівечила йому останні роки життя. В кінці 1994 р. великий двотомний підручник був зданий до видавництва, але прийшли часи економічних негараздів, і лише у 1999 р., доопрацьований, він, завдяки професору В.В. Бережному і учням В.М. Сідельникова, з'явився на світ.

Віктором Михайловичем створена велика українська школа дитячих кардіоревматологів та алергологів, створені перші в Україні дитячі діагностичні центри і одна з найбільших дитячих клінік. Його підручники та книжки були, є і будуть настільними для багатьох поколінь дитячих лікарів. Він – автор

понад 300 наукових праць, 15 монографій, 16 винаходів. Віктор Михайлович підготував яскраву плеяду вчених-педіатрів: 8 докторів медичних наук та 23 кандидати медичних наук. Його учні очолюють кафедри педіатрії вищих навчальних медичних закладів IV рівня акредитації МОЗ України.

Багаторічна натхненна та плodотворна діяльність Віктора Михайловича була відзначена Батьківщиною. Він нагороджений орденом Трудового Червоного Прапора, чотирма медалями, знаком «Відмінник охорони здоров'я», Почесною грамотою Президії Верховної Ради УРСР. Щорічно на конференції пам'яті В.М. Сідельникова збираються усі завідувачі педіатричних кафедр, бага-

то лікарів-педіатрів з різних міст України.

Стискається серце і перехоплює дихання, коли говориш про нашого Вчителя у минулому часі. Частина його душі у серці кожного з нас. По ньому ми рівняємось у своїх вчинках і діяннях. Пам'ятаючи його настанови, ми йдемо далі по життєвому шляху, виховуємо дітей та учнів. Він з нами у наукових пошуках, роботі в клініці, роздумах і відчуттях.

Говорять, коли душа людини відходить від нас, на небі загоряється ще одна зірка. Десь там у Всесвіті горить і зірка професора Віктора Михайловича Сідельникова, яка освітлює шляхи майбутніх лікарів і зігріває вічним теплом наші душі та серця...

ДОПОВІДІ

СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ ДИТЯЧОЇ КАРДІОРЕВМАТОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ УКРАЇНИ

О.П. Волосовець

Міністерство охорони здоров'я України

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Дитяча кардіоревматологія залишається однією з актуальних проблем сучасної педіатрії, що зумовлено сталим зростанням хвороб кровообігу, вроджених вад серця та патології кістково-м'язової системи серед дітей і підлітків. Це покладає на дитячу кардіоревматологічну службу України відповідальні завдання із своєчасної діагностики, лікування та профілактики цієї патології.

Ситуація з серцево-судинними захворюваннями в Україні є складною, адже у структурі смертності та інвалідності працездатного населення хвороби серця та судин складають вже 63 % (В.М. Князевич, В.М. Коваленко, 2007). Прогресує в популяції також захворюваність на хвороби серця, яка у 2006 р. вже перевищила 50 % серед дорослого населення країни (51,1 тис. на 100 тис. населення) та сягає 9,22 на 1 тис. дітей в дитячому віці. Поширеність серцево-судинних захворювань у дітей досягла 287 014 випадків на рік, або 33,62 випадки на 1 тис. дитячого населення (у 2006 р. 295657). Протягом 2007 р. було зареєстровано 78697 нових випадків серцево-судинних захворювань серед дитячого населення (у 2006 р. 82461).

Найбільша кількість вперше зареєстрованих випадків серцево-судинних хвороб припала на підлітковий вік – 14,15 на 1 тис. дітей. Загальновідомим є той факт, що дана патологія у дітей цієї вікової групи разом з іншими чинниками (ожиріння, хронічні вогнища інфекції, неврологічна патологія) в дитячому віці є базою для формування кардіоваскулярної захворюваності дорослого населення.

Останнім часом продовжує зростати кількість дітей та підлітків з надлишковою масою тіла – нині в Україні нараховується 94 390 дітей з ожирінням, із них 23 тис. – це вперше зареєстровані хворі з надлишковою

масою. Це призводить до розвитку у них супутніх ендокринно-обмінних форм кардіоміопатій та підвищення артеріального тиску, створює підґрунтя для формування метаболічного синдрому в осіб молодого віку в подальшому та диктує необхідність розробки ефективних регіональних профілактичних програм, включаючи своєчасний скринінг у групах ризику й попередження формування стійких форм захворювання.

З позицій Доказової медицини епідеміологічними дослідженнями було доведено, що одним із найбільш істотних факторів, що визначають смертність населення працездатного віку, є саме підвищення артеріального тиску. Судинні дистонії дитячого віку з високою ймовірністю трансформуються в ішемічну й гіпертонічну хвороби. Так, есенціальна гіпертензія вперше виявлена у 1108 дітей (у 2005 р. у 1052), розповсюдженість складає 3639 хворих (18,9 на 10 тис. відповідного дитячого населення (у 2005 р. 3171) на всю Україну.

В організації медичної допомоги дітям із кардіоревматологічною патологією зберігаються недоліки з надання цілеспрямованої медичної допомоги в умовах районних, міських лікарень і поліклінічних закладів, що пов'язано з недостатньою кількістю та взагалі відсутністю в штатних розкладах цих закладів лікарів-кардіоревматологів, у зв'язку з чим лікування та спостереження кардіологічних хворих здійснюють лікарі-педіатри та сімейні лікарі, які не мають достатньої кваліфікації.

Крім того, МОЗ України продовжує констатувати, що в лікуванні серцево-судинних захворювань недостатньо впроваджені протоколи діагностики та лікування серцево-судинних захворювань у дітей, неефективно виконується етапність диспансерного нагля-

ду, недостатньо використовуються медикаментозні та немедикаментозні засоби медичної реабілітації, досить обмеженим є використання сучасних інструментальних і лабораторних методів діагностики та телемедицини.

В цілому в Україні спостерігається зростання серцево-судинних захворювань (ССЗ) у дітей з 4,4 на 1 тис. у 1994 р. до 9,22 на 1 тис. у 2007 р. Так, у минулому році було вперше виявлено 78 697 випадків ССЗ (1,79 % від усіх хвороб), з них 2/3 у міських дітей.

Окрім своєчасної діагностики, важливим є також динамічне спостереження за дітьми, що дозволяє зменшити ризик подальшої прогресії захворювання. Так, обсяг охоплення диспансеризацією дітей із зазначеною патологією по країні становить лише 70,4 %, або 125 397 дітей з ССХ, проти 70,3 % (130 116 з ССХ у 2006 р.). Найгірша ситуація щодо диспансерного спостереження, як і в минулі роки, була в Миколаївській, Івано-Франківській, Волинській, Київській, Кіровоградській, Луганській, Хмельницькій, Харківській і Тернопільській областях та в м. Севастополі.

У 2007 р. нараховувалося 1488 дітей-інвалідів з хворобами кровообігу (1,7 на 10 тис. дітей), що складає 0,9 % від загального числа інвалідності. У 263 дітей з хворобами кровообігу інвалідність була встановлена вперше у минулому році. Найбільша кількість дітей-інвалідів (на 1 тис. дитячого населення) внаслідок кардіальної патології була зареєстрована у Закарпатській (89), Черкаській (95), Хмельницькій (71), Рівненській (80), Запорізькій (65), Дніпропетровській (137) та Донецькій (168) областях.

Смертність від хвороб кровообігу серед дітей у 2007 р. зросла до 0,204 на 10 тис. дітей – усього від хвороб системи кровообігу померло 175 дітей, з них 56 у віці до одного року (у 2006 р. від ССЗ померло 178 дітей (0,183 на 10 тис. населення, з них 48 до року). Поза межами стаціонарів померло 85 дітей, з них 17 у віці до одного року (у 2003 р. 58 дітей). П'ятдесят шість (0,11 на 1 тис. дітей) померло від хвороб серця та судин у віці до одного року. Найгірша ситуація у Вінницькій, Чернівецькій, Миколаївській, Житомирській, Луганській, Закарпатській, Хмельницькій, Рівненській, Сумській, Дніпропетровській, Івано-Франківській областях, де показник смертності дітей у віці до одного року від хвороб кровообігу перевищує загальнодержавні показники у 1,5–3 рази.

У порівнянні з минулим роком завдяки увазі керівництва управлінь охорони здоров'я облдержадміністрацій та цілеспрямованій роботі кардіоревматологічної служби

поліпшилась ситуація щодо смертності дітей у віці до року від ССЗ у АР Крим, Черкаській, Чернігівській, Львівській, Волинській, Херсонській та Запорізькій областях.

У м. Києві 4 підлітки померли від інфаркту міокарда. Ще 7 дітей у віці 15–17 років померли від стенокардії та інших форм ішемічної хвороби серця: у Дніпропетровській (2), Тернопільській (2), Чернівецькій (1), Київській (1) та Одеській (1) областях.

Звертає на себе увагу те, що смертність від хвороб системи кровообігу була більшою у дітей, які проживали у сільській місцевості, – 0,216 на 10 тис. дитячого населення (у 2006 р. 0,186), проти такого ж показника серед міського дитячого населення – 0,181 (у 2006 р. 0,182). Найгірші показники щодо смертності дітей, які проживали у сільській місцевості, були у м. Севастополі (6,3 на 10 тис.), Кіровоградській (0,458), Сумській (0,368), Полтавській (0,352), Донецькій (0,325), Закарпатській (0,322), Житомирській (0,314), Рівненській (0,301), Вінницькій (0,293), Івано-Франківській (0,275), Харківській (0,247), Черкаській (0,233), Дніпропетровській (0,229) областях, що вказує на слабку організацію медичної допомоги кардіологічним хворим дитячого віку, що проживають у сільській місцевості у цих областях.

Летальність від хвороб кровообігу у 2007 р. залишилась на минулорічному рівні – 0,26 на 100 госпіталізованих. У стаціонарних умовах померло 90 дітей (у 2006 р. 87 дітей), з них 39 до одного року (у 2006 р. 46), що дещо менше, ніж минулого року. Найбільша кількість летальних випадків спостерігалась у Полтавській (9), Вінницькій (7), Закарпатській (7), Івано-Франківській (6). Найвищими (в 1,5–2 рази більше, ніж у середньому в країні) відносні показники на 100 госпіталізованих є в Івано-Франківській (0,99), Вінницькій (0,88) Закарпатській (0,75), Полтавській (0,67), Черкаській (0,53) областях.

Летальність у Рівненській, Кіровоградській, Житомирській, Хмельницькій та Чернівецькій областях також є вищою за загальнодержавний рівень. Поліпшилась ситуація щодо рівня летальності від хвороб кровообігу в Одеській, Дніпропетровській, Чернівецькій, Кіровоградській, Запорізькій, Донецькій, Харківській, Волинській та Луганській областях.

Враховуючи різницю між показником померлих від хвороб кровообігу та показником летальності, можна зробити висновок, що 85 дітей із хворобами кровообігу померли вдома (у 2006 р. 91). Більшість випадків смерті дітей припадає на органічні ураження серця (кардіоміопатії, кардити) і судин, усе

більшого значення набувають життєнебезпечні форми порушень серцевого ритму.

У структурі вроджених аномалій у дітей першого року життя 19,3 % складають аномалії системи кровообігу, темп зростання яких у порівнянні з 2001 р. складає 21,8 %. Через це рання діагностика і адекватна спеціалізована допомога дітям з вродженими вадами серця (ВВС) залишаються однією з нагальних проблем дитячої кардіоревматології. Захворюваність на дану патологію стало зростає. Цей процес продовжувався і в 2007 р., коли вона становила 0,86 % (у 2006 р. – 0,80 %). За останній рік у дітей до одного року діагностовано значно більше випадків захворювання на ВВС – 4073, що більше, ніж у 2006 р. (3669 випадків).

Зараз в Україні нараховується 47585 дітей з ВВС – 5,75 на 1 тис. дітей (у 2006 р. – 46492). Щорічно в Україні народжується більше 5 тис. дітей із вродженими вадами серця, більшість із яких потребує кардіохірургічної допомоги. Змінюється структура ВВС у напрямку збільшення питомої ваги більш важких клінічних і сполучених форм вад серця (В.В. Лазоришинець, 2007; М.Ф. Зінковський, 2006).

У той же час число операцій на серці складає 1360 на рік (у 2006 р. – 930), що є вкрай недостатнім. Більше всього операцій зроблено у Києві (1014), Львові (64), Одесі (42), Запоріжжі (57), Дніпропетровську (34), Луганську (15). Померло 53 дитини, летальність складала 3,9 на 100 оперованих (у 2006 р. – 4,08), практично дорівнюючи показникам провідних кардіохірургічних центрів Європи та США.

Рішення проблеми можливо тільки у разі вдосконалення системи педіатричної, кардіологічної й кардіохірургічної допомоги, включаючи ранню антенатальну діагностику, створення і ведення територіальних реєстрів дітей з ВВС. Це дозволить реально визначити потребу в хірургічній корекції, забезпечити своєчасну діагностику та хірургічне, терапевтичне лікування й наступну реабілітацію таких дітей. Свідченням дієвості вказаних кроків дитячої кардіоревматологічної служби є суттєве збільшення кількості виявлення ВВС у дітей саме першого року життя, що спостерігалось у 2007 р.

Особливої уваги нині потребує рання діагностика ВВС. На сьогодні продовжує спостерігатися низьке виявлення даних захворювань у сільській місцевості (в 1,5 раза менше, ніж у містах). У той же час звертає на себе увагу, що у 807 дітей ВВС були виявлені у віці після 7 років (у 2006 р. – 1003). Особливо складна ситуація у Київській (82), Хмельницькій (56), Черкаській (43), Донецькій (99), Запорізькій (48), Харківській (63),

Івано-Франківській (39), Кіровоградській (26) областях, у містах Київ (26) та Севастополь (8). Ще у 468 дітей з ВВС (2006 р. – 479 дітей) були діагностовані лише після 15 років. Найбільше таких випадків спостерігалось у Донецькій (78), Харківській (54), Запорізькій (33), Київській (32), Луганській (26), Львівській (32), Хмельницькій (25) областях, АР Крим (20), Херсонській (19), Івано-Франківській (16), Кіровоградській (11) областях та м. Севастополі (7).

МОЗ України не може не непокоїти той факт, що у Київській, Хмельницькій, Донецькій, Черкаській, Запорізькій, Львівській, Закарпатській, Івано-Франківській, Вінницькій, Кіровоградській, Полтавській, Тернопільській, Закарпатській, Харківській областях і містах Київ та Севастополь відмічається втрата педіатрами та дитячими кардіологами відповідної настороженості щодо своєчасного діагностування ВВС у дітей.

Під диспансерним спостереженням знаходиться тільки 87,04 % дітей з ВВС (87,24 % у 2006 р.). Регіони з низьким рівнем діагностики та диспансеризації характеризувалися високими показниками смертності та летальності від ВВС. Низькі показники охоплення диспансерним наглядом дітей з ВВС спостерігалися в АР Крим, Київській, Івано-Франківській, Херсонській, Полтавській, Миколаївській областях та м. Київ.

У 2007 р. від ВВС померло 498 дітей (0,736 на 10 тис.), із них 243 у віці до одного року (у 2006 р. – 515 дітей, із них 230 до одного року). Найвищий рівень смертності дітей до року від ВВС у 2007 р. був зареєстрований у Запорізькій області (1,31), м. Севастополь (1,06), Миколаївській (0,97), Житомирській (0,91), Івано-Франківській (0,90), Закарпатській (0,86), Чернівецькій (0,82), Рівненській (0,78), Київській (0,76) областях. У цих же областях спостерігаються високі рівні смертності від ВВС дітей старшого віку. Крім того, звертають на себе увагу високі показники смертності від ВВС у Луганській (1,305), Вінницькій (0,938), Одеській (1,002) областях.

Позитивом роботи дитячої кардіоревматологічної служби та свідченням поліпшення ефективної співпраці з кардіохірургами є той факт, що у віці до одного року протягом двох останніх років помирає менше дітей, ніж у минулі роки. Так, у 2007 р. померло 243 немовляти (0,55 на 1 тис. дітей) проти 383 у 2005 р. (0,60 на 1 тис.).

Шляхи зменшення смертності дітей раннього віку від ВВС:

- підвищення ефективності обстеження та перинатальної допомоги вагітним і новонародженим з ВВС;

- координація зусиль акушерсько-гінекологічної, неонатологічної, кардіологічної та кардіохірургічної допомоги з метою зниження перинатальних втрат;

- «зворотний» зв'язок з пологовими будинками, реанімаційними відділеннями та кардіохірургічними центрами;

- забезпечення неонатологічних відділень і кардіохірургічних закладів сучасними перинатальними технологіями інтенсивного неонатального догляду та інтенсивної терапії;

- освоєння та впровадження в практику нових видів оперативних втручань у дітей з ВВС, що не виконуються в Україні.

Позитивна у цьому плані робота проводиться в Дніпропетровській, Волинській, Херсонській, Полтавській області та в Києві, де показники смертності немовлят від ВВС нижче загальнодержавних.

У 2007 р. продовжив знижуватися рівень захворюваності на гостру ревматичну гарячку – 0,04 на 1 тис. проти 0,05 у 2006 р. Зареєстровано 320 нових випадків даної нозології у 2007 р. проти 398 у 2006 р., що потребує уважного диспансерного спостереження цієї групи з боку дитячих кардіоревматологів, включаючи ретельне дотримання схем вторинної профілактики рецидивів. Всього зареєстровано 793 випадки гостро ревматичної гарячки (0,09 на 1 тис. дітей).

Висока захворюваність на гостру ревматичну лихоманку в окремих регіонах вказує на неадекватність проведення первинної профілактики даного захворювання та низьку ефективність роботи першої ланки педіатричної служби. Так, в Закарпатській, Житомирській, Тернопільській, Черкаській областях захворюваність на гостру ревматичну гарячку в 2,5 рази більша, ніж в країні. В 1,5–2 рази вище захворюваність у Чернігівській, Миколаївській, Рівненській, Луганській, Запорізькій областях, ніж в країні.

У зв'язку з черговим циклом підвищення вірулентності стрептококової інфекції та невиконанням методів первинної та вторинної профілактики виникає реальна небезпека спалаху ревматизму. Про це також свідчить те, що понад 380 тис. дітей хворіє на гострий тонзиліт і фарингіт, 413,1 тис. дітей – на хронічний тонзиліт, ще 29,1 тис. – на хронічний фарингіт.

Втрата лікарями відповідної настороги до змін у характері перебігу ревматизму, інфекційного ендокардиту, кардіоміопатій часто призводять до помилкових і несвоєчасних діагнозів, пізнього початку лікування, що також визначає його несприятливі наслідки – формування вад серця і розвиток хронічної серцево-судинної недостатності, частота яких залишається досить високою.

Залишається актуальним питання вдосконалення існуючої лабораторної бази на місцях, включаючи впровадження сучасних технологій вірусологічних, бактеріологічних і імунологічних методів дослідження, а також розробка й широке впровадження нових ефективних методів лікування ревматоїдного артрити, васкулітів, системних захворювань сполучної тканини.

Останніми роками спостерігається зниження захворюваності на ревматоїдний артрит. Кількість випадків вперше діагностованого захворювання в минулому році несуттєво більше минулорічних показників: 526 (0,06 на 1 тис. дітей) випадків у 2007 р. порівняно з 520 випадками у 2006 р. Всього в країні нараховується 3383 дітей (0,4 на 1 тис.), які страждають на це тяжке та інвалідизуюче захворювання, проти 3634 у 2006 (0,41 на 1 тис.).

Зросла також захворюваність дітей на системний червоний вовчак. Так, у 2007 р. було вперше зареєстровано 27 випадків цього захворювання, а його поширеність склала 174 (0,02 на 1 тис. дітей) проти 120 у 2003 р.

Кадрове забезпечення дитячої кардіоревматологічної служби за 2007 р. майже не змінилося і продовжує залишатись таким, що бажає кращого. На сьогодні в областях постійно на відповідних посадах працює 294 спеціаліста (0,04 на 1 тис. дітей) на 344 посадах (у 2006 р. – 299 на 338 посадах). З урахуванням сумісництва в Україні працює 322 дитячих кардіоревматологи (0,4 на 10 тис. дітей), із яких 227 працюють у дитячих поліклініках, 95 – в обласних і міських лікарнях. Звичайно, ця кількість є недостатньою для забезпечення дитячого населення належною фаховою допомогою у сфері кардіоревматологічних хвороб і потребує збільшення.

Серед дитячих кардіоревматологів у 2007 р. 245 осіб, або 76,1 %, мають кваліфікаційну лікарську категорію, що свідчить про цілеспрямовану роботу в областях по збільшенню кількості атестованих фахівців, адже у 2003 р. атестованими були лише 64,4 % дитячих кардіоревматологів, а в 2006 р. – 75. Неатестованими залишаються 77 дитячих кардіоревматологів. Найгірші показники атестованості дитячих кардіоревматологів спостерігаються в Одеській, Полтавській, Запорізькій, Івано-Франківській, Київській, Сумській, Харківській, Хмельницькій та Черкаській областях і АР Крим. Зовсім не випадково, що більшість із цих областей відзначаються незадовільними показниками діяльності служби в цілому.

Найбільше дитячих кардіоревматологів працює в АР Крим, Дніпропетровській, Хар-

ківській, Миколаївській областях, містах Севастополь та Київ. Найменше спеціалістів працює в Рівненській (4), Тернопільській (4), Волинській (4), Кіровоградській (5), Закарпатській (6), Хмельницькій (7), Черкаській (7), Сумській (7), Вінницькій (10), Київській (11) областях. Укомплектованість штатних посад основними працівниками складає 85,28 %, з урахуванням сумісництва – 92,3 %

В Україні працює 1214 кардіоревматологічних ліжка (1107 у 2004 р.), або 1,42 на 1 тис. дітей при нормативі 1,5 ліжка на 10 тис. дітей (на 107 більше, ніж у 2004 р.). Середнє число днів роботи кардіоревматологічного ліжка по Україні у 2007 р. зросло до 331 дня проти 327 у 2006 р. Перевищення обсягів роботи ліжка спостерігаються у м. Севастополі (410), Вінницькій (370), Київській (356), Одеській (353), Івано-Франківській (352), Миколаївській (349), Дніпропетровській (348), Запорізькій (346), Черкаській (346), Харківській (346), Сумській (345), Тернопільській (344) областях.

Високі рівні захворюваності та поширеності серцево-судинних хвороб у зазначених областях та суттєве збільшення середнього показника роботи ліжка у цих регіонах у порівнянні з середнім показником у державі потребують збільшення кількості ліжок, можливо, шляхом перепрофілізації інших профільних ліжок, які недовантажено.

В той же час зменшились середні терміни перебування на ліжку кардіоревматологічного хворого до 12,31 днів проти 12,9 у 2006 р. В цілому у 2007 р. проліковано 31 074 дітей, хворих на серцево-судинні хвороби. Перевищення термінів перебування кардіоревматологічних хворих спостерігається, як і у минулі роки, у стаціонарах в Луганській (15,95), Миколаївській (15,5), Вінницькій (15,48), Чернівецькій (14,78,) Донецькій (14,59), Запорізькій (13,61), Херсонській (13,39), Дніпропетровській (13,22) областях та у Києві (13,36). Найменше дитячих кардіоревматологічних ліжок працює в Івано-Франківській (10), Волинській (15), Рівненській (15), Вінницькій (20), Тернопільській (20), Херсонській (25), Закарпатській (23), Хмельницькій (30), Львівській (35) областях – 0,5–0,9 на 1 тис. дітей.

Аналіз роботи дитячої кардіоревматологічної служби доповідався на IV Конгресі пе-

діатрів України «Сучасні проблеми клінічної педіатрії» (17–19 жовтня 2007 р., м. Київ). Щорічно у відповідності до Реєстру з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій МОЗ та АМН України проводиться Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (квітень, м. Євпаторія) за участю провідних науковців з вищих навчальних медичних закладів і закладів післядипломної освіти, головних спеціалістів управлінь охорони здоров'я обласних (міських) державних адміністрацій. У січні 2007 р. була проведена науково-практична конференція «Суглобовий синдром у дітей» на базі Донецького національного медичного університету.

Видано навчальні посібники «Дитяча ревматологія» (Є.В. Прохоров, О.П. Волосовець), «Вибрані питання дитячої кардіоревматології» (під ред. О.П. Волосовця, В.М. Савво, С.П. Кривоустова), «Діагностика та лікування невідкладних станів у дітей» (О.П. Волосовець, Н.В. Нагорна, С.С. Острополец, С.П. Кривоустов, О.В. Бордюгова), монографію «Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини у дітей та підлітків (поширеність, особливості діагностики та лікування)» (О.П. Волосовець, Г.О. Леженко, Є.В. Прохоров, С.П. Кривоустов та ін.).

Збільшення захворюваності та поширеності кардіоревматологічних хвороб у дітей паралельно із стабілізацією показників смертності та летальності від серцево-судинних захворювань свідчать про системну роботу педіатричної та кардіоревматологічної служби на місцях щодо поліпшення виявлення та лікування при значному дефіциті професійно підготовлених кадрів та недостатньому матеріально-технічному оснащенні, особливо сучасними діагностичними технологіями. Ситуація, що склалась, обумовлює необхідність суттєвої інтенсифікації роботи керівників охорони здоров'я, науковців, лікарів-педіатрів і дитячих кардіоревматологів з ефективною профілактики, ранньої діагностики, адекватного лікування хвороб серця і судин у дітей і динамічного впровадження в практику нових лікувально-діагностичних технологій і стандартів лікування.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ В ПРАКТИКЕ СТАЦИОНАРНОЙ И АМБУЛАТОРНОЙ ПЕДИАТРИИ

А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Значение антимикробных средств для практики современной медицины, в том числе педиатрии, переоценить сложно. Среди антибиотиков, применяемых в клинической практике, лидирующую позицию занимают цефалоспорины. Выделяют три поколения пероральных цефалоспоринов: 1-е – цефадроксил, цефалексин; 2-е – цефаклор, цефуроксим; 3-е – цефиксим, цефподоксим, цефтибутен.

Сегодня уже не вызывает сомнения тезис, что в детской практике основным путем введения препаратов должен стать пероральный как наименее травматичный, причем с применением специальных детских форм лекарственных средств. Преимущества орального пути антибиотикотерапии: фармакоэкономический эффект (прямой и непрямой, связанный со стоимостью шприцов, систем и т. д.), в том числе связанный с возможностью терапии на дому (устранение стоимости койко-дня), профилактика ятрогении, в том числе инфекционных осложнений, устранение необоснованной психологической травмы.

Важным принципом лечения тяжелых инфекций является метод ступенчатой терапии, деэскалационной терапии (в англоязычной литературе: sequential therapy, streamline therapy, step-down therapy, switch therapy, follow-on therapy, deescalation therapy). Это двухэтапное применение антиинфекционных препаратов с переходом с парентерального на пероральный путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния пациента. Ступенчатая терапия обеспечивает клинические и экономические преимущества как пациенту, так и лечебному учреждению. На сегодняшний день проведен ряд контролируемых клинических испытаний, убедительно подтвердивших клиническую эффективность ступенчатой терапии.

Безусловно, область клинического применения пероральных цефалоспоринов определяется спектром их антимикробной активности. Основная область их применения – не тяжелые инфекции, вызванные чувствитель-

ными микроорганизмами. Для цефалоспоринов от 1-го до 3-го поколения характерна тенденция к расширению спектра и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором снижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов.

К цефалоспорином 1-го поколения относятся антибиотики, обладающие высокой активностью против грамположительных кокков, включая *S. aureus*, коагулазонегативные стафилококки, бета-гемолитический стрептококк, пневмококк и зеленящий стрептококк. Цефалоспорины 1-го поколения обычно стабильны к действию стафилококковой бета-лактамазы, но они гидролизуются бета-лактамазами грамотрицательных бактерий. Активность в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis* клинически незначима, поскольку антибиотики чувствительны к гидролизу их бета-лактамазами. Из представителей семейства Enterobacteriaceae чувствительны *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P. mirabilis*, при этом активность в отношении сальмонелл и шигелл не имеет клинического значения.

Основным показанием для пероральных цефалоспоринов 1-го поколения являются стрептококковые или стафилококковые инфекции. Препараты являются альтернативой природным пенициллинам и аминопенициллинам при лечении инфекций верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, а также основными средствами для лечения неосложненных инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях. Эти препараты эффективны также при лечении острого гнойного артрита, в этиологии которого доминируют стафилококки.

Лексин – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик 1-го поколения для перорального применения (цефалексин). Стабилен в кислой среде, быстро и почти полностью всасывается в кишечнике. Только 10 % препарата связывается с белками плазмы, в то время как его концентрация в органах, тканях и тканевых жидкостях дости-

гает таковой, которая обеспечивает терапевтическую эффективность. Период терапевтической активности препарата 4–6 часов; 80–100 % выделяется с мочой в неизменном состоянии, незначительное количество выводится с желчью.

Важными показаниями к применению препарата являются инфекции верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, отит, синусит), гнойные инфекции кожи, мягких тканей кожно-мышечной системы (фурункулез, абсцессы, пиодермия, лимфаденит). В частности, актуальным является применение препарата для терапии тонзиллофарингита у детей, причем длительность лечения тонзиллофарингита, вызываемого β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), должна составлять 10 суток.

При этом пенициллины, которые традиционно используют для лечения ангины, уже не так эффективны, как более современные цефалоспорины (по материалам The 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, December 16–19, 2005, Washington, DC). Проведен мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, позволивший сравнивать эффективность цефалоспоринов и пенициллина при лечении тонзиллофарингита, вызываемого БГСА у детей (Casey J.R. et al. *Pediatrics*, 2004). В мета-анализ включено 35 исследований (7125 пациентов). Оральные цефалоспорины по сравнению с пенициллином давали большую частоту эрадикации БГСА и клинического выздоровления. При сравнении результатов исследований 70-х, 80-х и 90-х гг. выявлена тенденция к снижению процента эрадикации БГСА пенициллином.

Спектр действия цефалоспоринов 2-го поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей 1-го поколения. Цефуроксим аксетил в настоящее время рассматривается как основной пероральный препарат для лечения внебольничных респираторных инфекций, причем при внебольничной пневмонии он является препаратом выбора. Он высоко эффективен при инфекциях, вызванных основными возбудителями, – *St. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Цефутил – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик 2-го поколения для перорального применения (цефуроксима аксетил), охватывает широкий спектр микроорганизмов. Устойчив к действию большинства β -лактамаз и является высокоактивным относительно грамположительных (*St. aureus*, *St. pneumoniae*, *St. pyogenes* и прочие β -гемолитические стрептококки группы А, *St. agalacticae* и прочие стрептококки

группы В, *Bordetella pertusis*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp.), грамотрицательных бактерий (*Haemophilus influenzae et parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *Salmonella* spp., *Proteus mirabilis et rettgeri*, *Neisseria gonorrhoeae*). Спектр действия включает штаммы, которые являются стойкими к пенициллину, ампициллину и амоксициллину.

После перорального приема цефутила пиковая концентрация в плазме достигается через 2–3 часа. Цефуроксима аксетил – неактивное соединение, которое быстро гидролизует в слизистой оболочке стенки тонкой кишки с образованием активного цефуроксима, быстро всасывающегося в кровь. На протяжении 24 часов препарат выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения – 1,2 часа. Применяется 2 раза в сутки.

Важные клинические показания к назначению цефутила в педиатрии: инфекции дыхательных путей, прежде всего – нетяжелая пневмония. Также он имеет важное значение в лечении отита, инфекции мочевой системы и других инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами.

Очень важный вопрос антибиотикотерапии в педиатрии – это рациональное лечение пневмоний, прежде всего при стартовой эмпирической терапии. Эффективность этиотропного лечения пневмонии предусматривает не только знание возбудителя заболевания, но и его чувствительность к антибиотикам. Поскольку при встрече с острым больным врач не может откладывать начало лечения до выяснения этих вопросов, его эмпирические назначения должны проводиться с учетом вероятности того или иного возбудителя и его чувствительности. Работами последних лет показано, что точность эмпирического выбора противомикробного препарата может быть весьма высокой (80–90 %).

При этом следует помнить о снижении чувствительности основных возбудителей внебольничных пневмоний к большинству традиционных препаратов для эмпирической терапии, о высокой частоте выделения пенициллинорезистентных штаммов *St. pneumoniae*, повышении роли *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Именно из этих соображений целесообразно использовать цефутил как в монотерапии перорально при нетяжелых инфекциях, так и в схемах ступенчатой терапии при тяжелых пневмониях.

В большинстве случаев нетяжелую пневмонию лечат 7–10 дней. Для лечения микоплазменных и хламидийных пневмоний рекомендуется применять антибактериальные средства 10–14 дней, а в случаях болезни легионеров – 21 день.

Особенностью цефалоспоринов 3-го поколения является более высокая активность *in vitro* в отношении Enterobacteriaceae, благоприятные фармакокинетические свойства и хорошее проникновение в ткани, высокая активность в отношении различных бета-лактаз, хорошие фармакокинетические свойства – высокая биодоступность и длительный период полуэлиминации, повышенная активность в отношении синегнойной палочки.

Цефодокс – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик 3-го поколения для перорального применения (цефподоксима проксетил). Оказывает бактерицидное действие на широкий круг грампозитивных и грамотригативных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (включая пенициллиназопродуцирующие, но не метициллинрезистентные штаммы), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* spp. (группы C, F, G), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (включая бета-лактамазопродуцирующие штаммы), *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (в том числе пенициллиназопродуцирующие штаммы), *Proteus mirabilis*, *Citrobacter diversus*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, анаэробов (*Peptostreptococcus magnus*) и др.

Цефодокс – неактивное соединение (пролекарство), которое всасывается из желудочно-кишечного тракта и превращается в активный метаболит – цефподоксим. Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2–3 часа. Цефодокс проникает в ткани, в том числе миндалина, легкие и жидкости, образуя в них концентрацию, превышающую минимальную подавляющую концентрацию для большинства микроорганизмов. Выводится преимущественно с мочой. Важнейшие показания к применению у детей – инфекции ЛОР-органов (синусит, др.), дыхательных путей (пневмония); мочевой системы и другие, вызванные чувствительными патогенами.

А.П. Волосовцом, С.П. Кривоустовым, О.Л. Дзюбой с соавт. (2007) изучена эффективность и безопасность препарата Цефодокс в качестве антимикробной пероральной терапии у детей с пневмонией легкой степени. Показано, что на 3-и–4-е сутки лечения имела место выраженная позитивная клиническая динамика, а температура тела имела выраженную положительную динамику уже на 2-е сутки лечения. К 7-м–8-м суткам исчезла интоксикация, в конце курса лече-

ния кашель расценивался как единичный у отдельных пациентов, который не сопровождался изменениями общего состояния. У всех детей нормализовались показатели гемограммы: количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ. Контрольная рентгенография показала, что у всех детей в конце курса лечения регистрировалось полное исчезновение очага пневмонической инфильтрации легких.

Эффективность лечения цефодоксом в данном исследовании оценена как «хорошая» у 6 (27,3 %), «очень хорошая» у 16 (72,7 %) детей. Побочные действия не выявлены. Дети и их родители отмечали позитивный психоэмоциональный настрой ребенка, которому не назначили «традиционные» инъекции в стационаре – пероральный прием цефодокса позволил избежать необоснованной психологической травмы.

Также А.П. Волосовцом, С.П. Кривоустовым, О.Л. Дзюбой с соавт. (2007) изучена эффективность и безопасность цефодокса в схеме ступенчатой терапии у детей со среднетяжелой внебольничной пневмонией в условиях педиатрического стационара.

Все дети были разделены на две группы по 15 чел. в каждой. Дети 1-й группы получали цефотаксим внутримышечно в возрастных дозировках на протяжении всего курса терапии, 2-й – ступенчатую терапию: с первого дня парентерально цефотаксим внутримышечно в возрастных дозировках, затем на 4-й день при условии достижения позитивной клинической динамики перорально.

У детей 2-й группы так же, как и у детей 1-й, уже на 4-е сутки уменьшились признаки интоксикации, кашель стал влажным, легче отходила мокрота, исчезла или значительно уменьшилась одышка, нормализовался сон, улучшился аппетит. Одышки в конце курса лечения не было ни у одного ребенка, а незначительный кашель – у отдельных пациентов, причем он не сопровождался изменениями общего состояния ребенка. Температурная кривая у детей, получавших ступенчатую терапию, была аналогична таковой детей 1-й группы.

Анализ клинико-лабораторных данных в динамике показал, что применение ступенчатой терапии среднетяжелой пневмонии у детей с использованием препарата Цефодокс было эффективным. Анализируемая динамика достоверно не отличалась от таковой у детей, получавших парентеральный цефалоспорин 3-го поколения на протяжении всего курса лечения. У всех детей обеих групп отмечалась нормализация гематологических показателей: количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ. Достоверной раз-

ниці в динамике изменения показателей у детей 1-й и 2-й групп не было.

Контрольная рентгенография показала значительную положительную динамику у всех детей. В конце курса лечения у всех детей, которым по клиническим данным необходимо было контролировать рентгенографию (20 %), регистрировалось полное исчезновение очага пневмонической инфильтрации легких. Клинически в конце курса лечения состояние всех детей обеих групп расценивалось как удовлетворительное. Микробиологическое исследование мокроты проведено у 11 (36,7 %) детей (5 – 1-й и 6 – 2-й групп): выделенные микроорганизмы были чувствительны к цефодоксу.

Препарат Цефодокс хорошо переносился детьми. Побочные действия не выявлены. Сделан вывод, что пероральное применение цефалоспоринов 3-го поколения отвечает современным принципам рациональной, в том числе ступенчатой, антибиотикотерапии в педиатрии и, с учетом показаний к клиническому применению, удобной формы выпуска и режима дозирования, Цефодокс рекомендуется к широкому применению в практике современной педиатрии, в том числе стационарной.

Цефикс – полусинтетический цефалоспориновый антибиотик 3-го поколения для перорального применения (цефиксим). Оказывает бактерицидное действие на широкий круг грампозитивных и грамотригативных микроорганизмов: *St. pneumoniae*, *St. pyogenes*, *St. agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *N. gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter diversus*, *Serratia marcescens* и др.

Цефикс быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 4 часа. Период полувыведения составляет в среднем 3–4 часа. Примерно 50 % выводится в течение 24 часов с мочой в неизменном виде и с желчью (10 %). Важнейшая клиническая индикация к применению цефикса – инфекции мочевой системы (ИМС), в том числе пиелонефрит. Препарат показан при лечении разнообразных инфекций у детей, вызванных чувствительными патогенами, в том числе при острых кишечных инфекциях.

Общеизвестно, что в течение многих десятилетий в этиологии ИМС у детей и взрослых преобладает *E. coli*, которая, обладая большим набором факторов патогенности, является бесспорным лидером в этиологии пиелонефрита и инфекции мочевыводящих путей. Согласно сводным данным литерату-

ры, значение *E. coli* обнаруживается в 53,0 % случаев (с колебаниями от 41,3 до 83,3 % в различных клинических центрах). Значение протей и клебсиеллы у больных ИМС, по данным различных клиник, колеблется от 2 до 20 % (Begue et al., 1991; M. Thanassi, 1997; В.Г.Майданник, 2002).

У большинства больных с ИМС до выделения возбудителя «стартовая» антибактериальная терапия назначается эмпирически, то есть основывается на знаниях врачом этиологической характеристики наиболее вероятных возбудителей и их потенциальной чувствительности к данному препарату. Однако в связи с ростом бактериальной резистентности дальнейшая антимикробная терапия не должна проводиться «вслепую», необходим обязательный бактериологический контроль лечения.

В 2006 г. были опубликованы «Рекомендации по ведению больных с инфекциями мочевыводящего тракта и мужскими половыми инфекциями» (Guidelines on the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections – 2006), разработанные European Association of Urology (EAU). Предпочтения отдаются пероральным цефалоспорином 3-го поколения. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности цефиксима (P. Bloomfield, E. Hodson, J. Craig, 2005). При пиелонефритах у детей эффективность цефиксима составляет не менее 92 % (F. Gok, A. Duzova, E. Baskin et al., 2001).

Острые кишечные инфекции (ОКИ) – группа инфекционных заболеваний различной этиологии, которые характеризуются фекально-оральным путем передачи и преимущественным поражением пищеварительного тракта, – остаются до сих пор одной из актуальных проблем здравоохранения во всем мире.

Цефиксим эффективен и нашел широкое применение при лечении ОКИ в случаях устойчивости их возбудителей (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, эшерихии, особенно энтероинвазивные и энтеропатогенные штаммы) к традиционно назначаемым антибиотикам (ампициллин, хлорамфеникол, др.). Запрет на применение тетрациклинов у детей младших возрастных групп и фторхинолонов – единственной группы препаратов, сохраняющих высокую активность в отношении множественноустойчивых энтеробактерий, – особенно повысил значимость цефиксима в лечении ОКИ.

В частности, широкие открытые клинические испытания цефиксима при брюшном тифе у детей по схеме 20 мг/кг в два введения в течение 12 дней показали его высокую эффективность с быстрой положительной кли-

нической динамикой при хорошей переносимости (N.J. Girgis, M.E. Kilpatrick, Z. Farid et al., 1993).

Таким образом, пероральные цефалоспорины, благодаря своей высокой эффективно-

сти и хорошей переносимости, занимают одно из лидирующих мест среди всех классов антимикробных средств в практике современной амбулаторной и стационарной педиатрии.

Литература

1. *Волосовец А.П., Кривопустов С.П.* Цефалоспорины в практике современной педиатрии. Монография. – Харьков: Прапор, 2007.
2. *Майданник В.Г.* Проблемы рациональной антибиотикотерапии в педиатрии // Здоров'я України. – 2007. – № 10 (167).
3. *Посохова К.А., Вікторов О.П.* Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навч. посібник. – Тернопіль: ТДМУ, 2005.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002.
5. *Юлиш Е.И., Волосовец А.П., Кривопустов С.П.* Подходы к рациональной антибактериальной терапии инфекций органов дыхания у детей // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 236.
6. Nelson Textbook of Pediatrics. Robert M. Kliegman, Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Bonita F. Stanton, 18th ed., Saunders, 2007.
7. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, Larry K. Pickering, 27th Edition, American Academy of Pediatrics, 2006.
8. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, by David N. Gilbert, Robert C. Moellering Jr., George M. Eliopoulos, Merle A. Sande, Henry F. Chambers, 38th Edition, Antimicrobial Therapy Inc., 2008.

ЗНАЧЕНИЕ МОДИФИКАЦИИ АКТИВНОСТИ И РЕЦЕПЦИИ ЦИТОКИНОВ В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ КОНТРОЛЕ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А.Е. Абатуров

Днепропетровская государственная медицинская академия

В настоящее время общепринятым представлением о патогенезе бронхиальной астмы (БА) является теория хронического эозинофильного воспаления респираторного тракта, доминирующую роль в развитии которого играют провоспалительные цитокины. Самые мощные противовоспалительные лекарственные средства – глюкокортикостероидные препараты – не ингибируют все провоспалительные медиаторы, участвующие в развитии бронхиальной астмы, и могут в определенных условиях индуцировать синтез факторов роста. В связи с этим проводятся многочисленные научные исследования возможности модулировать активность определенных провоспалительных цитокинов. Основными группами лекарственных средств, позволяющих регулировать содержание провоспалительных цитокинов, являются синтетические неактивные молекулярные формы цитокинов, моноклональные антитела к цитокинам и рецепторам, ингаляционные солютабные цитокиновые рецепторы, антисмысловые нуклеотиды, рибозимы, дезоксирибозимы, вакцины [1]. Антисмысловые нуклеотиды, создание которых привело к революционным изменениям в фармакологии, являются короткими, обычно состоящими из 18–25 нуклеотидов, одноцепочечными полимерами, способными высоко специфично взаимодействовать с целевой мРНК, ингибируя процесс трансляции [2, 3]. Лекарственные средства, регулирующие активность и рецепцию цитокинов, представлены препаратами общего и селективного действия.

Неселективная модификация активности цитокинов

Гепаринподобные молекулы

Гепарин *in vitro* и на моделях астмы у животных оказывает противовоспалительное действие, вероятно, обусловленное способностью связываться практически с любыми цитокинами [4]. Ингаляции гепарином предотвращают развитие бронхоспазма [5]. В настоящее время прошел вторую фазу испытаний новый гепариновый дериват IVX 0142,

разработанный для лечения нетяжелых форм БА [6].

Селективная модификация активности цитокинов

Лекарственные средства, модифицирующие рецепцию и активность интерлейкинов и факторов роста

Учитывая, что в развитии воспалительного процесса при БА основную роль играют IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, IL-18, предположили, что блокада их действия может ингибировать развитие БА. Для модуляции активности интерлейкинов разработаны неактивные молекулярные формы интерлейкинов, рекомбинантные человеческие солютабные рецепторы, гуманизированные моноклональные антитела (hMoAbs), моноклональные антитела к рецептору, антисмысловые олигонуклеозиды, блокирующие синтез интерлейкинов и их рецепторов, вакцины.

Лекарственные средства, модифицирующие рецепцию и активность интерлейкинов и факторов роста, представлены в табл. 1.

Лекарственные средства, модифицирующие рецепцию и активность хемокинов

Хемокины организуют большое молекулярное семейство 8-15kDa хемотаксических протеинов, играющих важнейшую роль в развитии воспаления слизистой оболочки бронхов при БА. В настоящее время идентифицировано около 50 хемокинов, которые разделены на 4 субсемейства (С, СС, СХС СХЗС). Хемокины реализуют свое действие через взаимодействие с соответствующими 20 родосинопоподобными G-протеинсвязанными рецепторами – GPCR (G-protein-coupled receptors), устаревшее название 7-трансмембранные G-протеинсвязанные рецепторы (seven-transmembrane G protein-linked receptors-7TM GPCR). Большинство хемокинов могут связываться с несколькими рецепторами, например, CCL5 может взаимодействовать с CCR1, CCR3 и CCR5, и большинство хемокиновых рецепторов могут связывать не один хемокин, например CCR3 может взаимодействовать с CCL5, CCL7, CCL8,

Таблица 1. Лекарственные средства, модифицирующие рецепцию и активность интерлейкинов и факторов роста

Цитокин	Препараты					
	неактивные молекулярные формы	солютабный рецептор	моноклональные антитела к цитокину	моноклональные антитела к рецептору	антисмысловые олигонуклеозиды	вакцина
IL-4	R121D/Y124D (питракипра)	«Нуванс™», солютабный IL-4R, ингаляторно	Пасколизумаб (SB 240683)		IL-4R- α ASO (специфично ингибирует экспрессию IL-4R α), ингаляторно	+
IL-5			Меполизумаб, SCH55700, SB 240563, внутривенно		IL-5R- α ASON (2'МОЕ-ОН0), внутривенно	
IL-6		Солютабный IL-6R		Анти-IL-6R		
IL-9			Анти-IL-9			
IL-13		Солютабный IL-13R α_2 , ингаляторно	CAT-354 (IgG $_{4a}$ антитела к IL-13), IMA-638 (IgG1, κ)	Анти-IL-13 R α_1	IL-13 AS-ON (PS-ON)	+
IL-10	Показано, что витамин D $_3$ в сочетании с ГКС может восстановить сниженную продукцию IL-10					
IL-18						+
GM-CSF/IL-3/IL-5 R- β					AS143 (GM-CSF/IL-3/IL-5 R- β ASON(PSON)), GM-CSF/IL-3/IL-5 R- β , AS-ON (AS143PS-ON), интратрахеально	

CCL13, CCL11, CCL24 и CCL26. Разнообразные клетки легких экспрессируют многочисленные хемокиновые рецепторы (табл. 2) [7].

В развитии аллергического воспаления респираторного тракта центральную роль играют Т-лимфоциты, эозинофилы и тучные клетки. Наивные Т-лимфоциты экспрессируют CCR7, который необходим для их прохождения в ткань лимфатических узлов. Отличительной особенностью Т-лимфоцитов легочной ткани является высокая экспрессия CXCR3 и CCR5, а Т-лимфоцитов бронхоальвеолярной жидкости – CXCR6. В процессе развития воспаления под действием IL-12 или IL-4 происходит поляризация Th $_0$ в Th $_1$ - и Th $_2$ -клетки соответственно. Th $_1$ -клетки начинают экспрессировать CCR5 и CXCR3, а Th $_2$ -клетки – CCR3, CCR4 и CCR8 [8]. У больных БА наблюдается увеличение представительства Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-4 и экспрессирующих CCR4. А эпителиоциты после контакта с аллергеном продуцируют лиганды CCR4 – CCL22 и

CCL17, которые способствует привлечению Th $_2$ -клеток [7].

На эозинофилах очень высоко экспрессированы CCR3, а на тучных клетках – CCR3, CXCR1, CXCR3 и CXCR4, активация которых способствует их хемотаксису [9]. Активация хемокинами CCL11/эотаксином, CCL5/RANTES рецептора CCR3 индуцирует миграцию тучных клеток и рекрутирует эозинофилы, способствуя перемещению последних к эпителию респираторного тракта. По окончании миграции эозинофилы продуцируют главный базисный протеин (MBP), эозинофильную пероксидазу (EPO), эозинофильный дериватный нейротоксин, эозинофильный катионный протеин, которые участвуют в развитии воспаления, бронхоконстрикции и гиперчувствительности бронхиального дерева. У больных БА в бронхоальвеолярной жидкости обнаруживается высокий уровень концентрации mRNA CCL11, CCL5 и CCR3 [10]. Также получены данные, что CCL11 является предиктором, который

Таблиця 2. Хемокини и их рецепторы

Хемокин	Продуценты	Хемокиновый рецептор	Клетки, экспрессирующие хемокиновые рецепторы
<i>СС-хемокины</i>			
CCL1 (I-309)	Мон, Т, ТК	CCR8	Мон, Т
CCL2 (ТКР-1)	Мон, Л, Фибр, Энд, Эпит, Нейтр, ТК, ДК	CCR2	Мон, ДК, Т, Нейтр
CCL3 (MIP-1 α)	Мон, Л, Нейтр, Эоз, Фибр, ТК	CCR1, CCR5	Мон, ДК, Эоз, Т, НК
CCL4 (MIP-1 β)	Мон, Л, Нейтр, Эоз, Фибр, ТК, Баз, НК	CCR5	Мон, ДК, Т
CCL5 (RANTES)	Мон, Т, Фибр, ТК	CCR5, CCR1, CCR3	Мон, Эоз, Т, ТК, НК, ДК
CCL7 (ТКР-3)	Мон, ТК, Фибр, Энд, Эпит	CCR1, CCR2, CCR5	Мон, ДК, Эоз, Т, ТК, НК,
CCL8 (ТКР-2)	Мон, Фибр	CCR2, CCR3, CCR5	Мон, ДК, Эоз, Т, НК
CCL11 (эотаксин)	Эпит, Энд, Эоз, ТК	CCR3, CCR5, CXCR3	Эоз, Т, ТК
CCL13 (ТКР-4)	Эпит, ДК	CCR1, CCR2, CCR3	Мон, Эоз, Т, ТК, НК,
CCL14 (HCC-1)	ВМ, STK	CCR1, CCR5	Мон, ДК, Эоз, Т, НК, ТК
CCL15 (HCC-2)	Мон, ДК, Л, НК	CCR1, CCR3	Т, Мон, Эоз, ТК
CCL16 (HCC-4)	Мон	CCR1, CCR2, CCR5	Т, Мон, Эоз, ТК
CCL17 (TARC)	Мон, ДК, Эпит, STK, Фибр	CCR4	Т, ДК, НК
CCL18 (PARC)	Мон, ДК	CCR3	Т, ТК, Эоз
CCL19 (MIP-3 β)	Нейтр, ТК	CCR7	Т, Фиброциты, ДК
CCL20 (MIP-3 α)	Мон, Т, Нейтр, Энд	CCR6	ДК, Т
CCL21 (SLC)	Энд, ЛН	CCR7	ДК, Т, В, НК, Фиброциты
CCL22 (MDC)	Мон, Эпит, ДК, В, Т, НК	CCR4	Т, CD, НК
CCL23 (MIPF-1)	ДК, Мон,	CCR1	Мон, ДК, Эоз, Т, НК
CCL24 (эотаксин-2)	Мон, Т	CCR3	Эоз, Т, ТК
CCL25 (TECK)	ДК, Эпит, Энд	CCR9	Т
CCL26 (эотаксин-3)	Энд	CCR3, CCR2	Эоз, ТК, Т
CCL28 (MEC)	Эпит, Энд	CCR10	Т
<i>СХС-хемокины</i>			
CXCL1 (GRO- α)	Мон, Нейтр, Энд, Фибр, ТК	CXCR2	Нейтр, Мон
CXCL2 (GRO- β)	Мон, Нейтр, Энд, Фибр, ТК	CXCR2	Нейтр, Мон
CXCL3 (GRO- γ)	Мон, Нейтр, Энд, Фибр	CXCR2	Нейтр, Мон
CXCL5 (ENA-78)	Энд, Эоз, ТК	CXCR2	Нейтр, Мон
CXCL6 (GCP-2)	Мон, Энд, Фибр	CXCR1, CXCR2	Нейтр, Мон, Т
CXCL7 (NAP-2)	Энд	CXCR2	Нейтр, Мон
CXCL8 (IL-8)	Мон, Т, Фибр, Эпит Энд, Нейтр, Баз, НК, ТК	CXCR1, CXCR2	Нейтр, Мон, Т
CXCL9 (MIG)	Мон, Нейтр	CXCR3, CCR3	Т, ТК
CXCL10 (IP-10)	Мон, Нейтр, Фибр, Энд	CXCR3, CCR3	Т, ТК
CXCL11 (ITAC)	Мон, Нейтр	CXCR3, CXCR7, CCR3	Т, ТК
CXCL12 (SDF-1)	Энд, Эпит	CXCR4, CXCR7	Т, Мон, ТК, НК, Эоз, ДК
CXCL13 (BLC)	Мон, Энд, ДК	CXCR5	Т, В
CXCL14 (BRAF)	Мон, Фибр, В	Not known	
CXCL16 (SR-PSOX)	Мон, ДК, В	CXCR6	Т, НК
<i>С-хемокины</i>			
XCL1 (лимфотактин)	Т, НК, ТК	XCR1	Т, НК
XCL2 (STK-1 β)	Т, НК	XCR1	Т, НК
<i>СХЗС-хемокины</i>			
CX3CL1 (фракталкин)	ДК, Энд, Т	CX3CR1	Мон, Нейтр, НК, Т

Примечание. В – В-клетки; НК – натуральные киллеры; Т – Т-клетки; Баз – базофилы; ДК – дендритные клетки; Л – лимфоцит; Мон – моноциты, макрофаги; Нейтр – нейтрофилы; ТК – тучные клетки; Фибр – фибробласт; Энд – эндотелиоциты; Эоз – эозинофилы; Эпит – эпителиоциты.

определяет высокую продукцию IgE у больных бронхиальной астмой [11]. Проходят клинические испытания селективные антагонисты CCR3, применение которых значительно снижает эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки бронхов [12, 13], ингаляционный антисмысловый олигонуклеотид TRIASM8, целью которого является мРНК рецептора CCR3 [6]. Активно исследуются ингибиторы CCR4 [14], CCR8 [15] CRTH₂ (TM30089), CCR5 (аминоксипентан (AOP)-RANTES/CCL5) [6].

Лекарственные средства, модифицирующие активность интегринов

Интегрины играют важнейшую роль в развитии воспаления при БА. Уже на протяжении некоторого времени при лечении псориаза применяют антагонист интегрин $\alpha_1\beta_2$ (эфализумаб), при лечении рассеянного склероза, болезни Крона – антагонист интегрин $\alpha_4\beta_1$ (натализумаб), при лечении язвенного колита – антагонист интегрин $\alpha_1\beta_7$ (MLN02) [16].

Исследование первых интегриновых антагонистов к интегринам $\alpha_4\beta_1$ (BIO1211) и интегрина $\alpha_4\beta_2$ (эфализумаба) при лечении больных БА, к сожалению, показали отсутствие у них клинической эффективности [16]. Для применения при БА был разработан препарат R411 (валатеграст), который является двойным антагонистом интегрин $\alpha_4\beta_1$ и интегрин $\alpha_4\beta_7$. Препарат R411 обладает высоким профилем терапевтической эффективности и безопасности при лечении больных со среднетяжелой БА [17, 18].

Ингибитор селектинзависимой межклеточной адгезии

Селективное семейство молекул клеточной адгезии состоит из трех кальцийзависимых протеинов: E-, P- и L-селектина, которые инициализируют начальное вращение лейкоцитов на эндотелии сосудов. Процесс

роллинга лейкоцитов является одним из важнейших компонентов первых этапов воспаления, в связи с чем подавление активности селективных позволяет эффективно ингибировать развитие данного патологического процесса. Показана клиническая эффективность ингибитора селектинзависимой межклеточной адгезии бимосиамоза (ТВС-1269, 1,6 бис [3-(3-карбоксиметилфенил)-4-(2- α -D-маннопирано-силокси)-фенил] гексан). Молекулы препарата ТВС-1269 характеризуются структурной мимикрией P-, E- и L-селектинов и способны ингибировать ролинг и адгезию нейтрофилов и эозинофилов. Препарат эффективен у лиц с нетяжелой формой атопической БА [19–21]. При ингаляционном применении бимосиамоз отличается очень низкой биодоступностью. Ингаляционно данный препарат применяют в дозе 70 мг однократно или по 35 мг 2 раза в сутки. Бимосиамоз назначается и внутривенно. Наиболее высокий уровень максимальной концентрации бимосиамоза в плазме достигается при его введении внутривенно в дозе 1 мг/кг [22].

Таким образом, несмотря на то, что в развитии хронического воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева у больных с бронхиальной астмой участвует более 100 различных цитокинов, в связи с чем блокада одного из них не может определить течение этого сложного процесса, а эффективность селективных цитокиновых антагонистов уступает эффективности лекарственных средств системного действия [23, Error! Not a valid filename.24], новое разрабатываемое направление медикаментозного контроля бронхиальной астмы, целью которого является модификация активности и рецепции цитокинов, позволит индивидуализировать противовоспалительную терапию, особенно при резистентном течении заболевания к кортикостероидной терапии.

Литература

1. Wang Z.L. New aspects in the treatment of asthma: targeted therapy// Chin. Med. J. (Engl). – 2008. – Vol. 121, № 7. – P. 640–648.
2. Kurreck J. Antisense technologies. Improvement through novel chemical modifications// Eur. J. Biochem. – 2003. – Vol. 270. – P. 1628–1644.
3. Popescu F.-D. New asthma drugs acting on gene expression// J. Cell. Mol. Med. – 2003. – Vol. 7, № 4. – P. 475–486.
4. Diamant Z., Page C.P. Heparin and related molecules as a new treatment for asthma// Pulm. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 13. – P. 1–4.
5. Ahmed T., Gonzales B.J., Danta I. Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled low-molecular-weight heparin// Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 576–581.
6. New drugs targeting Th₂ lymphocytes in asthma/ G. Caramori, D. Groneber, K. Ito, P. Casolari, I.M. Adcock, A. Papi// J. Occup. Med. Toxicol. – 2008. – Vol. 27, № 3, Suppl 1. – P. S6.
7. Palmqvist C., Wardlaw A.J., Bradding P. Chemokines and their receptors as potential targets for the treatment of asthma// Br. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 151, № 6. – P. 725–736.
8. Rules of chemokine receptor association with T cell polarization in vivo/ C. Kim, L. Rott, E.J. Kunkel, M.C. Genovese, D.P. Andrew, L. Wu, E.C. Butcher// J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 108. – P. 1331–1339.
9. Bradding P., Walls A.F., Holgate S.T. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma// J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117. – P. 1277–1284.

10. *Gleich G.J.* Mechanisms of eosinophil-associated inflammation// *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 105. – P. 651–663.
11. Eotaxin polymorphisms and serum total IgE levels in children with asthma/ *B.A. Raby, K. Van Steen, R. Lazarus, J.C. Celedon, E.K. Silverman, S.T. Weiss*// *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 298–305.
12. Effects of a low-molecular-weight CCR-3 antagonist on chronic experimental asthma/ *M. Wegmann, R. Goggel, S. Sel, K.J. Erb, F. Kalkbrenner, H. Renz, H. Garn*// *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 36. – P. 61–67.
13. Selective inhibition of eosinophil influx into the lung by small molecule CC chemokine receptor 3 antagonists in mouse models of allergic inflammation/ *A.M. Das, K.G. Vaddi, K.A. Solomon, C. Krauthausser, X. Jiang, K.W. McIntyre, X.X. Yang, E. Wadman, P. Welch, M. Covington, D. Graden, K. Yeleswaram, J.M. Trzaskos, R.C. Newton, S. Mandlekar, S.S. Ko, P.H. Carter, P. Davies*// *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 318, № 1 – P. 411–417.
14. Core exploration in optimization of chemokine receptor CCR4 antagonists/ *A.V. Purandare, H. Wan, J.E. Somerville, C. Burke, W. Vaccaro, X. Yang, K.W. McIntyre, M.A. Poss*// *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 679–682.
15. *Norman P.* CCR8 antagonists// *Exp. Opin. Ther. Patents.* – 2007. – Vol. 17. – P. 465–469.
16. *Yonekawa K., Harlan J.M.* Targeting leukocyte integrins in human diseases// *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 77, № 2. – P. 129–140.
17. Evaluation of the effect of multiple-dose administration of R411, a dual $\alpha_4\beta_1$ - $\alpha_4\beta_7$ integrin antagonist on the major CYP isoform activities in healthy volunteers/ *Y. Hijazi, H. Welker, A.E. Dorr, K. Frank, L.M. Renzetti, I. Patel*// *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 62, № 1. – P. 83–85.
18. *Woodside D.G., Vanderslice P.* Cell adhesion antagonists: therapeutic potential in asthma and chronic obstructive pulmonary disease// *BioDrugs.* – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 85–100.
19. Bimosiamose, an inhaled small-molecule pan-selectin antagonist, attenuates late asthmatic reactions following allergen challenge in mild asthmatics: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical cross-over-trial/ *K.M. Beeh, J. Beier, M. Meyer, R. Buhl, R. Zahlten, G. Wolff*// *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 233–241.
20. Novel synthetic inhibitors of selectin-mediated cell adhesion: synthesis of 1,6-bis[3-(3-carboxymethyl-phenyl)-4-(2- α -D-mannopyranosyloxy)phenyl]hexane (TBC-1269)/ *T.P. Kogan, B. Dupre, H. Bui, K.L. McAbee, J.M. Kassir, I.L. Scott, X. Hu, P. Vanderslice, P.J. Beck, R.A. Dixon*// *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1099 – 1111.
21. The anti-inflammatory effects of a selectin ligand mimetic, TBC-1269, are not a result of competitive inhibition of leukocyte rolling in vivo/ *A.E. Hicks, K.B. Abbitt, P. Dodd, V.C. Ridger, P.G. Hellewell, K.E. Norman*// *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 77, № 1. – P. 59–66.
22. Tolerability and pharmacokinetics of inhaled bimosiamose disodium in healthy males/ *M. Meyer, K.M. Beeh, J. Beier, D. Beyer, E. Aydt, R. Zahlten, B. Jilma, G. Wolff*// *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63, № 4. – P. 451–458.
23. *Barnes P.J.* Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases// *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2003. – Vol. 14. – P. 511–522.
24. New biological approaches in asthma: DNA-based therapy/ *L.C. Wang, J.H. Lee, Y.H. Yang, Y.T. Lin, B.L. Chiang*// *Curr. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 14, № 15. – P. 1607–1618.

ФАКТОРИ РИЗИКУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ТРАНСМІСІЇ ВІЛ І ПРОГРЕСУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

М.Л. Аряєв, Н.В. Котова, О.О. Старець

Одеський державний медичний університет

За даними UNAIDS/WHO (2008), оціночний показник поширеності ВІЛ серед дорослого населення в Україні становить 1,63 % (95 % ДІ 1,2–2,0 %), що свідчить про вихід епідемічного процесу за межі груп ризику; 41 % ВІЛ-інфікованих – жінки репродуктивного віку. В Одеському, Київському та Миколаївському регіонах більш ніж 1 % вагітних інфіковано ВІЛ. Тенденції розвитку епідемії ВІЛ-інфекції серед новонароджених в країні потребують вивчення. За даними Міжнародного альянсу з ВІЛ/СНІДу, в Україні кількість дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, у 2008 р. досягла сумарного за роки епідемії показника – 19 тис. [1].

Перинатальна трансмісія вірусу і швидкість прогресування захворювання у інфікованих ВІЛ дітей залежить від багатьох факторів перебігу ante- та інтранатального періоду, стану здоров'я жінки та новонародженого, від якості медичної допомоги та соціального стану сім'ї [2–4].

Мета роботи – вивчити фактори ризику, що впливають на рівень трансмісії ВІЛ від матері до дитини та швидкість прогресування захворювання при перинатальному інфікуванні ВІЛ, і встановити їх взаємозв'язок.

Матеріал і методи. Досліджували 541 дитину, народжену ВІЛ-інфікованими жінками: 1-ша група – 334 дитини, не інфіковані ВІЛ; 2-га – 207 ВІЛ-інфікованих дітей, з яких 63 – з швидким прогресуванням захворювання і 144 – із повільним та відносно повільним темпом прогресування захворювання. Ретроспективно за допомогою монофакторного аналізу з розрахунком відношення шансів (ВШ) визначено прогностично значущі для трансмісії ВІЛ і швидкого прогресування захворювання перинатальні фактори ризику. Для виявлення взаємозв'язку між прогностично значущими факторами ризику проведено процедуру кластерного, регресійного і багатофакторного аналізу методом Varimax normalized [5].

Результати та їх обговорення. Ознаки, які вивчали за допомогою факторного аналізу, були відібрані евристичним шляхом. До них були зараховані стан здоров'я та стадія

ВІЛ-інфекції у матері під час вагітності, наявність у неї інших захворювань, що передаються з кров'ю, перебіг вагітності та пологів, використання методів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, наявність у матері шкідливих звичок, у тому числі вживання ін'єкційних наркотиків і тютюнопаління, соціально-економічний статус родини тощо. Окрім того, до факторів, які можуть впливати на імовірність трансмісії ВІЛ або швидкість прогресування ВІЛ-інфекції, були зараховані стать дитини з ВІЛ-інфекцією, гестаційний вік і відповідність антропометричних показників гестаційному віку. Статистичне групування ознак, які вивчалися за допомогою монофакторного аналізу, проводилося методом кластерного аналізу, у результаті чого були визначені згруповані фактори. Серед факторів ризику передачі ВІЛ від матері до дитини було виділено два комплекси: 1) соціально-біологічний – шкідливі звички матері, недоношеність або ЗВУР у новонароджених (кластери з показниками дисперсії 0,61–0,69) – збільшує ризик передачі ВІЛ дитині у 4,56 рази (ВШ 4,56; 95 % ДІ 2,82–7,36); 2) медичний – відсутність АРВ-профілактики і пологи через природні пологові шляхи (кластери з показниками дисперсії 0,74–0,75) – збільшує ризик передачі ВІЛ дитині утрині (ВШ 3,04; 95 % ДІ 1,9–4,87). Поєднання у дитини двох комплексів факторів збільшує ризик перинатальної трансмісії ВІЛ у 6 разів (ВШ 6,04; 95 % ДІ 3,14–11,76) – біологічний, соціальний і материнський (рис. 1).

Швидке прогресування ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, пов'язане з біологічними, соціальними і материнськими факторами. До групи біологічних факторів входять ЗВУР (ВШ 8,17; 95 % ДІ 4,19–15,89) і недоношеність (ВШ 2,08; 95 % ДІ 0,93–4,64). Група соціальних факторів включає низький соціально-економічний рівень сім'ї (ВШ 4,85; 95 % ДІ 2,57–9,13), паління (ВШ 6,26; 95 % ДІ 3,21–12,19) і вживання ін'єкційних наркотиків під час вагітності (ВШ 4,18; 95 % ДІ 2,21–7,91). Наявність розвинутої стадії ВІЛ-

інфекції (ВШ 5,79; 95 % ДІ 2,50–13,37) та інфекцій, що передаються статевим шляхом (ВШ 3,41; 95 % ДІ 1,73–6,75), під час вагітності у матері об'єднані в групу материнських факторів. Найбільш статистично значуще впливають на ризик швидкого прогресування ВІЛ-інфекції соціальні фактори (рис. 2).

ких дітей дозволили за період проспективного дослідження відібрати 15 дітей з доведеним антенатальним інфікуванням ВІЛ, що дало можливість 60 % з них рано призначити ВААРТ та зберегти їх життя.

Отже, моно- і багатофакторний аналіз причин, пов'язаних із ризиком перинатальної трансмісії ВІЛ і швидким прогресу-

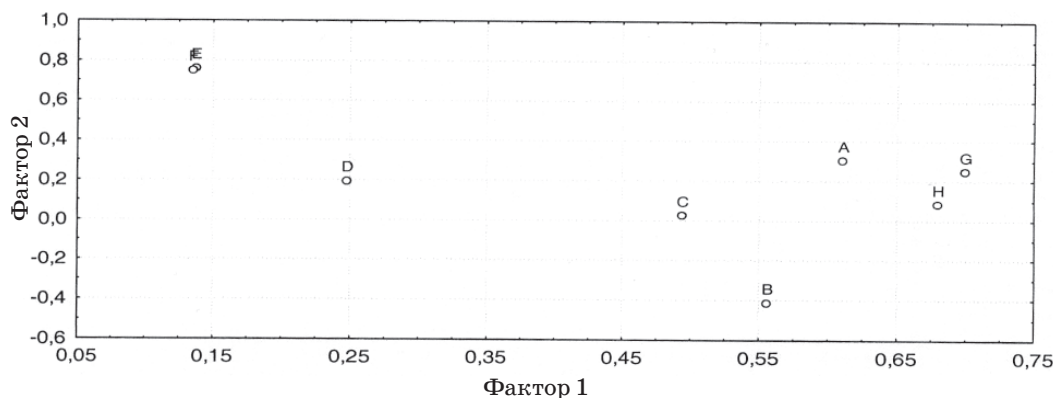


Рис. 1. Багатофакторний аналіз Varimax normalized факторів ризику вертикальної передачі ВІЛ: 1 – соціально-біологічний фактор; 2 – медичний фактор; А – шкідливі звички матері; В – клінічні прояви ВІЛ інфекції і/або імуносупресія у матері; С – наявність у матері інфекцій, що передаються статевим шляхом, або інфекцій, що передаються через кров; D – ускладнений перебіг пологів; Е – пологи через природні пологові шляхи; F – відсутність три- і двоетапної АРВ-профілактики; G – наявність у новонародженого недоношеності і/або ЗВУР; H – захворювання в ранньому неонатальному періоді

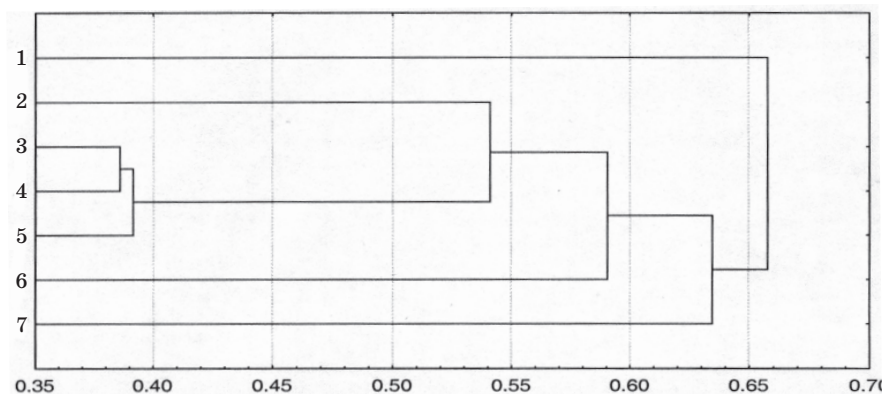


Рис. 2. Результати кластерного аналізу факторів, пов'язаних зі швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у дітей: 1 – недоношеність; 2 – ЗВУР; 3 – низький соціально-економічний статус; 4 – паління; 5 – вживання ін'єкційних наркотиків; 6 – захворювання, що передаються статевим шляхом; 7 – просунута стадія ВІЛ-інфекції у матері

Ідентифікація найбільш значущих факторів ризику інфікування ВІЛ є науковим обґрунтуванням прогностичної оцінки перинатального ризику у новонароджених і визначення показань для раннього уточнення ВІЛ-статусу за допомогою ПЛР. Виявлення групи підвищеного ризику інфікування ВІЛ (недоношені або діти зі ЗВУР матерів-СІН, які не зазнали профілактичних заходів під час антенатального періоду та пологів) і обстеження у ранньому неонатальному віці та-

ванням ВІЛ-інфекції, дозволив виділити загальні групи факторів, серед яких низький соціально-економічний статус родин і пов'язані з ним шкідливі звички. Ця група має комплексний негативний вплив, сприяє виникненню дефектів антенатального спостереження жінки, створює перешкоди застосуванню методів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, є передумовою нехтування батьківськими обов'язками як форми жорстокого поводження з дитиною.

Висновки

Показанням для уточнення ВІЛ-статусу за допомогою ПЛР в період новонародженості є недоношеність або наявність ЗВУР у дитини, матір якої вживає ін'єкційні наркотики, за умови відсутності заходів профілактики перинатальної передачі ВІЛ.

У групу ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції, раннього розвитку синдрому виснаження і ВІЛ-енцефалопатії включено дітей, народжених недоношеними, або зі ЗВУР із сімей з низьким соціально-еко-

номічним рівнем, чиї матері вживали наркотики і мають розвинуту стадію ВІЛ-інфекції або інфекції, що передаються статевим шляхом.

Діти з високим ризиком швидкого прогресування ВІЛ-інфекції потребують ретельної оцінки стану імунної системи та вірусного навантаження у перші місяці життя, своєчасного призначення первинної профілактики пневмоцистної пневмонії та раннього призначення ВААРТ з включенням препарату з групи інгібіторів протеази.

Література

1. Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні. <http://www.aidsalliance.kiev.ua>
2. Disease progression in cohort of infants with vertically acquired human immunodeficiency virus -1 infection observed from birth: the women and infants transmission study (WITS) / C. Diaz, C. Hanson, E.R. Cooper et al. // *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* – 1998. – № 18. – P. 221–228.
3. French Pediatric HIV Infection Study Group, European Collaborative Study. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1 // *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* – 1997. – № 14. – P. 442–450.
4. Llorente A., Brouwers P., Charurat M. Early neurodevelopmental markers predictive of mortality in infants infected with HIV-1 // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2003. – № 45. – P. 76–84.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: МедиаСфера, 2002. – 168 с.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЗАСТОСУВАННЯ ІНДУКТОРІВ ІНТЕРФЕРОНУ ПРИ РЕСПІРАТОРНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

Ю.К. Більбот, Т.А. Бордій, С.В. Аліфанова, О.М. Таран

Дніпропетровська державна медична академія

Респіраторна патологія посідає провідне місце в структурі захворюваності дорослих і дітей. Тому не дивно що арсенал лікарських засобів для лікування захворювань органів дихання і особливо інфекцій респіраторного тракту, постійно поповнюється новими препаратами. Перспективною групою цього напрямку є індуктори ендогенного інтерферону. Ці препарати відзначаються не тільки протиінфекційною активністю, але й різнобічним впливом на імунну систему і характер імунної відповіді. Це зумовило інтерес до інтерфероногенів широкого кола науковців і практиків різних спеціальностей. Нами проаналізовані існуючі сьогодні індуктори інтерферону та можливості їх використання при захворюваннях органів дихання у дітей.

Індуктори інтерферону – це речовини природного або синтетичного походження, які здатні індукувати в організмі людини продукцію інтерферону.

Протягом тривалого часу вивченню властивостей індукторів інтерферону не приділялось такої уваги, як власне інтерферонам. Переважно індуктори інтерферону використовували для вивчення механізмів дії інтерферонів або для отримання препаратів I покоління. Теоретично можливість використання індукторів для включення ендогенної системи інтерферону розглядалась, однак цей спосіб спочатку не отримав широкого розповсюдження, оскільки перші препарати даного типу були токсичними та дорого коштували. Лише в останні роки після того, як були виявлені серйозні побічні ефекти інтерферону, з одного боку, та переваги індукторів, з іншого, інтерес до останніх помітно виріс [1].

Сьогодні при цілому ряді захворювань застосування індукторів інтерферону розглядається як альтернатива інтерферонотерапії, яка не тільки не поступається в ефективності, а й має певні переваги перед останньою. Суттєвою перевагою індукторів інтерферону є, в першу чергу, контроль синтезу інтерферону в організмі, що виключає можливість створення надвеликих концентрацій інтерферону у сироватці крові та тканинах й тим самим дозволяє уникнути небажаних ефек-

тів, властивих інтерферонотерапії. Синтез інтерферону, як і будь-який біологічний процес, схильний до регуляції: індукція та продукція інтерферону змінюються фазою рефрактерності – гіпореактивності, що спостерігається при повторному введенні гомологічного індуктора в організм і проявляється пригніченням здатності клітин синтезувати інтерферон. Зниження продукції інтерферону супроводжується накопиченням у сироватці фактора гіпореактивності – репресора трансляції, який здійснює контроль за синтезом інтерферону (ІФН) I типу.

Стан рефрактерності після стимуляції синтезу ІФН II типу (ІФН- γ), пов'язаний з іншими механізмами. Припускають, що його викликають інтерлейкіни негативного контролю синтезу ІФН- γ (ІЛ-4, ІЛ-10). Важливо, що незалежно від конкретного механізму розвитку рефрактерності після дії індуктора в нормі клітина зберігає чутливість до інших індукторів [2, 3]. Тривалість фази рефрактерності залежить від клітин і застосованого індуктора, а також від місця введення його в організм. Одним із способів подолання гіпореактивності як *in vitro*, так і *in vivo* є переривчасте введення індуктора або чергування введення індукторів з різною хімічною структурою [3].

Серед інших переваг індукторів інтерферону слід відзначити відсутність виробки антиінтерферонових антитіл при будь-якій тривалості терапії. Навіть одноразове введення індукторів приводить до тривалої продукції інтерферону у терапевтичних дозах, тоді як для досягнення подібних концентрацій при використанні екзогенних інтерферонів потрібно багаторазове введення значних доз інтерферону, оскільки термін їх напівжиття досить невеликий та вимірюється хвилинами. Це робить інтерферонотерапію значно дорожчою, особливо при тривалому застосуванні препаратів.

Крім того, деяким індукторам властива специфічність дії, тобто вони здатні «включати» синтез інтерферону у певних популяціях клітин і органах, що в ряді випадків має переваги перед поліклональною стимуля-

цією імуніцитів інтерферонами. Для більшості інтерфероногенів описані не тільки протівірусні та антитуморогенні ефекти, але й різноманітні імуномодуючі властивості, опосередковані індукованим інтерфероном, тобто інтерфероногени індукують не тільки виробку інтерферону, але й інших цитокінів, що контролюють гемопоез і процеси імуногенезу. Пряма та опосередкована дія індукторів інтерферону відбувається завдяки цілеспрямованій поляризації імунної відповіді за клітинним типом, високі та низькомолекулярні (таблиця). Останнім часом до індукторів інтерферону були також віднесені деякі офіційні препарати з доведеною здатністю активізувати інтерфероногенез в імунітах [1]. Всі індуктори інтерферону стимулюють синтез суміші інтерферонів I та II типів у різних пропорціях, але розрізняються за ступенем індукції інтерферону, а також динамікою накопичення і досягнення максимального рівня інтерферону у сироватці крові. Кінетика накопичення інтерферону, «тропність» препаратів до різних органів і тканин, а також здатність долати гематоенцефалічний бар'єр визначають тактику призначення індукторів інтерферону.

За своєю хімічною структурою індуктори інтерферону розподіляються на природні та синтетичні, високо- та низькомолекулярні (таблиця). Останнім часом до індукторів інтерферону були також віднесені деякі офіційні препарати з доведеною здатністю активізувати інтерфероногенез в імунітах [1]. Всі індуктори інтерферону стимулюють синтез суміші інтерферонів I та II типів у різних пропорціях, але розрізняються за ступенем індукції інтерферону, а також динамікою накопичення і досягнення максимального рівня інтерферону у сироватці крові. Кінетика накопичення інтерферону, «тропність» препаратів до різних органів і тканин, а також здатність долати гематоенцефалічний бар'єр визначають тактику призначення індукторів інтерферону.

При всьому розмаїтті перелік індукторів інтерферону, які можна використовувати в дитячому віці, обмежений. Так, високомолекулярні індуктори інтерферону (ридостин, ларифан, полудан, ампліген) є токсичними та швидко руйнуються нуклеазами організму, й тому застосовуються лише у дорослих [1].

Кагоцел, що нещодавно з'явився на українському фармацевтичному ринку і являє собою сполуку, синтезовану на основі натрієвої солі – карбоксиметилцелюлози та низькомолекулярного поліфенолу – госіполу, отриманого з бавовнику, відрізняється відносно низькою інтерфероніндукуючою активністю. Цей препарат стимулює синтез «пізніх» ІФН- α та ІФН- β практично у всіх клітинах-продуцентах (Т- і В-лімфоцитах, макрофагах, нейтрофілах, фібробластах), й після перорального одноразового прийому продукція продовжується протягом тижня. Препарат має виражені імуномодуючі властивості при гострих і хронічних інфекціях респіраторного тракту [4]. Однак безпечність застосування кагоцелу в дитячому віці ще не доведена, й дотепер він застосовується переважно для профілактики та лікування ГРВІ у дорослих.

Найбільш перспективними індукторами інтерферону, які можуть застосовуватися в дитячому віці, є низькомолекулярні індуктори циклоферон і аміксин.

Аміксин (тілорон) – синтетична сполука класу флуоренонів (з 2005 р. випускається вітчизняними виробниками – Аміксин ІС), викликає синтез «пізніх» ІФН- α та ІФН- β пе-

*Класифікація індукторів інтерферону, придатних для клінічного використання
(за Ф.І.Єршовим, 2005)*

Хімічна природа	Препарат
<i>А. Синтетичні сполуки</i>	
Низькомолекулярні:	
флуоренони	Аміксин
акриданони	Циклоферон, неовір
Полімери (дсРНК):	
полі(А)-полі(У)	Полудан
полі(Г)-полі(Ц)	Полігуацил
полі(І)-полі(Ц)	Ампліген
<i>В. Природні сполуки</i>	
Низькомолекулярні:	
поліфеноли (похідні госіполу)	Мегасин, кагоцел, саврац, рогасин, гозалідон
Полімери:	
двоспіральні РНК	Ларифан, ридостин
<i>С. Офіційні препарати</i>	
Метилксантини	Курантил, теофілін, еуфілін
Похідні	
ізохіноліну	Папаверин, но-шпа
імідазолу	Дибазол
бензофурану	Кордарон
хромену	Інтеркордин
<i>Д. Гомеопатичні препарати</i>	
	Анаферон, інфлюцид

реважно Т-лімфоцитами. При пероральному прийомі аміксин швидко проникає у кров й потрапляє в усі органи і тканини, однак максимальні концентрації ІФН при цьому спостерігаються в кишечнику (вже в перші 4–6 годин після прийому) та в печінці (через 12–24 години). Препарат долає гематоенцефалічний бар'єр, тому може активізувати синтез ІФН у клітинах головного мозку. Важливою особливістю аміксину є його здатність підтримувати терапевтичну концентрацію сироваткового інтерферону на рівні 50–100 ОД/мл. Аміксин стимулює продукцію Т-хелперів, нормалізує співвідношення CD4⁺/CD8⁺, бере участь у формуванні специфічного імунітету [5]. Останнім часом доведено також, що при вихідній високій активності генів α -, β -ІФН, РНКазі L, bcl-2 та γ -актину аміксин інгібує їхню транскрипцію. Антивірусні та інтерфероніндукуючі властивості цього препарату більшою мірою пов'язані з апоптотичним ефектом (активацією генів Fas, γ -ІФН, 2',5'-олігоденілатсинтетази та порушенням транскрипції гена bcl-2) [6].

У дитячому віці аміксин дозволений до застосування починаючи з 7 років. Сьогодні накопичений певний досвід лікування ГРВІ у дітей з використанням аміксину. Так, за даними [7, 8], застосування препарату сприяло скороченню тривалості захворювання у 1,5–2,0 рази, елімінації вірусних антигенів, достовірному підвищенню рівнів ІФН- α та ІФН- γ у сироватці крові. Крім того, показано, що у дітей з алергічними захворюваннями, які під час ГРВІ приймали аміксин, не спостерігалось випадків загострення алергічної патології, тоді як в контролі респіраторна інфекція викликала загострення у 12 з 30 дітей. Рівень ІФН- γ у цієї категорії хворих продовжував підвищуватись навіть через три тижні після закінчення лікування аміксином. Ці дані дали підставу авторам вважати, що застосування аміксину при ГРВІ у дітей з алергічною патологією може стати перспективним втручанням для попередження та зниження кількості загострень основного захворювання.

Циклоферон – метилглюкаміну акридон-ацетат, синтетичний аналог природного алкалоїду, індукує синтез раннього ІФН I типу переважно В-лімфоцитами та макрофагами. Концентрація інтерферону в сироватці крові підвищується вже через 2–4 години після введення препарату, досягаючи піка через 8 годин. Через 24 години після введення індукція інтерферону стає нижчою, а через 48 годин припиняється. В органах і тканинах, що містять лімфоїдні елементи, високий рівень інтерферону зберігається протягом 72 годин. Циклоферон індукує інтерферон пе-

реважно в селезінці, легенях, скелетних м'язах, помірні титри інтерферону виявляються в кишечнику [9]. Оскільки циклоферон є низькомолекулярною речовиною, він легко долає гематоенцефалічний бар'єр, стимулюючи синтез інтерферону в мозку [1].

Механізм індукції інтерферону під впливом циклоферону відрізняється від такого в аміксину. Циклоферон вибірково активує гени ІФН I типу (ІФН- β в 100 разів і ІФН- α в 10 разів) при відсутності суттєвого впливу на активність генів ефекторів клітинного апоптозу, а також ферментів 2',5'-олігоденілатсинтетази, РНКазі L та дсРНК-залежної протеїнкінази [6].

Циклоферон можна використовувати у дітей старше 4 років. Проведені раніше дослідження показали високу ефективність циклоферону в лікуванні та профілактиці ГРВІ [10, 11]. У дітей та підлітків, які часто та тривало хворіють, відзначено зниження респіраторної захворюваності в 2,6–2,9 раза [12]. При атопічних станах спостерігалось зниження рівня IgE та зменшення в 2,4 раза частоти рецидивів при повторних обструктивних синдромах [13].

Нами накопичено досвід застосування циклоферону в реабілітації дітей з рецидивуючими та хронічними захворюваннями органів дихання з огляду на його імуномодулюючі та противірусні властивості. У наших попередніх дослідженнях [14, 15] було показано, що період ремісії рецидивуючого та хронічного бронхіту (РБ та ХБ), бронхіальної астми (БА) у дітей характеризується наявністю імунного дисбалансу, а саме зниженням кількості Т-лімфоцитів у периферійній крові з порушенням їх субпопуляційної структури, наявністю ознак активації антитілоутворення, зниженням кількості натуральних кілерів у крові та рівня фагоцитарної активності нейтрофілів, а також суттєвим порушенням інтерферону-утворення. Найбільш характерними змінами інтерферонового статусу у дітей з рецидивуючими та хронічними бронхолегеневими захворюваннями в періоді ремісії є значне зниження вірус-індукованої продукції ІФН- α та мітогенстимульованої продукції ІФН- γ , що поєднується з нормальним або підвищеним рівнем сироваткового ІФН. Підвищення рівня ендогенного інтерферону у сироватці крові нами виявлено приблизно у третини дітей, хворих на РБ, половини дітей, хворих на ХБ, та більш ніж у 2/3 дітей, хворих на БА. Високі рівні сироваткового інтерферону є свідченням триваючого запального процесу та можуть бути пов'язані з активацією інтерферонзалежних механізмів противірусного захисту при персистенції вірусів і внутрішньоклітинних мікроорганізмів.

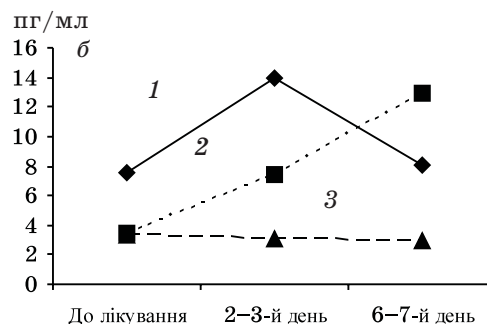
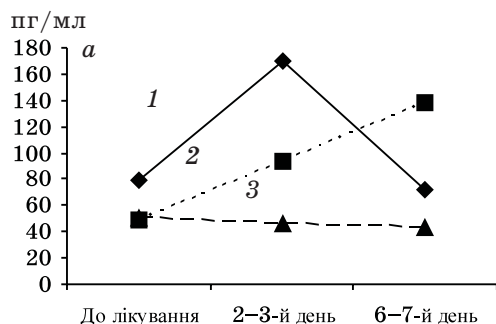
Практично у всіх хворих на рецидивуючі та хронічні бронхолегеневі захворювання спостерігається зниження здатності лейкоцитів периферійної крові синтезувати ІФН- α та ІФН- γ *in vitro* у відповідь на індукцію вірусом та ФГА. Так, рівень вірус-індукованої продукції ІФН- α при РБ був у 7,3 раза нижчим, ніж у здорових дітей, при ХБ – у 5,7 раза, при БА – у 6 разів. Рівень мітогенстимульованої продукції ІФН- γ був знижений у 3,9, 3,4 та 5,0 разів відповідно. Ступінь пригнічення інтерферогенезу корелює зі ступенем тяжкості захворювання. При БА спостерігається більш виражене пригнічення синтезу ІФН- γ , ніж при РБ та ХБ, при цьому найнижчі значення цього показника реєструвались у хворих із тяжкою персистуючою астмою. Низька потенція до синтезу ІФН- α та ІФН- γ після індукції, скоріш за все, зумовлена тривалістю запального процесу. Альтернативним поясненням подібної реакції на індукцію вірусом та ФГА може бути припущення, що *in vitro* проводилась індукція вже збуджених клітин-інтерферонопродуктивних. За нашими даними, включення циклоферону в комплекс реабілітаційних заходів при рецидивуючих та хронічних бронхолегневих захворюваннях у дітей разом із суттєвим (в 2,8–4,1 раза) підвищенням здатності імуніцитів до продукції інтерферонів сприяє нормалізації показників клітинного імунітету, підвищенню рівня НК-клітин, відновленню фагоцитарної активності нейтрофілів і їх метаболічної активності [16, 17]. Клінічна ефективність застосування циклоферону виражається у вірогідному зменшенні частоти ГРІ (при РБ у 1,8 раза, при ХБ у 1,7 раза, при БА у 1,5 раза) та загострень захворювань (при РБ у 2,17 раза, при ХБ у 2,35 раза, при БА у 1,6 раза) протягом наступного року в порівнянні з традиційною терапією. Ефект від застосування циклоферону триває близько 6 місяців, але призначати цей препарат частіше ніж 1 раз на рік, на нашу думку, недоцільно.

Окреме місце серед індукторів інтерферону займає гомеопатичний препарат Анаферон

дитячий. Він не є класичним індуктором інтерферону, він представляє собою антитіла до ІФН- γ в наднизьких дозах. Механізм його дії до кінця не з'ясований, відомо, що анаферон нормалізує функцію природних антитіл до ІФН- γ , наслідком чого є відновлення його продукції і опосередковані інтерфероном- γ протівірусні та імуномодуючі ефекти [18]. Інтенсифікація синтезу ІФН- γ під впливом анаферону відбувається лише при низьких вихідних рівнях продукції даного цитокіну. І навпаки, у дітей з підвищеним вмістом ІФН- γ у крові в динаміці лікування анафероном відбувається поступове зниження його концентрації при збереженні кількості клітин, що експресують рецептори до ІФН- γ [19].

Важливою особливістю анаферону, яка вигідно відрізняє його від інших індукторів інтерферону, є можливість використання у дітей раннього віку (старше 6 місяців), тобто у дітей з найбільш високим рівнем респіраторної захворюваності та найбільшою частотою розвитку ускладнень при ГРВІ. Ефективність застосування анаферону для лікування та профілактики ГРВІ у дітей підтверджена у ряді досліджень [20–22].

Досліджено клініко-імунологічну ефективність анаферону в лікуванні ГРВІ у часто хворюючих дітей раннього віку [23]. За нашими даними, застосування анаферону у даного контингенту хворих супроводжувалось суттєвою інтенсифікацією процесів інтерфероутворення, активацією фагоцитарної активності та кисневозалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів, нормалізацією показників абсолютного та відносного вмісту Т- та В-лімфоцитів, основних класів імуноглобулінів, а також ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 у сироватці крові (рисунок, а і б). Динаміка імунологічних показників у часто хворюючих дітей на фоні прийому анаферону ставала близькою до такої у епізодично хворюючих дітей. Тобто до моменту клінічного одужання майже всі показники, що вивчались, повертались до значень, характерних для здорових дітей в інтеркурентному періоді, тоді як у час-



Динаміка концентрацій ІФН- α (а) та ІФН- γ (б) при ГРВІ у дітей раннього віку на фоні лікування анафероном:

1 – епізодично хворюючі; 2 – часто хворюючі, традиційна терапія; 3 – часто хворюючі, анаферон

то хворіючих дітей, які отримували лише традиційну терапію, зберігались ознаки депресії Т-ланки імунітету, зниження функціональної активності нейтрофілів і активації антитілоутворення, що супроводжувалось вираженим пригніченням інтерферогенезу протягом всього періоду захворювання.

Клінічна ефективність застосування анаферону виражалась у скороченні тривалості основних симптомів захворювання на 1,5–2,5 дня, зниженні частоти розвитку усклад-

нень на 46 %, та, як наслідок, зниженні тривалості перебування у стаціонарі та зменшенні медикаментозного навантаження.

Отже, індуктори інтерферону є препаратами з доказаним протівірусним та імуномодулюючим ефектом. Диференційоване їх застосування з лікувальною та профілактичною метою у дітей з повторними гострими, рецидивуючими та хронічними захворюваннями органів дихання є високоефективним і патогенетично виправданим.

Література

1. *Ершов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М., 2005. – 368 с.
2. *Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., Тазулахова Э.Б.* Индукторы интерферона – новый перспективный класс иммуномодуляторов // *Аллергология.* – 1998. – № 4. – С. 26–32.
3. *Интерферогены: перспективы клинического применения: Руководство для врачей /* Под ред. М.Г. Романцова. – СПб., 1998. – 38 с.
4. *Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В.* Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // *Цитокины и воспаление.* – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 3–6.
5. *Никитин Е.В., Карпинчик В.А.* Использование амиксина в лечении и профилактике гриппа // *Провизор.* – 2000. – № 21.
6. *Индивидуальные изменения экспрессии генов системы интерферона в клетках крови человека под влиянием амиксина и циклоферона /* Т.М. Соколова, Л.В. Урываев, Э.Б. Тазулахова и др. // *Вопр. вирусол.* – 2005. – № 2. – С. 32–34.
7. *Балоболкин И.И., Учайкин В.Ф., Чешик С.Г.* Терапевтическая эффективность и безопасность амиксина при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях у детей // *Рус. мед. журн.* – 2001. – Т. 9, № 19. – С. 803–805.
8. *Применение арбидола и амиксина в качестве этиотропной терапии гриппа и ОРВИ у детей /* В.Ф. Учайкин, Ф.С. Харламова, С.Г. Чешик и др. // *Педиатрия.* – 2004. – № 5. – С. 73–78.
9. *Романцов М.Г., Коваленко А.Л.* Индуктор интерферона – циклоферон. Итоги и перспективы клинического применения. – СПб., 2007. – 22 с.
10. *Изучение влияния препарата «Циклоферон» на заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом и состояние местного иммунитета у детей разных возрастных групп /* Е.И. Кондратьева, Л.А. Матвеева, Е.Ю. Тютева и др. // *Бюл. сиб. мед.* – 2006. – № 2. – С. 119–126.
11. *Циклоферон (метилглюкамина акридоацетат) – в терапии и профилактике вирусных инфекций у детей /* Под ред. Л.Р. Шостакович-Корецкой. – Днепропетровск, 2005. – 19 с.
12. *Романцов М.Г., Шулдякова О.Г., Коваленко А.Л.* Иммуномодуляторы с противовирусной активностью: опыт применения метилглюкамина акридоацетата в педиатрической практике // *Фундаментальные исследования.* – 2004. – № 1. – С. 29–33.
13. *Ботвиньева В.В., Тазулахова Е.Б.* Бронхиальная астма. Опыт применения циклоферона // *Циклоферон. Эффективное средство для педиатрии.* – СПб., 2002. – С. 70–78.
14. *Аліфанова С.В.* Интерфероновий статус та продукція фактору некрозу пухлин у дітей, хворих на бронхіальну астму // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2003. – № 6. – С. 75–77.
15. *Бордій Т.А.* Стан неспецифічної резистентності при рецидивуючому та хронічному бронхіті у дітей // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2003. – № 6. – С. 78–81.
16. *Большот Ю.К., Аліфанова С.В.* Ефективність використання циклоферону у дітей, хворих на бронхіальну астму // *Буковинськ. мед. вісник.* – 2004. – № 3. – С. 17–22.
17. *Большот Ю.К., Бордій Т.А.* Імунокорекція у дітей, хворих на рецидивуючий та хронічний бронхіт // *Запорозж. мед. журн.* – 2003. – № 5. – С. 41–45.
18. *Фармакология сверхмалых антител к эндогенным регуляторам функций /* О.И. Эпштейн, М.Б. Штарк, А.М. Дыгай и др. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 226 с.
19. *Сизякина Л., Мельникова М., Соколова Ю.* Иммуномодулирующие эффекты анаферона детского в комплексной терапии часто болеющих детей // *Материалы III Конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Инфекция и иммунитет».* – М., 2004. – С. 208.
20. *Крамарев С.А., Костинская Н.Е.* Препарат «Анаферон детский» в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций у детей. (Метод. рекомендации). – К., 2004. – 20 с.
21. *Лыткина И.Н., Волкова Н.А.* Оценка эффективности некоторых современных препаратов при проведении неспецифической профилактики ОРВИ в детских организованных коллективах // *Совр. педиатрия.* – 2005. – № 2 (7). – С. 1–5.
22. *Анаферон детский — новое средство в терапии и профилактике гриппа и других ОРВИ у детей. Метод. пособие /* Л.В. Осидак, О.И. Афанасьева, В.П. Дриневский и др. – СПб. – М., 2003. – 23 с.
23. *Большот Ю.К., Таран О.М.* Застосування «Анаферону дитячого» в лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у часто хворіючих дітей раннього віку. – *Совр. педиатрия.* – 2007. – № 3 (16). – С. 81–84.

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Т.П. Борисова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Проблема инфекции мочевой системы (ИМС) у детей продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в детской нефрологии, поскольку это заболевание занимает первое место в структуре нефропатий, значительно опережая распространенность гломерулонефрита и других поражений почек. В структуре инфекционной патологии ИМС находится на втором месте после респираторных заболеваний.

Комплекс мероприятий при ИМС включает организацию режима, рационального питания, ликвидацию бактериальной инфекции в мочевой системе, воздействие на систему неспецифической защиты организма, санацию очагов хронической инфекции, симптоматическую терапию. Объем, характер и длительность лечения определяются, прежде всего, уровнем поражения мочевой системы.

Организация общего и двигательного режима направлена на уменьшение функциональной нагрузки на почки и улучшение элиминации из организма продуктов обмена. Ограничение режима показано в активной стадии пиелонефрита (ПН). Строгий постельный режим назначается детям при наличии температурной реакции, симптомов токсикоза, болевого синдрома. Расширяют режим по мере исчезновения экстраренальных признаков обычно со 2-й недели заболевания. Обострение ПН, протекающее в виде изолированного мочевого синдрома, не требует строгого ограничения режима. Длительное неоправданное ограничение двигательного

режима создает предпосылки для развития мышечной гипотонии, дискинезии кишечника и ухудшения оттока мочи.

При ИМС назначается диета № 5. При выраженной активности ПН на 7–10 дней рекомендуется молочно-растительная диета с умеренным ограничением белка (1,5–2,0 г/кг в сутки), причем белок животного происхождения дается преимущественно в первую половину дня соответственно суточному ритму его экскреции. Из питания целесообразно исключить острые, пряные блюда и специи. Показано достаточное питье (на 50 % больше возрастной нормы) в виде некрепкого чая, компота, соков. При наличии обменных нарушений (оксалатурии, уратурии, цистинурии и т. д.) рекомендуется применение корректирующих диет.

Антибактериальная терапия при ПН строится в зависимости от степени активности воспалительного процесса (таблица). Поскольку посев мочи и определение чувствительности требуют времени, а начало терапии откладывать недопустимо, у больных с тяжелым течением ПН «стартовая» антибактериальная терапия назначается эмпирически, то есть основывается на знаниях этиологической характеристики наиболее вероятных возбудителей и их потенциальной чувствительности к препаратам [1–3]. Старшие дети без нарушения состояния и с признаками поражения нижних мочевых путей должны дожидаться результатов посева мочи до начала терапии [4].

Критерии определения активности пиелонефрита у детей

Признак	Степень активности		
	I	II	III
Температура тела	Нормальная или субфебрильная	До 38,5 °С	Выше 38,5 °С
Симптомы интоксикации	Отсутствуют или незначительно выражены	Умеренно выражены	Значительно выражены
Лейкоцитоз, $\times 10^9$ /л	До 10	11–14	>15
СОЭ, мм/ч	До 15	16–24	>25
С-реактивный белок	Нет/+	++	+++ /++++

Эмпирическую терапию ПН II степени активности разумнее начинать с цефалоспоринов II поколения: цефуроксим (зинацеф, кимацеф, цефоктам). При ПН III степени активности показано назначение цефалоспоринов III поколения: цефотаксим, цефоперазон (цефобид, медоцеф, гепацеф, церазон), цефоперазон/сульбактам (сульперазон), цефтазидим (фортум, цефтум, орзид), цефтриаксон (медаксон, лендацин, цефограм).

Следует отметить, что отсутствие положительной динамики на 3-й день терапии свидетельствует об устойчивости данного уропатогенного штамма к назначенному антибиотику или о другом возбудителе [2]. В этом случае требуется смена антибактериального препарата. К альтернативным препаратам относятся цефалоспорины IV поколения (цефпиром, цефепим), комбинированные препараты (цефоперазон/сульбактам), аминогликозиды (амикацин, нетилмицин, тобрамицин). Кроме этого, выделяют антибактериальные препараты резерва – карбапенемы (имипенем, меропенем), уреидопенициллины (тикарциллин/клавулат, пиперациллин/тазобактам), гликопептиды (ванкомицин, таргоцид). Фторхинолоны (офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) в педиатрии применяются лишь в исключительных случаях – при наличии полирезистентной грамотрицательной флоры и синегнойной палочки, а также при неэффективности других антибиотиков.

Комбинированная антибактериальная терапия двумя антибиотиками назначается при септическом течении ПН (наличие бактериемии), микробных ассоциаций, урогенитальных инфекций (хламидии, микоплазмы, уреоплазмы), полирезистентности возбудителя [2]. При грамположительной флоре используется комбинация аминогликозидного антибиотика с «защищенными» пенициллинами. При сопутствующей урогенитальной инфекции дополнительно используют соответствующие препараты – орнидазол (тиберал), макролиды (klarитромицин, азитромицин, джозамицин).

В современных условиях не следует назначать пенициллины 1-й–2-й генераций, цефалоспорины I поколения в связи с их низкой активностью в отношении грамотрицательной флоры. Подтверждением данного факта является проведенное в нескольких регионах России многоцентровое исследование «АРМИД-1» [5], в результате которого установлен высокий уровень резистентности *E. coli* к ампициллину и амоксициллину. В последнее время отмечено появление резистентности микрофлоры к цефалоспорино III поколения – цефтриаксону.

При ПН II–III степени активности применяется «ступенчатая» терапия, предусматривающая использование в течение 3–5 дней парентерального введения препаратов (III степень – внутривенно, II степень – внутримышечно) с последующим переходом на пероральный прием [1–5]. При этом возможно использование лекарственных средств одной группы, например зинацеф в/в или в/м → зиннат (цефутил, энфексия) per os, аугментин в/в → аугментин per os, фортум → цедекс (цефикс, цефодокс, максибат) per os.

После получения результатов бактериологического исследования мочи при назначении этиотропной терапии ПН необходимо принимать во внимание чувствительность выделенной микрофлоры. Следует помнить о возможной диссоциации клинической и лабораторной чувствительности.

В периоде стихания воспалительного процесса, а также при ПН I степени активности показано пероральное применение следующих препаратов: «защищенные» пенициллины (амоксиклав, флемоклав, аугментин, уназин), оральные цефалоспорины II–III поколений, нитрофураны (фурагин, фурамаг), триметоприм/сульфаметоксазол, нефторированные хинолоны (пипемидиновая кислота, налидиксовая кислота, нитроксилин). В последние годы ограничивает применение триметоприм/сульфаметоксазола (бактрим, гросептол, бисептол, ориприм, котримоксазол), а также нефторированных хинолонов снижение их активности в отношении грамотрицательной флоры.

Одним из перспективных методов лечения осумкованных, отграниченных от окружающих тканей очагов бактериовыделения является использование аутовакцин или официальных вакцин (Uro-Vaxom, рибомунил, бронхомунал) [2, 6].

Существуют противоречивые данные в отношении длительности антимикробной терапии при ПН. Лечение показано до полного подавления активности возбудителя [3, 4]. Большинство зарубежных исследователей рекомендуют стандартную длительность терапии ПН проводить до 14 дней. Использование однократной дозы или короткого курса терапии, распространенное у взрослых, не нашло применения в педиатрии, поскольку отмечен высокий уровень рецидивов ИМС, а также неэффективность данного вида терапии у детей с аномалиями развития мочевого системы.

Проведенный мета-анализ рандомизированных, контролируемых исследований по сравнению с короткими и длительными курсами терапии ИМС у детей убедительно показал статистически существенное увеличе-

ние (94 %) неэффективности короткого курса лечения. Увеличение реинфекции, отмеченное при длительной антимикробной терапии, было статистически недостоверным [7].

При инфекции мочевыводящих путей длительность антибактериальной терапии составляет 5–7 дней. Острый цистит нужно лечить немедленно для того, чтобы избежать возможного прогрессирования в ПН. Парентеральное введение препаратов неоправданно. Эффективны фосфомицин (монурал), «защитенные» пенициллины, цефалоспорины в оральной форме. Сопроводительной терапией хронического цистита является проведение инстилляций мочевого пузыря: при катаральном, геморрагическом цистите раствором фурацилина, димексида (или другого антисептика) с последующим введением масел облепихи или шиповника, при буллезных и гранулярных циститах антибиотиком, раствором колларгола, нитрата серебра [3].

В остром периоде ПН при выраженном синдроме эндогенной интоксикации показана инфузионная терапия. Состав и объем последней зависит от состояния больного, показателей гомеостаза, диуреза и других функций. Средний объем инфузии 20–40 мл/кг массы тела.

В лечении ПН применяют антиоксидантные средства (витамины А, Е, эссенциале), препараты, улучшающие почечный кровоток (эуфиллин по показаниям), а также витамины (В₆). По показаниям назначается противовоспалительная, жаропонижающая терапия (парацетамол, ибупрофен). Иммуномодулирующая терапия (виферон, метилурацил, пентоксил, левамизол) проводится при стихании микробно-воспалительного процесса.

Наиболее часто рецидивы ИМС отмечают в первые месяцы после окончания лечения. У таких детей высок риск рубцевания почек, особенно при наличии ПМР. Идеальными средствами для низкодозной антимикробной профилактики рецидивов ИМС являются триметоприм и нитрофурантоин [2, 6, 8]. Триметоприм обычно дается в половинной терапевтической дозе, нитрофурантоин 1–2 мг/кг в сутки однократно на ночь. Нитрофурантоин (фурагин, фурамаг) эффективнее триметроприма. Вместе с тем нерандомизированные исследования применения бисептола свидетельствуют о существенном снижении рецидивов ПН при его использовании [9].

Показаниями для проведения низкодозной антимикробной профилактики у детей являются частые рецидивы симптоматической ИМС, дети грудного и раннего возраста после успешного излечения ИМС до исключения ПМР, наличие ПМР у детей до 5 лет, девочки с эпизодом ИМС в анамнезе [4].

При рецидивирующей симптоматической ИМС профилактика обычно продолжается 6 месяцев, при ПМР – до его самостоятельного или хирургического разрешения. Рецидивы ИМС во время такой профилактики редки и связаны с наличием устойчивых микроорганизмов. Значительных побочных эффектов даже при 10-летнем использовании данного вида профилактики не описано.

Профилактическая терапия эффективна для предотвращения реинфекции, а не рецидива ПН. Манифестация заболевания на фоне профилактической терапии свидетельствует о сохранении бессимптомной бактериурии и неэффективности основного курса противомикробной терапии.

Профилактическое лечение короткими курсами (10–12-дневными) уросептиков может быть рекомендовано при назначении физиотерапевтических процедур на мочевую систему. Это связано с тем, что физиотерапия может провоцировать обострение латентно текущих процессов.

Для сексуально активных девочек-подростков можно использовать методы профилактики рецидивов ИМС у женщин – эпизодическая посткоитальная профилактика ципрофлоксацином.

В качестве противорецидивного лечения рассматривают применение Канефрона Н длительностью от 3 до 6 месяцев, препаратов клюквы. Не найдено сведений об информативных рандомизированных клинических испытаниях, доказывающих эффективность клюквы и ее лекарственных форм в лечении и профилактике ИМС. Препарат Канефрон Н оказывает антибактериальное, противовоспалительное, мягкое диуретическое, спазмолитическое, вазодилатирующее действие, поддерживает физиологический уровень рН мочи, снижает вероятность образования камней. Антимикробное действие Канефрона Н в отношении широкого спектра микроорганизмов обеспечивается присутствием эфирных масел и фталиенов любистока, горечей и фенолкарбоновых кислот золототысячника, розмариновой кислоты, эфирных масел и флавоноидов розмарина. Установлено антибактериальное действие Канефрона Н *in vitro* в отношении культур микроорганизмов (кишечная палочка, клебсиелла, стафилококк), выделенных из мочи детей с ИМС [10]. В клинических исследованиях показано прогрессивное уменьшение мочевого синдрома, положительная динамика и благоприятное течение межрецидивного периода при применении Канефрона Н в комплексном лечении ИМС [2, 11]. Улучшение кровоснабжения почек при приеме Канефрона Н обеспечивает увеличение концентрации антибактери-

альных препаратов в паренхиме почек и моче, что ведет к повышению эффективности антибактериальной терапии. Канефрон Н может применяться вместо 2–3 курсов антимикробной терапии, а также параллельно с антибиотиком для сокращения срока его приема или в качестве профилактического средства при рецидивирующей ИМС.

Кроме медикаментозной профилактики рекомендуется ряд общих профилактических мероприятий: полное опорожнение мочевого пузыря (режим принудительных мочеиспусканий каждые 2–3 часа, двойное мочеиспускание), достаточный питьевой режим, особенно у дошкольников и школьников, терапия запоров диетой и приемом препаратов лактулозы (дуфалак, нормазе), ношение свободной хлопковой одежды, исключение применения ванн [4]. Существенное внимание уделяется лечению энтеробиоза, поскольку острицы часто ведут к дисфункции мочеиспускания и неполному опорожнению мочевого пузыря.

Впервые выявленная ИМС, как правило, не требует специализированной нефрологи-

ческой помощи. Дети могут получать лечение у педиатра. Неэффективность стартовой терапии или развитие рецидива заболевания чаще всего свидетельствуют об осложненном течении ИМС. В этом случае целесообразно направление пациента к детскому нефрологу для проведения специального обследования и подбора оптимального лечения. Терапия обструктивного (осложненного) ПН проводится совместно с детским урологом.

Таким образом, современная антибактериальная терапия ПН у детей предполагает назначение цефалоспоринов II–III поколений, «защищенных» пенициллинов, аминогликозидов. Длительность назначения антибиотиков при ПН определяется тяжестью заболевания и проводится до полного подавления активности возбудителя. Путь введения препаратов при ПН предпочтителен в виде ступенчатой терапии, при остром цистите – пероральный прием. Сложные схемы лечения (комбинация антибиотиков, более длительное их применение) используют при резистентности возбудителя, клинической неэффективности.

Литература

1. Волосовец А.П., Кривоустов С.П. Антимикробная терапия инфекции мочевой системы у детей // Лекция для врачей. – К., 2004. – 32 с.
2. Иванов Д.Д. Лечение инфекций мочевых путей у детей с позиций доказательной медицины // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. – 2007. – № 1 (06). – С. 54–58.
3. Формуляр диагностики и лечения пиелонефрита у детей (для практических врачей) / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Э.Б. Мумладзе, Л.П. Гаврюшова. М., 1999. – 68 с.
4. Abbott G.D. Urinary tract infection in children // Infections of the kidney and urinary tract. Ed. by W.R. Catell. – Oxford university press, 1996. – P.158–185.
5. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекции мочевой системы внебольничного происхождения у детей. Пособие для врачей / Под ред. Л.С. Страчунского, Н.А.Коровиной. – М., 2002. – 21 с.
6. Наказ МОЗ України № 365 від 20.07.05 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія».
7. Keren R., Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children // Pediatrics. – 2002. – 109. – P. 70–75.
8. Hellerstein S. Urinary Tract Infection. – Last Updated: January 16, 2007 – www.emedicine.com/ped/topic2366.htm
9. Майданник В.Г. Оценка эффективности противорецидивного лечения пиелонефрита у детей. – К., 2006. – 12 с.
10. Исследование антибактериального действия Канефрона Н / Н.И. Аверьянова, В.В. Козлова, П.В. Кесарева и др. // Фармация. – 2007. – № 1. – С. 41–44.
11. Сукало А.В., Кровина С.А., Тур Н.И. Применение препарата Канефрон Н в комплексной терапии инфекций мочевой системы у детей // Мед. новости. – 2004. – № 11. – С. 84–86.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ РЕЦИДИВІВ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА, АСОЦІЙОВАНИХ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ В ПОРОЖНИНІ РОТА У ХВОРИХ-ВІРУСОНОСІЇВ

Т.М. Волосовець

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Інститут стоматології, м. Київ*

Дослідженнями останніх років виявлено, що серед механізмів альтерації тканин пародонта при його запальних захворюваннях першочергова роль належить високоактивному мікробному чиннику на тлі зниження загальних і місцевих чинників резистентності організму. При таких станах визначальним етіологічним чинником стають умовно-патогенні збудники (опортуністичні інфекції), частіше – асоціації вірусно-мікробних інфектів. Результати наукових розробок свідчать, що вірусно-бактерійна колонізація не тільки запускає, але й підтримує процеси запалення пародонта, обтяжуючи їх перебіг. При цьому дослідниками практично не враховується вплив на перебіг уражень пародонта персистуючої вірусної інфекції, яка суттєво впливає на стан імунобіологічної резистентності організму та погіршує загальний прогноз перебігу загального захворювання (Є.І. Юліш, О.П. Волосовець, 2004).

В той же час сучасні джерела інформації не дають вірогідних відомостей про зв'язок між зазначеними ураженнями тканин пародонта та персистуючою вірусною інфекцією. Так, нині герпетична інфекція відноситься до числа найпоширеніших і погано контрольованих. За даними ВОЗ (2004), серед вірусних інфекцій захворювання, обумовлені вірусом простого герпесу (ВПГ), займають друге місце після грипу, а загальна зараженість ВПГ коливається від 50 до 100 %, що робить герпесвірусні захворювання соціально небезпечними.

При безсимптомному вірусноносійстві, як правило, вірусні гени включаються до геному клітини людини і залишаються неактивними протягом досить тривалого часу. Коли віруси потрапляють до організму людини зі зниженою опірністю до інфекції, то спочатку фіксуються на епітеліальних клітинах слизових оболонок, занурюються в них, розмножуються протягом інкубаційного періоду, а потім розносяться з кров'ю.

Клінічні прояви герпетичної інфекції не тільки виникають на тлі існуючого імунodefіциту, але й поглиблюють уже наявні розлади імунної системи організму-носія.

В той же час показники місцевого неспецифічного гуморального захисту у пацієнтів із запальними захворюваннями тканин пародонта, асоційованими з персистуючою вірусною інфекцією (sIgA, IgA, IgG і лізоциму змішаної слини), суттєво знижені відносно норми (більш ніж у 2 рази). ВПГ прямо пошкоджують клітини імунної системи (лімфоцити, макрофаги та природні кілери). Синтезуючи білки-супресори та химерні білки, вони пригнічують реакції імунної відповіді: можуть блокувати дію інтерферону, порушувати розпізнавання інфікованих клітин тощо. Окрім того, висока мутаційна активність вірусного геному також сприяє униканню ним контролю імунної системи організму.

Для асоційованих з ВПГ уражень пародонта характерно різке пригнічення функції Т-хелперів при збереженні або наростанні активності Т-супресорів. При цьому виявляється різке зниження співвідношення CD4/CD8. Основу противірусного захисту складають Т-кілери і NK-клітини. Роль нейтралізуючих противірусних антитіл при захисті організму є незначною. Їх наявність в організмі має діагностичне значення для підтвердження факту інфікування ЦМВ і загрози розвитку цитомегалії. Відразу після інфікування можна виявити вірусспецифічні IgM, що зберігаються протягом 3–4 місяців; IgG зберігаються протягом усього життя.

При реактивації клінічних проявів ВПГ знову починає виявлятися вірусспецифічний IgM, а співвідношення CD4/CD8 знижується. При різкому пригніченні активності NK-клітин можливе швидке поширення вірусів із кров'ю і лімфою в різні органи і тканини, генералізація інфекції та виникнення септичних станів.

Хронічна персистуюча вірусна інфекція може провокувати розвиток аутоімунних станів (антифосфоліпідний синдром, аутоімунний тиреоїдит, аутоімунні васкуліти та ін.). Крім того, при інтеграції вірусу в генетичний апарат клітини можлива неопластична трансформація клітини. Отже, терапевтична корекція імунних порушень повинна бути спрямована саме на ці ланцюги імунної відповіді організму людини.

Саме тому захворювання пародонта, що асоційовані з персистуючою вірусно-бактеріальною інфекцією, важко піддаються лікуванню та ведуть до значного зниження функціональних можливостей зубощелепної системи в цілому. Для них характерний тривалий період відновлення та наступної реабілітації.

Однією із важливих складових лікування запальних захворювань тканин пародонта є усунення подразнюючих факторів, що включає в себе повне зняття зубних відкладень. Ця маніпуляція здебільшого потребує знеболення як аплікаційного, так і ін'єкційного, особливо при необхідності проведення кюретажу пародонтальних кишень.

У хворих на генералізований пародонтит, які є носіями вірусу простого герпесу, такі втручання можуть викликати рецидив клінічного прояву вірусного захворювання, особливо на тлі зниження імунітету. Так, на слизовій оболонці порожнини рота в ділянці травматичного ураження можуть з'явитися характерні пухирці, які досить швидко руйнуються з утворенням ерозій та афт. За даними Американської та Ізраїльської асоціацій стоматологів, які підтверджуються і нашими клінічними спостереженнями, такі ускладнення виникають у вірусоносіїв у 75 % випадків.

Отже, одне з чільних місць у лікуванні та попередженні рецидивів клінічних проявів запальних уражень тканин пародонта, асоційованих з персистуючою вірусною інфекцією, займає відновлення та нормалізація імунного статусу організму пацієнта-вірусоносія. У зв'язку з цим очевидна доцільність включення в комплексну терапію захворювань пародонта не тільки антимікробних засобів і препаратів, які нормалізують стан імунологічної резистентності, але й препаратів противірусної спрямованості. Але кількість цих засобів досить обмежена, їх комплексне застосування не обґрунтоване і носить емпіричний характер. Тому подальший пошук нових схем терапії, особливо місцевої та загальної дії, для лікування уражень пародонта має велике практичне значення.

Метою даного дослідження стало впровадження в практичну діяльність профілактичних заходів щодо виникнення рецидивів

клінічних проявів вірусних захворювань у вірусоносіїв під час проведення стоматологічних втручань.

Матеріал і методи. До дослідження були включені хворі з попередньо поставленим діагнозом: гінгівіт, пародонтит I ступеня, пародонтит I–II ступеня. В залежності від анамнестичних даних вони були поділені на три групи. До 1-ї групи увійшли хворі, у яких рецидив маніфестних проявів вірусної інфекції відмічався частіше, ніж 2 рази на рік (14); до 2-ї – 1 раз на 2–3 роки (16); до 3-ї – хворі, які не відмічали у себе клінічних проявів герпесвірусної інфекції взагалі (13). Хворі, які приймали участь у дослідженні, під час первинного візиту до стоматолога не мали клінічних проявів герпетичної інфекції в порожнині рота. Ціллю їх візиту було проведення професійної гігієни порожнини рота та профілактика загострення пародонтиту.

Під час первинного візиту, крім анамнезу, був здійснений огляд порожнини рота, клінічна оцінка стану ясен і слизової оболонки порожнини рота, проведена кількісна оцінка зубного нальоту та зубного каменю (індекс гігієни Greene–Wermillion), визначена інтенсивність запально-деструктивного процесу в момент дослідження (пародонтальний індекс – III) та інтенсивність кровоточивості ясен (індекс кровоточивості Muhlemann–Son), проведена порівняльна оцінка стану тканин пародонта (індекс ПМА).

Визначали показники клітинної та гуморальної ланки імунітету CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, IgG, IgA, IgM методом непрямой імунофлуоресцентної реакції з моноклональними антитілами виробництва ЗАТ «Сорбент-сервіс» (м. Москва), виявляли в крові анти-ВІП-IgM і анти-ВІП-IgG 1-го типу.

Результати первинного клінічного огляду пацієнтів наведено в табл. 1, з якої видно поділ груп пацієнтів, що приймали участь у дослідженні, в залежності від ступеня тяжкості уражень тканин пародонта.

Після стоматологічного втручання (професійне чищення зубного нальоту та зняття зубного каменю за допомогою скейлера «Міні п'езон» з попереднім знеболенням) під час повторного візиту на наступний день при клінічному огляді порожнини рота наявність герпетичних уражень на слизовій оболонці була зафіксована у 8 (57 %) хворих 1-ї групи та 3 (18,75 %) хворих 2-ї групи. У хворих 3-ї групи герпетичні ураження на слизовій оболонці порожнини рота зафіксовано у 1 (7,7 %) хворого (табл. 2).

Під час повторного візиту через 4 дні герпетичні ураження на слизовій оболонці порожнини рота були відмічені ще у 2 (14 %) хворих 1-ї групи в місцях типового висипан-

Таблиця 1. Оцінка первинного клінічного огляду пацієнтів у залежності від поставленого раніше діагнозу

Група хворих	Діагноз	Кількість хворих		Індекс гігієни Greene-Wermillion	Пародонтальний індекс	Індекс кровоточивості, ст.	Індекс ПМА
		абс.ч.	%				
1-ша	Катаральний гінгівіт	3	21,4	1,0-1,3	0,1-1,0	0-I	5,5-8,3
	Пародонтит 0-I ст.	9	64,2	1,21-1,46	0,8-1,8	I-II	10,25-14,10
	Пародонти I-II ст.	2	14,4	1,80-2,25	1,5-2,8	I-II	13,8-15,4
2-га	Катаральний гінгівіт	7	43,8	0,4-1,1	0,1-0,8	0-I	4,5-6,8
	Пародонтит 0-I ст.	6	37,5	1,12-1,40	1,0-1,8	I-II	8,25-12,10
	Пародонти I-II ст.	3	18,7	1,8-2,1	1,5-2,4	I-II	13,6-14,4
3-тя	Катаральний гінгівіт	3	21,4	0,40-1,12	0,1-0,9	0-I	5,7-8,6
	Пародонтит 0-I ст.	9	64,2	1,21-1,60	0,8-1,9	I-II	9,25-12,38
	Пародонти I-II ст.	2	14,4	1,8-2,1	1,50-2,25	I-II	13,6-15,8

Таблиця 2. Частота виникнення проявів герпетичної інфекції в ротовій порожнині у хворих на запальні ураження тканин пародонта після стоматологічних втручань

Група хворих	Кількість хворих	Кількість хворих з проявами герпес вірусної інфекції		
		на 2-й день	на 4-й день	усього
1-ша	14	8	3	11 (78,5 %)
2-га	16	3	2	5 (31,25 %)
3-тя	13	1	0	1 (7,6 %)
Усього	43	12	5	17 (39,5 %)

ня, а у 1 (7 %) – в атипових місцях. У хворих 2-ї групи прояви герпесвірусної інфекції у ротовій порожнині в ці терміни часу були відмічені у 2 (12,5 %) хворих, а у хворих 3-ї групи суттєвих змін не було. У зазначених хворих лабораторними дослідженнями підтверджувалась наявність активного інфекційного процесу.

Результати та їх обговорення. У 17 (39,5 %) хворих із запальними ураженнями тканин пародонта в стадії ремісії після стоматологічних втручань, які супроводжуються порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота, розвинулось загострення хронічної персистуючої герпесвірусної інфекції, що суттєво ускладнило перебіг запальних уражень тканин пародонта. У цих хворих спостерігались значні порушення в усіх ланках імунної системи (клітинній, гуморальній). Так, у клітинній ланці імунітету у хворих 1-ї групи спостерігалось пригнічення продукції лімфокінів, цитокінів, збільшення абсолютної кількості CD3- і CD4-лімфоцитів

($p < 0,05$). Крім того, спостерігалась чітка тенденція до збільшення кількості CD8⁺-клітин, що виконують функцію елімінації із організму клітин, інфікованих вірусом. У хворих 2-ї та 3-ї груп вірогідної динаміки з боку показників клітинного та гуморального імунітету не спостерігалось ($p < 0,05$), що тільки підтверджувало невелику кількість рецидивів латентної герпесвірусної інфекції в анамнезі та відносно стабільність імунної системи.

Зазначеним хворим була призначена наступна протівірусна терапія: протезфлазид у дозі по 5 крапель 3 рази на день протягом 7 днів внутрішньо. Даний препарат містить флавоноїдні глікозиди. Основним механізмом його протівірусної дії є блокування віруспецифічних ферментів тімідинкінази і ДНК-полімерази у вірусінфікованих клітинах. Це призводить до зниження або повного блокування реплікації вірусів. Також протезфлазид має інтерферогенну активність відносно α - і γ -ІФН з імуномодельюючою, антиоксидантною та апоптозомодулюючою дією.

Через тиждень проводили планові наступні стоматологічні втручання та збільшували дозу протекфлазиду до 10 крапель 3 рази на день протягом 14 днів. Паралельно проводили курс аплікацій на слизову оболонку маргінального краю ясен. Для аплікацій протекфлазид застосовували у розведенні: 18 крапель на 5 мл фізіологічного розчину. Через 2 тижні дозу препарату знижували до 8 крапель 3 рази на день протягом 7 днів.

Курс лікування для хворих 1-ї групи складав 14–19 днів, для хворих 2-ї групи 7–14 днів, для хворих 3-ї – 7–9 днів.

Хворі, яким проводилось лікування протекфлазидом відмічали задовільний стан самопочуття, зниження больових відчуттів під час та після маніпуляцій в порожнині рота. На 2-й–3-й день спостереження при клінічному обстеженні у всіх хворих відмічалось прогресуюче зменшення набряку слизової оболонки альвеолярного відростка. Епітелізація уражених поверхонь у хворих 1-ї групи наступала через (4,2±0,3) дні після початку лікування, а повне видужання – через (6,6±0,39) дні, 2-ї групи – через (3,8±0,5) та (6,1±0,26) дні відповідно, 3-ї – (3,8±0,5) та (5,8±0,36) дні відповідно.

У хворих 1-ї групи кількість CD4⁺ та CD8⁺ достовірно підвищилась (p<0,01). Рівень В-лімфоцитів, підвищений до лікування, знизився на 10 % (p<0,01). Концентрація імуноглобулінів G і A достовірно підвищилась (p<0,05), а імуноглобуліну M, достовірно підвищена до застосування комплексного лікування, знизилась (p<0,05).

Через півроку, під час планового лікування кількість рецидивів у хворих 1-ї групи знизилась з 78,5 до 34,0 %, 2-ї – з 31,25 до

8,00 %, що свідчить про необхідність постійної настороги лікарів до контингенту цих хворих і недостатності профілактичних заходів перед стоматологічними втручаннями.

Висновки

1. Проведені клінічні дослідження свідчать, що запальні захворювання тканин пародонта, асоційовані з персистуючою вірусною інфекцією, без відповідного лікарського спостереження та профілактичного і поточного лікування препаратами противірусної спрямованості протікають досить важко і можуть провокувати маніфестні прояви вірусної інфекції в порожнині рота.

2. Будь-яке втручання, що супроводжується порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота у вірусоносіїв, може викликати рецидив вірусної інфекції, що значно подовжує терміни лікування. Тому для запобігання рецидивів проявів персистуючої вірусної інфекції на слизовій оболонці порожнини рота доцільно застосовувати противірусні препарати комплексної дії, які мають не тільки противірусну спрямованість, але й м'який імуномодулюючий ефект.

3. Такі властивості протекфлазиду дозволили включити препарат до схем комплексної терапії запальних захворювань тканин пародонта у осіб з персистуючою вірусною інфекцією. Також у нас є підстави розглядати даний препарат як такий, що можна призначати вірусоносіям для профілактики рецидивів клінічних проявів персистуючої вірусної інфекції в порожнині рота під час стоматологічних втручань, зв'язаних з порушенням цілісності слизової оболонки порожнини рота.

Література

1. *Господарський І.Я., Господарська Х.О.* Лікування герпесвірусної та цитомегаловірусної інфекцій: сьогодення і перспективи // Ліки України. – 2006. – № 105. – С. 22–25.
2. *Кордюм В.А.* Еволюція вірусів – попытка нелинейного прогноза // Біополімери і клітина. – 2001. – № 6, т. 17.
3. *Ткач С.М.* Значение слизистых оболочек организма в норме и при формировании патологических процессов // Тези доповідей Міжнар. симпозіуму «Можливості корекції функціонально-структурних порушень слизових оболонок організму» // Ваше здоров'я. – Мед. газета України. – № 15 (792). – 15.04–21.04.05.
4. *Яковец В.В., Беличенко Ю.Н.* Использование противовирусного препарата «Протекфлазид» для лечения и профилактики вирусогерпетических заболеваний слизистой оболочки полости рта // Информ. лист. – Сімферополь, 2004.
5. *Юлиш Е.И., Волосовец А.П., Волосовец Т.Н.* Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. – Донецк: Регина, 2006. – 226 с.
6. Протекфлазид. Научно-методические рекомендации. – К., 2003. – 58 с.
7. *Скворцов В.В., Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н.* Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней // Леч. врач. – 2004. – № 9. – С. 18–20.

СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Н.Н. Каладзе, Н.В. Савелко

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Основными регуляторами обмена кальция в организме, поддерживающими постоянную концентрацию ионизированного кальция в плазме крови, являются паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин (КТн) и метаболиты витамина D. Помимо этого, в регуляции обмена кальция прямо или косвенно принимают участие тиреоидные, половые гормоны, ИФР-I, ИФР-II, ПТГ-подобные пептиды, интерлейкины, трансформирующие факторы роста α и β , тромбоцитарные факторы роста α и β и др. [1].

ПТГ синтезируется и секретируется клетками околотитовидных желез – паратиреоцитами. Под влиянием ПТГ происходит повышение уровня кальция крови в результате высвобождения его из костной ткани, усиления реабсорбции в почках и всасывания в желудочно-кишечном тракте вследствие активации метаболитов витамина D.

Витамин D поступает в организм с пищей (до 90 %), а также синтезируется в эпидермисе под воздействием УФ-лучей. Активный метаболит витамина D – кальцитриол (КТр) является главным стимулятором всасывания кальция и в эквивалентных количествах фосфора в кишечнике, а также активной реабсорбции кальция в почках, чем способствует поддержанию уровня кальция в крови. Кроме того, КТр стимулирует минерализацию (активируя гены, стимулирующие синтез остеокальцина, остеоопонтина, кальбицина D, образование костных апатитов), образование органического матрикса (активируя синтез остеобластами костного коллагена 1-го типа) и резорбцию кости.

КТн секретируется парафолликулярными клетками щитовидной железы, а у детей и клетками, находящимися в вилочковой и околотитовидной железах. КТн является главным физиологическим антагонистом ПТГ, тормозит резорбцию костной ткани, снижая активность остеокластов, стимулирует остеобласты, способствуя образованию костной матрицы, а также тормозит канальцевую реабсорбцию кальция в почках и всасывание кальция в кишечнике [1].

В механизмах развития остеопороза при ревматических заболеваниях у детей важное значение имеют недостаток витамина D и нарушение его метаболизма, изменения в гормональной регуляции, в том числе в системе паратгормон-кальцитонин [2]. Негативное влияние на состояние костной ткани оказывают и глюкокортикостероиды, которые часто используются при лечении данной категории больных, особенно в случае системных форм заболевания [3].

Целью нашего исследования было изучить уровень гормонов, регулирующих обмен кальция, у больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) в зависимости от особенностей заболевания, структурно-функционального состояния костной ткани.

Материал и методы. Обследован 171 больной ЮРА, находившийся на санаторно-курортном лечении в санатории «Здравница» (г. Евпатория): 152 (88,9 %) ребенка из различных регионов Украины и 19 (11,1 %) детей, проживающих на территории Крыма. Из них 72 (42,1 %) мальчика и 99 (57,9 %) девочек. Среди больных преобладали дети в возрасте 11–13 лет – 45,6 % (78 детей). Суставная форма (СФ) заболевания была у 149 (87,1 %), суставно-висцеральная (СВФ) – у 22 (12,9 %) больных; медленно прогрессирующее течение наблюдалось у 138 (80,7 %), быстро прогрессирующее – у 26 (15,2 %), без заметного прогрессирования – у 7 (4,1 %) больных. Лечение глюкокортикостероидными препаратами на момент обследования получали 8 больных (преднизолон от 10 до 30 мг/сут), в анамнезе 37 больных лечились глюкокортикостероидами (длительность приема от 2 недель до 7 лет).

Всем детям проводилось общеклиническое обследование. Структурно-функциональное состояние костной ткани изучали с помощью ультразвукового денситометра «Achilles+» (Lunar Corp., Madison, WI, USA). Определяли следующие показатели: 1) скорость распространения ультразвука (СРУ, м/с) – скорость прохождения ультразвука сквозь кость, зависит от эластичности

и плотности кости; 2) широкополосное ослабление ультразвука (ШОУ, дБ/МГц) – потеря интенсивности ультразвука в среде его распространения, отражает не только костную плотность, но и количество, размеры и пространственную ориентацию трабекулярной кости; 3) жесткость или индекс прочности костной ткани (ИП КТ, %), вычисляемый компьютером на базе СРУ и ШОУ. Диагноз остеопенического синдрома подтверждался при снижении ИП КТ от 1 SD до 2,5 SD (стандартных отклонения) от возрастных нормативов. Диагноз «остеопороз» предусматривал снижение показателя ИП КТ более чем на 2,5 SD. Данные исследования сравнивали с нормативными показателями СФС КТ детей и подростков Украины соответствующего пола и возраста (1591 ребенок) [4].

В сыворотке крови общепринятыми методами определяли уровень общего кальция ($Ca_{\text{общ}}$), неорганического фосфора ($P_{\text{неорг}}$), в моче суточную экскрецию кальция и фосфора. В качестве маркера костного образования определяли активность щелочной фосфатазы (ЩФ). В сыворотке крови были исследованы уровни ПТГ, КТн, КТр; ПТГ и КТн определяли с помощью наборов реактивов I-PTH ELISA (DSL, США) и Calcitonin ELISA (BIOMERICA, США). Уровень КТр в сыворотке крови определяли ИФА-методом набором 1,25 Vitamin D ELISA (Immundiagnostik, Германия). Группу сравнения (ГС) составили 30 здоровых детей.

Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Проведение УЗ-денситометрии у больных ЮРА выявило нарушения СФС КТ различной степени: у 84 (49,1 %) больных – по типу остеопении, у 62 (36,3 %) больных снижение ИП КТ было более 2,5 SD, что соответствовало

остеопоротическим изменениям. Показатель ИП КТ находился в пределах возрастной нормы лишь у 25 (14,6 %) больных. Снижение ИП КТ выявлено у всех больных с СВФ заболевания (рис. 1), из них значительное снижение (более 2,5 SD) зарегистрировано у 15 (68,2 %). У больных с СФ заболевания изменения СФС КТ по типу остеопении отмечались у 77 (51,7 %), по типу остеопороза – у 47 (31,5 %) больных. При оценке СФС КТ в зависимости от течения заболевания наиболее выраженные изменения отмечены при быстро прогрессирующем течении ревматоидного артрита, когда ИП КТ был снижен практически у всех больных – у 25 (96,2 %), из них снижен более чем на 2,5 SD у 20 (76,9 %) больных.

Средние арифметические значения основных биохимических показателей минерального обмена у больных ЮРА находились в пределах нормативных значений. Однако показатели $Ca_{\text{общ}}$ ($p < 0,05$), $P_{\text{неорг}}$ в сыворотке крови ($p < 0,01$) и P в моче ($p < 0,05$) были достоверно ниже, чем у здоровых детей ГС (таблица). У пациентов с нарушением СФС КТ по типу остеопороза биохимические параметры фосфорно-кальциевого гомеостаза достоверно отличались от таковых детей с остеопенией и имеющих нормальные значения ИП КТ по средним значениям $Ca_{\text{общ}}$ и $P_{\text{неорг}}$ в сыворотке крови и активности ЩФ в сторону уменьшения, а по значениям Ca и P в моче в сторону увеличения. Данные изменения на фоне снижения средних показателей СФС КТ свидетельствовали о нарушенном усвоении кальция и фосфора организмом.

Корреляционный анализ биохимических показателей минерального обмена у больных ЮРА позволил выявить статистические взаимосвязи между ними и параметрами биологического развития. $Ca_{\text{общ}}$ сыворотки кро-

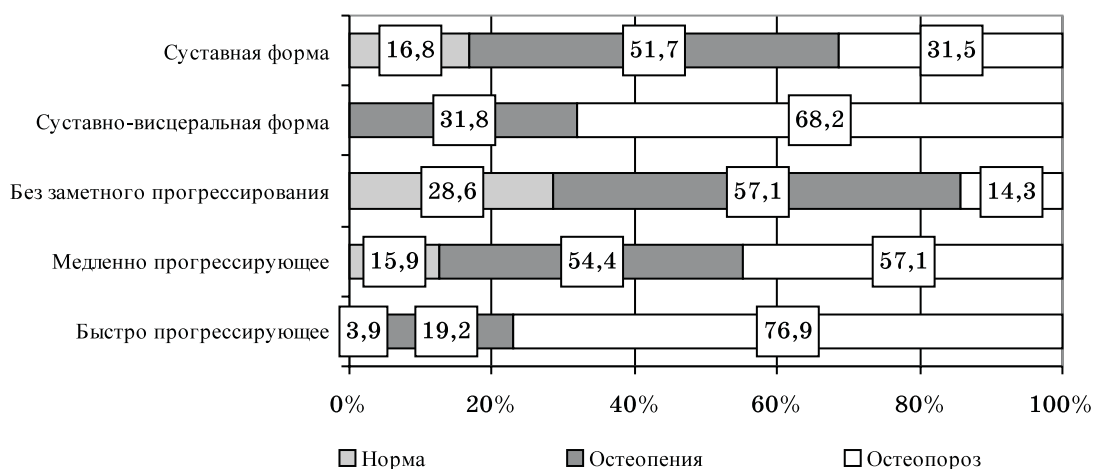


Рис. 1. Распределение больных по степени нарушения структурно-функциональных свойств костной ткани в зависимости от формы и характера течения ЮРА

Показатели фосфорно-кальциевого обмена и кальцийрегулирующих гормонов у больных ЮРА ($M \pm t$)

Показатель	Все больные ЮРА	ИП КТ $\pm 1SD$	ИП КТ от -1 до -2,5SD	ИП КТ ниже -2,5SD	Группа сравнения	Норма
Са _{общ} , ммоль/л	2,34 \pm 0,01 p ₁₋₇ <0,05	2,41 \pm 0,03 p ₃₋₄ <0,01 p ₃₋₅ <0,001	2,35 \pm 0,01 p ₄₋₅ <0,001	2,29 \pm 0,01	2,49 \pm 0,02	2,25–2,75
Р _{неорг} , ммоль/л	1,22 \pm 0,01 p ₁₋₇ <0,01	1,27 \pm 0,02 p ₃₋₅ <0,01	1,26 \pm 0,01 p ₄₋₅ <0,001	1,14 \pm 0,02	1,46 \pm 0,02	0,87–1,78
Са мочи, ммоль/сут	2,46 \pm 0,06	2,17 \pm 0,09 p ₃₋₅ <0,001	2,30 \pm 0,09 p ₄₋₅ <0,001	2,79 \pm 0,10	2,28 \pm 0,19	1,2–7,5
Р мочи, ммоль/сут	13,25 \pm 0,31 p ₁₋₇ <0,05	12,18 \pm 0,79 p ₃₋₅ <0,05	12,58 \pm 0,36 p ₄₋₅ <0,01	14,59 \pm 0,59	21,35 \pm 0,78	12,9–42,0
ЩФ, мккат/л	2,95 \pm 0,09	3,58 \pm 0,24 p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,001	3,06 \pm 0,13 p ₄₋₅ <0,01	2,53 \pm 0,12	3,14 \pm 0,15	1,2–6,2
КТн, пг/мл	7,94 \pm 0,38 p ₁₋₇ <0,001	10,91 \pm 1,20 p ₃₋₅ <0,001	8,59 \pm 0,53 p ₄₋₅ <0,001	5,84 \pm 0,48	18,32 \pm 0,78	до 30
ПТГ, пг/мл	40,02 \pm 1,14	33,14 \pm 1,84 p ₃₋₅ <0,001	34,77 \pm 1,11 p ₄₋₅ <0,001	49,91 \pm 2,15	38,21 \pm 2,11	21–45
КТр, пг/мл	45,53 \pm 1,35 p ₁₋₇ <0,001	58,57 \pm 4,52 p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,001	45,97 \pm 1,67 p ₄₋₅ <0,05	39,65 \pm 1,99	68,38 \pm 3,14	30–80

Примечание. p – достоверность отличия показателей между столбцами.

ви положительно коррелировал с возрастом, ростом, весом и ИМТ: $r=0,46$; $r=0,56$; $r=0,64$; $r=0,57$; $p<0,001$. Аналогично характеризовалась его взаимосвязь с параметрами СРУ, ШОУ и ИП КТ: $r=0,57$; $r=0,69$; $r=0,70$; $p<0,001$. Р_{неорг} сыворотки крови имел более слабую по сравнению с Са_{общ} положительную корреляционную связь с антропометрическими параметрами: ростом, весом и ИМТ ($r=0,25$; $r=0,28$; $r=0,24$; $p<0,01$). Более значимой была статистическая связь Р_{неорг} с параметрами СРУ, ШОУ и ИП КТ ($r=0,37$; $r=0,39$; $r=0,42$; $p<0,001$). Содержание Са в моче было достоверно ($p<0,01$) отрицательно связано с параметрами СФС КТ: СРУ и ИП КТ ($r=-0,29$; $r=-0,23$). Уровни Са_{общ} и Р_{неорг} в сыворотке крови ($r=0,40$; $p<0,001$) и в моче ($r=0,37$; $p<0,001$) слабо положительно коррелировали друг с другом, что свидетельствовало о сопряженности их гомеостаза.

Уровень активности ЩФ был обратно пропорционален календарному возрасту ($r=-0,36$; $p<0,001$) и росту ($r=-0,16$; $p<0,05$), что указывало на снижение интенсивности процессов костной минерализации с увеличением биологического возраста детей.

Уровень ПТГ у больных ЮРА – (40,02 \pm 1,14) пг/мл – соответствовал норме и не отличался от показателей здоровых детей ГС – (38,21 \pm 2,11 пг/мл), рис. 2. Достоверного

влияния формы и длительности основного заболевания у детей с ЮРА на уровень ПТГ в сыворотке крови не выявлено. Однако наблюдался более высокий ($p<0,01$) уровень ПТГ у больных с быстро прогрессирующим течением заболевания – (47,59 \pm 2,98) пг/м – при сравнении с медленно прогрессирующим течением – (38,49 \pm 1,22) пг/м. При течении ЮРА без заметного прогрессирования показатели ПТГ составили (42,01 \pm 6,94) пг/мл. Достоверных различий между средними значениями ПТГ в зависимости от возраста и пола у больных ЮРА не было выявлено.

В то же время наблюдалась положительная корреляционная связь уровня ПТГ с показателями суточной экскреции Са и Р с мочой ($r=0,52$; $r=0,39$; $p<0,001$), указывающая на влияние гормона на функцию почек, регулирующих минеральный баланс.

Содержание ПТГ в сыворотке крови у больных с остеопорозом – (49,91 \pm 2,15) пг/мл – было достоверно ($p<0,05$) выше при сравнении с показателями больных с нормальным СФС КТ – (33,14 \pm 1,84) пг/мл и с остеопенией – (34,77 \pm 1,11) пг/мл. Выявлена отрицательная зависимость уровня ПТГ с ИП КТ у больных ЮРА ($r=-0,29$; $p<0,001$). Полученные данные свидетельствуют о влиянии ПТГ на усиление резорбции костной ткани.

Таким образом, у больных ЮРА выявлено увеличение уровня ПТГ в сыворотке кро-

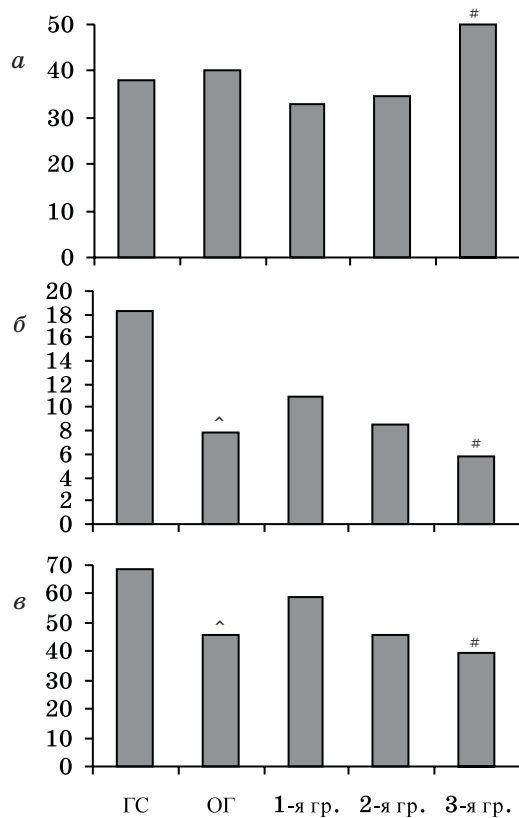


Рис. 2. Уровень паратгормона (а), кальцитонина (б) и кальцитриола (в) у больных ЮРА в зависимости от степени снижения ИП КТ (М): ГС – группа сравнения; ОГ – все больные ЮРА; 1-я гр. – больные с ИП КТ \pm 1SD; 2-я гр. – с ИП КТ от -1 до -2,5SD; 3-я гр. – с ИП КТ ниже -2,5 SD; $p < 0,001$: * – достоверность отличия от показателей 1-й группы; # – от показателей 2-й группы; ^ – от показателей ГС

ви при сравнении с ГС, наиболее выраженное у больных с остеопорозом, при СВФ и быстро прогрессирующем течении заболевания.

Средний уровень КТн у детей с ЮРА находился в пределах нормы – (7,94 \pm 0,38) пг/мл, но был в 2,3 раза меньше среднего значения обследованных детей ГС – (18,32 \pm 0,78) пг/мл; $p < 0,001$, что, возможно, было связано с отсутствием стимуляции синтеза КТн у данной категории детей вследствие относительно более низкого содержания Са_{общ} в сыворотке крови. У детей с СВФ заболевания среднее значение содержания КТн было достоверно ($p < 0,01$) ниже, чем у пациентов с СФ, и составляло соответственно (5,43 \pm 0,78) и (8,31 \pm 0,41) пг/мл. Изменения уровня КТн у обследованных больных в зависимости от характера течения основного заболевания и длительности заболевания не имели достоверных различий.

С увеличением возраста у больных ЮРА наблюдалось повышение уровня КТн в сыворотке крови. Так, у больных 14–15 лет содер-

жание КТн равнялось (10,31 \pm 0,95) пг/мл, что было достоверно выше, чем у пациентов 11–13 лет, – (7,67 \pm 0,48) пг/мл, $p < 0,05$, и у пациентов 7–10 лет – (6,14 \pm 0,51) пг/мл, $p < 0,01$. Отмечена достоверная прямая корреляция уровня КТн с возрастом ($r = 0,28$; $p < 0,001$) и ростом ($r = 0,31$; $p < 0,001$). Содержание КТн у обследованных пациентов было прямо пропорционально уровню Са_{общ} ($r = 0,34$; $p < 0,001$) в сыворотке крови.

У пациентов с остеопорозом (5,84 \pm 0,48) пг/мл и остеопенией (8,59 \pm 0,53) пг/мл средний уровень КТн был достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем у больных с нормальным СФС КТ (10,91 \pm 1,20) пг/мл. Отмечалась слабая положительная корреляция КТн с показателями УЗ-денситометрии: с ИП КТ ($r = 0,43$; $p < 0,001$), СРУ ($r = 0,37$; $p < 0,001$), ШОУ ($r = 0,39$; $p < 0,001$).

Проведенное исследование показало, что средний уровень КТр у больных ЮРА (таблица) находился в пределах нормативных значений – (45,53 \pm 1,35) пг/мл, однако был достоверно ниже, чем у детей ГС – (68,38 \pm 3,14) пг/мл, $p < 0,001$. У больных ЮРА с СВФ заболевания уровень КТр был несколько ниже, чем с СФ – (41,69 \pm 3,33) и (46,09 \pm 1,47) пг/мл соответственно. У больных с быстро прогрессирующим течением заболевания [(40,15 \pm 3,27) пг/мл] средние показатели КТр были ниже, чем у больных с медленным прогрессирующим течением [(46,15 \pm 1,48) пг/мл] и течением заболевания без заметного прогрессирования [(53,27 \pm 9,08) пг/мл]. По мере увеличения длительности заболевания достоверной динамики уровня КТр не наблюдалось: при длительности заболевания до трех лет он составил (47,36 \pm 2,84) пг/мл, 3–5 лет – (46,61 \pm 2,54) пг/мл, более 6 лет – (44,87 \pm 1,88) пг/мл. Поддержание уровня КТр у детей с ЮРА, несмотря на увеличение длительности заболевания, объясняет средней силы положительная корреляционная связь его уровня со значениями массы тела ($r = 0,54$; $p < 0,001$), косвенно указывающая на значение функциональных способностей желудочно-кишечного тракта в обеспечении организма предшественниками гормона.

У пациентов 14–15 лет по сравнению с более младшим возрастом (11–13 и 7–10 лет) отмечалось увеличение содержания КТр в сыворотке крови: (56,48 \pm 2,81) пг/мл против (42,69 \pm 1,84) и (39,87 \pm 2,04) пг/мл, $p < 0,001$.

Изучено содержание КТр в зависимости от степени изменения СФС КТ. При этом у пациентов с нормальными СФС КТ [(58,57 \pm 4,52) пг/мл] средний уровень КТр был выше, чем у больных с остеопенией – (45,97 \pm 1,67) пг/мл, $p < 0,05$, и остеопорозом – (39,65 \pm 1,99) пг/мл, $p < 0,001$, но не дости-

гал урoвня показателeй здорових дeтeй ГС (рис. 2). Виявлена достoверная пoложительная корреляционная зв'язь КТр с показателями УЗ-денситометрии – ИП КТ, СРУ и ШОУ ($r=0,42$; $r=0,38$; $r=0,41$; $p<0,001$).

Таким образом, у больных ЮРА выявлены изменения уровней кальцийрегулирующих гормонов по сравнению со здоровыми детьми, а именно снижение уровней КТн и КТр, увеличение уровня ПТГ в сыворотке крови, наиболее выраженные у больных с остеопорозом, при СВФ и быстро прогрессирующем течении заболевания.

Литература

1. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Справочник / Под ред. проф. Н.П. Шабалова. – М.: МЕД-пресс-информ, 2003. – 544 с.
2. Лук'янова О.М., Омельченко Л.Г., Кніпфер О.В. Актуальні питання остеопорозу у дітей // Перинатологія та педіатрія. – 2004. – № 3. – С. 3–5.
3. Омельченко Л.И., Дука И.В. Патогенетические механизмы остеопороза при ревматоидном артрите у детей и методы его коррекции // Матер. наук. симпозиуму «Запальні ураження суглобів у дітей та підлітків». – Харків, 25 вересня 2002 р. – Харків, 2002. – С. 84–93.
4. Поворознюк В.В., Віленський А.Б., Григор'єва Н.В. Остеопенічний синдром у дітей та підлітків: фактори ризику, діагностика, профілактика: Метод. посібник. – К., 2001. – 28 с.

Выводы

1. Распространенность и тяжесть нарушений СФС КТ у больных ЮРА наиболее выражена при суставно-висцеральной форме и быстро прогрессирующем течении заболевания.

2. У больных ЮРА необходимо регулярное проведение УЗ-денситометрии, исследование показателей кальцийфосфорного обмена и кальцийрегулирующих гормонов с целью своевременной диагностики, контроля лечения и профилактики остеопенических состояний.

ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ОСТЕОПЕНИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Н.Н. Каладзе, Е.В. Титова

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Метаболические заболевания костной ткани (КТ), согласно оценке экспертов ВОЗ, занимают четвертое место по медико-социальной значимости в структуре детской заболеваемости [1–3]. В детском возрасте одной из причин, формирующей недостаточный уровень минеральной плотности кости, как наиболее значимого немодифицируемого фактора остеопороза у взрослых, приводящего к повышению риска переломов, инвалидизации, ухудшению качества жизни, является хроническое поражение органов и систем, которые принимают участие в осуществлении регуляции минерального гомеостаза [4–7]. Заболевания органов мочевой системы в структуре детской заболеваемости занимают второе место, наибольший удельный вес среди нефропатологии (до 70 %) имеет хронический пиелонефрит (ХП), распространенность которого продолжает расти [8, 9].

Детальное изучение особенностей структурно-функциональных свойств КТ у детей с ХП и изменений фосфорно-кальциевого гомеостаза у них позволит выявить факторы риска формирования остеопении, обеспечив своевременное выявление и проведение профилактики таких состояний, что в результате улучшит реабилитацию больных с данной патологией.

Материал и методы. На базе детских клинических санаториев Евпаторийского курорта было обследовано 310 детей в возрасте 7–16 лет, средний возраст – $(12,06 \pm 2,0)$ года, больных ХП, из них 226 (72,9 %) девочек и 84 (27,1 %) мальчика. Обструктивная форма ХП наблюдалась у 244 (78,7 %) больных, необструктивная – у 66 (21,3 %). Длительность заболевания к моменту наблюдения у 90 (29 %) детей составляла 1–3 года, у 76 (24,5 %) – 4–6 лет и у 144 (46,5 %) пациентов – 7 и более лет. Контрольную группу (КГ) составили 30 практически здоровых детей, группу сравнения (ГС) – дети, проживающие в разных областях Украины [6]. Основная группа всех детей, больных ХП, в зависимости от состояния КТ была репрезентативно разделена на две: в 1-ю вошло 116 пациентов с остеопенией, во 2-ю – 194 больных с

нормальным состоянием КТ. Диагноз ХП был верифицирован на основании данных анамнеза, физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов в соответствии с протоколами МЗ Украины.

Физическое развитие оценивали по соматометрическим показателям (рост, масса тела, окружность грудной клетки), используя методы индексов пропорциональности (индекс массы тела – ИМТ), шкалу регрессии по росту. Определяли структурно-функциональный возраст костной системы (СФВ КС) и разницу между фактическим и надлежащим костным возрастом (КВ), характеризующими темп развития КТ (ФВКС–НВКС) [10].

Исследование структурно-функциональных свойств КТ (СФС КТ) было выполнено методом ультразвуковой остеоденситометрии на аппарате «Ahilles+» (Lunar-General Electric Medical Systems, США) с определением скорости распространения ультразвука (СРУ, м/с), широкополосного ослабления ультразвука (ШОУ, дБ/МГц), индекса прочности (ИП, %) КТ. Полученные данные оценивали по Z-критерию.

Биохимические маркеры костного метаболизма – концентрацию общего кальция ($Ca_{\text{общ}}$), фосфора неорганического ($P_{\text{неорг}}$) в сыворотке крови, а также кальция ($Ca_{\text{м}}$) и фосфора ($P_{\text{м}}$) в двухчасовой порции мочи изучали фотометрическим методом, используя наборы «Филисит-Диагностика» (ООО НВП, Украина). Расчетными методами определяли ионизированный кальций ($Ca_{\text{и}}$) в сыворотке крови [11], соотношение кальция к креатинину в утренней порции мочи натощак, а также функциональные показатели почек (скорость клубочковой фильтрации СКФ) по формуле Schwartz, канальцевую реабсорбцию (КР), клиренсы фосфата ($C_{\text{р}}$) и кальция (C_{Ca}), канальцевую реабсорбцию фосфатов ($R_{\text{р}}$). С помощью номограммы Walton и Vijvoet определяли отношение максимальной способности почечных канальцев реабсорбировать фосфат к СКФ ($TmPi/СКФ$) [12].

Методом ИФА в качестве маркера поражения проксимальных почечных канальцев исследовали уровень β_2 -микроглобулина

(β_2 MG) в моче (B-2 MG ELISA, DRG Diagnostics, Германия); в сыворотке крови определяли уровни кальцийрегулирующих гормонов: паратгормона (ПТГ) – I-PTH (ELISA, DSL, США), кальцитриола (КТр) – 1,25 Vitamin D (ELISA, Immundiagnostik, Германия), кальцитонина (КТн) – Calcitonin (ELISA, BIOMERICA, США) и гормона роста (ГР) – (Хема-Медика, Россия). В качестве маркеров костеобразования в сыворотке крови исследовали уровни активности щелочной фосфатазы (ЩФ) спектрофотометрическим методом и остеокальцина (ОК) ИФА-методом (N-MI Osteocalcin, Nordic Bioscience Diagnostics A/S, Канада). Для оценки напряженности костной резорбции в утренней моче натошак определяли уровень дезокси-пиридинолина (ДПД) – Metra DPD EI kit (Quidel Corporation, США) ИФА-методом в соотношении с содержанием креатинина в этой же порции мочи.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и их обсуждение. При проведении антропометрического исследования достоверных отличий между средними показателями роста, массы и окружности грудной клетки (ОГК) детей с ХП основной группы и здоровых детей КГ, а также ГС не было отмечено. Однако выявлено, что среди больных ХП мальчиков длина тела в 12–13 лет и масса тела в 16 лет достоверно выше, чем у здоровых сверстников соответствующего пола и возраста ($p < 0,05$). У больных ХП девочек на фоне отсутствия отличий по росту наблюдалось отставание ($p < 0,05$) от здоровых девочек по средним показателям веса (в возрасте 11–12 лет и 16 лет) и ОГК (с 11 до 16 лет), что свидетельствовало об измененной возрастной координации действия основных гормонов, регулирующих развитие ребенка.

Сниженный показатель ИМТ по отношению к возрастной норме отмечался у 126 (40,6 %) детей, страдающих ХП. В результате у детей с ХП основной группы было отмечено отставание по среднему уровню показателя ИМТ от здоровых детей КГ, а также ГС ($p < 0,05$), свидетельствующее о нарушении пропорциональности физического развития, тенденции к астеническому телосложению. Наиболее часто снижение ИМТ наблюдалось в возрасте от 10 до 12 лет у 50,4 % детей. При рассмотрении возрастнополового аспекта этой тенденции выявлено, что среди больных ХП мальчиков наиболее часто сниженный параметр ИМТ наблюдался в возрасте 13–15 лет (у 47,8 %), а среди больных ХП девочек – в возрасте 10–12 лет (у 53,5 %).

Негармоничное физическое развитие было отмечено у 104 (33,5 %) детей, больных ХП. Наиболее часто физическое развитие было дисгармоничным в возрасте 13–16 лет (у 42,5 % больных), среди девочек – на 13,2 % (в 1,6 раза) чаще, чем среди мальчиков. Также были выявлены возрастнополовые особенности нарушенного физического развития у пациентов с ХП: в возрасте 7–9 лет дисгармоничное физическое развитие на 11,1 % (в 1,5 раза) чаще встречалось среди девочек, чем среди мальчиков, и было обусловлено у первых повышенным, у вторых – пониженным уровнем массы тела. В возрастном интервале от 10 до 12 лет дисгармоничность физического развития в два раза чаще отмечалась среди мальчиков, чем среди девочек, и у 66,7 % больных мальчиков вследствие сниженных показателей массы и ОГК. Период 13–16 лет отличался самой высокой частотой встречаемости дисгармоничного физического развития среди больных ХП девочек (50 %), что было в три раза больше, чем у мальчиков в этом возрасте, и почти одинаково часто было обусловлено как повышенными, так и пониженными значениями массы и ОГК.

Отставание фактического СФВ КС от должностящего ФВКС–НВКС отмечалось у 85 (27,4 %) больных ХП, из которых у одной половины задержка в костном развитии была от 0,5 до 1 года, у другой – рост КТ был замедлен более чем на один год. В результате средние арифметические значения СФВ КС и показателя ФВКС–НВКС у больных ХП детей основной группы были достоверно ниже ($p < 0,01$; $p < 0,001$), чем у детей ГС и КГ. Это свидетельствовало об отставании детей с ХП от здоровых по костному возрасту вследствие более низких темпов развития костной системы.

У детей общей группы СФВ КС прямо пропорционально зависел от возраста ($r = 0,87$, $p < 0,05$). Отставание ФВКС от НВКС отмечалось в два раза чаще у больных ХП в возрасте 10–12 лет (40 %) по сравнению с детьми в возрасте 7–9 (22,2 %) и 13–16 (19,0 %) лет. Средний темп роста КТ достоверно ниже был среди девочек, нежели среди мальчиков ($p < 0,05$). Среди девочек отставание КВ отмечалось в два раза чаще в возрасте 10–12 лет, а среди мальчиков такие изменения были чаще (на 5–8 %) также в возрасте 10–12 лет по сравнению с детьми других возрастных периодов. Это указывало на то, что значительная возрастная дисрегуляция в системе гипоталамус–гипофиз–половые железы оказывала определенное влияние на процессы костного формирования, что в конечном итоге отражалось в развитии остеопении

и повышенного риска костных переломов у детей с ХП.

Отставание СФВ КС в наибольшей степени было выражено у пациентов, страдающих ХП в течение 4–6 лет, по сравнению с группами, имеющими более или менее длительные сроки болезни ($p < 0,01$). Это свидетельствовало о том, что у детей с ХП в первые 6 лет болезни темпы развития КТ уменьшались в связи с течением патологического ренального процесса, однако при более длительном сроке ХП на фоне увеличения возраста и продолжающегося биологического развития состояние КТ улучшалось.

Показатель ФВКТ–НВКТ, характеризующий темп костного формирования, достоверно ($p < 0,05$) ниже был у детей с обструктивной формой ХП, ранее получавших только консервативную терапию, по сравнению с больными, имевшими в анамнезе хирургическую коррекцию измененной уродинамики. Наблюдалась тенденция к отставанию темпов костного развития у детей с обструктивными формами ХП по отношению к необструктивным, а также у пациентов с рецидивирующим характером течения микробно-воспалительного процесса в почках по сравнению с латентным.

Также нами выявлены достоверные положительные корреляционные зависимости между уровнем физического развития и показателями КВ ($r = 0,7$, $p < 0,001$), что еще раз подтверждало высокую значимость последнего в оценке общего биологического развития ребенка.

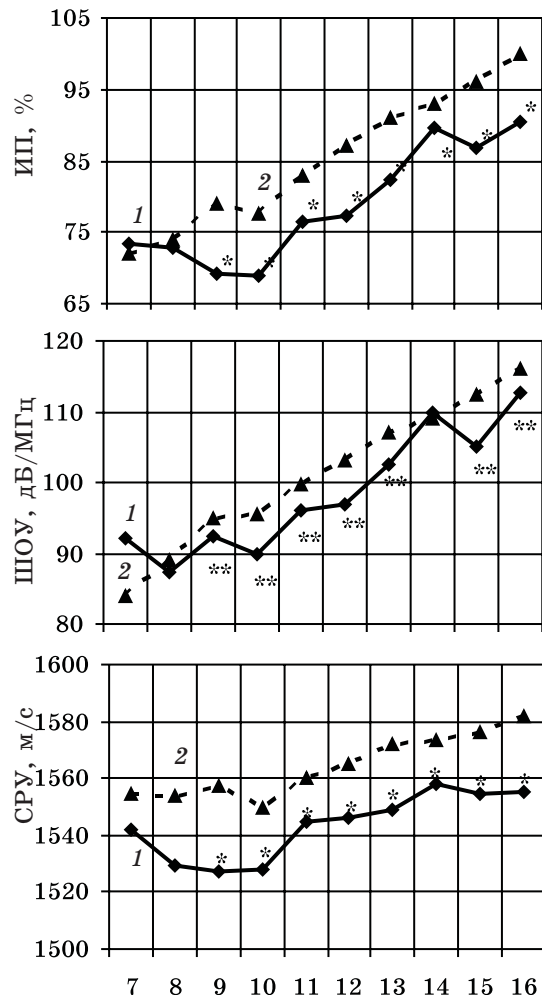
Полученные при проведении ультразвуковой остеоденситометрии данные свидетельствовали о достоверном снижении средних значений всех костных характеристик у детей с ХП в сравнении с детьми КГ и ГС: $p < 0,001$ (ИП, СРУ); $p < 0,05$ (ШОУ), что свидетельствовало о выраженных структурных изменениях КТ, уменьшении плотности, упругости и эластичности кости, приводящих к снижению ее прочности и повышению риска развития осложнений (костных переломов) у больных.

Снижение интегрального показателя (ИП), характеризующего все СФС КТ, наблюдалось у 37,4 % детей с ХП, причем у 5,4 % пациентов оно характеризовалось как остеопоротическое. Снижение ИП наблюдалось от -1 до -29 %.

Выраженность нарушений СФС КТ у детей с ХП зависела от календарного возраста ребенка, о чем свидетельствовали выявленные прямые корреляционные связи. Параметр ШОУ, отражая не только костную плотность, но и количество, размеры и пространственную ориентацию трабекулярной КТ и характеризую минеральный компонент кос-

ти, имел более тесную статистическую связь с возрастом ($r = 0,47$, $p < 0,001$), чем показатель СРУ ($r = 0,31$, $p < 0,001$), зависящий от эластичности и плотности кости и определяющий белково-органическую составляющую КТ. Параметр ИП, как обобщающая характеристика СФС КТ, имел средней степени зависимость от календарного возраста ($r = 0,46$, $p < 0,001$), и наиболее часто его снижение отмечалось у пациентов в возрасте 9–10 лет (у 60 – 57,2 % больных), а также в 12 и 16 лет (у 48,9 и 46,2 % детей).

Возрастная динамика ИП у детей с ХП имела ступенеобразный характер вследствие периодов отсутствия годовой прибавки показателя с 9, 11 и 14 лет и периодов значительного его прироста за год с 10, 12 и 15 лет; тогда как у детей ГС данный параметр характеризовался плавным и равномерным увеличением с возрастом (рисунок). Наиболее низкий уровень ШОУ у детей с ХП,



Возрастная динамика костных показателей у детей с хроническим пиелонефритом опытной группы (1, n=310) и группы сравнения (2, n=1683): * $p < 0,001$ и ** $p < 0,05$; достоверность отличия при сравнении ОГ с ГС

по отношению к ГС, наблюдался в 10, 12 и 15 лет, что свидетельствовало о выраженном нарушении архитектоники КТ и повышенной ее хрупкости. Кривая возрастных значений параметра СРУ у больных ХП отличалась от соответствующего графика детей ГС более низким уровнем ($p < 0,05$). На наш взгляд, у детей с ХП, на фоне ухудшения показателей СФС КТ по отношению к возрастной норме, сочетание наиболее низких значений ШОУ и СРУ в возрасте 10, 12 и 15 лет может приводить к повышенному риску развития переломов.

При одинаковой распространенности сниженного показателя ИП среди девочек (38,5 %) и мальчиков (34,5 %) опытной группы больных возрастная динамика параметров СФС КТ имела половые особенности. У мальчиков в 13 лет все показатели СФС КТ были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у девочек, а у девочек по сравнению с мальчиками достоверное ухудшение СФС КТ ($p < 0,05$) наблюдалось в 10 (снижение СРУ), 11 (уменьшение ШОУ), а также в 16 лет. Исходя из этого, можно предполагать, что у мальчиков риск развития переломов выше в 13 лет, а у девочек – в 10–11 и 16 лет.

Полученные данные указывали на то, что наибольшие изменения СФС КТ у детей с ХП наблюдались в периоды интенсивного роста и полового созревания.

Среди мальчиков интегральный параметр ИП наиболее тесно коррелировал с возрастом ($r = 0,49$, $p < 0,001$), то есть был более жестко (генетически) детерминирован, и,

следовательно, можно было ожидать меньшую его корректируемость. У девочек показатель ИП наиболее сильно статистически зависел от массы тела, которая более лабильна ($r = 0,54$, $p < 0,001$), за счет приближенной к сильной положительной корреляции показателя ШОУ с весом ($r = 0,65$, $p < 0,001$), что свидетельствовало о лучшей возможности лечения остеопении у девочек с ХП.

Выявлено, что у больных ХП детей остеопения выявляется в 2 раза чаще при наличии обструкции в мочевых путях. У этой категории детей наблюдались достоверно меньшие значения всех параметров СФС КТ по сравнению с пациентами, не имеющими нарушений уродинамики ($p < 0,05$), таблица. Среди пациентов с обструктивным ХП при наличии в анамнезе хирургической коррекции обструкции мочевых путей остеопения встречалась на 4,7 % реже, чем у детей, болеющих обструктивной формой ХП и лечившихся только консервативно. Более высокие антропометрические показатели (масса тела, ОГК, ИМТ) среди первых свидетельствовали о лучшем физическом развитии у них по сравнению с последними, а также о наличии предпосылок для нормализации процессов костного формирования.

Отмечено, что при одинаковой частоте выявления остеопении среди детей, имеющих различный характер течения ХП, латентный микробно-воспалительный процесс в почках усугубляет выраженность изменений в кости, повышая риск снижения ИП, характерного для остеопороза, в 1,6 раза.

Показатели структурно-функциональных свойств костной ткани с хроническим пиелонефритом (n=310) в зависимости от особенностей течения основного заболевания (M±t)

Фактор	Кол-во	Номер строки	ИП, %	ШОУ, дБ/МГц	СРУ, м/с
Форма заболевания:					
необструктивная	66	1	82,95±1,68	102,55±1,54	1553±3,02
обструктивная	244	2	79,21±1,06 $p_{2-1} < 0,05$	99,51±1,05 $p_{2-1} < 0,05$	1545±2,01 $p_{2-1} < 0,05$
Течение заболевания:					
латентное	78	3	80,32±1,84	100,19±1,75	1548±3,49
рецидивирующее	232	4	79,96±1,09	99,94±1,02	1547±2,07
Длительность заболевания, лет:					
1–3	90	5	80,10±1,05	100,05±1,08 $p_{5-6} < 0,05$	1548±2,06
4–6	76	6	75,69±1,23	95,09±1,12 $p_{6-7} < 0,01$	1544±2,15
7–15	144	7	80,08±1,09	100,45±1,10	1546±2,11

Примечание. p – достоверность различия между данными в указанных номерах строк.

В зависимости от длительности заболевания наиболее часто остеопения встречалась у детей, больных ХП в течение 4–6 лет (у 43,4 %). В этой группе детей средние значения всех СФС КТ были ниже, чем у больных ХП в течение 1–3 лет, что объясняется неблагоприятным воздействием на костное формирование хронического микробно-воспалительного ренального процесса, а также чем у пациентов с длительностью ХП 7 и более лет. Последний факт можно объяснить тем, что к этому сроку заболевания у нуждающихся детей уже проведена хирургическая коррекция нарушений уродинамики и активизируются возрастные адаптационно-компенсаторные механизмы.

При анализе результатов остеоденситометрии в соответствии с клинико-анамнестическими данными выявлено, что наличие в анамнезе у детей, больных ХП, костных переломов, вызванных небольшой травмой или падением с высоты своего роста, повышало у них риск нарушения СФС КТ в 2 раза.

Выявленные прямые корреляционные связи между показателями антропометрии и параметрами, характеризующими СФС КТ [ИП ($r=0,42-0,51$; $p<0,001$); ШОУ ($r=0,49-0,61$, $p<0,001$); СРУ ($r=0,23-0,29$; $p<0,001$)], наиболее тесная – между значениями ШОУ и массы тела ($r=0,61$, $p<0,001$), указывали на взаимосвязь степени физического развития с состоянием КТ. У больных ХП детей с отставанием физического развития среднеарифметические показатели СФС КТ были ниже, чем у пациентов со средним [ИП ($p<0,05$); ШОУ ($p<0,001$)] и повышенным физическим развитием [ШОУ ($p<0,05$)]. Наличие у больных ХП детей низкого или ниже среднего уровня физического развития повышало частоту выявления остеопении в 1,5 раза, остеопороза – в 1,9 раза.

Изучение фосфорно-кальциевого гомеостаза у детей с ХП показало, что все среднестатистические биохимические и функциональные показатели минерального обмена не выходили за пределы возрастной нормы, кроме параметра $TmPi/СКФ$ – ($1,53 \pm 0,52$) ммоль/л.к.л.ф-та, определяющего максимальную способность проксимальных почечных канальцев реабсорбировать фосфаты мочи, который среди всех детей с ХП был выше нормы и уровня детей КГ – ($1,13 \pm 0,89$) ммоль/л.к.л.ф-та, $p<0,05$.

Вследствие того, что у 42,3 % детей с ХП было выявлено низкое содержание в сыворотке крови Ca_p , а у 24,5 % пациентов – $P_{неорг.}$, средний уровень этих макроэлементов в сыворотке крови у больных был достоверно ниже: ($1,07 \pm 0,14$) и ($1,30 \pm 0,35$) ммоль/л; $p<0,05$, чем у здоровых детей КГ: ($1,15 \pm$

$0,17$) и ($1,63 \pm 0,56$) ммоль/л. Также у больных по отношению к детям КГ наблюдалось снижение выведения Са и Р с мочой, исходя из более низкого уровня ($p<0,05$) среднего содержания в моче Са и Р – ($1,84 \pm 2,02$) и ($6,82 \pm 5,69$) ммоль/л, их клиренсов и соотношения Са/Сг мочи ($0,14 \pm 0,23$). Это на фоне увеличения средних значений СКФ и КР у больных ХП по сравнению с детьми КГ ($p<0,05$), свидетельствующего о повышенной функциональной нагрузке почек, а также более высокого у них уровня $\beta_2МГ$ в моче – ($0,06 \pm 0,08$) мкг/мл – маркера поражения проксимальных канальцев, и при измененных СФС КТ указывало на недостаточное поступление в организм больных Са и Р, усугубляющееся у пациентов с остеопенией, при сниженном физическом развитии и у девочек.

Одинаково слабые достоверные положительные корреляционные связи ($r=0,2$, $p<0,05$) уровня Са в моче со всеми показателями биологического развития: календарным возрастом, параметрами физического развития (ростом, весом и ИМТ), а также показателями КВ (СФВ КС и ФВКС–НВКС) и СФС КТ (ИП, ШОУ; $r=0,2$; $r=0,3$; $p<0,05$), свидетельствовали о высокой значимости этого показателя.

Слабая прямо пропорциональная зависимость всех СФС КТ от значения Са/Сг в моче ($r=0,2$, $p<0,05$) – показателя, отражающего уровень костного обмена, указывала на снижение или замедление костного оборота у детей с ХП. Также об умеренном снижении минерализации костей свидетельствовала тенденция к уменьшению среднего уровня активности ЩФ в сыворотке крови у больных с остеопенией при сравнении с пациентами без изменений СФС КТ: (3887 ± 1479) и (4140 ± 1876) нмоль/(с.л).

Выявлены достоверные ($p<0,05$) обратные пропорциональные зависимости уровня активности ЩФ календарному возрасту ($r=-0,32$), антропометрическим показателям: росту и весу ($r=-0,19$; $0,22$), а также СФВКТ ($r=-0,24$), что указывало на снижение интенсивности процессов костного формирования с увеличением биологического возраста.

У 5,8 % детей с ХП уровень показателя Са·Р в сыворотке крови был выше, чем $4,44$ ммоль²/л₂ (верхняя граница нормы), при этом частота выявления остеопении увеличивалась в 2 раза и наблюдалась у 66,7 % таких пациентов, а встречаемость анамнестических переломов костей – в 1,6 раза, что необходимо учитывать при выборе терапии, корректирующей остеопению.

Отмечено, что средние значения параметров минерального гомеостаза у детей с ХП не зависели от наличия обструкции в МВС. У

пациентов с рецидивирующим течением ХП уровень $P_{\text{неорг}}$ в сыворотке крови был более низким ($p < 0,05$), а содержание $\beta_2\text{МГ}$ в моче – более высоким ($p < 0,01$), чем у больных с латентным течением заболевания.

С увеличением длительности основного заболевания у детей с ХП отмечалось уменьшение ($p < 0,05$) среднего значения Ca/Cr мочи, свидетельствующее о снижении скорости костного обмена, а также увеличение ($p < 0,01$) среднего значения RP у пациентов. Уменьшение ($p < 0,05$) уровня $\beta_2\text{МГ}$ в моче у пациентов, больных ХП более 3 лет, с последующим увеличением ($p < 0,05$) данного показателя при длительности болезни более 6 лет указывало на истощение адаптационно-компенсаторных механизмов.

У детей с ХП средние уровни ($M \pm SD$) кальцийрегулирующих гормонов были в пределах нормы. Однако средний уровень КТр , составивший ($52,12 \pm 30,45$) $\text{пг}/\text{мл}$, был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых детей КГ , на 41,3 % и достоверно меньше у пациентов с наличием обструкции в мочевых путях, при рецидивирующем течении ХП, у девочек и в более младшем возрасте. Выявлены сильные положительные корреляционные связи уровня КТр со значениями массы тела ($r = 0,8$; $p < 0,05$), косвенно указывающие на значение функциональных способностей желудочно-кишечного тракта в обеспечении организма предшественниками гормона. Содержание ПТГ в сыворотке крови больных ХП достоверно не отличалось от такового у детей КГ , составляло ($40,68 \pm 9,69$) $\text{пг}/\text{мл}$ и не зависело от особенностей основного заболевания, пола, однако достоверно увеличивалось с возрастом. Средний уровень КТн у детей с ХП, равный ($4,52 \pm 7,98$) $\text{пг}/\text{мл}$, был достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у детей КГ , на 80,6 %, или в 5 раз, что было более выражено у больных с обструктивной формой ХП, при длительном течении заболевания, у более младших детей. Была выявлена достоверная сильная прямо пропорциональная связь уровня КТн со степенью физического развития ребенка ($r = 0,7$; $p < 0,01$). Среди девочек отмечалась сильная обратная зависимость уровней КТн и гормона роста ($r = -0,88$; $p < 0,05$). У детей с ХП наблюдалось снижение среднего содержания гормона роста – ($1,32 \pm 1,33$) $\text{мМЕ}/\text{л}$ – на 65,8 % от уровня КГ и на 34 % от нормы, более выраженное у пациентов с остеопенией, при необструктивном ХП и длительном течении заболевания. Отмечено достоверное, однако не достигающее нормы повышение уровня гормона роста у детей с ХП в возрасте 10–12 лет ($p < 0,05$) по сравнению с другими возрастными.

Описанные отклонения уровней кальцийрегулирующих гормонов у детей с ХП свидетельствовали об измененной гормональной регуляции минерального обмена и дисгармоничном их участии в общих адаптационно-компенсаторных механизмах организма.

Изучение маркеров костного ремоделирования показало, что среднеарифметический уровень ОК в сыворотке крови больных ХП был в пределах возрастной нормы, однако на 22 % ниже ($p < 0,05$), чем у детей КГ , и составлял ($91,26 \pm 24,18$) $\text{нг}/\text{мл}$. Это свидетельствовало о замедлении остеосинтеза вследствие пониженной остеобластической активности у детей с ХП, более выраженном у пациентов с наличием обструкции мочевых путей, при латентном и длительном течении ХП, у девочек и детей с пониженным физическим развитием. У пациентов в возрасте 10–12 лет отмечалось увеличение среднего уровня ОК по сравнению с больными других возрастов ($p < 0,05$), что отражало усиление процессов костеобразования, характерное данному возрастному периоду. Нами выявлены прямо пропорциональные зависимости ($p < 0,05$) уровня ОК со значениями C_{Ca} ($r = 0,8$), КТн ($r = 0,6$) и показателя ШОУ ($r = 0,5$), свидетельствующие о сопряженности процессов остеосинтеза и костной резорбции, а также о том, что уровень ОК отражает скорость образования кости.

Среднее значение показателя $\text{ДПД}/\text{Cr}_{\text{мочи}}$ у больных опытной группы было в норме, составляя ($4,65 \pm 3,72$) $\text{нмольДПД}/\text{ммольCr}$, и не отличалось от такового детей КГ . Однако у пациентов с остеопенией данный параметр был достоверно выше ($p < 0,05$), чем у детей опытной группы и больных с нормальными СФС КТ , что указывало на преобладание у них процессов костной резорбции. Это подтверждалось сильной отрицательной взаимосвязью показателя $\text{ДПД}/\text{Cr}_{\text{мочи}}$ со значениями ИП , ШОУ и СРУ ($r = -0,8$; $r = -0,7$; $r = -0,7$; $p < 0,01$), а также параметрами, характеризующими костный возраст: СФВ КС и $\text{ФВКС} - \text{НВКС}$ ($r = -0,8$; $r = -0,7$; $p < 0,01$). Были отмечены важные прямые взаимосвязи уровня $\text{ДПД}/\text{Cr}_{\text{мочи}}$ с содержанием КТр в сыворотке крови ($r = 0,97$; $p < 0,001$) и с показателем RP ($r = 0,6$; $p < 0,05$), а также сильная обратная связь первого параметра с уровнем $\beta_2\text{МГ}$ в моче ($r = -0,7$; $p < 0,001$), которые отражают механизмы воздействия КТр на организм, в частности на кость и почки, а также влияние состояния канальцевых функций на уровень КТр .

Достоверное повышение уровня $\text{ДПД}/\text{Cr}_{\text{мочи}}$, свидетельствующее об усилении КР , наблюдалось у больных обструктивным ХП,

с рецидивующим и длительным течением заболевания среди девочек и детей со сниженным уровнем физического развития. Последнее иллюстрировалось обратно пропорциональными зависимостями уровня ДПД/ $Cr_{\text{мочи}}$ со всеми антропометрическими параметрами: ростом, массой тела, ОГК ($r=-0,8$; $r=-0,8$; $r=-0,6$; $p<0,01$), ИМТ ($r=-0,6$; $p<0,05$), а также календарным возрастом ($r=-0,8$; $p<0,01$).

Выводы

1. Среди детей с ХП дисгармоничное физическое развитие отмечалось у 33,5 % детей, у 40,6 % пациентов ИМТ был меньше возрастной нормы, что на фоне сниженного костного возраста и замедленных темпов развития котной системы свидетельствовало об отставании больных в биологическом развитии, более выраженном в возрасте 10–12 лет, у девочек, при длительности заболевания более трех лет, при неосуществленной хирургической коррекции обструкции мочевых путей и у пациентов со сниженным физическим развитием.

2. Структурно-функциональные свойства костной ткани у детей, больных ХП, снижены, более выражено у девочек, в возрасте 10–12 и 15 лет, у больных с обструктивной формой болезни, латентным течением патологического процесса, длительностью основного заболевания более трех лет, при наличии костных переломов в анамнезе, а также при сниженном уровне физического развития.

3. У детей с ХП снижено содержание в сыворотке крови ионизированного кальция и фосфора неорганического, а также выведение этих макроэлементов с мочой, свидетельствующее о нарушенной абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, что было более выражено при наличии остеопении, у девочек, у больных с рецидивующим и длительным течением ХП, при сниженном уровне физического развития.

Литература

1. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение/ Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 176 с.
2. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: Монография / Акад. мед. наук Украины; Под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. Харьков: Золотые страницы, 2002. – 648 с.
3. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз. Пер. с англ. М. – СПб.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», «Невский диалект», 2000. – 560 с.
4. Лук'янова О.М. Актуальні питання остеопорозу у дітей / О.М. Лук'янова, Л.І. Омельченко, О.В. Кіпфер // Перинатологія та педіатрія. – 2004. – № 3. – С. 3–5.
5. Мазуренко С.О., Шишкин А.Н., Мазуренко О.Г. Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеодистрофий // Нефрология. – 2002. – № 2, т.6. – С. 15–27.
6. Поворознюк В.В. Остеопенічний синдром у дітей та підлітків: фактори ризику, діагностика, профілактика / В.В. Поворознюк, А.Б. Віленський, Н.В. Григор'єва/ Методичний посібник. – К., 2001. – 28 с.

4. Уровень β_2 -микроглобулина в моче больных ХП был повышен, более выражено при рецидивующем и длительном течении болезни; выявлены прямые зависимости между уровнем β_2 -микроглобулина и значениями индекса прочности костной ткани, а также уровнем клиренса кальция, что свидетельствовало о напряжении тубулярных функций при повышении уровня минерального обмена.

5. У больных с ХП отмечалось снижение уровня кальцитриола, кальцитонина и гормона роста, более выраженное у детей с остеопенией, обструктивной формой болезни, длительным течением заболевания, у девочек, у детей младшего возраста, с пониженным уровнем физического развития, свидетельствующее о снижении и замедлении процессов костного формирования.

6. Уровень остеокальцина у больных ХП был ниже, чем у здоровых детей, что указывало на снижение активности остеобластов и общего уровня костного обмена, более выраженное у больных с обструктивным хроническим пиелонефритом, латентным и длительным течением болезни, зависящее от пола, возраста больных и уровня физического развития.

7. Уровень дезоксипиридинолина в моче у детей с ХП достоверно повышался на фоне остеопении, что указывало на преобладание процессов резорбции костной ткани, более выраженное у детей с обструктивным ХП, рецидивующим и длительным течением болезни, зависящее от пола, возраста больных и уровня физического развития.

На основании полученных данных были определены факторы риска формирования остеопении у детей с ХП: женский пол, возраст 10–12 и 15 лет, сниженный уровень физического развития, наличие у ребенка костных переломов в анамнезе, обструктивная форма ХП, а также отсутствие ее хирургической коррекции, латентное и длительное течение болезни.

-
7. *Сміян І.С., Сміян С.І.* Остеодефіцитні стани у практиці педіатра // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10. – С. 54–55.
 8. *Возианов А.Ф.* Основы нефрологии детского возраста / А.Ф. Возианов, В.Г. Майданник, В.Г. Бидный и др. – К.: Книга плюс, 2002. – 348 с.
 9. *Руда В.І.* Сучасний підхід до вивчення поширеності та діагностики захворювань органів сечової системи у дітей // Перинатол. та педіатр. – 2003. – № 2. – С. 61–65.
 10. *Поворознюк В.В.* Остеопороз у населення України: фактори ризику, клініка, діагностика, профілактика і лікування: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Ін-т геронтології АМН України. – К., 1998. – 48 с.
 11. *Лисс В.Л.* Лабораторная диагностика и функциональные пробы в детской эндокринологии / В.Л. Лисс, Л.В. Николаева, И.И. Нагорная и др.; под ред. проф. Н.П. Шабалова. – СПб.: Спец. лит-ра, 1996. – 196 с.
 12. *Вандер А.* Физиология почек. – СПб.: Питер, 2000. – 256 с.

ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. 20 ЛЕТ СПУСТЯ....

В.С. Приходько, А.С. Сенаторова, Е.В. Сергиенко, Х.Н. Какабадзе

Харьковский национальный медицинский университет

Среди патологии сердечно-сосудистой системы значительный интерес представляют неревматические, некоронарогенные (Г.Ф.Ланг) заболевания сердца. По своей этиологии, патогенезу эти поражения сердца различаются и мало изучены. Нет единого мнения об их номенклатуре, классификации, терминологии, течении, исходах. Поэтому у практического врача постоянно возникают вопросы в отношении клинических критериев, формулировки диагноза, терапевтической тактики.

В 1980 г. Комитетом ВОЗ было предложено разделять болезни миокарда на идиопатические кардиомиопатии (неизвестной или неясной этиологии), специфические болезни миокарда (известной этиологии) и неклассифицируемые болезни миокарда (миокардит Фидлера, эндомиокардиальный фиброэластоз). Специфические болезни миокарда делят на воспалительные (миокардиты) и невоспалительные (вторичные кардиомиопатии). Причиной последних являются метаболические расстройства в сердечной мышце при эндокринных, иммунных, дисэлектролитных, гипоксических и других состояниях.

Частоту, распространенность болезней миокарда сложно сопоставить в связи с путаницей в терминологии и трудностями дифференциальной диагностики. Так, известно, что до начала XX в. диагноз «миокардит» широко применялся для обозначения почти всех заболеваний миокарда, протекавших без поражения клапанов сердца. В последующем морфологами было доказано, что под флагом миокардита часто оказывались кардиосклероз, вторичное поражение при гипертонической болезни, легочное сердце, дистрофические процессы. Позже термин «дистрофия миокарда», предложенный Г.Ф. Лангом для обозначения сравнительно узкой группы поражения миокарда (при авитаминозах, анемии, эндокринных расстройствах, гипоксии и пр.), приобрел неоправданно широкое распространение. В результате диагноз «миокардит» почти полностью исчез со страниц истории болезни. Благодаря работам

морфологов в течение последних лет диагноз «миокардит» вновь возродился. По результатам 1420 вскрытий детей в возрасте от 8 суток до 16 лет миокардит выявлен в 6,8 %, в то время как на 3712 вскрытий взрослых – 4 % случаев. По данным R. Friedman, среди внезапно умерших детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет миокардит диагностирован в 17 % случаев. По результатам патологоанатомических исследований, представленных Okuni, из 47 внезапно умерших школьников у 21 % был выявлен хронический миокардит. В период эпидемии 1990–1996 гг. среди причин смертельных исходов на долю миокардита приходилось 15–60 % случаев. Наиболее часто у детей миокардиты встречаются в период эпидемий, вызванных вирусом Коксаки В, и характеризуются высоким процентом летальности (до 50 %) у новорожденных и детей первых лет жизни.

В последнее время рост заболеваемости миокардитом связан не только с совершенствованием диагностики, но и с увеличением числа аллергических реакций, изменением реактивности организма, иммунизацией, ростом респираторных вирусных инфекций, тропных к миокарду.

Долгие годы считалось, что нарушения ритма сердца (НРС) являются манифестацией миокардита [1]. Однако в последующем взгляды ученых склонились в сторону ведущей роли вегетативной дисфункции и патологии ЦНС в генезе аритмий [2]. Последние научные исследования возрождают идею о роли воспалительных изменений в миокарде при НРС. Так, в работе М.Г. Кантемировой [3] у 1/3 детей с аритмиями выявлена гиперпродукция аутоантител к белкам миокарда (аТГ), преимущественно к растворимым цитоплазматическим белкам миокарда, и β-адренорецепторам, что свидетельствует о развитии структурных, возможно, иммуновоспалительных изменений в миокарде с нарушением равновесия синтеза и распада компонентов кардиомиоцитов. Согласно работе Е.Б. Поляковой [4], у детей с более тяжелой степенью нарушения функции синусового уз-

ла выявляються високі титри антител к проводящей системе сердца, что позволяет считать аутоиммунное поражение проводящей системы сердца одним из вероятных механизмов патогенеза синдрома слабости синусового узла у детей. По данным М.В. Дерюгина [5], у 43 % больных с нарушениями ритма и проводимости имело место воспалительное поражение миокарда, у 35 % – миокардитический кардиосклероз.

В работе Н.В. Нагорной [6] показано, что диагностически значимые титры антител IgG к персистирующей внутриклеточной инфекции (ПВИ) обнаружены у всех обследованных детей с нарушениями ритма сердца. При этом 25,0 % больных инфицированы одним возбудителем ПВИ, 75,0 % – различными их ассоциациями: у 23,1 % пациентов выявлены ассоциации из двух, у 51,9 % – из трех и четырех инфекционных агентов. На Всероссийском конгрессе кардиологов в Санкт-Петербурге были представлены результаты эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) 46 детей с аритмиями [7]. По данным микрокопии этого исследования, при отсутствии лабораторных маркеров воспалительного процесса в сердце активный миокардит (наличие клеточной инфильтрации, некроза кардиомиоцитов) выявлен в 51,5 % случаев и пограничный (присутствие инфильтрации в отсутствии миоцитолита) – в 33,3 %, и только у 15,2 % пациентов данных о миокардите не получено.

Еще большая терминологическая путаница существует в отношении кардиомиопатий (КМП). По определению ВОЗ, КМП – болезни миокарда, связанные с нарушением функции сердца и протекающие с явлениями сердечной недостаточности и/или кардиомегалией. Выделяют дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), рестриктивную кардиомиопатию (РКМП), аритмогенную дисплазию правого желудочка [8]. В МКБ-10 [9] практически все болезни мышцы сердца названы «кардиомиопатией» уточненной и не уточненной этиологии.

Термин «миокардиодистрофия» постепенно вытеснялся вторичными кардиопатиями (дисэлектролитные, гипоксические, метаболические и пр.) [10]. В последнее время появился термин «постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных». Наконец, в 1996 г. эксперты ВОЗ поражения мышцы сердца, которые называли «миокардиодистрофия», «вторичная кардиопатия» объединили в единое понятие – «вторичная кардиомиопатия», или специфическая кардиомиопатия, то есть заболевания мышцы сердца,

при которых установлен этиологический фактор (гипертоническая болезнь, атеросклероз, анемия, митохондропатии, эндокринопатии и др.).

Двадцатилетний период развития детской кардиологии охватывает изменение структуры заболеваемости сердечной мышцы, появление новых методик обследования больных, значительное развитие области медицинской генетики, которая занимается изучением кардиальной патологии [11]. Несмотря на прогресс в кардиологии, по-прежнему самым сложным остается дифференциальный диагноз миокардита и других болезней миокарда. Все инструментальные и лабораторные методы исследования позволяют подтвердить наличие миокардита, однако отрицательные результаты не являются критерием исключения диагноза [12]. Инновационные методики вирусологических исследований позволили выявлять больных вирусным миокардитом, который также может приобретать хроническое течение со временем и трансформироваться в ДКМП [12–14]. Необходимо отметить значительный рост лабораторных методик, позволяющих установить диагноз миокардита и провести дифференциальную диагностику с другими схожими заболеваниями. Это определение активности в плазме кардиоселективных ферментов (ЛДГ и ее фракций, КФК и ее МВ-фракции, тропонина), уровень которых повышается при повреждении кардиомиоцитов. В последние годы отражением воспалительного процесса в миокарде является увеличение количества CD4 и изменение соотношения CD4/CD8, увеличение количества CD22, IgM, IgG, IgA и ЦИК. Одним из наиболее чувствительных лабораторных тестов считается реакция торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ) с сердечным антигеном. При миокардите также чувствителен тест дегрануляции базофилов, отражающий процентное содержание дегранулированных форм в периферической крови. Чувствительным иммунологическим тестом служит определение кардиального антигена и специфических циркулирующих иммунных комплексов, содержащих кардиальный антиген, антител к кардиомиоцитам, к проводящей системе сердца, что является своеобразным индикатором аутоиммунного воспаления в сердечной мышце. Данные различных исследований свидетельствуют о повышении выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 β , 6, 8, 10, ФНО- α), поддерживающих процесс иммунного воспаления в сердечной мышце [2, 15–17].

Появление новых инструментальных методов диагностики, таких как холтеровское

мониторирование ЭКГ, сцинтиграфия миокарда, а также катетеризация сердца и трансовенозная эндомиокардиальная биопсия также значительно улучшили диагностику воспалительных заболеваний сердца [18]. На основании последнего метода были выделены Даласские критерии диагностики миокардита. Учеными были разработаны критерии диагностики миокардита (NYNA – 1964/1973 гг.), которые, к сожалению, из-за высокой стоимости некоторых методик, а также инвазивности (сцинтиграфия, биопсия) не нашли широкого применения в нашей стране. Основными скрининговыми методами диагностики, использующимися в современной детской кардиологии, до сих пор являются ЭКГ и эхоКГ, терапия *echinatis* и данные отдаленного анамнеза [19, 22].

Учитывая рост некоронарогенных заболеваний сердца среди взрослого населения, изменения в терминологии, классификации, критериях диагностики заболеваний миокарда, мы попытались проследить течение патологии сердца, установленной в раннем возрасте по данным анамнеза.

Целью исследования было совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики неревматических поражений сердца у детей и предупреждение прогрессирования у взрослых.

Материал и методы. Обследовано 375 больных (среди них 65 находились в кардиологическом отделении областной детской клинической больницы г. Харькова с 1980 по 2000 г., истории которых были проанализированы по материалам архива). Всем обследованным детям в дебюте заболевания по общепринятым критериям на то время были установлены следующие диагнозы: 23 – дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), 17 – фиброэластоз эндомиокарда (ФЭ), 22 – неревматический миокардит (НРМ), вторичная кардиомиопатия диагностирована у 255 детей. Среди обследованных преобладали дети до трех лет (97,8 %). Срок катamnестического наблюдения составил от 1 года до 20 лет. Катamnез включал динамическое наблюдение, а также за давностью времени учитывались сведения, полученные от районных педиатров и родителей, о состоянии здоровья детей, которые по тем или иным причинам не могли приехать на обследование. По данным медицинской документации, среди группы вторичных кардиомиопатий (ВтКМП) были выделены три подгруппы, наиболее распространенные в раннем возрасте: дети с постгипоксической ВтКМП (53 чел.), инфекционно-токсическими (39) и дисметаболическими КМП (163). Отдельную группу составили дети с нарушением сердечного ритма –

58 чел. В обследование не включались дети с ВПС и другими врожденными аномалиями сердца и коронарных сосудов. У всех детей проводилось изучение анамнеза, клиническое наблюдение, лабораторное обследование (клинические анализы крови и мочи, показатели активности воспалительного процесса, протеинограмма, электролиты крови, КФК–МВ, ЛДГ, тропонин-I, цитокины – ФНП- α , ИЛ- β), инструментальные исследования (рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, чрезпищеводное ЭФИ (по показаниям), эхоКГ, доплер-эхоКГ, УЗИ внутренних органов), консультация специалистов.

Диагноз ДКМП устанавливали при наличии кардиомегалии и признаков сердечной недостаточности, при отсутствии маркеров воспаления по лабораторным исследованиям. ЭхоКГ-критерии диагностики: шаровидная дилатация сердца, увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического объемов, уменьшение ударного объема левого желудочка (ЛЖ) и показателей систолической и диастолической функций, наличие митральной регургитации. При проведении патоморфологического исследования у умерших выявлялись интенсивные участки интерстициального и периваскулярного фиброза при минимальных признаках некроза и клеточной инфильтрации.

Диагноз ФЭ верифицировали по следующим признакам: начало заболевания на первом году жизни с появления признаков прогрессирующей сердечной недостаточности, кардиомегалии, рефрактерность к проводимой терапии. По данным эхоКГ: шаровидная деформация сердца, резкая ригидность сокращений миокарда и его гипокинезия с участками акинезии, утолщение эндокарда, растяжение фиброзных колец клапанов сердца, визуальная сглаженность или полное отсутствие трабекулярного аппарата ЛЖ сердца, прогрессирующее снижение скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда и фракции выброса, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, нарушение диастолической функции левого желудочка (как первого, так и второго типа). По данным аутопсии: диффузное утолщение эндокарда за счет коллагеновых и эластичных волокон и отсутствие воспалительных клеточных инфильтратов.

Для НРМ были характерны: манифестация кардита после перенесенной инфекции или заболевания матери во время беременности (внутриутробный кардит), кардиомегалия, признаки сердечной недостаточности разной степени, в отдельных случаях выявление биохимических маркеров воспаления,

установление активности в плазме кардио-селективных ферментов, которые отображают повреждение кардиомиоцитов (КФК-МВ, ЛДГ, тропонин I). ЭхоКГ-критерии диагностики кардита: умеренная дилатация ЛЖ и/или гипертрофия миокарда, наличие перикардального выпота, гипокинезия и асинергия сокращений стенок ЛЖ и МЖП. При аутопсии гистологическими критериями НРМ были воспалительная инфильтрация миокарда с некрозом и дегенеративные изменения прилегающих миоцитов.

У детей с вторичной постгипоксической кардиомиопатией критериями диагноза были отягощенный акушерский анамнез матери, указывающий на перенесенную плодом гипоксию, асфиксия новорожденного, выраженные неврологические нарушения, умеренная кардиомегалия, умеренное снижение сократительной функции миокарда, нарушение процессов реполяризации по данным ЭКГ у всех обследованных и нарушение ритма сердца и проводимости у 56,6 %. У новорожденных, которые перенесли асфиксию средней тяжести в родах и внутриутробную гипоксию плода, показатели кардиокинетики и кардиогемодинамики были увеличены (гиперкинетический синдром) в 71,3 % случаев, а в 28,7 % наблюдалась тенденция к снижению некоторых показателей сократительной функции сердца (эхоКГ дискинетический синдром). У всех новорожденных с тяжелой степенью асфиксии был установлен гипокинетический синдром, увеличение камер сердца (больше правого желудочка).

Для детей с вторичными инфекционно-токсическими КМП (39 больных) было характерно появление первых симптомов заболевания во время течения ОРВИ (обратное развитие клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии шло параллельно ликвидации симптомов токсикоза). Изменения на ЭКГ у детей этой группы проявлялись синусовой аритмией у 92,3 % обследованных, нарушением процессов реполяризации у 76,9 % с различными нарушениями ритма и проводимости у 48,7 %. Группа детей с инфекционно-токсическими КМП характеризовалась снижением тонуса миокарда на эхоКГ, имели место участки асинергии миокарда ЛЖ на фоне гиперкинезии, над уровнем миокарда определялась жидкость – (6,4±1,2) мм, без других признаков перикардита. По показателям кардиокинетики и центральной гемодинамики, дети этой группы были разделены на три подгруппы. У 66,7 % был установлен гиперкинетический синдром (увеличение ударного индекса, индекса ЛЖ, скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда и рост ЧСС), у

25,6 % обследованных был дискинетический синдром (тенденция к снижению ФВ, скорости циркуляторного укорочения, процента прироста задней стенки ЛЖ). У 7,6 % установлен гипокинетический синдром (низкие показатели кардиогемодинамики в совокупности с клиническими признаками сердечной недостаточности).

Вторичная дисметаболическая кардиомиопатия (163 обследованных) характеризовалась отсутствием специфических симптомов, наличием очагов хронической инфекции, частыми респираторными инфекциями в анамнезе, полиморфизмом жалоб, нарушением процессов реполяризации на ЭКГ, а также признаками гиперфункции ЛЖ, которые свидетельствуют о нарушении метаболических процессов в миокарде; у 58,2 % обследованных было выявлено нарушение ритма сердца и проводимости (синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, миграция водителя ритма). Из 163 детей с дисметаболической КМП у 13,4 % был установлен «синдром миокардиодистрофии» по данным эхоКГ, который характеризовался значительной асинергией миокарда ЛЖ, дискинезией стенок. У 1/3 детей был установлен гиперкинетический синдром, у 66,9 % – дискинетический.

Больные с идиопатическими НРС, причина которых была не ясна на протяжении длительного времени, и дети с вегетативными дисфункциями и различными «кардиопатиями» были разделены на две группы в зависимости от содержания в крови сердечного тропонина I. В 1-ю группу вошло 39 детей без повышения уровня тропонина I, из них у 15 (36 %) была диагностирована тахикардия, у 15 (36 %) – экстрасистолия, у 3 (7 %) – сложные нарушения ритма сердца и у 8 (21 %) – нарушение проводимости. Во 2-ю группу вошло 19 детей, у которых содержание Тн I составило более 1,5 пг/мл (при норме 0–1,5 пг/мл), из них у 5 (21,7 %) диагностированы так же, как и в 1-й группе, различные виды тахикардии, у 13 (56,7 %) – экстрасистолия, у 1 (4,3 %) – сложные нарушения ритма сердца и у 4 (17,3 %) – нарушение проводимости.

По данным ЭКГ, холтеровского мониторирования и чрезпищеводного ЭФИ варианты тахикардий в 1-й группе были следующими: у 1 пациента диагностирована хроническая предсердная тахикардия, у 1 – хроническая наджелудочковая тахикардия, у 2 – хроническая предсердная тахикардия, постоянно возвратная форма, у 1 – хроническая постоянно-возвратная желудочковая тахикардия, у 1 – синусовая пароксизмальная тахикардия, у 3 – наджелудочковая па-

роक्सимзальная тахикардия, у 3 – антидромная пароксизмальная тахикардия, у 2 – ортодромная пароксизмальная тахикардия. У 1 ребенка – суправентрикулярная экстрасистолия, у 8 – наджелудочковая экстрасистолия, у 7 – желудочковая экстрасистолия, у 1 – мерцательная аритмия, у 2 – ускоренный идиовентрикулярный ритм, у 2 – АВ-блокада I ст., у 1 – АВ-блокада II ст., у 2 – АВ-блокада III ст., у 2 – врожденная полная АВ-блокада.

Во 2-й группе установлены следующие виды НРС: у 4 – наджелудочковая пароксизмальная тахикардия, у 1 – хроническая пароксизмальная тахикардия, у 1 – хроническая наджелудочковая тахикардия, у 1 – предсердная пароксизмальная тахикардия, у 4 – ортодромная пароксизмальная тахикардия, у 2 – синдром WPW, у 2 – наджелудочковая экстрасистолия, у 3 – желудочковая экстрасистолия, у 1 – мерцательная аритмия, у 1 – синоатриальная блокада II ст., у 2 – АВ-блокада I-II ст., у 1 – полная АВ-блокада с последующей имплантацией ЭКС.

У 90,4 % детей с нарушениями ритма сердца была выявлена дисфункция вегетативной нервной системы.

У детей 1-й и 2-й групп наиболее частыми были жалобы на боли в области сердца – у 31 (49,2 %), приступы учащенного сердцебиения – у 36 (57,1 %), тахикардия, связанная с физической нагрузкой, была у 14 (22,2 %), головные боли – у 11 (17,4 %), слабость – у 12 (19,9 %), утомляемость – у 6 (9,5 %), потеря сознания – у 6 (9,5 %), одышка – у 2 (3,1 %). Следует отметить, что при первичном поступлении у 21 (33,3 %) ребенка аритмия выявлена при прохождении профилактического обследования; дети не предъявляли жалоб, вели активный образ жизни.

Клиническая симптоматика у всех обследованных детей с НРС была вариабельна и сходна. Границы относительной сердечной тупости были в пределах возрастной нормы у всех детей. Наиболее характерным аускультативным феноменом был систолический шум, который имел место у 59 (93,6 %) детей. Приглушенность тонов сердца отмечалась у 24 (38,0 %) детей. У 16 (25,3 %) детей определялась тахикардия, у 22 (34,9 %) – экстратоны.

Анализ результатов иммунологического обследования больных показал, что уровень ФНО- α был повышен в 1-й группе у 16 (40,0 %) детей и составил $(11,31 \pm 8,8)$ пкг/л, во 2-й группе – у 17 (73,9 %) детей и составил $(6,55 \pm 3,95)$ пкг/л.

Уровень ИЛ-1 β был повышен в 1-й группе у 28 (70,0 %) детей и составил $(43,41 \pm 30,8)$ пкг/л, во 2-й группе – у 22 (95,6 %) детей и составил $(51,72 \pm 40,39)$ пкг/л.

Таким образом, полученные данные ставят под сомнение исключительную роль вегетативных нарушений в этиологии аритмии у детей. Повышенный уровень тропонина I, как специфического маркера некроза миокардиоцитов, а также изменения цитокинового профиля ИЛ-1 β и ФНО- α , являющихся маркерами иммунновоспаления, требуют дальнейшего углубленного анализа и ответа на вопрос: аритмия – это миокардит? Или выявленные изменения являются следствием длительно существующей аритмии (кардиомиопатия)?

Результаты и их обсуждение. В отдаленном анамнезе в группе детей с первичным диагнозом ДКМП (23 больных) наблюдались 17 детей. Диагноз ДКМП не изменился у 8 больных: 5 – умерли (диагноз был подтвержден данными аутопсии), трое наблюдаются до настоящего времени (у 1 больного в возрасте 15 лет имеет место тяжелое прогрессирующее течение заболевания с появлением разнообразных нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности III ст.; у 2 детей в возрасте 3 и 7 лет диагноз ДКМП рассматривается нами, как исход перенесенного кардита, у них имеют место стойкие изменения кардиоспецифических лабораторных показателей, проявление сердечной недостаточности II-A – II-B ст.). Двенадцати больным этой группы по результатам обследования диагноз ДКМП был изменен на кардит. В процессе наблюдения и лечения хроническое течение кардита установлено у двух детей. Остаточные явления кардита имели место у 6 обследованных в виде умеренной дилатации полости ЛЖ (у 1 ребенка), нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ по II типу (у 5 детей), снижения сократительной функции сердца (у двух больных). Полное обратное развитие воспалительного процесса было выявлено у одного больного через 11 лет от начала заболевания, что трактуется как выздоровление.

Группу анамнеза из 17 детей с первичным диагнозом ФЭ составили 9 больных, среди которых диагноз не изменился только у 5 умерших, что было подтверждено на аутопсии. Длительно (от 12 до 17 лет) наблюдались 4 больных. Всем этим обследованным диагнозом был изменен на внутриутробный кардит, который при манифестации заболевания маскировался под фиброэластоз эндомиокарда. На фоне проводимой терапии, которую дети получали в среднем два года, постепенно исчезали признаки сердечной недостаточности, улучшались морфогемодинамические показатели. Выздоровление по клинико-инструментальным показателям зарегистрировано у двух детей через 5 лет по-

сле манифестации заболевания. У двух больных течение миокардита хроническое, что проявляется нарушениями ритма сердца (у одного ребенка), умеренной дилатацией полости ЛЖ (у одного ребенка), снижением показателей систолической (у одного ребенка) и диастолической (у одного ребенка) функций сердца.

Из 22 детей, которым в раннем возрасте был установлен НРМ, в анамнезе наблюдались 19 больных. Выявлено, что у детей, которые заболели в возрасте трех лет (3 ребенка), обратное развитие заболевания протекало быстрее. Все дети длительно получали терапию, направленную на ликвидацию признаков сердечной недостаточности и противовоспалительную терапию. Летальный исход наблюдался у двух детей раннего возраста (диагноз клинический совпал с патологоанатомическим). В процессе наблюдения за детьми с НРМ, установленным в раннем возрасте, хроническое течение кардита наблюдалось у 4 детей. Остаточные изменения наблюдались у 6 больных: в виде умеренной дилатации полости, нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ по II типу, снижения сократительной способности сердца, что мы расценивали как последствия перенесенного кардита. Выздоровление констатировано у 7 обследованных.

Таким образом, среди 45 детей с первичными диагнозами НРМ, ДКМП и фиброэластоз эндомиокарда, которые наблюдались длительно, диагноз остался прежним у 37,8 % из них. Десять (22,2 %) больных в результате обследования на основании отсутствия жалоб, признаков сердечной недостаточности и клинико-лабораторных показателей считаются нами практически здоровыми. У 12 (26,7 %) детей сохранились остаточные проявления НРМ: умеренное увеличение полости ЛЖ, у 2 из них нарушена как систолическая, так и диастолическая функции ЛЖ, у 9 обследованных выявлено нарушение только диастолической функции, что не позволяет отнести этих детей к группе здоровых и требует дальнейшего наблюдения. У 6 детей (13,3 %), которым в анамнезе диагноз был пересмотрен в пользу НРМ, течение болезни расценено как хроническое.

В анамнезе наблюдались 176 детей с ВтКМП сроком от 1 года до 10 лет.

В группе из 53 детей с гипоксической кардиомиопатией (в настоящее время постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы) наблюдались 36 больных. Полное выздоровление наступило у 70,5 % детей. У 14 детей негативная динамика наблюдалась со стороны ЦНС в виде симптомов резидуально-органической цереб-

ральной недостаточности и гипертензионно-гидроцефального синдрома. Со стороны сердца имело место нарушение процессов реполяризации миокарда желудочков, нарушение ритма и проводимости сердца у 80 % обследованных. У этих детей также по данным эхоКГ имела место тенденция к снижению сократительной функции миокарда. У трех обследованных, наряду с отклонениями со стороны ЦНС, на 3-м–5-м году жизни были выявлены очаги хронической инфекции и частые повторные заболевания бронхолегочной системы, что способствовало развитию дистрофических процессов в миокарде. Дисфункция АВ клапанов выявлена у 1/3 детей по данным анамнеза.

В анамнезе обследовано 114 детей (69,9 %) с дисметаболической КМП. Выздоровление в течение 3–5 лет было зарегистрировано у 85,2 % детей. У 24 больных свыше 5 лет наблюдались гиперфункция ЛЖ и ПЖ, нарушение процессов реполяризации, аритмии, атриовентрикулярные блокады у трех из них. По данным эхоКГ – дилатация полостей ЛЖ и ПЖ, участки асинергии сокращения миокарда и эхокардиографический синдром миокардиодистрофии. Дисфункция клапанного аппарата была присуща всем детям с негативной динамикой процесса. У 21 ребенка имел место дискинетический синдром, у 2 – гиперкинетический.

Наибольший процент выздоровления наблюдался у детей, которые перенесли инфекционно-токсическую КМП, – 87,5. Только у пяти детей из этой группы наблюдались стойкие нарушения процессов реполяризации, у трех из них – гиперфункция ЛЖ и ПЖ, у одного – суправентрикулярная экстрасистолия. По данным эхоКГ, у трех детей наблюдался дискинетический синдром, у двух – гиперкинетический.

Таким образом, многолетние многоплановые исследования позволили доказать, что существуют разнообразные заболевания миокарда у детей, берущие начало в раннем возрасте. Среди них доминируют вторичные кардиомиопатии. Угрозу для жизни представляют в первую очередь НРМ, фиброэластоз эндомиокарда, ДКМП, что подтверждается нашими данными – смерть 12 детей (26,7 %). Динамическое наблюдение и современные методы исследования позволяют уточнить клинические диагнозы и определиться в тактике ведения таких больных.

Выводы

1. Клинические варианты заболеваний миокарда у детей раннего возраста имеют большое сходство, что затрудняет их дифференциальную диагностику. При длительном наблюдении диагноз остался прежним у

37,8 % детей. У остальных детей диагнозы были пересмотрены: 22,2 % считаются нами как практически здоровые, у 26,7 % детей сохранились остаточные проявления неревматического миокардита, у 13,3 % детей установлено хроническое течение неревматического миокардита.

2. Исходы вторичных кардиомиопатий зависят от их разновидности, правильно и своевременно проведенной терапии, адекватного диспансерного наблюдения.

3. Длительное катаральное наблюдение позволяет считать, что среди детей с патологией миокарда, установленной в раннем возрасте, преобладают больные миокар-

дитом, который довольно часто имеет внутриутробное происхождение с последующим хроническим течением и различными исходами (трансформация хронического миокардита в ДКМП, развитие кардиосклероза, появление НРС или полное обратное развитие).

4. У 90,4 % детей с нарушениями ритма сердца выявлена дисфункция вегетативной нервной системы. Повышение уровня тропонина I установлено у 30,1 % детей независимо от вида аритмий. У них же отмечено повышение ИЛ-1 β (у 77,7 %), ФНО- α (47,6 %). Полученные данные ставят под сомнение исключительную роль вегетативных нарушений в этиологии аритмий у детей.

Литература

1. Klein R. M., Veste E. G. Inflammation of the myocardium as an arrhythmia trigger // Z Kardiol. – 2000. – № 89: Suppl 3. – P. 24–35.
2. Носонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Терап. архив. – 2002. – № 5. – С. 80–85.
3. Уровень продукции и спектр кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями / М.Г. Кантемирова, Я.В. Луценко, А.Б. Полегаев, Г.В. Абросимова // V Всерос. конгресс. Детская кардиология – 2008. – Москва, 6–7 июля 2008 г. – С. 54.
4. Полякова Е.Б., Школьникова М.А. Иммунологические механизмы синдрома слабости синусового узла у детей // Вестник аритмологии. – 2008. – № 2. – С. 128.
5. Частота выявления антител к миокарду, иммуноглобулинов G, A к кардиомиозину у больных с нарушениями ритма и проводимости / Э.В. Жихарева, М.В. Дерюгин, Ю.В. Андрейчук и др. // Вестник аритмологии. – 2006. – № 3. – С. 136.
6. Н.В. Нагорная, Е.И. Юлиш, Е.В. Пшеничная, Е.И. Абилова О связи персистирующей внутриклеточной инфекции с нарушениями ритма сердца у детей // Вестн. аритмологии. – 2006. – № 3. – С. 133.
7. Возможности эндомикардиальной биопсии в установлении генеза прогрессирующих нарушений ритма и проводимости сердца / Д.Ф. Егоров, Е.В. Малкина, К.Ю. Воронцов и др. // Вестник аритмологии. – 2008. – № 2. – С. 139.
8. Кардиомиопатии. Доклад комитета экспертов ВОЗ. Сер. техн. докл. ВОЗ. Женева, 1990. – 67 с.
9. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). ВОЗ. Женева, 1995. Т. 2. – 633 с.
10. Сенаторова А.С. Кардиопатии у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Харьков, 1994. – 524 с.
11. Белозеров Ю.М., Страхова О.С. Наследственные болезни сердечной мышцы // Нижегородск. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 24–26.
12. Басаргина Е.Н. Кардиомиопатии у детей, сопровождающиеся синдромом хронической недостаточности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003. 46 с.
13. Белоконь Н.А. Неревматические кардиты у детей. – М.: Медицина, 1984. – 213 с.
14. Приходько В.С. Неревматические миокардиты у детей. – К.: Здоров'я, 1990. – 176 с.
15. С-реактивный белок и интерлейкин-6 больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможная роль воспаления в развитии желудочковых аритмий / Д.С. Новикова, М.С. Бекбосынова, Н.В. Лоладзе, Т.Я. Антидзе // Кардиология. – 2004. – № 5. – С. 63–66.
16. Палеев Н.Р., Порядин Г.В., Палеев Ф.Н. Иммуные механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда: Обзор // Кардиология. – 2001. – № 10. – С. 64–68.
17. Coudrey L. The Troponins // Arch Int Med. – 1998. – № 158. – P. 1173–80.
18. Шмальтц А.А., Кандольф Р., Бархатова К.Н. Миокардит в детском возрасте (результаты исследования последнего десятилетия) // Нижегород. мед. журн. – 2001. – № 2. – С. 104–112.
19. Лысиков Я.Е. Диагностические значения двухмерной эхокардиографии при патологии сердца у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Харьков, 1993. – 160 с.
20. Майданник В.Г., Глебова Л.П., Чернобельска І.Ю. Клініко-інструментальна характеристика перебігу кардіоміопатій у дітей // ПАГ. – 1998. – № 1. – С. 14–16.

ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Е.В. Прохоров

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Для обозначения большой группы хронических воспалительных заболеваний суставов, встречающихся у детей, до настоящего времени используется несколько терминов, в частности ювенильный хронический артрит (ЮХА), ювенильные артриты (ЮА) или ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) [1–6].

Согласно современным воззрениям, ЮХА представляет собой гетерогенную группу заболеваний, включающую различные нозологические формы (ювенильный ревматоидный артрит, псориатический артрит, спондилоартриты, хронические артриты неуточненной нозологической принадлежности), начавшиеся в возрасте до 16 лет, имеющие сложный этиопатогенез и иммуногенетическое происхождение, разный характер течения, неоднозначный прогноз и исход патологического процесса [2, 3, 7]. Все эти заболевания объединяет тенденция к хроническому прогрессирующему течению, оказывающему значительное влияние на качество жизни больного ребенка и высокую вероятность его ранней инвалидизации [1, 2, 3, 6].

В настоящее время в мировой педиатрической ревматологии отсутствует единый взгляд на терминологию и классификацию ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА). Существуют три термина и соответственно три классификации, которые лишь по ряду града-

ций и определенным исключениям по своей сути являются эквивалентами [1–4]. Классификации ЮРА, разработанные Американской коллегией ревматологов (ACR), Европейской лигой против ревматизма (EULAR) и Международной лигой ревматологических ассоциаций (ILAR), представлены в таблице [5].

Следует заметить, что в 1997 г. ILAR на заседании Постоянного комитета по педиатрической ревматологии в г. Дурбан (ЮАР) приняты классификационные критерии ювенильных артритов, где все хронические воспалительные заболевания суставов у детей было решено называть ювенильными идиопатическими артритами (ЮИА). Согласно трактовке ILAR, ЮИА может быть определен как артрит неустановленной причины, с началом до 16-летнего возраста, продолжительностью заболевания 6 и более недель, при исключении других заболеваний (системная красная волчанка, ревматическая лихорадка, неоплазия, иммунодефицит и др.). При этом окончательная верификация артрита проводится не ранее чем через 6 месяцев после дебюта, а в период между 6-й неделей и 6-м месяцем ЮИА рассматривается как неклассифицируемый. В соответствии с таким подходом термин ЮИА фактически эквивалентен термину ЮХА [2, 3].

Согласно трем представленным классификациям, за исключением ряда положений,

Классификация ювенильного ревматоидного артрита

Американская коллегия ревматологов (ACR)	Европейская лига против ревматизма (EULAR)	Международная лига ревматологических ассоциаций (ILAR)
Ювенильный ревматоидный артрит: системный полиартикулярный олиго(пауци)арттикулярный	Ювенильный хронический артрит: системный полиартикулярный ЮРА (РФ+) олиго(пауци)арттикулярный ювенильный псориатический ювенильный анкилозирующий	Ювенильный идиопатический артрит: системный полиартикулярный (РФ+) полиартикулярный (РФ-) олиго(пауци)арттикулярный персистирующий распространенный псориатический сочетающийся с энтезитом другие

принципиальных различий в терминологии не наблюдается. В частности, во всех классификациях ювенильных артритов единообразно подчеркивается возраст дебюта артрита – менее 16 лет и необходимость обязательного исключения других заболеваний. Имеются и различия. Так, в классификацию ACR, которая принята за основу в Украине, в отличие от классификационных градаций ювенильных артритов EULAR и ILAR, не включены в качестве диагностических критериев ЮРА развитие анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и воспалительного заболевания кишечника. Отличается также один из главных, определяющих критериев – изначальная длительность артрита, составляющая по классификациям ACR и ILAR более 6 недель, а по рекомендациям EULAR менее 3 месяцев.

В российской рабочей классификации и номенклатуре ревматических заболеваний приняты два термина – ЮХА и ЮРА. Первый термин используется для обозначения болезни на стадии формирования. Использование второго термина правомочно в случаях, когда полностью исключена вероятность развития у пациента в анамнезе любого другого заболевания ревматического профиля [1, 2, 4].

Что касается термина «ювенильный артрит», то он служит для обозначения всей группы воспалительных заболеваний суставов у детей и подростков, что и представлено в Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-X).

Среди большого количества ревматических заболеваний, в основе которых лежит хроническое воспаление соединительной ткани с преимущественным поражением суставов, связанное патогенетически с тяжелыми нарушениями в системе иммунитета и развитием аутоиммунного процесса, особую научно-практическую и медико-социальную значимость имеет ЮРА [1–3, 7–10].

В соответствии с МКБ-X ЮРА отнесен к классу XIII – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, рубрики – артропатии, подрубрики – общие артропатии (M 08). В ниже приведенной классификации выделяют:

M 08.0 – юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (РФ+ и РФ-)

M 08.1 – юношеский (ювенильный) анкилозирующий спондилит

M 08.2 – юношеский (ювенильный) артрит с системным началом

M 08.3 – юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный)

M 08.4 – юношеский (ювенильный) палецартрикулярный артрит

M 08.8 – другие ювенильные артриты

M 08.9 – юношеский артрит неуточненный.

При этом ЮРА является одним из наиболее распространенных и инвалидизирующих ревматических заболеваний в детском и подростковом возрасте [1, 3, 6–8, 10]. Сложность, особенно на ранних этапах, дифференциально-диагностического поиска, частое вовлечение в процесс жизненно важных органов и систем, прогрессивный характер течения, нередкая резистентность к традиционной терапии и связанная с этим ранняя инвалидизация больных детей определяют бесспорную актуальность настоящей проблемы [1, 3, 7, 10].

Естественно, что в этом свете особую значимость приобретает ранняя диагностика заболевания. В течение ряда последних лет педиатры и детские ревматологи эффективно использовали, а некоторые продолжают использовать диагностические критерии, разработанные ревматологами ряда восточно-европейских центров, включая центры бывшего СССР [5, 11]. В то же время известные ученые – клиницисты проф. А.В. Долгополова, проф. А.А. Яковлева и проф. Н.Н. Кузьмина из Института ревматологии РАМН, а также проф. Л.А. Исаева, проф. И.Е. Шахбазян и другие сотрудники кафедры детских болезней ММА им. И.М. Сеченова на основании изучения и обработки большого клинического материала (более 2000 анкет) представили 10 клинических, 4 рентгенологических и 2 лабораторных признаков ранней диагностики ЮРА. Они всем хорошо известны:

1. Артрит продолжительностью более трех недель (обязательный признак)

2. Поражение трех суставов в течение первых трех недель болезни

3. Симметричность поражения мелких суставов

4. Поражение шейного отдела позвоночника

5. Выпот в полости сустава

6. Утренняя скованность

7. Тендосиновит или бурсит

8. Ревматоидное поражение глаз

9. Ревматоидные узелки

10. Эпифизарный остеопороз

11. Сужение суставной щели

12. Признаки выпота в полости сустава

13. Уплотнение периартикулярных тканей

14. СОЭ более 35 мм/ч (по методу Панченко)

15. Положительный ревматоидный фактор

16. Положительные данные биопсии синовиальной оболочки

В случае обнаружения у больного трех признаков диагноз ЮРА считается «вероятным», при наличии четырех – «определенным» и «классическим» при обнаружении семи признаков. Следует заметить, что в дальнейшем появились различные модификации и незначительные дополнения к данным диагностическим критериям [1].

Кроме того, в практике для диагностики ЮРА используют также диагностические критерии, разработанные Американской ревматологической ассоциацией. Среди четырех обязательных критериев: 1) начало заболевания до 16-летнего возраста, 2) поражение одного или более суставов, характеризующееся припухлостью/выпотом либо имеющее как минимум два из следующих признаков: ограничение функции, болезненность при пальпации, повышение местной температуры, 3) длительность суставных изменений не менее шести недель, 4) исключение всех других ревматических заболеваний [1, 3, 4].

В нашей стране, как отмечалось, наибольшее признание приобрела классификация диагностических критериев ЮРА, разработанная Американской коллегией ревматологов [3]. Данная классификация с рядом дополнений взята в качестве основной для формирования диагноза ЮРА, что отражено в современных «Протоколах диагностики и лечения кардиоревматологических болезней у детей» [9, 10].

Оценивая в целом положительно действующий «Протокол ... диагностики и лечения ЮРА», необходимо отметить два положения, которые, на наш взгляд, нуждаются в уточнении. Это касается, во-первых, определения самого термина ЮРА и, во-вторых, значимости предложенных клинических и параклинических диагностических критериев заболевания.

Первое, в Протоколе ЮРА определен как «системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преобладающей локализацией процесса в опорно-двигательном аппарате, в основе которого лежит дисфункция иммунной системы, выраженная аутоагрессия, которая ведет к развитию патологических иммунных реакций». Следует обратить внимание, что в данном определении трижды указывается на иммунопатологический характер процесса, лежащий в основе заболевания. И в то же время совсем не упоминаются важнейшие, свойственные заболеванию признаки, которые характеризуют ЮРА как самостоятельную нозологическую единицу. С нашей точки зрения, в определении ЮРА необходимо отметить возраст, в котором развивается заболевание, – до

16 лет, прогрессивный характер течения, нередкое вовлечение в процесс висцеральных органов и, наконец, эрозивно-деструктивный характер поражения суставов.

В этой связи в качестве проекта «определения ЮРА» как самостоятельной нозологической единицы можно рассмотреть следующую формулировку: «ЮРА – хроническое воспалительное заболевание с преимущественно аутоиммунным патогенезом, развивающееся до 16 лет, характеризующееся прогрессирующим, эрозивно-деструктивным поражением суставов и нередким вовлечением в процесс висцеральных органов и систем». Второе, согласно «Протоколу» выделены семь диагностических критериев ЮРА. Их также необходимо рассмотреть и прокомментировать.

1. «Утренняя скованность на протяжении 1-го часа в настоящий момент или в анамнезе». Это действительно важный диагностический признак, но почему он рассматривается в качестве первого, который предшествует «артриту», как определяющему признаку заболевания как такового?

2. «Артрит трех и более суставных зон: отек мягких тканей и выпот, выявленные в трех и более суставных зонах: правые и левые проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные, локтевые... или деформация суставов тех же зон или припухлость вышеназванных суставов в анамнезе». В этом параграфе отсутствует значительная продолжительность дебюта артрита, отмеченная во всех представленных выше классификациях ЮРА, что является чрезвычайно важным.

3. «Артрит суставов кисти». Этот критерий нельзя воспринимать как один из диагностических, так как он по своей сути повторяет предыдущий критерий (п. 2), где наряду с различными локализациями поражения суставов уже упоминаются суставы кисти.

4. «Симметричный артрит». Важный критерий, который несет полноценную диагностическую значимость.

5. «Ревматоидные узелки». Также представляются весомым диагностическим критерием, однако частота их регистрации у больных детского возраста в последние годы весьма незначительна, по сути минимальна. Поэтому, если среди вновь учитываемых ранних диагностических критериев не ограничиваться предложенными семью, то они могут быть сохранены.

6. «Ревматоидный фактор». Равным образом частота обнаружения этого иммунологического маркера в отличие от ревматоидного артрита у взрослых, также не высока, а в ряде случаев и недостаточно высоко специфична.

7. «Рентгенологические изменения». Обязательный, диагностически существенный критерий.

Таким образом, из предложенных 7 критериев ранней диагностики ЮРА только 4 в полной мере могут «работать» на формирование диагноза. Оказывается, что в подобном виде эти критерии, а их в сумме для ве-

рификации диагноза ЮРА должно быть 4 из 7, не позволяют своевременно диагностировать заболевание на ранних этапах. В этой связи представляется необходимым создание группы специалистов, работающих в данной области, и коллективное обсуждение проблемы с целью оптимизации выбора критериев ранней диагностики ЮРА.

Литература

1. Эволюция взглядов на терминологию и классификацию ювенильных хронических артритов / Н.Н. Кузьмина, И.М. Воронцов, И.П. Никишина, С.О. Салугина // Научно-практическая ревматология. – 2000. – № 1. – С. 41–45.
2. Суставной синдром в практике педиатра / Е.В. Прохоров, В.В. Бережной, Ю.В. Марушко и др. – Донецк, 2006. – 146 с.
3. *Майданник В.Г.* Педиатрия, 2-е изд., испр. и доп. – Харьков: Фолио, 2002. – 1125 с.
4. Дитяча кардіоревматологія: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів IV акредитації, лікарів-інтернів.../Під ред. О.П. Волосовця, В.М. Савво, С.П. Кривоустова. – Харків: «ТНЦ», 2006. – 256 с.
5. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Руководство для практикующих врачей / Под общ. Ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. Кн. 1. – М.: Литтерра, 2007. – 1163 с.
6. Руководство по детской артрологии / Под. ред. М.Я. Студеникина, А.А. Яковлевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медицина, 1987. – 336 с.
7. Детская ревматология: Руководство для врачей / Под ред. А.А.Баранова, Л.К. Баженовой. – М.: Медицина, 2002. – 336 с.
8. Ревматоидный артрит у детей / Под ред. Е.М. Лукьяновой, Л.И. Омельченко. – К.: Книга плюс, 2002. – 176 с.
9. *Долгополова А.В., Яковлева А.А., Исаева Л.А.* Проект классификации ювенильного ревматоидного артрита // Вопросы ревматологии. – 1980. – № 3. – С. 53–54.
10. Хронические артриты у детей и подростков / Г.Н. Костюрина, И.С. Лебедь, А.М. Коломиец и др. – Харьков: Основа, 2002. – 172 с.
11. Ревматология детского возраста / Е.В. Прохоров, А.П. Волосовец, Т.П. Борисова и др. – Донецк: Регина, 2006. – 134 с.

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННОЙ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ШЕИ И ГОЛОВЫ

Г.Э. Сухарева

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Коарктация аорты (КА) – один из самых частых врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы у детей. Частота КА составляет около 6 % от всех ВПС, или 0,23–0,33 на 1000 новорожденных. Заболевание в 2–5 раз чаще встречается у лиц мужского пола [1–4]. КА – врожденное сегментарное сужение аорты, которое может локализоваться на любом ее участке. КА и ее крайняя форма – прерывание дуги аорты (Coarctation of the Aorta (CoA), Interrupted Aortic Arch (IAA), согласно Европейской классификации, относится к стенотическим или obstructивным порокам левого сердца. Заболевание впервые описано Meckel в 1750 г., а термин «коарктация» был предложен в 1838 г. Mercier. В 1903 г. L. Bonnet предложил первую классификацию КА, выделив инфантильный и взрослый варианты порока [5, 6]. В последнее время авторы [7–13] придают особое значение изучению сопутствующей сосудистой патологии при КА. Ими была выявлена большая частота встречаемости патологических изменений сосудов у детей с КА, чем при других ВПС, а также изучены патогенетические механизмы развития некоторых из этих изменений, подчеркнута важная роль влияния данной патологии на основное заболевание. Установлено, что аневризмы сосудов головного мозга у лиц с КА встречаются в 5 раз чаще, чем в общей популяции (по данным аутопсийных исследований их ожидаемая частота в общей популяции достигает 2 %), что диктует необходимость проведения неинвазивного скрининга. Авторами [11] обследовано 100 больных с КА. Всем пациентам проводилась магниторезонансная ангиография с целью выявления внутричерепных аневризм. Аневризмы (средний диаметр 3,5 мм) имелись у 10 % больных. Кроме того, во внутриутробном периоде при КА развивается большая сеть коллатеральных сосудов, выраженность которых зависит от степени сужения аорты (межреберные, ветви подключичной артерии, внутренние грудные, лопаточные, артерии эпигастрия). Эти сосуды со временем значительно увеличиваются в диаметре, стенки их истончаются. Возникают аневризмы аорты,

коллатеральных артерий, сосудов головного мозга.

Изучение сочетанной сосудистой патологии у детей с КА является актуальным, так как ее своевременная диагностика, знание этиологии и патогенеза развивающихся специфических осложнений, их профилактика и лечение могут улучшить прогноз и качество жизни пациентов с КА.

Целью исследования было изучить сочетанную сосудистую патологию шеи и головы у детей с КА.

Обследовано 70 детей в возрасте от 0–18 лет с КА, находившихся на стационарном лечении в отделениях патологии и реанимации новорожденных, врожденной и наследственной патологии, кардиоревматологии Республиканской детской клинической больницы г. Симферополя. Всем детям было проведено общеклиническое обследование; измерение АД на верхних и нижних конечностях; поверхностная ЭКГ; рентгенография органов грудной клетки; Холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД; эхокардиография. ЭхоКГ проводили с помощью аппарата HDI-1500 (ATL).

Тридцати двум пациентам старше 5 лет, среди которых было 24 (75 %) мальчика и 8 (25 %) девочек, была выполнена доплерография сосудов головы и шеи. Этот метод позволяет оценить взаиморасположение сосудов, их диаметр, толщину и плотность стенок, состояние периваскулярных тканей, площадь эффективного поперечного сечения сосуда, выявить стенозирование, определить ход сосуда, диаметр, внутренний контур и плотность стенок, их эластичность, активность пульсации, состояние просвета сосуда, измерить толщину комплекса интимамедиа. Допплерография сосудов головы и шеи также позволяет измерить скоростные показатели кровотока: максимальную скорость кровотока (V_{max}) и индексы резистентности (PI) и пульсативности (RI). Для проведения сосудистых исследований использовали УЗ-сканер, HDI 4000 (Philips), работающий в дуплексном и триплексном режимах, набор датчиков и пакет программ для сосудистых исследований.

Метод доплерографии позволил выявить как органическую, так и функциональную патологию сосудов головы и шеи. Органическая патология предполагает наличие каких-либо врожденных аномалий сосудов, таких как атипичный ход сосуда, аномальное его отхождение, удвоение, аневризма, артерио-венозная мальформация, гипоплазия сосуда, патологическая извитость или изогнутый ход сосудов. Все эти изменения являются необратимыми, в то время как функциональная патология является лишь проявлением нарушения регуляции тонуса сосудов, при котором развивается дистония сосудов, нарушаются скоростные показатели кровотока. Эти изменения полностью обратимы.

У всех пациентов была выявлена патология сосудов головы и шеи, которая была разделена нами на две основные группы: органическую и функциональную.

Органическая патология сосудов головы и шеи была обнаружена у 14 пациентов (44 %) в 27 случаях. Эта патология была разделена на две группы: сосудов базилярного бассейна (вне- и внутричерепной сегменты позвоночной артерии, базилярная (основная) артерия) и сосудов каротидного бассейна (общая, внутренняя и наружная сонные артерии, передняя, средняя, задняя мозговые артерии), табл. 1.

Таблица 1. Спектр органической патологии сосудов базилярного бассейна у детей с КА (n=20)

Вид аномалии	Количество случаев	%
Гипоплазия левой позвоночной артерии	5	25
Гипоплазия правой позвоночной артерии	2	10
Аномалия хода позвоночных артерий	4	20
Непроходимость левой позвоночной артерии в области устья	2	10
Изогнутый ход позвоночных артерий	4	20
Извитость позвоночных артерий	3	15

Как видно из табл. 1, наиболее часто встречалась гипоплазия позвоночных артерий – 7 случаев (35 %), извитость, изогнутость и аномалия хода позвоночных артерий – 11 случаев (55 %). Во всех случаях позвоночная артерия имела аномальное отхождение от подключичной артерии в виде двух стволов.

Гипоплазия или сужение одной из позвоночных артерий проявлялось сужением просвета сосуда около 50 % (рис. 1).

Извитость и изогнутый ход позвоночных артерий может провоцировать у пациентов перегиб сосуда при изменении положения головы (рис. 2).

Непроходимость левой позвоночной артерии в области устья проявлялась ретроградным кровотоком в ней. Такое состояние

может приводить к синдрому обкрадывания в базилярном бассейне.

Несмотря на значительные гемодинамические изменения в позвоночных артериях, у всех пациентов кровотоки в базилярном бассейне были компенсированы за счет коллатерации, что подтверждается нормальными или незначительно измененными показателями кровотока. Несмотря на то, что в состоянии покоя гемодинамика базилярного бассейна оставалась стабильной и компенсированной, выявленные нарушения позволяют утверждать, что при определенных физических нагрузках или при изменении положения тела может происходить декомпенсация кровотока, это проявляется периодической головной болью, головокружением, нарушением координации движений и даже потерей сознания. В наших наблюдениях было несколько пациентов с хорошими результатами устранения КА, которые предъявляли подобные жалобы. Мы считаем, что по мере роста организма, развития возрастных изменений возможно возникновение и нарастание неврологической симптоматики у таких больных.

Патология сосудов каротидного бассейна встречалась значительно реже (7 случаев, или 35 %), табл. 2.

Как видно из табл. 2, удвоение правой средней мозговой артерии обнаружено у трех

пациентов (42,8 %), рис. 3. Во всех случаях кровотоки в обеих ветвях были идентичными и соответствовали возрастным нормам. Это позволяет говорить о гемодинамически незначительных изменениях.

У одного пациента выявлена аневризма средней мозговой артерии в виде расширения сосуда до 7 мм без гемодинамических нарушений. Выявленная аномалия предполагает постоянное наблюдение данного пациента в течение всей жизни, так как аневризма любого сосуда головного мозга может привести к внутримозговому кровоизлиянию. В единичных случаях диагностирован стеноз внутренней сонной артерии, гемодинамически незначимый, и левой средней мозговой артерии с повышением скорости кровотока в ней до

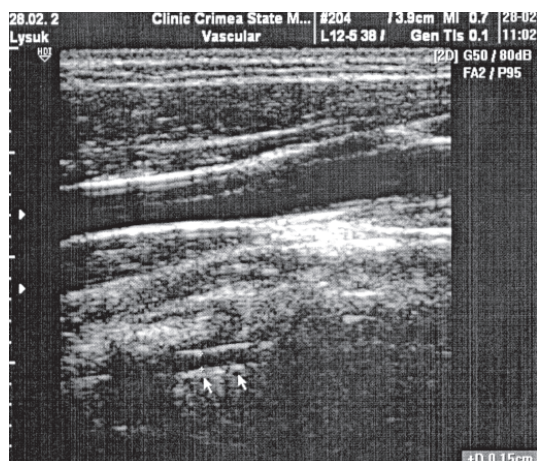


Рис. 1. Гипоплазия позвоночной артерии у больного Л., 3 лет. Стрелками указана область сужения сосуда

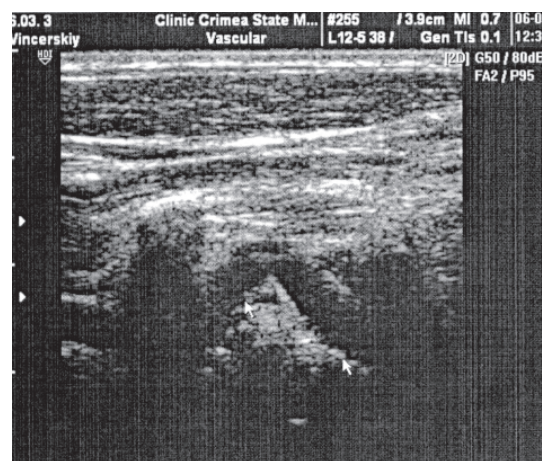


Рис. 2. Извитость позвоночной артерии у больного В., 7 лет. Стрелками указан изгиб сосуда

Таблица 2. Спектр органической патологии каротидного бассейна у детей с КА (n=7)

Вид аномалии	Количество случаев	%
Удвоение правой средней мозговой артерии	3	42,8
Аневризма правой средней мозговой артерии	1	14,3
Аномалия хода брахиоцефальных артерий	1	14,3
Стеноз левой средней мозговой артерии	1	14,3
Стеноз левой внутренней сонной артерии	1	14,3

210 см/с. У одного пациента обнаружена аномалия хода брахиоцефальной артерии.

Нарушение гемодинамики в каротидном бассейне может приводить к ишемии отдельных участков мозга или одной гемисферы и проявляться в виде головной боли мигренозного характера с тошнотой, рвотой и потерей сознания. Так как в детском возрасте значительно выражены механизмы компенсации, то клиническая картина сначала может быть невыраженной или вовсе отсутствовать. Но с течением времени и развитием возрастных изменений в сосудах гемодинамические изменения могут возникать и усугубляться на фоне органических аномалий сосудов и приводить к развитию клинических симптомов.

У 18 больных (56 %) нами обнаружена функциональная патология головы и шеи. Вся функциональная патология головы и шеи разделена на две группы: патология вен и патология артерий.

Среди патологии вен наиболее часто выявлялось затруднение оттока в глубоких венах мозга, также имело место затруднение оттока во внутренних яремных венах. Функциональная патология венозного русла головы может приводить к развитию клинических симптомов в виде длительной, неинтенсивной головной боли. Среди функциональной патологии артерий чаще обнаруживался гипертенус церебральных артерий (табл. 3).



Рис. 3. Удвоение правой средней мозговой артерии у пациентки З., 9 лет. На эхограмме видны два ствола СМА с равнозначными гемодинамическими показателями

Часто диагностировалась компрессия одной или обеих позвоночных артерий в костном канале шейного отдела позвоночника (25 %). Это проявлялось нарушением кровотока в одной или обеих позвоночных артериях при проведении ротационной пробы с поворотом головы в сторону, противоположную исследуемому сосуду. В 9 (82 %) случаях депрессия кровотока в одной или обеих позвоночных артериях составляла от 21 до 81 %. В двух случаях (18 %) отмечалось возрастание кровотока в позвоночной артерии. Опре-

Таблица 3. Спектр функциональной патологии головы и шеи у детей с КА (n=43)

Вид аномалии	Количество случаев	%
Компрессия обеих позвоночных артерий в костном канале	6	14
Компрессия левой позвоночной артерии в костном канале	4	9
Компрессия правой позвоночной артерии в костном канале	1	2
Гипертонус церебральных артерий	14	33
Затруднение оттока в глубоких венах мозга	10	23
Затруднение оттока во внутренних яремных венах	6	14
Дистония артерий вертебробазиллярного бассейна	2	5

делялась также дистония артерий вертебробазиллярного бассейна у двух пациентов (5 %). У 12 детей (38 %) выявлено сочетание органической патологии и функциональной.

Функциональная патология артериального русла головного мозга может вызвать различные клинические симптомы, такие как резкая головная боль мигренозного характера, головокружение, потеря сознания, тошнота, рвота. Как и органическая, функциональная патология требует наблюдения невропатолога и лечения.

Таким образом, у всех детей с КА была выявлена сопутствующая патология сосудов головы и шеи: у 44 % – только органическая патология, у 56 % – только функциональная, у 38 % – сочетание функциональной и органической патологии.

Литература

1. *Волосовец А.П.* Современные достижения и проблемы детской кардиоревматологической службы Украины // Здоровье ребенка. – 2006. – № 1. – С. 9–14.
2. *Ємець І.М.* Невідкладна допомога при критичних вроджених вадах серця // Совр. педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 125–127.
3. *Ильин В.Н.* Современная стратегия неонатальной кардиохирургии // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2007. – № 5. – С. 32–36.
4. *Шарыкин А.С.* Врожденные пороки сердца: Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. – М.: Теремок, 2005. – 384 с.
5. *Backer C. L., Mavroudis C.* Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Patent Ductus Arteriosus, Coarctation of the Aorta, Interrupted Aortic Arch. Ann. // Thorac Surg–2000. – Vol. 69. – P. 298–307.
6. *Gensony W.M.* Coarctation of the aorta // Berhman R.E. et al. (eds). Textbook of pediatrics, 14th ed., Philadelphia, PA: W. Sanders Co, 1992. – P. 177–179.
7. *Белов Ю.В., Богопольская О.М., Генс А.П.* Аневризма восходящей аорты при ее коарктации // Хирургия. – 2004. – № 2. – С. 37–42.
8. *Зербино Д.Д.* Современная патология аорты: классификация, заболевания и синдромы, проблемы этиологии // Серце і судини. – 2004. – № 3. – С. 4–10.
9. *Кунцевич Г.И.* Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Минск: Аверсэв, 2006. – 2008 с.
10. *Росин Ю.А.* Допплерография сосудов головного мозга у детей. – СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2006. – 120 с.
11. *Шахов Б.Е., Шарабрин Е.Г., Рыбинский А.Д.* Современные принципы оценки ангиоморфологии коарктации аорты // Хирургия сердца и сосудов. – 2004. – № 2. – С. 41–44.
12. *Heidi M. Connolly.* Intracranial Aneurysms in Patients with Coarctation of the Aorta // Mayo Clinic Proceedings – 2003. – № 78. – P. 1–9.
13. *Ring S.W.* Congenital heart surgery nomenclature and database project: Aortic aneurism, sinus of Valsalva aneurysm, and aortic dissection // Ann. Thorac. Surg. – 2000. – Vol.69. – P. 147–163.

Выводы

1. У всех (100 %) обследованных детей с коарктацией аорты была выявлена патология сосудов головы и шеи: органическая патология (44 %), которая представлена аномалиями сосудов базилярного (74 %) и каротидного (26 %) бассейнов; функциональная патология (56 %) была представлена в основном гипертонусом церебральных артерий (33 %) и компрессией одной или обеих позвоночных артерий (25 %).

2. Учитывая, что сосудистая патология головы и шеи может утяжелять клиническое течение коарктации аорты, мы рекомендуем включить в протокол обследования детей с коарктацией аорты доплерографию сосудов головы и шеи, а также консультацию детского невропатолога.

НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ПЕРСИСТИРУЮЩИМИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Е.И. Юлиш, И.В. Балычевцева, С.Г. Гадецкая, С.И. Вакуленко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Повторные обструктивные бронхиты у детей раннего возраста – заболевания, протекающие с различной степенью дыхательной недостаточности и нередко предшествующие бронхиальной астме, являются одной из актуальных проблем детской пульмонологии и аллергологии [1–3]. В последние годы среди агентов, вызывающих синдром бронхиальной обструкции у детей, немаловажное значение придается персистирующим инфекциям, вызывающим воспаление в структурах бронхиального дерева. В частности, к ним относят цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ), Эпштейна-Барр (ВЭБ), а также пневмотропные внутриклеточные патогены – *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae*. Хронический воспалительный процесс в бронхах, связанный с повреждающим воздействием персистирующих инфекций на клеточные структуры, способствует формированию гиперчувствительности и гиперреактивности бронхиального дерева с развитием реакций бронхообструкции в ответ на раздражители различной этиологии – вирусы, бактерии, токсины, аллергены, холод и т. д.

Задачами данного исследования явилось определение роли ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae* в развитии рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста, характера вызываемого ими инфекционного процесса, оценка динамики показателей сенсибилизации (уровень IgE, эозинофилов), изменений интерферонового статуса, клинического течения заболевания и катамнеза при проведении дифференцированных методов этиотропной и патогенетической терапии.

Материал и методы. Для верификации этиологических факторов у больных исследовались ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВПГ I и II типов, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мокроте или смывах со слизи-

стой полости рта. Иммуноферментный анализ (ИФА) использовали для выявления специфических IgG к ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae* в сыворотке крови. Содержание IgE в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью иммуноферментных тест-систем производства ООО «Укрмедсервис» (г. Донецк) согласно прилагаемой инструкции. Интерфероновый статус (ИФН- α и ИФН- γ) оценивали с помощью иммуноферментных тест-систем производства ООО «Укрмедсервис» согласно прилагаемой инструкции.

Обследовано 105 детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом в возрасте от одного года до трех лет, проживающих в областном специализированном доме ребенка «Малютка» с частотой эпизодов бронхообструкции более трех раз в течение года. У 61 больного (58,1 %) выявлены персистирующие внутриклеточные инфекции (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae*). Из них у 45 детей (42,8 %) диагностировано активное течение инфекционного процесса (наличие ДНК инфекционных агентов в мокроте и смывах со слизистой полости рта) – 1-я группа, и у 16 (15,2 %) – латентное течение (определялись специфические IgG к ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae*) – 2-я группа. В 3-ю группу были включены 44 (42,0 %) ребенка с рецидивирующим обструктивным бронхитом, не инфицированными перечисленными инфекциями.

В клинической картине острого периода заболевания у пациентов 1-й группы на фоне различной степени дыхательной недостаточности преобладали симптомы интоксикации: отмечались бледность кожных покровов, длительная лихорадка (до 5 дней), гепатоспленомегалия, увеличение лимфатических узлов, сухой мучительный кашель, одышка смешанного характера. Бронхообструкция развивалась в течение первых двух дней от начала заболевания. При аускультации в легких

определялись преимущественно разнокалиберные влажные хрипы. На рентгенограмме органов грудной клетки имело место повышение прозрачности легких, уплотнение корней легких и деформация сосудистого рисунка.

Интоксикация в остром периоде у детей 2-й группы была менее выраженной и проявлялась преимущественно субфебрильной лихорадкой на фоне умеренного нарушения общего состояния, обусловленного прежде всего малопродуктивным кашлем; реакция лимфогистиоцитарной системы проявлялась незначительной микрополиаденией. Обструктивный синдром нарастал к 3-му–4-му дню от начала заболевания. При аускультации в легких преобладали диффузные сухие, свистящие хрипы. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечалось увеличение воздушности легочной ткани, усиление бронхососудистого рисунка.

У детей 3-й группы бронхообструкция развивалась на фоне острых катаральных изменений верхних дыхательных путей, обусловленных острой вирусной инфекцией, субфебрильной или фебрильной температуры тела. Обструктивный синдром нарастал постепенно, в среднем к 3-му–5-му дню от начала заболевания. Усилился кашель, появились экспираторная или смешанная одышка, сухие свистящие и разнокалиберные влажные хрипы в легких.

У 49 (46,6 %) пациентов (у 27 из 1-й группы, 6 из 2-й группы и 16 из 3-й группы) тяжесть состояния была обусловлена совокупностью бронхообструктивного и интоксикационного синдромов.

В остром периоде рецидивирующего обструктивного бронхита все дети получали ингаляции β_2 -агонистов короткого действия, муколитические препараты.

Учитывая различный спектр возбудителей хронического воспалительного процесса в бронхах, связанного с персистенцией хламидии, микоплазмы и герпесвирусов, мы предприняли попытку дифференцированно подойти к этиотропной терапии. Беря во внимание данные литературы о чувствительности хламидийной и микоплазменной инфекции к макролидам, 15 пациентам 1-й группы при активном течении этих инфекций в лечении был использован азитромицин (сумамед). Сумамед назначали из расчета: в 1-й день 10 мг/кг, в последующие 4 дня по 5 мг/кг. Длительность курса 5–7 дней. Повторные курсы терапии сумамедом (2–3) проводились с перерывами в 3–4 недели.

Детям 1-й группы с острым течением герпесвирусных инфекций (34 пациента) в терапию был включен флавозид. Флавозид – противовирусный препарат многопланового

действия. Назначался препарат по схеме: с момента рождения ребенка и до одного года – по 0,5 мл 2 раза в день; детям от 1 года до 2 лет – по 1 мл 2 раза в день; пациентам от 2 до 4 лет – с 1-го по 3-й день по 1,5 мл 2 раза в день и с 4-го дня – по 3 мл 2 раза в день. Курс терапии составлял один месяц с последующим повторением цикла через месяц.

Пациентам с латентным течением инфекционного процесса в терапию назначали флавозид с целью увеличения синтеза эндогенных ИФН- α и ИФН- β .

Дети 3-й группы получали ингаляции β_2 -агонистов короткого действия, муколитические препараты.

Контроль показателей проводили до начала лечения, после лечения и через год от начала лечения.

Эффективность терапии оценивали по срокам уменьшения симптомов интоксикации, ликвидации бронхиальной обструкции, динамике показателей периферической крови, динамике показателей интерферонового статуса, а также по отдаленным результатам лечения, основанного на катamnестическом наблюдении в течение года.

Результаты и их обсуждение. Исследование этиологии инфекционного процесса, осложнившегося рецидивирующим обструктивным бронхитом, позволило установить, что у 38 детей (62,3 %) обструктивный бронхит был ассоциирован с вирусами (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ I и II типов), у 8 (13,1 %) – с *Mycoplasma pneumoniae*, у 7 (11,5 %) – с *Chlamidiae pneumoniae*, в 5 случаях (8,2 %) имела место вирусно-микоплазменная ассоциация и в 3 (4,9 %) – вирусно-хламидийная ассоциация. Так, у пациентов 1-й группы в 30 случаях было выявлено активное течение ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, у 5 детей – активное течение хламидийной инфекции, у 5 – микоплазменной, у 3 – вирусно-микоплазменная ассоциация и у 1 – вирусно-хламидийная. Среди пациентов 2-й группы латентное течение вирусной инфекции было зарегистрировано у 9 детей, хламидийной – у 1, микоплазменной – у 3, вирусно-хламидийной – у 2 и вирусно-микоплазменной – у одного (рис. 1).

Клинический эффект в момент лечения рецидива обструктивного бронхита в группе как с активным течением инфекции, так и с латентным был практически одинаковым, хотя у детей с респираторным хламидиозом и микоплазмозом, получавших сумамед, признаки интоксикации исчезали уже на 2-е сутки от начала лечения. Ликвидация бронхиальной обструкции в 1-й группе происходила на 3-и сутки от начала лечения и во 2-й – на 2-е. У детей 3-й группы признаки бронхообструкции уменьшались к 4-м суткам.

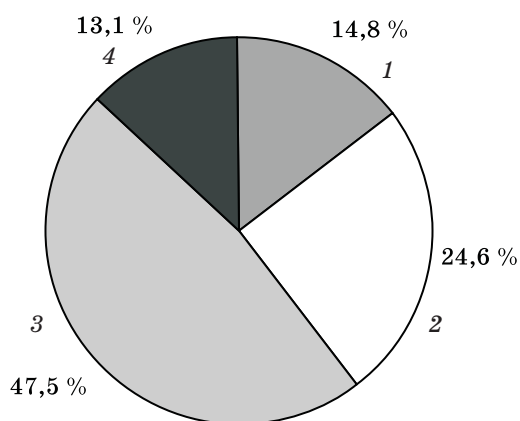


Рис. 1. Інфіцированність дітей з рецидивуючим обструктивним бронхитом внутриклеточними агентами: 1 – віруси; 2 – бактерії; 3 – вірусні асоціації; 4 – вірусно-бактеріальні асоціації

При повторному дослідженні периферическої крові, проведеному через місяць от начала лечения, отмечено достоверное уменьшение количества эозинофилов во всех группах, достоверное снижение лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов в 1-й группе, увеличение количества лимфоцитов у детей с активным течением инфекции.

Анализ данных, полученных при исследовании сывороточных интерферонов и IgE у детей с рецидивующим обструктивным бронхитом (таблица) показал, что уровень ИФН- γ исходно был достоверно выше у детей с латентным течением инфекционного процесса, так же как и показатель, отражающий степень сенсибилизации, – IgE. На наш взгляд, длительная персистенция внутриклеточных агентов приводит к перманентной антигенной стимуляции организма, что способствует запуску интенсивного синтеза IgE и иммунного интерферона (ИФН- γ). Поэтому в случаях с латентным течением инфекции развитие рецидивующего обструк-

тивного бронхита в первую очередь может быть связано с постоянной сенсибилизацией макроорганизма инфекционными агентами. У детей с активным течением инфекции бронхообструкция скорее всего связана с непосредственным воздействием микроорганизмов и острым течением инфекционного воспалительного процесса. Выявленные низкие уровни ИФН- α у инфицированных пациентов обеих групп свидетельствуют о недостаточной элиминации инфекционных внутриклеточных микроорганизмов.

При повторном исследовании этих показателей (через 6 месяцев) было отмечено увеличение уровней ИФН- α и ИФН- γ у инфицированных детей; в 3-й группе, у неинфицированных пациентов, показатели практически остались на том же уровне, что и до начала терапии. Было также зарегистрировано снижение уровня IgE у пациентов 1-й и 2-й групп.

В динамике заболевания (через 6 месяцев) у 18 (40,0 %) детей 1-й группы купирована активность инфекционного процесса (по данным ПЦР ДНК инфекционных агентов не выявлялась). У 6 (37,5 %) детей 2-й группы с латентным течением инфекции было зарегистрировано исчезновение специфических антител к ВПГ I и II типов и ВЭБ.

Катамнестическое наблюдение за детьми в течение 6 месяцев показало полное отсутствие рецидивов обструктивного бронхита у половины детей 1-й группы и у 2/3 пациентов 2-й, частота бронхообструкции у детей 3-й группы осталась на прежнем уровне.

При обследовании детей через год после окончания лечения у 37 (60,7 %) специфические антитела в сыворотке крови не определялись, у 24 (39,3 %) были выявлены низкие титры специфических противoinфекционных антител класса IgG при удовлетворительном общем состоянии. Результаты ПЦР для определения ДНК возбудителей у всех детей были отрицательными.

Уровень сывороточных интерферонов и IgE у детей с рецидивующим обструктивным бронхитом до и через 6 месяцев после лечения (M \pm m)

Группа детей	Период лечения	IgE, ME/мл	ИФН- γ , пг/мл	ИФН- α , пг/мл
1-я (n=45)	До	22,99 \pm 20,95	7,34 \pm 5,32	9,47 \pm 4,57
	После	10,22 \pm 8,49*	13,05 \pm 5,10*	19,28 \pm 6,34*
2-я (n=16)	До	77,42 \pm 52,98 [^]	11,91 \pm 6,58 [^]	9,44 \pm 2,72
	После	15,53 \pm 12,52*	17,44 \pm 6,42* [^]	22,26 \pm 5,54*
3-я (n=44)	До	11,25 \pm 7,61 [^]	19,78 \pm 4,55 [^]	23,04 \pm 5,07 [^]
	После	8,37 \pm 4,48	21,35 \pm 4,56 [^]	23,15 \pm 4,59
Норма		15,74 \pm 12,78	10,4 \pm 0,28	18,72 \pm 2,21

Примечание. (p<0,05); *различия между группами до и после лечения; [^]различия между группами в зависимости от инфицированности и активности инфекции.

При наблюдении за больными с рецидивирующим обструктивным бронхитом в катмнезе на протяжении 12 месяцев отмечено, что у детей с сопутствующей внутриклеточной инфекцией, получивших этиотропное и иммунокорректирующее лечение, изменились частота и длительность обострений рецидивирующих обструктивных бронхитов по сравнению с этими показателями до лечения, а также у неинфицированных пациентов. Так, частота обострений рецидивирующего обструктивного бронхита на момент первичного обследования составляла $(3,27 \pm 0,23)$ раза в течение года, после лечения она уменьшилась в 6,5 раз и составила $(0,53 \pm 0,03)$ раза.

Длительность обострений до лечения детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом, инфицированных внутриклеточными агентами, составляла $(13,7 \pm 1,9)$ дней и через год после лечения – $(6,31 \pm 0,5)$ дней.

На этом фоне значительно снизилось число респираторных инфекций у детей, получивших лечение в связи со специфическим инфекционным процессом. Частота ОРВИ у детей в этой группе составила в среднем $(2,99 \pm 0,13)$ эпизодов в год, причем интеркуррентные заболевания протекали без выраженных проявлений интоксикации или осложнений со стороны ЛОР-органов и развития бронхообструктивного синдрома. В группе неинфицированных частота ОРВИ не изменилась и составляла $(7,34 \pm 0,3)$ эпизодов в год.

Через год после проведенного этиотропного лечения у больных с рецидивирующим обструктивным бронхитом (рис. 2, а), ассоциированным с активным и латентным течением персистирующих внутриклеточных инфекций, показатель IgE оставался сниженным, практически не отличаясь от нормативов. У неинфицированных пациентов наблюдалось повышение уровня IgE крови, практически достигающее исходных значений.

Показатели γ - и α -интерферонов у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом с различным течением персистирующих инфекций в течение года сохранялись на уровне, достигнутом на фоне лечения, что соответствовало клинической картине (рис. 2, б и в). С нашей точки зрения, сохраняющийся достаточно высоким уровень α -интерферона оказывает защитное действие у детей с хроническим течением инфекции и, как по-

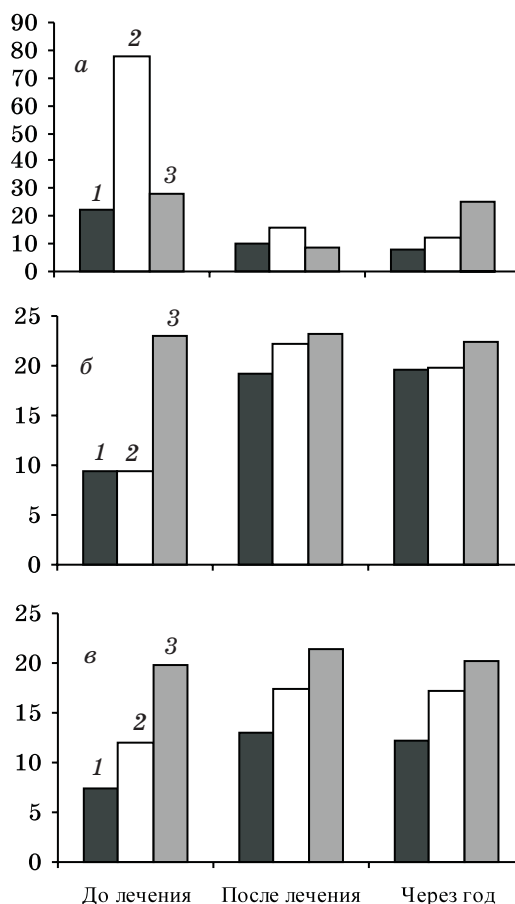


Рис. 2. Уровень IgE (а), α - (б) и γ - (в) интерферона у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом 1-й (1), 2-й (2) и 3-й (3) групп до и после лечения

казало наблюдение, от обострений бронхообструктивного синдрома.

Таким образом, персистирующая внутриклеточная инфекция, в частности герпесвирусные, хламидийная, микоплазменная, вызывая хронический воспалительный процесс в бронхах, может определять развитие реакций гиперчувствительности и гиперреактивности у детей раннего возраста, способствуя рецидивам обструктивного бронхита и формированию бронхиальной астмы. Направленная этиопатогенетическая терапия позволяет с одной стороны, купировать или уменьшить развитие хронического воспаления в бронхиальном дереве, с другой – снизить риск заболевания детей бронхиальной астмой.

Литература

1. Прохорова М.П., Бичкова Н.Г. Цитокиновый та імунологічний статус у дітей з бронхообструктивним синдромом // ПАГ. – 2004. – № 6. – С. 10–15.
2. Новые возможности в лечении бронхообструктивного синдрома у детей / А.Б. Малахов, С.А. Макарова, М.А. Малахов, В.С. Мальшев, Н.А. Селиверстова // Пульмонология. – 2001. – № 4. – С. 55–59.
3. Назаренко И.М., Кузьменко Л.Г., Петрук Н.И. Особенности фагоцитоза, иммунного и интерферонового статусов у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом // Педиатрия. – 2001. – № 5. – С. 20–23.

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ИНФЕКЦИЯ – ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА СМЕРТНОСТЬ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

Е.И. Юлиш, О.Е. Чернышева, С.Я. Ярошенко, Е.И. Абилова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Согласно принятым в мире нормам, уровень жизни устанавливается по нескольким основным демографическим критериям, а именно по численности населения, его общему и естественному приросту, миграции, количеству женщин репродуктивного возраста, а также коэффициенту детской и младенческой смертности. Согласно последнему показателю, Украина занимает 120 место в мире. По данным ВОЗ, степень вероятности выживания ребенка в течение первого года жизни в странах СНГ более чем в 4 раза ниже, чем в странах Западной Европы.

За последние 10–15 лет накоплено немало данных о значимой роли персистирующих внутриклеточных внутриутробных TORCH-инфекций в неблагоприятном течении беременности, смертности детей, формировании врожденных пороков развития и нарушениях соматического здоровья ребенка. Истинная частота внутриутробных инфекций (ВУИ) до настоящего времени не установлена (чаще всего в отчетах причинами смерти, особенно новорожденных детей, указываются врожденные пневмонии, сепсис, поражение ЦНС и т. п.). Вместе с тем распространенность данной патологии среди новорожденных и детей первого года жизни может достигать 10 % и более. ВУИ относятся к тяжелым заболеваниям и во многом определяют уровень младенческой смертности. В последние годы ВУИ в структуре смертности новорожденных занимает 1-е–3-е место, обуславливая от 11 до 45 % потерь [1]. Согласно данным Донецкого областного управления здравоохранения, младенческая смертность, связанная с генерализованными ВУИ, составляет 18–20 %. Идентичные показатели имеют Россия, Казахстан и другие страны бывшего СССР [2].

Доля смертности от врожденных пороков развития составляет среди умерших детей первого года жизни в Донецкой области около 30 %. По результатам исследований Института педиатрии АМН РФ [3], у более чем 80 % детей с врожденными пороками разви-

тия в пораженных органах выявлены морфологические маркеры активного течения внутриклеточных персистирующих инфекций (цитомегаловирусной, герпес 1, 2, Эпштейна-Барр, хламидийной и др.). Идентичные данные получены и в Украине в клинике профессора Н.В. Нагорной – в тканевых биоптатах сердечной мышцы у половины детей, оперируемых по поводу врожденных пороков сердца, выявляются ДНК герпесвирусных инфекций [4]. Это также подтверждает значимость внутриклеточных инфекций во внутриутробных нарушениях органогенеза.

К TORCH-инфекциям относят инфекционные агенты, отличающиеся по природе (вирусы, бактерии, простейшие), способу проникновения в плод или к ребенку (трансплацентарно, интранатально и др.), патогенности (абсолютно или условно патогенные), иммунореактивности. Однако эти инфекции объединяют некоторые общие свойства: преимущественно внутриклеточная жизнедеятельность с использованием клеточных ресурсов хозяина, репликация практически во всех клетках организма, длительность (постоянство) воздействия на иммунокомпетентные клетки и персистенция – способность инфекционного агента непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться под действием различных неблагоприятных факторов) в инфицированных клетках различных тканей и создавать постоянную угрозу развития инфекционного процесса. При этом иммунный ответ на вирус может сопровождаться не только защитным, но и повреждающим эффектом. И здесь мы сталкиваемся с иммунопатологическим аспектом проблемы вирусной персистенции.

Инфекция называется первичной в том случае, если организм инфицируется данным возбудителем впервые, то есть развитие инфекционного процесса происходит у ранее серонегативного пациента. Если же инфекционный процесс развивается в результате активизации возбудителя, находившегося до

этого в организме в латентном состоянии (реактивация), или из-за повторного инфицирования (реинфекция), то это трактуется как рецидив инфекционного процесса. Установлено, что наиболее часто инфицирование плода и развитие тяжелых вариантов ВУИ отмечаются в тех случаях, когда во время беременности женщина переносит первичную инфекцию.

В тех случаях, когда инфицирование происходит в эмбриональный период, чаще отмечаются самопроизвольные выкидыши (30 % женщин) или возникают тяжелые, не совместимые с жизнью пороки развития. Проникновение возбудителя в организм плода в ранний фетальный период может приводить к развитию инфекционно-воспалительного процесса, характеризующегося преобладанием альтернативного компонента с формированием в поврежденных органах фиброзно-склеротических деформаций. Инфицирование плода в поздний фетальный период может сопровождаться воспалительным повреждением как отдельных органов и систем (гепатит, кардит, менингит или менингоэнцефалит, хориоретинит, поражение кроветворных органов с развитием тромбоцитопении, анемии и др.), так и генерализованным поражением. В целом при антенатальном инфицировании клинические симптомы заболевания, как правило, проявляются уже при рождении. В то же время при интранатальном заражении сроки реализации инфекционно-воспалительного процесса могут существенно отодвигаться, в результате чего клиническая манифестация ВУИ может дебютировать не только в первые недели жизни, но и в постнеонатальный период и даже на протяжении первого года жизни.

В случаях, когда инфекция протекает у беременной в скрытой форме, латентно, без выраженных клинических признаков, заболевание может оставаться незамеченным. Наличие физиологической иммуносупрессии у беременной может обуславливать реактивацию латентно текущей инфекции или способствовать первичному инфицированию женщины. Риск заражения плода при первичном инфицировании женщины во время беременности составляет в среднем 50 %, при рецидиве инфекционного процесса – до 5–10 %, при латентном – около 2–5 %. Данные профессора Т.М. Клименко [5] свидетельствуют, что у 60 % детей первого года жизни, рожденных от матерей с различным течением внутриклеточных персистирующих инфекций, имеют место проявления ВУИ с морфофункциональными и иммунными нарушениями в состоянии здоровья.

Ранее существовало мнение, что латентное течение инфекции (отсутствие явных клинических проявлений) не вызывает заболевания. Мало того, многие считают, что наличие при этом специфических иммуноглобулинов класса G служит защитой, препятствием к повторному инфицированию и обострению инфекции. Для рассматриваемых нами инфекций характерно персистирующее течение с развитием хронического процесса, который может быть латентным (с длительным пребыванием инфекционного агента в организме, не сопровождающимся явной клинической симптоматикой) и активным, когда под влиянием внешних неблагоприятных воздействий инфекционный фактор выходит из-под иммунного контроля и проявляет себя клинически – реактивация инфекции с появлением симптомов заболевания. Для персистенции инфекции характерен длительный патологический процесс, сопровождающийся ремиссиями и обострениями заболеваний.

Внутриутробное инфицирование не всегда приводит к развитию манифестных форм заболевания и во многом зависит от особенностей состояния плода и новорожденного. Так, риск реализации врожденной инфекции значительно возрастает при недоношенности, задержке пренатального развития, патологическом течении интранатального и/или раннего неонатального периода. Помимо этого, прогноз внутриутробной трансмиссии зависит от срока гестации, в котором произошло инфицирование, особенностей возбудителя (патогенных и иммуногенных его свойств), типа материнской инфекции (первичная или рецидив), функционального состояния иммунной системы матери, целостности маточно-плацентарного барьера и др. [6–11].

Внутриутробное заражение плода нередко обусловлено недостаточно четкой диагностикой инфекций и их течения во время беременности. Отсутствие специфических симптомов и однотипность клинических проявлений врожденных инфекций обосновывают необходимость своевременного использования специальных лабораторных методов, направленных на достоверную верификацию этиологии ВУИ. При этом обследование новорожденных и детей первых месяцев должно обязательно включать методы, направленные как на непосредственное выявление возбудителя заболевания, его генома или антигенов («прямые» методы диагностики), так и на обнаружение маркеров специфического иммунного ответа («непрямые»). К прямым методам диагностики относятся классические микробиологические (вирусологический, бактериологический), а также

современные – молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция – ПЦР, ДНК-гибридизация). С помощью непрямых методов диагностики в сыворотке крови ребенка выявляют специфические антитела к антигенам возбудителя. В последние годы для этого наиболее широко используют иммуноферментный анализ (ИФА). Для того чтобы получить достоверные результаты серологического обследования новорожденных и детей первого месяца жизни и адекватно трактовать эти данные, следует:

- проводить обследование до введения препаратов крови (плазмы, иммуноглобулинов и др.);
- одновременно проводить серологическое обследование матерей (для уточнения происхождения: «материнские» или «собственные»);
- проводить обследование методом «парных сывороток» с интервалом в 2–3 недели. В тех случаях, когда после первоначального серологического обследования ребенку вводили препараты крови (иммуноглобулин, плазму и др.), исследование «парных сывороток» не проводят;
- оценивать результаты с учетом возможных особенностей характера и фазы иммунного ответа.

Особо следует подчеркнуть, что сероконверсия (появление специфических антител у ранее серонегативного пациента или нарастание титров антител в динамике) появляется позже дебюта клинических проявлений инфекции.

В последние годы для детекции возбудителя все чаще используют ПЦР. Материалом при этом может служить любая биологическая среда организма (пуповинная кровь, слюна, моча, смывы трахеи, ротоглотки, мазки с конъюнктивы, из уретры и т. д.). Однако в тех случаях, когда этиология заболевания связана с вирусными агентами, критерием активного периода ВУИ считается обнаружение возбудителя в крови или ликворе (если имеет место поражение ЦНС).

Выявление специфических IgM в пуповинной крови, а также в крови ребенка первых недель жизни является одним из важ-

ных критериев диагностики ВУИ. Подтверждением активного периода врожденной инфекции служит также выявление низкоавидных специфических антител IgG с нарастанием их титров в динамике. Повторное серологическое исследование должно осуществляться через 2–3 недели («парные сыворотки»). При этом обязательно проводится сопоставление с результатами параллельно проведенного серологического обследования матери.

Изолированное выявление антител класса IgG в сыворотке крови новорожденного без уточнения индекса авидности и без сопоставления с материнскими титрами не позволяет однозначно трактовать полученные данные, так как антитела могут иметь материнское происхождение (поступление в организм плода в результате их трансплацентарного переноса). Только при динамическом (с интервалом в 14–21 день) сравнении уровней специфических IgG-антител новорожденного ребенка и матери можно судить об их природе. Если титры специфических IgG-антител у ребенка при рождении равны материнским, а при повторном обследовании отмечается их снижение, то высока вероятность, что они имеют материнское происхождение.

Совокупность результатов прямых и непрямых методов исследования позволяет установить этиологию заболевания, а также определить его остроту и стадию. Риск инфицирования плода и лабораторные критерии диагностики инфекций у беременной представлены в таблице.

В 80–90 % случаев врожденная инфекция у родившихся детей протекает латентно с отсутствием характерных клинических симптомов. В крови при этом обнаруживаются специфические иммуноглобулины класса G, хотя при неблагоприятных условиях возможна реактивация инфекции и опасность трансплацентарного или интранатального заражения.

Установлено, что в подавляющем большинстве случаев ВУИ различной этиологии у новорожденных детей имеют сходные клинические проявления. ВУИ должна быть заподозрена у любого новорожденного, при об-

Риск инфицирования плода и лабораторные критерии диагностики различных вариантов течения TORCH-инфекций в период беременности

Форма инфекции в период беременности	Антигены, ДНК инфекций	Специфические антитела	Риск инфицирования плода, %
Первичная инфекция	+	IgM, постепенное нарастание низкоавидных IgG в «парных сыворотках»	До 50
Рецидив	+	Нарастание IgG, возможно появление IgM	До 8
Латентная	–	Высокоавидные IgG	До 5

следования которого выявляются следующие признаки: внутриутробная гипотрофия, пороки развития или стигмы дизэмбриогенеза, водянка плода, микро- или гидроцефалия, кожные экзантемы при рождении, ранняя и/или длительная желтуха, лихорадка в первые сутки жизни, неврологические расстройства (в том числе судороги), впервые зарегистрированные через несколько дней после рождения, энцефалит, кардит, кератоконъюнктивит, недоношенность, гепатит, катаракта или глаукома, хориоретинит, интерстициальная пневмония, «воспалительные» изменения в клиническом анализе крови (анемия, увеличение СОЭ, лейкопения, лимфоцитоз, моноцитоз, эритробластоз, тромбоцитопения), выявляемые в первые дни жизни, изменения на нейросонограмме (кисты, рассеянные и перивентрикулярные кальцификаты мозга), мертворожденность, выкидыши, инфекции половой системы в анамнезе у матери.

Для установления тяжести инфекции у ребенка необходимо провести дополнительные диагностические исследования, включающие нейросонографию, рентгенографию черепа или компьютерную томографию (для выявления внутричерепных кальцификатов), рентгенографию трубчатых костей и грудной клетки, биохимическое исследование функций печени.

Алгоритм специфического лабораторного обследования новорожденных и детей различного возраста зависит от многих факторов, в частности от состояния здоровья матери, течения беременности, соматического состояния ребенка.

Новорожденные дети, рожденные от матерей из группы риска, недоношенные:

- исследование пуповинной или венозной (в первые две недели после рождения) крови на ДНК вирусов – наличие ДНК свидетельствует об активном течении врожденной инфекции;

- выявление специфических IgM и низкоавидных IgG подтверждает диагноз;

- выявление специфических IgG, особенно их высокий уровень по сравнению с показателем у матери требует повторного исследования через 3–4 недели – их повышение говорит в пользу внутриутробного инфицирования;

- отрицательные значения ПЦР-анализа, высокая авидность специфических IgG, отсутствие роста показателей специфических IgG в динамике свидетельствуют либо о только носительстве инфекции (латентное течение), либо о циркуляции материнских иммуноглобулинов, переданных трансплацентарно. В этих случаях показано определение

содержания IgG через 3, 6 месяцев. Снижение их уровня с возрастом ребенка и полное исчезновение говорит о трансплацентарно перенесенных антителах и его неинфицированности;

- отсутствие ДНК вируса, специфических IgG свидетельствует о неинфицированности ребенка.

Дети первого года жизни с клиническими признаками внутриутробной инфекции (пороки развития, хронические воспалительные процессы в органах и системах – кардиомиопатия, гепатит, поражение ЦНС, стигмы дизэмбриогенеза и т. д.):

- специфическое лечение, даже в случае выявления активного течения инфекции у данной категории больных, не позволяет скорректировать сформировавшиеся внутриутробно органические изменения в органах. Однако терапия способствует купированию острого специфического воспалительного процесса или его рецидива, замедлению деструктивных процессов в пораженных органах, повышению эффективности патогенетической терапии. Наличие ДНК-инфекционного агента у этой категории детей, низкоавидных специфических IgG свидетельствует об активном течении инфекции;

- при отсутствии ДНК вируса показано исследование содержания специфических IgG в сыворотке крови – его высокий уровень и низкая авидность также свидетельствуют об активности хронического течения инфекционного процесса. При отсутствии клинических данных, свидетельствующих об активации инфекции, специфическое лечение не требуется.

Приобретенная инфекция у детей в постнатальном периоде и старше часто наблюдается при всевозможных контактах с заразными членами семьи и детьми:

- острая форма приобретенной инфекции на первых этапах протекает по типу «простуды»;

- при наличии иммуносупрессии развивается клиническая картина заболевания. У 10–15 % инфицированных манифестные формы заболевания в виде гриппо- и мононуклеозоподобного синдрома, интерстициальной пневмонии, миокардита, артрита, гепатита, колита, энцефалита;

- характерны длительная лихорадка, повышенная утомляемость, головные и мышечные боли, лимфоаденопатия, гепатоспленомегалия. Нередко заболевание начинается с повышения температуры тела, увеличения лимфоузлов, обычно шейных и подчелюстных, болезненности околоушной области;

- у часто и длительно болеющих детей возможно развитие поражений печени (ци-

томегаловирусней гепатит – 15–20 % вирусных гепатитов неясной этиологии обусловлено поражением печени (ЦМВ), сердца, легких, почек (вирусассоциированный гломерулонефрит), ретинита (возможна слепота) с присоединением заболеваний, обусловленных вторичной бактериальной флорой;

- при хроническом течении – возникновение поражений легких в виде фиброза, рецидивирующего бронхита, гепатита, миокардита и т. д. Установлена связь ЦМВ-инфекции с развитием диабета.

Дети с тяжелопротекающими «соматическими» заболеваниями (заболевания органов дыхания, гломерулонефрит, васкулит, гепатит, сахарный диабет, кардит) при малой эффективности стандартного общепринятого лечения:

- определение ДНК вируса в сыворотке крови в сочетании с выявлением низкоавидных IgG дает основание говорить о вирусассоциированном заболевании. Это является показанием для проведения специфического лечения;

- выявление только высокоавидных цитомегаловирусных IgG без тенденции к росту показателя в динамике является свидетельством латентного течения инфекции, что не требует направленной противовирусной терапии.

Известно, что у 10 % детей, заразившихся внутриутробно, клиническая картина заболевания развивается в периоде новорожденности и первого года жизни. А как течет инфекционный процесс у остальных инфицированных детей, не имеющих клинических проявлений в первые месяцы жизни? Сегодня имеется много данных о том, что перенесенная внутриутробно инфекция не исчезает бесследно, оказывая воздействие на организм ребенка и в последующем. В ряде случаев под влиянием инфекционных патогенных агентов (возбудителей туберкулеза, хламидиоза, микоплазмоза, уреоплазмоза, токсоплазмоза, вирусов, грибов) возникает хронический инфекционно-аллергический процесс, в основе которого лежат недостаточность систем киллинга, незавершенность фагоцитоза и как следствие длительная внутриклеточная персистенция инфекционного агента в организме. При этом, как правило, формируется клеточно-опосредованная гиперчувствительность замедленного типа или аутоиммунный процесс. Особое внимание занимает пролонгированное течение поражений ЦНС, выявляемых у детей с врожденной цитомегаловирусной, энтеровирусной, герпетической, краснушной инфекцией. К ним относятся задержка психомоторного развития, гипертензионно-гидроцефальный синдром, судорожный

синдром, синдром гипервозбудимости ЦНС. При персистенции хламидийной инфекции возможно развитие воспалительных заболеваний суставов, органов дыхания, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, глаз. Хламидийная инфекция является триггерным агентом при болезни Рейтера у детей (с развитием конъюнктивита, поражением суставов и мочеполовых органов). Внутриутробное инфицирование микоплазмами недоношенных детей приводит к формированию у них хронической патологии легких и рассматривается как индуцирующий агент ревматоидного артрита [12].

Таким образом, ВУИ не только индуцирует патологию плода и новорожденного, но и участвует в развитии отсроченной патологии, выявляемой у детей с ВУИ на протяжении первого года и старше. По данным акад. В. Учайкина, главного детского инфекциониста России, у большинства детей, умерших в возрасте до 14 лет от различных причин, фоновым заболеванием была ВУИ и связанное с ней иммунодефицитное состояние, и это диагностировалось только тогда, когда наступал летальный исход. Следовательно, актуальная задача исследования – выявление и изучение латентно текущей инфекции, уходящей корнями во внутриутробный период. Этот раздел нашей специальности остается самым трудным и практически неизученным.

С целью выявления развивающихся изменений в органах при персистенции медленных инфекций нами изучены данные аутопсий детей в возрасте от 6 месяцев до двух лет, умерших в случаях, которые по клиническим стандартам были предотвратимы, – пневмонии, стенозирующие ларингиты, обструктивные бронхиты, синдром внезапной смерти, поствакцинальные осложнения. При морфологическом исследовании 24 умерших детей выявлены как генерализованные, так и олиго- и моноорганные цитомегаловирусные поражения органов. При этом в большинстве исследуемых органов определялся цитомегаловирусный метаморфоз клеток. Установлено, что в тканевых структурах детей, умерших в возрасте до 6 месяцев, преобладают воспалительные процессы, а к 1–1,5 годам доминируют дистрофические и некротические изменения с образованием кист и кальцификатов. В сердце выявляется очаговый миолиз мышечных волокон, некроз миокарда; в почках – процессы склерозирования отдельных клубочков, в печени – жировое и гидропическое перерождение гепатоцитов, некроз клеток; в поджелудочной железе – инфильтрация стромы клетками гистиолимфоцитарного ряда, дистрофия.

Цитомегалическому перерождению подвержена и нервная ткань – глиоциты серого и белого вещества головного мозга. Отмечается лизис нервных клеток, в коре определяются петрификаты. В надпочечниках имеет место цитомегалический метаморфоз адренокортикоцитов, дистрофия и некроз. В мозговом веществе тимуса многие тельца Гассала подвергаются некрозу, выражен апоптоз тимоцитов. Для тимуса и селезенки характерен неполноценный «отбор» антигензависимых Т-лимфоцитов, что является показателем приобретения Т-лимфоцитами рецепторов к антигенам собственных тканей и вероятностью развития аутоиммунных заболеваний.

Известно, что иммунный ответ на инфекции может сопровождаться как защитным эффектом, так и повреждающим, например, при длительной персистенции инфекций. Представленные данные морфологических исследований свидетельствуют не только о нарушенных функциях защиты, когда патогенный раздражитель не подвергается уничтожению и элиминации, а вследствие изменений иммунных реакций и хронизации воспалительного процесса, что определяет развитие конфликта между организмом и собственными тканями с возможным формированием аутоиммунного заболевания.

Это в определенной степени подтверждают проведенные нами иммунологические исследования с изучением цитокинового статуса более чем у 200 часто и длительно болеющих детей с различным течением внутриклеточных инфекций. Так, изменения в иммунном статусе при хроническом течении цитомегаловирусной инфекции зависят от характера ее течения: клиническое проявление бронхолегочного заболевания у ребенка на фоне активного течения инфекции (острый процесс или рецидив) характеризовалось снижением выработки естественных киллеров, В-лимфоцитов, Т-хелперов, некоторых провоспалительных цитокинов, интерферона- α , реакций фагоцитоза, что свидетельствует о недостаточной противоинойфекционной защите. Латентное же течение инфекции (у детей без проявлений каких-либо заболеваний) сопровождалось значимым повышением данных показателей на фоне снижения уровней противовоспалительных цитокинов, что, как и морфологические сдвиги в органах иммуногенеза, дает основание предполагать риск развития у этих детей аутоиммунных заболеваний.

Глубокие патологические изменения выявляются у умерших детей и при нейрогистологическом исследовании пораженных органов. Функция нервной системы органа – это не только обеспечение его иннерва-

ции. Одна из главных задач органного аппарата нервной системы – регулирование его адаптационных реакций, контроль формирования и развития структур органа и даже адекватности иммунного ответа. Выявлено, что дистрофические и деструктивные процессы в исследуемых органах сочетались со значимыми изменениями нервных элементов, характер и выраженность которых коррелировала со степенью органного поражения и возрастом умершего ребенка. Так, у детей первых месяцев жизни изменения в нервных элементах были преимущественно реактивными: отек, набухание, вакуолизация, гипо-, гиперимпрегнация нервных волокон. С возрастом и увеличением длительности активной персистенции инфекции реактивные изменения становятся более глубокими и разнообразными, вплоть до деструкции и лизиса органных нервных элементов.

Таким образом, рецидивирующее течение персистирующих внутриклеточных инфекций может формировать у детей раннего возраста:

- структурные изменения (дистрофия и деструкция в тканях органов) и их функциональную недостаточность;
- иммунный дисбаланс (с одной стороны, снижение иммунореактивности и неспецифической резистентности по элиминации инфекта, с другой – неадекватность иммунных реакций с возможным развитием аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний);
- нарушение органной и клеточной иннервации (потеря регулирующего влияния иммунной и нервных систем) может являться фактом участия внутриклеточных персистирующих инфекций в генезе злокачественных новообразований.

В литературе появляется все большее число сообщений о заболеваниях, ассоциированных с цитомегаловирусами, вирусами простого герпеса, Эпштейна–Барр, – гепатитах, панкреатитах, сахарном диабете, кардитах, гломерулонефритах, поражениях ЦНС, органов кроветворения, опухолях, развитии атеросклеротического процесса при персистенции хламидий [13–15]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о роли некоторых герпесвирусов (вирус герпеса-8, ЦМВ, ВЭБ и др.) в развитии ряда злокачественных новообразований: назофарингеальной карциномы, лимфомы Беркитта, В-клеточной лимфомы, рака груди, аденокарциномы кишечника и простаты, карциномы цервикального канала шейки матки, саркомы Капоши, нейробластомы и др. Представленные морфологические, нейрогистологические и иммунологические дан-

ные в какой-то мере объясняют причины развития органных поражений.

Демографическая ситуация в Украине, высокий уровень детской смертности, заболеваемости детей, связанной с внутриклеточными персистирующими инфекциями, определяют насущную необходимость пристального изучения проблем персистирую-

щих, так назыв. TORCH-инфекций. Появление новых диагностических возможностей, лечебных программ позволяет не только активно выявлять инфекции, но и проводить этиотропную и патогенетическую специфическую терапию, предупреждая и купируя развитие вызываемых ими патологических процессов.

Литература

1. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клиничко-морфологических сопоставлений): практич. руководство. СПб.: Элбиз СПб., 2002. – 352 с.
2. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина, М.Ю. Корнева, А.В. Чебуркин. Леч. врач. – 2005. – № 8. – С. 45–47.
3. Охотникова И.М., Агейкин В.А., Лозовская Л.С. Значение внутриутробной вирусной инфекции в органной патологии детей грудного возраста // Мед. научн. и уч.-метод. журн. – 2001. – № 5. – С. 81–87.
4. Нагорная Н.В., Виноградов К.В., Загайнов Н.Ю. Внутриклеточная инфекция у детей с врожденными пороками сердца // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 340–342.
5. Сандуляк Т.В. Распространенность перинатальных инфекций у детей первого года с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Здоровье ребенка. – 2008. – № 4.
6. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 288 с.
7. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией / А.Л. Заплатников, М.Ю. Корнева, Н.А. Коровина и др. // Рус. мед. журн. 2005. – № 13 (1). – С. 45–47.
8. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей / М.Ю. Корнева, Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников и др. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2005. – № 2. – С. 48–52.
9. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети / Л.Л. Нисевич, А.Г. Талалаев, Л.Н. Каск и др. // Вопр. соврем. педиатр. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 9–13.
10. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Под ред. Н. Н. Володина. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 100 с.
11. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. J.S. Remington, J.O. Klein, eds., 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co. – 2001. – P. 389–424.
12. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы / Под общ. ред. Ю.В.Редькина, О.А. Мирошника, В.В. Лобова – Омск: Омск. мед. акад., 2002. – 100 с.
13. Нге Дж., Гупта С. Chlamydia pneumoniae и атеросклероз: совпадение или закономерная связь? // Клини. микробиология и антимикробн. химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 104–110.
14. Пак С.Г., Малов В.А., Горобченко А.Н. Значение инфекционных болезней в современном обществе // Матер. юбилейной научн.-практ. конф., посвященной 80-летию образования кафедры инфекционных болезней ММА им. И.М. Сеченова (22–23 мая 2003 г.). — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2003. – С. 131–136.
15. Лобзин Ю.В., Рудакова А.В. Роль инфекционно-воспалительного фактора в развитии атеросклероза // Мед. акад. журн. – 2003. – Т. 3, № 2.