

УДК 616.34009.11053.36:615.874.2

Р.В. Марушко, О.Г. Шадрін, К.Р. Марушко

Ефективність аліментарно-медикаментозної корекції лікування запальних захворювань кишечника в дітей раннього віку

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

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):87-94;doi10.15574/PP.2015.61.87

Актуальним є підвищення ефективності лікування хронічних запальних захворювань кишечника в дітей раннього віку на принципах безпеки терапевтичних заходів та впливу на основні патогенетичні механізми, які беруть участь у формуванні патології товстого кишечника.

Мета — оцінити ефективність аліментарно-медикаментозної корекції лікування хронічного неспецифічного невиразкового коліту в дітей раннього віку з використанням продуктів функціонального харчування (про-, пребіотиків, омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот, L-карнітину), гепатопротекторів та оптимізації харчування.

Пацієнти та методи. Обстежено 114 дітей раннього віку (від 9 міс. до 3 років життя) з хронічним неспецифічним невиразковим колітом. Вивчено ефективність аліментарно-медикаментозної корекції (про-, пребіотиками, омега-3 довголанцюговими поліненасиченими жирними кислотами, L-карнітином), гепатопротекторів і лікувального харчування в терапії захворювання на підставі даних загальноклінічних і лабораторних досліджень, у тому числі бактеріологічних та імунологічних (TNF α в сироватці крові, SIgA в копрофільтратах). Використано індекс активності хронічного неспецифічного невиразкового коліту та індекс ендоскопічних змін слизової кишечника в динаміці лікування дітей раннього віку.

Результати. Показано, що використання таких продуктів функціонального харчування, як мультипробіотики, пребіотики, омега-3 поліненасичені жирні кислоти та провітаміни цитоенергетичної дії, гепатопотектори, а також лікувального харчування в комплексній терапії хронічних колітів у дітей раннього віку сприяє значному поліпшенню результатів лікування захворювання, більш швидким темпам усунення основних проявів захворювання, збільшенню кількості відмінних результатів лікування до 80,4% проти 55,2%, зменшенню частоти рецидивів.

Висновки. Результати дослідження дають змогу рекомендувати використання аліментарно-медикаментозної корекції із застосуванням продуктів функціонального харчування (про-, пребіотиків, омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот, L-карнітину), гепатопротекторів і лікувального харчування в терапії хронічного неспецифічного невиразкового коліту в дітей раннього віку на всіх етапах забезпечення медичною допомогою.

Ключові слова: діти раннього віку, хронічний неспецифічний невиразковий коліт, продукти функціонального харчування.

Вступ

Захворювання кишечника залишаються актуальною і до кінця не вирішеною проблемою в сучасній гастроентерології, особливо це стосується раннього дитячого віку. Останніми роками спостерігається значне зростання формування запальних захворювань кишечника в дітей перших років життя, що потребує обґрунтування та вивчення ефективності фармакотерапії цих захворювань з урахуванням особливостей перебігу в цьому віці [1, 2].

Розроблені схеми медикаментозної терапії хронічних запальних захворювань кишечника включають використання медикаментозної терапії, направленої на пригнічення відомих ланок запального каскаду. Використовуються аміносаліцилати, кортикостероїди, в тяжких випадках імунодепресанти, які чинять неселективну імуносупресивну та протизапальну дію, при цьому можуть пригнічувати як патологічні, так і захисні реакції організму. Але ці препарати мають ряд протипоказань для використання в дітей перших років життя.

Враховуючи вищевикладене, для підвищення ефективності лікування хронічних запальних захворювань кишечника в дітей раннього віку подальші дослідження мають базуватися на принципах безпеки терапевтичних заходів і впливати на основні патогенетичні механізми, які беруть участь у формуванні патології товстого кишечника.

Результати попередніх досліджень у дітей, хворих на хронічний неспецифічний невиразковий коліт (ХННК), виявили суттєві порушення жирнокислотного обміну, особливо ПНЖК, та імунних реакцій [4, 7], зміни цитопротекторних властивостей кишечника [5] та дисбаланс мікробної флори внутрішньокішкового середовища, які є наслідком як патологічних змін в умовах перебігу кишкової патології, так і різних факторів ризику, у тому числі аліментарних.

Характерними порушеннями обміну жирних кислот при ХННК були зміни співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот, а також кількісні відмінності окремих їх представників, які є результатом патологічних змін із боку кишечника та залучення гепатобіліарної системи, що виконує синтетичну функцію та забезпечує процеси обміну жирних кислот в організмі. Аналіз складу поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у хворих дітей показав дисбаланс омега-6 та омега-3 ПНЖК, при цьому рівень омега-6 довголанцюгових (ДЛ) ПНЖК значно перевищував рівень омега-3 ДЛ ПНЖК. Такий профіль ПНЖК в організмі відображає прозапальну направленість реакцій імунної системи, яка в умовах розвитку та перебігу кишкової патології реалізується значною продукцією насамперед прозапальних цитокінів [16].

Ці теоретичні дані узгоджуються з результатами наших досліджень цитокінового профілю в дітей з патологією кишечника і свідчать про дисбаланс експресії цитокінів, а саме, гіперпродукції прозапальних і зниження протизапальних цитокінів. Так, концентрація одного з ключових прозапальних цитокінів TNF- α у дітей з ХННК у 4 рази перевищує рівень цього імунного фактора в групі здорових дітей [4].

Такі зміни є підставою для призначення медикаментозних засобів, які б нормалізували жирно-кислотний обмін, відкоригували дисбаланс ПНЖК, а також позитивно вплинули на імуннопатогенетичні механізми, зокрема експресію цитокінів. До таких засобів належать омега-3 ДЛ ПНЖК. Підтвердженням цього є наукові дослідження, які стверджують про сприятливий вплив використання омега-3 ДЛ ПНЖК при хронічних запальних захворюваннях [10, 13].

Відомо, що омега-3 ДЛ ПНЖК (риб'ячий жир) належить до основних категорій продуктів функціонального харчування, а найбільш важливими представниками

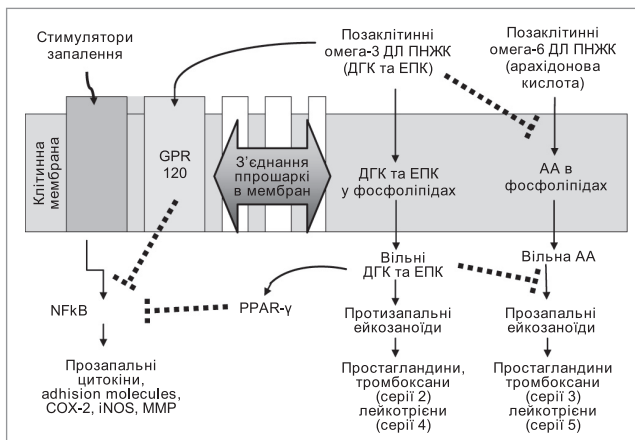


Рис. 1. Протизапальні властивості омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот (адаптовано, Viladomiu M. et al., 2013)
Примітки: ДГК — докозагексаєнова кислота, ЕПК — ейкозапентаєнова кислота, АА — арахідонова кислота, adhesion molecules — молекули адгезії, NFκB — нуклеарний фактор κB, COX-2 — циклооксигеназа, iNOS — синтетаза індукуюча нітрат оксид, MMP — металопротеїназа.

цього сімейства жирних кислот є α-ліноленова кислота, ейкозапентаєнова (ЕПК) і докозагексаєнова кислоти (ДГК). Використання цих мікронутрієнтів відповідає принципам безпеки лікування та позитивно впливає на основні патогенетичні ланки розвитку кишкової патології, а саме, порушення обміну жирних кислот, сприяє нормалізації реакцій системи імунного захисту, підвищує цитопротекторні властивості шлунково-кишкового тракту (ШКТ), пов'язані з ефективним функціонуванням епітеліоцитів та імунних клітин слизової кишечника [18].

Важливою особливістю дії омега-3 ДЛ ПНЖК є ефект пригнічення процесів запалення. На рисунку 1 наведено схему протизапальних властивостей омега-3 ДЛ ПНЖК. Головні представники цього сімейства жирних кислот ДГК та ЕПК взаємодіють з інтрацелюлярними рецепторами GPR120 та PPAR-γ. Ці рецептори безпосередньо залучені до пригнічення активації нуклеарного фактора NFκB, активатора експресії прозапальних факторів у системі імунного захисту, до яких відносяться цитокіни, молекули адгезії та інші [11]. Крім того, ДГК та ЕПК інгібують метаболізм АА в системі циклооксигеназного циклу, що приводить до зниження продукції прозапальних дериватів цієї жирної кислоти, а саме, прозапальних ейкозаноїдів.

Проведені нами дослідження показали, що при ХННК характерними є зміни балансу мікробної флори кишечника практично у всіх дітей [4]. Одним із механізмів, який може спричинити розвиток дисбактеріозу, може бути порушення обміну жирних кислот. Дисбаланс ПНЖК негативно впливає на функціонування клітинних мембран, а саме, плинність ліпідного прошарку та проникність мембран, щільність міжепітеліальних зв'язків (tight junctions), активність ферментів, зв'язаних із мембранами, функціонування мембранних рецепторів, електрофізіологічні властивості мембран [17], що приводить до погіршення функціонування епітеліоцитів та інших клітинних компонентів (мітохондрії, муцинпродукуючі вакуолі та ін.). У слизовій кишечнику розвивається недостатнє формування преепітеліального слизового бар'єру, знижуються його адгезивні та цитопротекторні особливості. Наслідком таких змін є порушення життєдіяльності та функціонування індигенної або коменсальної мікробної флори кишечника, що приводить до формування дисбіотичних порушень.

Отже, формування патологічних мікробіоценозів в організмі дітей може бути результатом порушень обміну жирних кислот і дисбалансу ДЛ ПНЖК, характерним для якого є низький рівень омега-3 ДЛ ПНЖК. Така патогенетична ланка формування дисбактеріозів значно підвищує ризик розвитку кишкової патології та посилює вже існуючі патологічні зміни внутрішньокішкового середовища та слизової ШКТ [12]. Приведені вище дані обґрунтовують призначення омега-3 ДЛ ПНЖК із метою корекції порушень обміну жирних кислот в умовах патології кишечника, особливо при запальних захворюваннях.

Іншою вагомою ланкою в патогенезі захворювань кишечника визнано порушення складу та функцій мікрофлори ШКТ. Кишковий дисбіоз на сьогодні є одним із найбільш поширених патологічних станів у дітей, які виникають під впливом різних несприятливих факторів. Провідна роль у формуванні дисбактеріозу кишечника належить порушенню популяційного рівня біфідо- і лактобактерій та паралельному формуванню дефіциту цілого ряду мікроорганізмів. У цих умовах імовірно значне зниження природних захисних систем організму, основними ланками яких є мікрофлора, преепітеліальний слизовий бар'єр, епітеліоцити та система локального імунного захисту. Отже, дисбактеріоз кишечника слід розглядати не тільки як клініко-мікробіологічний синдром, але і як один із найважливіших факторів ризику розвитку запальних захворювань кишечника в дітей та стан, який ускладнює перебіг вже сформованої кишкової патології [19].

Сьогодні в якості засобів корекції кишкового дисбіозу використовуються продукти функціонального харчування на основі мікроорганізмів (пробіотики), які забезпечують позитивні ефекти на фізіологічні та імунні реакції організму людини через оптимізацію мікробної екології [6].

На сучасному етапі розвитку мікробіології доцільним є використання полікомпонентних пробіотиків, оцінка позитивних властивостей яких підтверджена багатьма спеціалістами в різних галузях медицини. Розробка полікомпонентних пробіотиків, які існують у стані мутуалістичного симбіозу, а при надходженні в кишкову порожнину є біосумісними з резидентною флорою, є значним досягненням медичної науки [9, 12].

Сьогодні тривають дослідження щодо комплексного використання продуктів функціонального харчування. Поряд із продуктами пробіотичної дії використовуються пребіотики або препарати, які мають біфідогенні властивості. До них належать компоненти харчової клітковини (харчові волокна, оліго- та полісахариди) [18].

Симбіотична комбінація про- та пребіотиків значно підвищує ефективність як профілактичних, так і лікувальних заходів при захворюваннях ШКТ, що обґрунтовує комбіноване використання мультипробіотиків і пребіотиків при патології кишечника в дітей раннього віку [15].

До інших продуктів функціонального харчування відноситься L-карнітин, основною біологічною дією якого є поліпшення енергетичного та обміну жирних кислот на мембранному рівні, що сприяє підтримці фізіологічної стабільності клітин та їх функціонування. Особливе значення L-карнітин відіграє в підтримці інтестинальних епітеліоцитів, особливо Goblet cells, які продукують інтестинальні муцини та фактори росту, необхідні для забезпечення цитопротекції слизової.

Як показали наші дослідження, при ХННК порушується відновлення та спостерігається дисбаланс продукції муцинових глікопротеїнів, факторів росту, серед яких особливе місце займає інтестинальний треоїловий фактор (ITF), у слизовій кишечнику. Згідно з сучасними уявлен-

нями, такі зміни вважаються одними із важливих патогенетичних механізмів формування та перебігу захворювань ШКТ. Тому оптимізація процесу екскреції муцинів інтестинальними (Goblet cells) епітеліоцитами та продукції факторів росту є ефективним механізмом терапевтичного підходу при забезпеченні цитопротекторних властивостей слизової кишечника.

Необхідність застосування цього мікронутрієнту також обґрунтована тим, що в дітей раннього віку ендогенний синтез L-карнітину обмежений, тому його дефіцит швидко розвивається в умовах недостатнього надходження, особливо в умовах порушення процесів всмоктування в слизовій [3].

Відомо, що ШКТ і гепатобіліарна система тісно взаємопов'язані. Такий зв'язок має важливе значення в забезпеченні процесів травлення та засвоєння харчових нутрієнтів організмом. Суттєвий вплив на порушення гепатобіліарної системи мають хронічні запальні захворювання кишечника [14, 20]. Слід зазначити, що симптоми порушень із боку гепатобіліарної системи при захворюваннях кишечника частіше маскуються симптомами, характерними для кишкової патології, або мають схожі клінічні прояви, зокрема, абдомінальні болі, диспепсичний та антеро-вегетативний синдроми. Тому патологія гепатобіліарної системи, асоційована із захворюваннями ШКТ, часто залишається поза увагою. Найчастіше ця патологія виявляється при проведенні ультразвукової діагностики (УЗД).

За нашими даними, у значної частини (78,1%) дітей з ХННК основні УЗ-зміни спостерігаються з боку печінки, яка є найбільш вразливим органом при патології ШКТ, при цьому визначаються стовщення стінок жовчного міхура, жовчних протоків і судин печінки, ехогенні зміни паренхіми печінки, ознаки дискінетичних змін гепатобіліарної системи. Це підтверджує дані, які свідчать, що в умовах тривалого запального процесу в кишечнику зростає навантаження на печінку, яке проявляється змінами її метаболізму, порушеннями основних функцій, зокрема, участі в обміні ліпідів, продукції жирних кислот та формуванням структурних змін від реактивного гепатиту до фіброзу.

Здобуті дані підтверджують залежність стану гепатобіліарної системи від змін при патології кишечника. Це обґрунтовує необхідність проведення корекції патологічних змін як боку паренхіми печінки та жовчовивідних шляхів, так і функціональних порушень жовчного міхура.

Важливу роль у комплексі лікувальних заходів хронічного запального процесу в кишечнику має оптимізація харчування. Обґрунтованим є застосування ентерального харчування на початку лікування з поступовим переходом на адаптовані молочні суміші.

Суміші для ентерального харчування містять усі необхідні компоненти, які відповідають фізіологічним потребам дитини, при цьому забезпечують зберігання структури та функціональної цілісності кишечника. Такий вид харчування сприяє поліпшенню кровообігу в кишечнику, відновлює енерговитрати та процеси перетравлення, попереджує надмірну колонізацію внутрішньокришкового середовища [8].

Отже, використання комплексу препаратів і продуктів функціонального харчування (про-, пребіотиків, омега-3 ДЛ ПНЖК та L-карнітину), гепатопротекторів і лікувального харчування в терапії запальних захворювань кишечника є обґрунтованим та відповідає сучасним вимогам наукових досліджень, а саме, безпечне застосування та позитивний вплив на основні патогенетичні ланки фор-

мування та розвитку патології кишечника. У дітей раннього віку залишається актуальним удосконалення та підвищення ефективності терапії запальних захворювань кишечника, а дослідження ефективності лікування ХННК із використанням аліментарно-медикаментозної корекції до теперішнього часу не проводились.

Мета роботи — оцінити ефективність аліментарно-медикаментозної корекції лікування ХННК у дітей раннього віку з використанням продуктів функціонального харчування (про-, пребіотиків, омега-3 ДЛ ПНЖК, L-карнітину), гепатопротекторів і лікувального харчування.

Матеріали та методи дослідження

Клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження проводилися серед 114 дітей, хворих на ХННК, у віці від 9 міс. до 3 років. Серед обстежених було 54 (47,4%) хлопчики та 60 (52,6%) дівчаток. На ранньому штучному вигодовуванні перебували 76,3% дітей.

Відповідно до поставленого завдання, обстежували діти з ХННК методом рандомізації були розподілені на дві групи: 1-а (основна) група складалася із 56 дітей; 2-а група (порівняння) — із 58 дітей. До контрольної групи увійшли 30 умовно здорових дітей відповідного віку.

Усі діти лікувалися за схемою, що відповідає загальноприйнятим рекомендаціям. Базисна терапія включала комплекс медикаментозних і немедикаментозних методів лікування. Удосконалення терапії ХННК полягало в проведенні аліментарно-медикаментозної корекції лікування з використанням продуктів функціонального харчування, медикаментів і лікувального харчування.

Діти основної групи з ХННК на фоні базисної терапії отримували дієтичну домішку омега-3 ДЛ ПНЖК (риб'ячий жир): хворі віком від 6 до 12 міс. приймали по 2,5 мл/добу (починаючи із кількох крапель) разом з їжею або соком; діти від 1 до 2 років — по 5 мл/добу; діти від 2 до 3 років — 7,5 мл/добу.

Додатково діти основної групи отримували препарат, до складу якого входять продукти функціонального харчування про- та пребіотичної дії (мультипробіотичний комплекс *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus* та фруктоолігосахарид інулін), який призначався по 1 пакетику 1 раз/добу з 6 міс. до 2 років, після 2 років — по 1 пакетику 2 рази/добу.

У комплексі аліментарно-медикаментозної корекції використовувався препарат L-карнітину з розрахунку 50 мг/кг маси тіла дитини на добу, гепатопротектор урсофальк із розрахунку 10 мг/кг/добу.

На початку терапії всім дітям призначалося ентеральне харчування із застосуванням напівелементної молочної суміші. Ця суміш заміщувала неадаптовані молочні суміші, які використовувалися до госпіталізації і призначалася порційно протягом 2 тижнів. Після поліпшення клінічних проявів ХННК проводився поступовий перехід на адаптовані молочні суміші.

Результати клінічного дослідження дітей основної групи, які почали отримувати продукти функціонального харчування, показали: діти охоче сприймали продукти функціонального харчування. Негативних проявів стану здоров'я у вигляді збільшення диспептичних розладів, проявів функціональних порушень ШКТ та алергічних реакцій не відмічалось.

Вивчення ефективності аліментарно-медикаментозної корекції при лікуванні ХННК проводилося на підставі

даних загально-клінічних і лабораторних досліджень, у тому числі бактеріологічних та імунологічних.

Оцінка активності ХННК проводилася за даними змін основних синдромів (інтоксикаційного, больового, диспептичного) та частоти випорожнень у балах. Використовувався загальний індекс активності ХННК, який розраховувався на підставі суми балів з вище згаданими критеріями. Сума балів ≤ 2 відповідала клінічній картині ремісії, 3–5 балів — легка активність, 6–10 — помірна активність, 11–12 — тяжка форма захворювання.

Симптоми ХННК у дітей оцінювалися в балах:

- 0 — відсутність ознаки;
- 1 — слабка виразність ознаки;
- 2 — помірна виразність ознаки;
- 3 — значна виразність ознаки.

Для оцінки ефективності лікувальних заходів у дітей основної групи та групи порівняння застосовувався індекс ендоскопічних змін слизової на підставі критеріїв змін слизової кишечника в бальній системі з розрахунку: 0 балів — нормальний стан слизової, 1 бал — реконвалесценція, 2 бали — легкі зміни, 3 бали — помірні зміни, 4 бали — значні зміни. Така схема оцінки стану слизової кишечника була адаптована нами для визначення змін слизової кишечника в дітей раннього віку з урахуванням особливостей перебігу хронічного запального процесу та змін у слизовій товстого кишечника.

Імунологічний статус дітей оцінювався на підставі визначення концентрації TNF- α , ITF у сироватці крові методом імуноферментного аналізу ELISA та секреторного імуноглобуліну (SIgA) в копрофільтратах методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчіні.

Мікробіологічна діагностика проводилася за допомогою бактеріологічних методів, аналізувалися кількісний та видовий склад мікрофлори кишечника у дітей за методами та вимогами відповідних наказів МОЗ України.

Ендоскопічне обстеження кишечника у дітей раннього віку проводилося класичним методом ректороманоскопії для виявлення патології нижніх відділів кишечника.

Дані досліджень опрацьовувалися методами математичної статистики. Використовувалися параметричні (критерій Стюдента, кореляційний аналіз) та непараметричні методи (критерій згоди χ^2 , аналіз відносних ризиків (RR) із довірчими інтервалами (CI). Критичне значення рівня значущості приймалося рівним 5%. Аналіз даних проводився за допомогою пакетів програм STATISTICA 6 та Excell XP.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні анамнезу встановлено, що в більшості дітей (74,5%) запальні захворювання кишечника розвивалися поступово, без вираженої клінічної симптоматики на ранніх етапах захворювання. У 25,5% дітей відмічався гострий початок захворювання, частіше вірусної етіології з кишковим і вираженим інтоксикаційним синдромом (підвищення температури тіла, блювання, діарея, зригування). У цих дітей проводилась антибактеріальна терапія, але не призначалися пробіотичні препарати.

При аналізі клінічних симптомів, пов'язаних з ураженням товстого кишечника, у дітей з ХННК основними проявами захворювання були інтоксикаційний, больовий абдомінальний синдроми, дискінетичні розлади ШКТ та різні прояви порушень характеру випорожнень. Середньотяжкий перебіг захворювання відмічався у 90 (79,0%), тяжкий — у 24 (21,0%) дітей.

Для інтоксикаційного синдрому, крім температурної реакції, у дітей з ХННК були характерними млявість

(35,9%) або збудженість (42,1%), порушення апетиту (47,4%), блювання і відрижка (34,2%). Частота проявів інтоксикації зростала з тяжкістю перебігу захворювання. Поряд з інтоксикаційним синдромом спостерігався больовий абдомінальний синдром, що обумовлювало тяжкість перебігу основного захворювання. Больовий синдром частіше виникав у другій половині дня та проявлявся періодичним неспокоєм, збудливістю та плачем.

Кишкові випорожнення в більшості (60,6%) дітей мали нестійкий характер, на перший план виступали наявність патологічних домішок у випорожненнях (слиз, прожилки крові, неперетравлена їжа, стеато- та амілорея). Затримка кишкових випорожнень відмічалася у 30 (26,3%) дітей. Діарейний синдром, який характеризувався періодичним збільшенням частоти дефекацій до 10 разів на добу, спостерігався у 15 (13,1%) дітей.

При проведенні фізичного огляду привертало увагу збільшення розмірів живота за рахунок вираженого метеоризму. Пальпація черевної порожнини спричинювала локальний або розлитий біль у більшості (63,2%) дітей.

У дітей з ХННК досить часто розвивався гепатолієнальний синдром. Збільшення розмірів печінки виявлялося у 25,4% і селезінки у 9,6% хворих дітей, що можна розцінювати як реакцію організму на розвиток запального процесу.

При аналізі основних клінічних симптомів, пов'язаних з ураженням товстого кишечника, у більшості дітей з ХННК відмічались ознаки функціональних порушень ШКТ.

Зміни в лейкоцитарній формулі характеризувалися помірним паличкоядерним та сегментоядерним зсувом.

Значним клініко-лабораторним змінам відповідали виражені порушення спектра мікробної флори кишечника, особливо кількісні зміни індигенної мікрофлори. Так, у більшості хворих (96,5%) відмічались порушення складу анаеробної флори — зниження кількості біфідо- та лактобактерій. Серед умовно-патогенної флори переважання грибів роду *Candida* виявлялося у 35,1% дітей, золотистого стафілококу — у 98,3%, протею — у 15,1%, клебсієли — у 34,1%, ентеробактеру — 27,2%. У більшості (87,7%) дітей спостерігалася асоціація декількох видів потенційно-патогенних мікроорганізмів у різних комбінаціях.

При вивченні ефективності аліментарно-медикаментозної корекції лікування ХННК в обстежених дітей із застосуванням продуктів функціонального харчування відмічалася значне поліпшення клінічної симптоматики.

У динаміці лікування спостерігалася вірогідне зниження індексу клінічної активності ХННК в обох групах, при цьому зниження активності запального процесу у дітей основної групи мало більш виражений характер, ніж у дітей групи порівняння. На початку спостереження як у дітей основної, так і групи порівняння індекс активності ХННК був приблизно однаковим (відповідно $8,32 \pm 0,71$ і $8,47 \pm 0,81$ балу), що відповідало помірній активності запального процесу в кишечнику (рис. 2).

Динаміка активності ХННК у дітей основної групи та групи порівняння наведена на рисунку 2.

Через 2 тижні цей індекс дорівнював в основній групі $4,16 \pm 0,35$ балу, а в групі порівняння — $6,22 \pm 0,55$ балу. При оцінці динаміки активності запального процесу в обох групах виявлено, що в основній групі репаративні процеси відбувалися швидше, ніж у дітей групи порівняння, що засвідчило позитивний вплив удосконаленого комплексу лікування на перебіг захворювання.

Наприкінці лікування активність запального процесу продовжувала знижуватися. В основній групі індекс

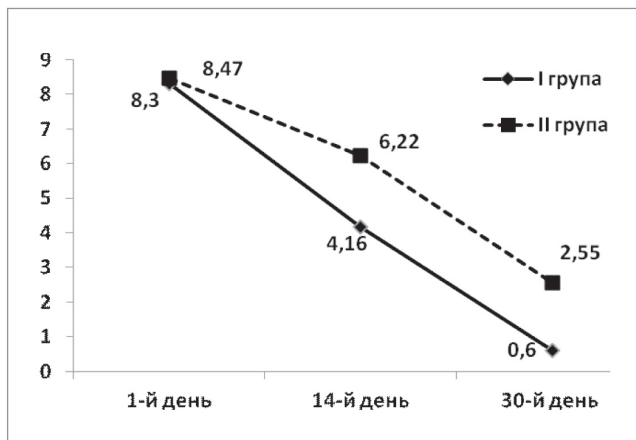


Рис. 2. Індекс активності хронічного неспецифічного невиразкового коліту в динаміці лікування дітей раннього віку

активності ХННК дорівнював $0,6 \pm 0,45$ балу, у групі порівняння — $2,55 \pm 0,23$ балу.

Отже, можна стверджувати, що загальноприйнята терапія, як сама, так і в комплексі із аліментарно-медикаментозною корекцією, була достатньо ефективною для досягнення клінічного ефекту в лікуванні ХННК у дітей раннього віку. Але в основній групі хворих дітей індекс активності ХННК становив ≤ 2 балів, що відповідає стадії ремісії захворювання, тоді як у групі порівняння цей індекс дорівнював $2,55 \pm 0,15$ балу, що можна розцінювати як збереження активності запального процесу, хоча і на мінімальному рівні.

Незважаючи на те, що клінічна картина ХННК характеризувалася позитивною динамікою в обох групах на тлі проведеної терапії, при наявності більш вираженого ефекту при застосуванні аліментарно-медикаментозної корекції лікування, аналіз ендоскопічних обстежень у динаміці лікування хворих дітей основної та групи порівняння показав деякі відмінності процесу загоєння слизової кишки.

Слід зазначити, що ступінь вираження запальних змін слизової при ендоскопічному дослідженні в дітей раннього віку з ХННК значно відрізняється від такого при виразковому коліті та хворобі Крона, які спостерігаються у старших за віком дітей та дорослих. Значні деструктивні зміни слизової кишки при цих захворюваннях характеризуються множинними ерозійно-виразковими та атрофічними проявами з ураженням практично всіх шарів слизової.

В наших дослідженнях при проведенні ендоскопічного обстеження слизової товстої кишки у переважної кількості

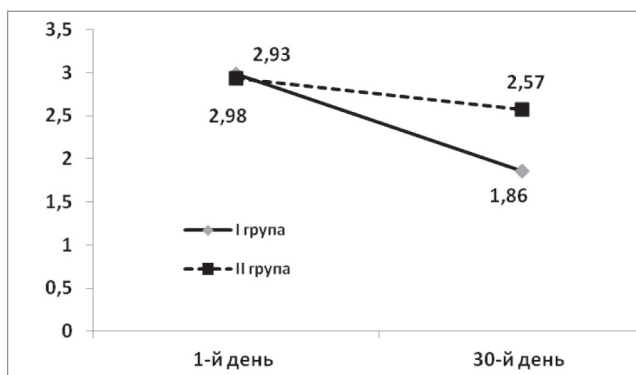


Рис. 3. Індекс ендоскопічних змін слизової кишки в дітей основної групи та групи порівняння в динаміці лікування

дітей з ХННК (78,9%) відмічалися катаральні зміни слизової товстої кишки, які характеризувалися набряклістю та яскравою гіперемією слизової оболонки. Катарально-ерозивний процес, при якому на тлі гіперемії і набряку слизової оболонки виявлялися поодинокі поверхневі ерозії, вкриті слизом, відзначався у 33 (17,5%) дітей. І тільки у (3,5%) хворих із тяжким перебігом захворювання слизова оболонка була стоншеною, сухою, гладенькою, сірувато-рожевого кольору, легко уразлива з петехіальним висипом, що свідчило про наявність атрофічного процесу.

Дані оцінки індексу ендоскопічних змін у дітей порівняльних груп наведено на рисунку 3.

За даними рис. 3, у дітей основної та групи порівняння на початку лікування індекс ендоскопічних змін слизової кишки був приблизно однаковим, середні показники становили відповідно $2,98 \pm 0,27$ і $2,93 \pm 0,27$ ($p > 0,05$). Характерним було те, що при проведенні ендоскопічного дослідження переважна більшість дітей мала значні та помірні зміни запалення слизової кишки — 75,0% дітей основної групи та 74,1% дітей групи порівняння, а легкі зміни — відповідно 25,0% і 24,9%. Зміни слизової кишки, характерні для нормального стану або реконвалесценції, в дітей обох груп не спостерігалися.

Через 30 днів цей індекс дорівнював в основній групі $1,86 \pm 0,16$, а в групі порівняння — $2,57 \pm 0,24$, що статистично вірогідно відрізнялося між групами ($p < 0,05$). Такі зміни засвідчили більш ефективну дію удосконаленої терапії на репаративні процеси в слизовій кишці при хронічному запальному процесі.

Однак слід зазначити, що повного відновлення стану слизової кишки в обох групах після 30-денного лікування не спостерігалось. Зниження індексу ендоскопічних змін в обох групах засвідчило позитивний ефект проведеної терапії, але динаміка клінічного перебігу не співпадала зі змінами, які відбувалися в слизовій.

Це свідчить про те, що після завершення загальноприйнятих терапевтичних заходів і клінічного поліпшення стану дітей необхідно забезпечити подальше спостереження за хворими, проводити профілактичні заходи, які включають раціональне харчування, попередження інфекційних захворювань, а також відновлювану терапію. Головною метою такого підходу є досягнення стійкої ремісії та попередження рецидивів у хворих на ХННК.

Враховуючи значний позитивний ефект удосконаленої терапії ХННК із включенням продуктів функціонального харчування (про-, пребіотиків, омега-3 ДЛ ПНЖК і L-карнітину), гепатопротекторів і лікувального харчування, обґрунтованим є продовження використання цих продуктів у період реконвалесценції.

Основними імунними факторами, які відіграють значну роль у патогенезі розвитку хронічного запалення в кишці, є цитокіни, серед яких ключовим є TNF- α . Загальновизнано, що значна експресія TNF- α в організмі безпосередньо асоціюється з виникненням запалення в товстому кишці. Наші дослідження на початку спостереження підтвердили значне підвищення концентрації TNF- α в сироватці крові майже в 3 рази при ХННК. Враховуючи визначену роль TNF- α в патогенезі формування хронічного запалення в кишці, а також його роль у стимуляції продукції інших прозапальних цитокінів, визначення TNF- α на початку дослідження для підтвердження наявності та активності запального процесу, а також дослідження ефективності лікувальних заходів є найбільш інформативним.

Результати вивчення концентрації TNF- α в сироватці крові в динаміці лікування у дітей, хворих на ХННК, наведено на рисунку 4.

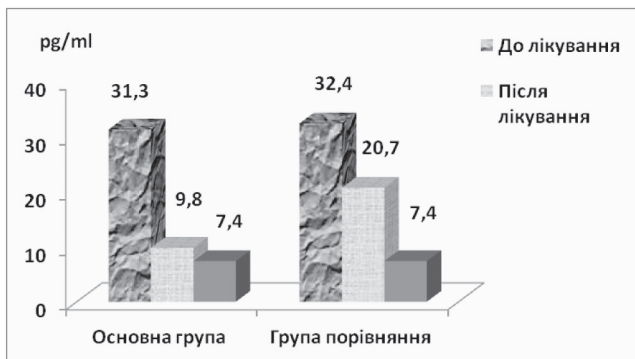


Рис. 4. Експресія TNF- α в сироватці крові дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом у динаміці лікування

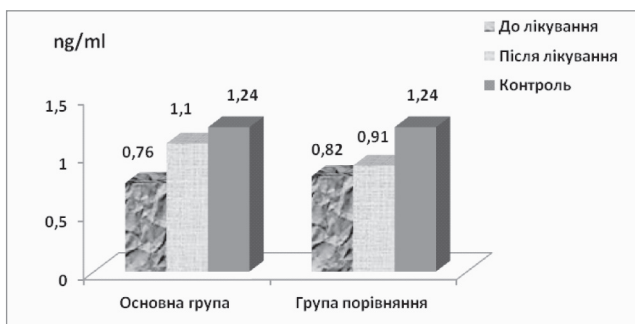


Рис. 5. Вміст ITF у дітей раннього віку з хронічним неспецифічним невиразковим колітом у динаміці лікування

Результати дослідження показали, що в динаміці лікування зменшився рівень TNF- α у сироватці крові. У дітей основної групи концентрація цього цитокіну досягала рівня здорових дітей, тоді як у групі порівняння хоча і зменшився рівень TNF- α , але його концентрація була вірогідно вищою порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

На рисунку 5 наведено дані визначення ITF у динаміці лікування дітей основної групи та групи порівняння.

На початку спостереження відмічалось значне зниження ITF. Це свідчить про те, що в умовах тривалої маніфестації запального процесу пригнічується синтез цього фактора у зв'язку з деструктивними процесами в слизовій та зниженням спроможності функціонування інтестинальних епітеліоцитів, зокрема Goblet Cells, в умовах патології. Відомо, що специфічною функцією цих клітин є продукція муцинів паралельно із синтезом треоїлових факторів. Таким чином, при наявності порушень слизо-або муциноутворення слід думати про асоційоване порушення синтезу сімейства треоїлових пептидів, основним представником яких у товстому кишечнику є ITF.

Аліментарно-медикаментозна корекція при лікуванні ХННК позитивно впливає на відновлення функції епітеліоцитів. У дітей основної групи концентрація ITF значно підвищувалася і наближалася до показників групи здорових дітей, тоді як у дітей групи порівняння цей показник практично не змінювався в динаміці лікування ($p > 0,05$).

Можна припустити залежність між концентрацією TNF- α та вмістом ITF. Оскільки в динаміці лікування дітей, яким проводилася удосконалена терапія з включенням продуктів функціонального харчування, гепатопротекторів і лікувальних молочних сумішей, відбувалися значні зміни цих показників — зниження вмісту прозапального цитокіну TNF- α та підвищення фактора росту ITF.

Статистичний аналіз даних цих показників показав негативну кореляційну залежність середнього ступеня

лінійного зв'язку між концентрацією TNF- α та ITF ($r = 0,48$, $p < 0,05$), що засвідчило позитивний вплив удосконаленої терапії на функціонування епітеліоцитів, у тому числі і Goblet Cells, шляхом підвищення їх енергетичного потенціалу, покращення складу клітинних мембран та їх фізико-хімічних властивостей, відновлення захисних властивостей преепітеліального бар'єру та зниження антигенного навантаження внутрішньокішкового середовища на слизову кишкової.

Для оцінки стану місцевого імунітету дітей проводилися дослідження щодо визначення концентрації секреторного IgA в копрофільтратах дітей з ХННК. У дітей основної групи в динаміці лікування спостерігалось суттєве підвищення концентрація SIgA в копрофільтратах порівняно з дітьми групи порівняння ($p < 0,05$), що засвідчило позитивний вплив удосконаленої терапії на стан локального імунного захисту.

Проведені дослідження стану мікробної флори до та після проведеної терапії у дітей з ХННК показали неоднозначність здобутих даних. У дітей основної групи після лікувальних заходів спостерігалась позитивна динаміка змін мікробної флори кишечника. Дисбаланс між індигеною та умовно-патогенною мікрофлорою значно зменшувався, при цьому *Bifidobacterium*, *Lactobacterium* та *E. coli* досягали рівня дітей групи контролю. Паралельно з цим значно знижувалась частота обсіменіння кишечника грампозитивними коками, ентеробактером, грибами роду *Candida*. Концентрація золотистого стафілококу, клібсїєли, гемолітичної кишкової палички була вірогідно вищою порівняно з початком спостереження.

Значне підвищення представників індигенної мікрофлори свідчить про достатнє забезпечення цими мікроорганізмами внутрішньокішкового середовища при застосуванні комплексного препарату мультикомпонентного пробіотика з пребіотиком. Висока концентрація біфідо-, лактобактерій та кишкової палички з нормальними властивостями в кишечнику дає змогу знизити вплив на слизову кишкової патогенних та умовно-патогенних бактерій, що значно підвищує спроможність власної мікрофлори до відновлення, її адгезії до слизового бар'єру, при цьому підвищуються цитопротекторні властивості слизової кишкової. В цих умовах створюються сприятливі умови до реституції ушкоджених епітеліоцитів і регенерації епітелію, що позитивно впливає на перебіг хронічного запального процесу в кишечнику.

У цілому, позитивні зміни в динаміці основних клінічних симптомів відмічалися у всіх обстежених дітей як основної групи, так і групи порівняння. Але в дітей основної групи ефективність лікування була значно вищою. Ефективність лікування оцінювалася як відмінна здебільшого в дітей основної групи (80,4%), у групі порівняння вона становила 55,2%. Задовільні результати реєструвалися практично з однаковою частотою (12,5% і 24,1% відповідно), а добрі — переважно в групі порівняння (7,1% і 20,7% відповідно), (табл.).

Вірогідність відмінностей результатів ефективності лікування між основною групою та групою порівняння підтверджена даними проведеного статистичного аналізу. Так величина відносних ризиків між досліджуваними групами була (RR=1,45, CI 95: 1,07–1,84) $p = 0,008$ згідно з критерієм χ^2 .

Слід зазначити, що в 4 дітей основної групи та 12 дітей групи порівняння, в яких зареєстровані задовільні результати лікування, мали тяжку форму захворювання, а також значну тривалість перебігу ХННК, що, безумовно, призводить до більш глибоких розладів у слизовій кишкової.

Таблиця

Ефективність удосконаленої та загальноприйнятій терапії в дітей з хронічним неспецифічним невиразковим колітом

Ефективність лікування	Основна група (=56)		Група порівняння (=58)	
	абс.	%	абс.	%
Відмінна	45	80,4	32	55,2
Добра	7	12,5	14	24,1
Задовільна	4	7,1	12	20,7

і порушень з боку імунної системи та процесів обміну в організмі.

Детальне вивчення катамнезу захворювання у хворих на ХННК протягом 6-місячного спостереження показало, що в основній групі рецидиви захворювання відмічалися. Діти основної груп після виписки зі стаціонару продовжували отримувати рекомендований комплекс продуктів функціонального харчування протягом 1 місяця.

У групі порівняння у 17,2% дітей спостерігалися рецидиви ХННК. Діти цієї групи отримували за місцем проживання загальноприйнятій реабілітаційний комплекс лікувальних заходів. Перебіг рецидивів був зазвичай менш вираженим і не потребував повторної госпіталізації. Загострення частіше пов'язувалися з приєднанням вірусних інфекцій або порушеннями дієтичних рекомендацій.

Висновки

Встановлено, що аліментарно-медикаментозна корекція лікування хронічного неспецифічного невиразко-

вого коліту в дітей раннього віку з включенням продуктів функціонального харчування (про-, пребіотиків, омега-3 ДЛ ПНЖК, L-карнітину), гепатопротекторів та оптимізації характеру вигодовування сприяє значному поліпшенню результатів лікування та більш швидким темпам усунення основних проявів захворювання, збільшенню кількості відмінних результатів лікування ХННК до 80,4% порівняно з 55,2% у дітей, які знаходяться на загальноприйнятій терапії, зменшенню рецидивів захворювання.

У динаміці лікування дітей, яким проведено аліментарно-медикаментозну корекцію, спостерігається суттєве поліпшення стану системи імунного захисту: зниження концентрації прозапальних цитокінів, зокрема, TNF-а в сироватці крові, поліпшення цитопротекції слизової — нормалізація вмісту ІТФ в сироватці крові та нормалізація локального імунного захисту — підвищення концентрації SIgA в копрофільтратах. Також відмічаються суттєві позитивні зміни стану мікробіоти кишечника.

Застосування удосконаленої терапії в дітей з ХННК відповідає принципам безпеки терапевтичних заходів і впливає на основні патогенетичні механізми, які беруть участь у формуванні запального процесу в товстому кишечнику.

Результати дослідження дають змогу рекомендувати використання розробленої аліментарно-медикаментозної корекції лікування ХННК у дітей раннього віку як у системі первинної ланки медичної допомоги дітям, так і в умовах стаціонарного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

- Белоусова О.Ю. Хронический неспецифический неязвенный колит у детей / О.Ю. Белоусова // Перинатология и педиатрия. — 2013. — № 1. — С. 87—91.
- Белоусова О.Ю. Хронічний коліт та синдром подразненого кишечника у дітей: питання дефініції // Напрямки розвитку педіатрії на сучасному етапі. — Київ, 2008. — С. 183—184.
- Ключников С.О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии / С.О. Ключников // Consilium Medicum, Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 116—119.
- Марушко Р.В. Клініко-імуннологічні особливості хронічного неспецифічного невиразкового коліту у дітей раннього віку / Р.В. Марушко // Современная педиатрия. — 2013. — № 4. — С. 88—91.
- Марушко Р.В. Особливості цитопротекторного потенціалу кишечника у дітей раннього віку з функціональними та запальними захворюваннями кишечника / Р.В. Марушко В. К. Тищенко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. — 2013. — Вип. 22 (3). — С. 254—326.
- Микробная экологическая система человека и использование отечественных мультипробиотиков для профилактики и устранения ее у детей / Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин, Д.С. Янковский [и др.] // Совр. педиатрия. — 2009. — Т. 4, № 26. — С. 117—127.
- Характеристика спектра жирних кислот та шляхи його корекції у дітей раннього віку з функціональними та запальними захворюваннями кишечника / О.Г. Шадрін, Р.В. Марушко, Т.Л. Марушко, Т.С. Брюзгіна // Педиатрія, акушерство і гінекологія. — 2013. — № 2. — С. 53—57.
- Шадрін О.Г. Організація ентерального харчування в дітей / О.Г. Шадрін, С.В. Дюкарева-Безденежних, А. Ковальчук // Дитячий лікар. — 2012. — № 6. — С. 16—18.
- Albenberg L.G. Food and the gut microbiota in inflammatory bowel diseases: a critical connection / L.G. Albenberg, J.D. Lewis, G.D. Wu // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 28, № 4. — P. 314—320.
- Association of n-3 and n-6 long-chain polyunsaturated fatty acids in plasma lipid classes with inflammatory bowel diseases / M. Figler, B. Gasztonyi, J. Cseh [et al.] // Br. J. Nutr. — 2007. — Vol. 97, № 6. — P. 1154—1161.
- Calder P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? / P.C. Calder // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2013. — Vol. 75, № 3. — P. 645—662.
- Chervonsky A.V. Intestinal commensals: influence on immune system and tolerance to pathogens / A.V. Chervonsky // Curr. Opin. Immunol. — 2012. — Vol. 24, № 3. — P. 255—260.
- Essential fatty acid depletion in children with inflammatory bowel disease / P. Socha, J. Ryzko, B. Koletzko [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 40, № 5. — P. 573—577.
- Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver / M. Rojas-Feria, E. Castro, E. Su?rez [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, № 42. — P. 7327—7340.
- Hoa N. Probiotics, prebiotics, synbiotics and naturally fermented foods: why more may be more / N. Hoa, V. Prasadb // Ann. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 26, № 3. — P. 277—278.
- Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease / T. Hisamatsu, T. Kanai, Y. Mikami [et al.] // Pharmacol. Ther. — 2013. — Vol. 137, № 3. — P. 283—297.
- Is there a role for fatty acids in early life programming of the immune system? / P.C. Calder, I.S. Kremmyda, M. Vlachava [et al.] // Proc. Nutr. Soc. — 2010. — Vol. 69, № 3. — P. 373—380.
- Nutritional protective mechanisms against gut inflammation / M. Viladomiu, R. Hontecillas, L. Yuan // J. Nutr. Biochem. — 2013. — Vol. 24, № 6. — P. 929—939.
- Sokol H. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host / H. Sokol, P. Seksik // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 26, № 4. — P. 327—331.
- Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease / E. Gizard, A.C. Ford, J.P. Bronowicki, L. Peyrin-Biroulet // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2014. — Vol. 11, № 2. — P. 34—39.

Эффективность алиментарно-медикаментозной коррекции лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей раннего возраста

Р.В. Марушко, О.Г. Шадрин, К.Р. Марушко

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

Актуальным является повышение эффективности лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей раннего возраста на принципах безопасности терапевтических мероприятий и воздействия на основные патогенетические механизмы, которые участвуют в формировании патологии толстого кишечника.

Цель — оценить эффективность алиментарно-медикаментозной коррекции лечения хронического неспецифического неязвенного колита у детей раннего возраста с использованием продуктов функционального питания (про-, пребиотиков, омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, L-карнитина), гепатопротекторов и лечебного питания.

Пациенты и методы. Обследовано 114 детей раннего возраста (от 9 мес. до 3 лет жизни) с хроническим неспецифическим неязвенным колитом. Изучена эффективность алиментарно-медикаментозной коррекции (про-, пребиотиков, омега-3 долгоцепных полиненасыщенных жирных кислот, L-карнитина, гепатопротекторов и лечебного питания) в лечении хронического неспецифического неязвенного колита на основании данных общеклинических и лабораторных методов исследований, в том числе бактериологических и иммунологических (TNFα в сыворотке крови, SIgA в копрофильтрах). Использован индекс активности хронического неспецифического неязвенного колита и индекс эндоскопических изменений слизистой кишечника в динамике лечения у детей раннего возраста.

Результаты. Показано, что использование таких продуктов функционального питания, как мультипробиотики, пребиотики, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и провитамины цитоэнергетического действия, в комплексной терапии хронических колитов у детей раннего возраста способствует значительному улучшению результатов лечения, более быстрым темпам устранения основных проявлений и увеличению количества отличных результатов лечения до 80,4% против 55,2%.

Выводы. Результаты исследования позволяют рекомендовать использование алиментарно-медикаментозной коррекции с применением продуктов функционального питания (про-, пребиотиков, омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, L-карнитина), гепатопротекторов и лечебного питания в лечении хронического неспецифического неязвенного колита у детей раннего возраста на всех этапах оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: дети раннего возраста, хронический неспецифический неязвенный колит, продукты функционального питания.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.1(61):87-94;doi10.15574/PP.2015.61.87

Effectiveness of improved treatment of inflammatory bowel diseases in infants

R.V. Marushko, O.G. Shadrin, K.R. Marushko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine» Kyiv, Ukraine

Actually is required to improve the treatment of chronic inflammatory bowel disease in infants on the principles of safety of therapeutic interventions and the impact on the basic pathogenetic mechanisms involved in the formation of the pathology of the bowel.

Purpose — to evaluate the effectiveness of improved treatment of chronic non-specific non-ulcerated colitis in infants using functional foods (pro-, prebiotics, omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, L-carnitine), hepatoprotectors and alternative formulas.

Patients and methods. A total of 114 infants (from 9 months up to 3 years of life) with chronic non-specific non-ulcerated colitis were studied. Researched the effectiveness of improved treatment using pro-, prebiotics, omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids, L-carnitine, hepatoprotectors and semi-elemental formula of chronic non-specific non-ulcerated colitis on the basis of clinical and laboratory research methods, including bacteriological and immunological (TNF-α, ITF in serum, SIgA in coprofiltrates). Were used chronic non-specific non-ulcerated colitis activity index and the index of endoscopic changes of the intestinal mucosa during the treatment in infants.

Results. It is shown that the use of functional foods as multiprobiotics, prebiotics, omega-3 polyunsaturated fatty acids and enhancing cellular energy provitamins as well as hepatoprotectors and alternative formulas in the treatment of chronic colitis in infants contributes to a significant improvement in the results of chronic non-specific non-ulcerated colitis treatment, more rapidly elimination of main symptoms and increase the number of positive results of treatment in infants with chronic non-specific non-ulcerated colitis (80.4% versus 55.2%).

Conclusions. Results of the study allow us to recommend the use of elaborated improved treatment in infants with chronic non-specific non-ulcerated colitis on different levels of child healthcare.

Key words: infants, chronic non-specific non-ulcerated colitis, functional food.

Сведения об авторах:

Марушко Ростислав Владимирович — к. мед. н., вед. науч. сотр. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, зав. науч. отделением, медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве, гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Шадрин Олег Геннадиевич — проф., д. мед. н., зав. отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

Марушко Катерина Ростиславовна — отделение проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста, зав. науч. отделением, медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве, гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 2.03.2015 г.