

9 771992 591005 >

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

ISSN 1992-5913

научно-практический журнал

6(94)/2018

Подписной индекс 09850



Безперервна
медична освіта
(CME)

Група компаній
МЕ
МедЕксперт

Забезпечення
2-х credit units

Навчальні семінари
для лікарів різних
спеціальностей

Фото надала Вікторія Козловська-Щербатих

При інфекціях ЛОР-органів
та дихальних шляхів

Оптимальний¹

Безпечний²

Зручний³

Вибір більшості
лікарів України⁴

Цефодокс



¹ С.П. Кривошустов "Цефодокс: 10 років успіху", "Здоров'я України, тематичний номер «Педіатрія» №3 (38), вересень 2016 р.
² Бондарова Л.Н., Колтцова Ю.В., Крылина А.Н. и др. (2009) Микробиологическая безопасность цефалоспоринов пролекарств (Цефодокс) при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями. Совр. педиатр., 2(24): 72-75
³ Инструкция для медичного застосування лікарського засобу Цефодокс
⁴ Серед персоніфікованих цефалоспоринов 3 генерації за даними аналітичної системи pharmlandart.com.ua, 1-3 квартал 2017 року

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: цефродоксим; 1 таблетка містить цефродоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містить цефродоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефродоксиму збудниками: ЛОР-органи (включачи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту (фарингіт) Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивуючої інфекції, а також у випадках відсутності неутримистості збудника до широкоспектрованих антибіотиків; дихальні шляхи (включачи гострий бронхіт, рецидив або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовидних шляхів (включачи гострий пієлонефрит (цистит), шари та м'які тканини (абсцеси, целюліт), інфіковані рани, фурункули, фолікуліти, пароніхії, карбункули і виразки); неускладнені гонококовий уретрит; Протипоказання. Платівана чутливості до препаратів групи цефалоспоринов, пеніцилінів. Дітям вік до 12 років (таблетки). Складова непереносимість фруктози або недостатність сахарозо-ізомальтази. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у пацієнтів. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Таблетки Цефодокс слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з печінковою недостатністю. Порушення функції нирок не має необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв., якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв., фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому доза препарату повинна бути відкорегована; хворим, які перебувають на гемодіалізі, призначають розраховану залежно від маси тіла разову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 12 років препарат призначати у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна добова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу, інфекції дихальних шляхів (включачи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100 - 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції верхніх сечовидних шляхів (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовидних шляхів (цистит) – 100 мг двічі на добу, інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліти, пароніхії, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу, неускладнений гонококовий уретрит – 200 мг одноразово. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку; немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$). Інфекції та інвазії, рідко – суперінфекції, спричинені деякими грибами роду *Candida*, неутримисті до цефродоксиму, дуже рідко – коліт; пов'язаний із застосуванням антибіотиків; з боку кровотворення: рідко – еозинофілія, дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, ануцитоз, зменшення концентрації гемоглобіну, гемолітична анемія; з боку внутрішньої системи: рідко – гіперглікемія, анфілатичні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневодження, розлад периферичного кровообігу, збільшення маси тіла; з боку опорно-рухової системи: рідко – м'язи; з боку нервової системи: нечасто – цефалгія, рідко – вертільно-дуже рідко – запаморочення, безсоння, сонливість, нудота, роздратованість, нервозність, незвичайні ознаки, порушення зору, сплутаність свідомості, нечіткі хази, парестезія; з боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, системне дихання, бронхіт, дихка, плевральний випіт, пневмонія, синусит; з боку травного тракту: рідко – діарея; нечасто – біль у животі, нудота; рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт; з боку гепатобілярної системи: рідко – холестатичне ураження печінки; з боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макулозні висипання, грибовий дерматит, запущування, сухість шкіри, випадіння волосся, везикулозні висипання, сонячна еритема, пурпура, бульозні реакції (включачи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема; з боку сечостатевої системи: рідко – гематурія, інфекції сечових шляхів, метроррагія, дисурія, часті сечовидлення, протеїнурія, вагінальний кандидоз; з боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцевиття, вазодилатація, гематома, артеріальна гіпертензія або гіпотензія; з боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шум у вухах. Загальні розлади: рідко – дискомфорт, втомированість, астения, медикаментозна гарячка, біль у грудях (біль може віддавати у попереку), гарячка, генералізований біль, мікробіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція, набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АсАТ, АлАТ, рівня лужної фосфатази, білірубину, сечовини і креатиніну, псевдопозитивна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Випадки енцефалопатії, як правило, обговорюють при низьких рівнях цефродоксиму у плазмі крові. Лікування. Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терapia симптоматична.

ПЕРЕМОЖНА СИЛА 100% морської води

ХЬЮМЕР
ДЛЯ М'ЯКОГО
ПРОМИВАННЯ
НОСА
100%
МОРСЬКА ВОДА

№1 ВИБІР РОКУ 2013
№1 ВИБІР РОКУ 2014
№1 ВИБІР РОКУ 2015
№1 ВИБІР РОКУ 2016
№1 ВИБІР РОКУ 2017

**П'ЯТИРАЗОВИЙ
ВИБІР РОКУ**

ХЬЮМЕР
ДЛЯ М'ЯКОГО
ПРОМИВАННЯ
НОСА
100%
МОРСЬКА ВОДА
ГІПЕРТОНИЧНИЙ

ХЬЮМЕР
ДЛЯ М'ЯКОГО
ПРОМИВАННЯ
НОСА
100%
МОРСЬКА ВОДА
ДЛЯ ДІТЕЙ

ХЬЮМЕР
ДЛЯ М'ЯКОГО
ПРОМИВАННЯ
НОСА
100%
МОРСЬКА ВОДА
ДЛЯ ДОРОСЛИХ

Реклама медичних виробів Хьюмер 050 Гіпертонічний, Хьюмер 150 для дорослих, Хьюмер 150 для дітей. Декларації відповідності №H050/01/UA* №H150/01/UA.
Виробник «Лабораторія УРГО», Франція. Є протипоказання.

«Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 150 для дорослих» та «Хьюмер 050 Гіпертонічний» є переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 роках.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

Editor-in-Chief

Berezhnoi V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department №2, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education
Valiulis A. (Lithuania), Professor, CEO of Clinic of Asthma, Allergy and Chronic Lung Diseases, CEO of EduCom (postgraduate education), Executive Committee member & Treasurer of European Academy of Paediatrics (EAP/UEMS-SP)

Chief Scientific Adviser

Antipkin Yu.G., Academician of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

Deputies Chief Editor

Mamenko M.E., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics Department №2 Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education;

Volosovets A.P., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatrics Department №2 of Bogomolets National Medical University
Scientific Editor

Marushko R.V., Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NAMS of Ukraine», Kyiv

Project Director Bakhtiyarova D.O.

Executive Editor Sheiko I.A.

Layout and design Scherbatykh V.S.

EDITORIAL BOARD

Chairman of Editorial Board Moiseenko R.A.

Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Rector, of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

Abaturov A.E.	Yemets I.M.	Livi P. (Italy)	Pilosoff V. (Bulgaria)	Husain S.
Aryayev M.L.	Zaychenko A.V.	Linne T. (Sweden)	Prodanchuk M.G.	(Great Britain)
Banadyga N.V.	Zvolińska D. (Poland)	Maidannik V.G.	Puzievicz-Zmonarska A.	Chernyshov V.P.
Beketova G.V.	Ivanov D.D.	Mazur A. (Poland)	(Poland)	Chernyshova L.I.
Bogmat L.F.	Yspaeva Zh.B.	Martinyuk V.Yu.	Rosenthal M. (Great Britain)	Shadrin O.G.
Vaideliene L. (Lithuania)	(Kazakhstan)	Marushko Yu.V.	Simanis R. (Latvia)	Shamsiev F.S.
Veres Gabor (Hungarian)	Kvashnina L.V.	Mizernitskyi Yu.L. (Russia)	Smiyan A.I.	(Uzbekistan)
Geppe N.A. (Russia)	Kozlov R.S. (Russia)	Nyan'kovskiy S.L.	Slabkoi G.A.	Soder O.
Goida N.G.	Kozhyavkin V.I.	Ovcharenko L.S.	Tokarchuk N.I.	(Sweden)
Gorovenko N.G.	Kosakovskiy A.L.	Omelchenko L.I.	Umanets T.R.	Shyshko G.O.
Hubertus von Voss	Kramarev S.A.	Osidak L.V. (Russia)	Urbonas V. (Lithuania)	(Belarus)
(Germany)	Kurtianu A.M. (Moldova)	Okhotnikova E.N.	Usonis V. (Lithuania)	Shun'ko E.E.
Dudnik V.M.	Labbe A. (France)	Pagava K.I. (Georgia)	Hadjipanayis A. (Cyprus)	Yankovskiy D.S.

PUBLISHERS GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration MM KB 15780-4252 IIP from 27.10.2009 y., the Published since December 2003 y.

Published with the scientific support of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, National Academy of Medical Science of Ukraine

Publishing frequency — **8 Times/Year**

Qualified by the Higher Attestation Commission of Ukraine, the Decree of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine № 1222 from 07.10.2016

Recommended by the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Protocol № 8 from 10.10.2018

Recommended by the Academic Council of the Ukrainian Institute of Strategic Studies, the Ministry of Health of Ukraine, Protocol № 9 from 07.09.2018

Passed for printing 29.10.2018

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,
«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA»
p/b 80, Kiev, Ukraine, 04211
Tel./fax: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper. Conventional printed sheet. 13.95.
Total circulation is 8,000 copies.
Ord. №30.10/01 from 30.10.2018
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kiev, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00 № 777897 from 06.07.2009

All articles are reviewed. Total or partial reproduction by any means of the materials published in this edition is allowed only by written permission of the publisher. Advertiser takes responsibility for the content of advertisements.

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, 2018
© Ukrainian Institute of Strategic Studies, Ministry of Health of Ukraine, 2018
© Bakhtiyarova D.O., 2018

«SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» Journal is reviewed by the Institute of Information Recording Problems of the National Academy of Science of Ukraine

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat, PИHЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index, Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI.

Attention! Subscribe to «SOVREMENNAYA PEDIATRIYA» journal at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850

Kiev 2018

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА
УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ
БАХТИЯРОВА Д.О.

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

Главный редактор

Бережной В.В., доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

Валиулис А. (Литва), Профессор, Генеральный директор клиники астмы, аллергии и хронических заболеваний легких, Генеральный директор EduCom (последипломное образование), Член Исполнительного комитета и казначей Европейской академии педиатрии (EAP / UEMS-SP)

Главный научный консультант

Антишкин Ю.Г., академик НАМН Украины, директор ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Заместители главного редактора

Маменко М.Е., доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика

Волосовец А.П., чл.-корр. НАМН Украины, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии №2 НМУ имени А.А. Богомольца

Научный редактор

Марушко Р.В., доктор мед. наук, зав. научным отделением медико-информационных технологий в педиатрии, акушерстве и гинекологии, ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Директор проекта Бахтиярова Д.О.

Выпускающий редактор Шейко И.А.

Верстка и дизайн Щербатых В.С.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии Моисеенко Р.А.

доктор мед. наук, профессор, проректор по научно-педагогической и лечебной работе НМАПО имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Заслуженный врач Украины

Абатуров А.Е.	Емец И.Н.	Лаббе Андре (Франция)	Охотникова Е.Н.	Урбанас В. (Литва)
Аряев Н.Л.	Зайченко А.В.	Ливи П. (Италия)	Пагава К.И. (Грузия)	Усонис В. (Литва)
Банадуга Н.В.	Зволинска Д. (Польша)	Линне Т. (Швеция)	Пилософф В. (Болгария)	Хаджипанаис А. (Кипр)
Бекетова Г.В.	Иванов Д.Д.	Майданник В.Г.	Проданчук Н.Г.	Хусаин Ш.
Богмат Л.Ф.	Испаева Ж.Б. (Казахстан)	Мазур А. (Польша)	Пузиевич-Змонарска А. (Польша)	(Великобритания)
Ванделлине Л. (Литва)	Квашнина Л.В.	Марынюк В.Ю.	Розенталь М. (Великобритания)	Чернышов В.П.
Вереш Габор (Венгрия)	Козлов Р.С. (Россия)	Марушко Ю.В.	Симанис Р. (Латвия)	Чернышова Л.И.
Геппе Н.А. (Россия)	Козьявкин В.И.	Мизерницкий Ю.Л. (Россия)	Слабкий Г.А.	Шадрин О.Г.
Гойда Н.Г.	Косаковский А.Л.	Няньковский С.Л.	Смийан А. И.	Шамсиев Ф.С. (Узбекистан)
Горovenko Н.Г.	Крамарев С.А.	Овчаренко Л.С.	Токарчук Н.И.	Шедер О. (Швеция)
Губертус фон Фосс (Германия)	Куртяну А.М. (Молдова)	Омельченко Л.И.	Уманец Т.Р.	Шишко Г.А. (Беларусь)
Дудник В.М.		Осидак Л.В. (Россия)		Шунько Е.Е.
				Янковский Д.С.

ИЗДАТЕЛЬ ООО «ГРУППА КОМПАНИЙ МЕД ЭКСПЕРТ»

Свидетельство о государственной регистрации СМИ КВ № 15780-4252 ПР от 27.10.2009 г.

Издается при научной поддержке ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Издается с декабря 2003 г.

Периодичность выхода — 8 раз в год

Приказом МОН Украины № 1222 от 07.10.2016 журнал «Современная педиатрия» включен в перечень специализированных научных изданий Украины в области медицинских наук. В издании могут быть опубликованы основные результаты диссертационных работ

Утверждено ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Протокол № 8 от 10.10.2018 г.

Утверждено ученым советом Украинского института стратегических исследований МЗ Украины Протокол № 9 от 07.09.2018 г.

Подписано к печати 29.10.2018 г.

Адрес для переписки:

ООО «Группа компаний Мед Эксперт»,

«Современная педиатрия»

а/я 80, г. Киев-211, Украина, 04211,

Тел./факс: +38 044 498-08-80

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

<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60×90/8. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 17. Уч.-изд. л. 13, 95.,

Общий тираж 8 000 экз.

Зак. № 30.10/01 от 30.10.2018

Отпечатано с готовых фотоформ

в типографии «Аврора-принт»,

г. Киев, ул. Причальная, 5, тел. (044) 550-52-44

Свидетельство субъекта издательского дела:

A00 № 777897 от 06.07.2009 г.

Все статьи рецензированы. Полная или частичная перепечатка и тиражирование каким-либо образом материалов, опубликованных в этом издании, допускается только по письменному разрешению редакции. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель.

© Национальная медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 2018

© Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины, 2018

© Бахтиярова Д.О., 2018

Внимание! Подписаться на журнал «Современная педиатрия» Вы можете во всех отделениях связи Украины
Подписной индекс 09850

Журнал «Современная педиатрия» реферируется Институтом проблем регистрации информации НАН Украины

Журнал «Современная педиатрия» включен в наукометрические, реферативные и поисковые базы данных:

MEDLINE, Index Copernicus International, Directory of Open Access Journals (DOAJ), WorldCat,

РИНЦ, Science index (eLIBRARY.RU) и Google Scholar, CrossRef, Ulrich, Academic Resource Index, Infobase index,

Scientific Indexing Services, BASE, DRJI, Hinari, IJIF, OAJI. Статьям журнала «Современная педиатрия» присваивается DOI

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА
УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ

THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF UKRAINE
SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION
UKRAINIAN INSTITUTE OF STRATEGIC STUDIES
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ

Научно-практический педиатрический журнал

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний педіатричний журнал

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA

Scientific and Practical Journal

6(94)/2018

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Банадыга Н.В.

**Генотипові особливості перебігу різних
фенотипів бронхіальної астми у дітей**

Березенко В.С., Дйба М.Б.,

Михайлюк Х.З., Ткалик О.М.,

Крат В.В., Коробко В.Ф., Тарасюк Б.А.

**Можливості поєднання неінвазивних
методів для оцінки стадії фіброзу печінки
у дітей із хронічним гепатитом С**

Клименко В.А., Дробова Н.М.,

Піонтовська О.В., Пасічник О.В.

**Модель прогнозування розвитку цирозу
печінки у дітей, хворих на муковісцидоз**

Лісецька І.С., Рожко М.М., Куцик Р.В.

**Влив комплексного лікування
на мікробіоценоз тканин пародонта
у підлітків з генералізованим катаральним
гінгівітом та хронічним гастродуоденітом**

Мочульська О.М., Дивак А.М.

**Клінічна ефективність та імуномодуюча
дія застосування алерген-специфічної
імунотерапії з пролонгованим курсом
пробіотиків при atopічному дерматиті у дітей**

ORIGINAL ARTICLES

9 Banadyha N.V.

**Genotypic course features of the various
bronchial asthma phenotypes in children**

14 Berezenko V.S., Dyba M.B.,

Mykhailiuk H.Z., Tkalyk O.M.,

Krat V.V., Korobko V.F., Tarasyuk B.A.

**Prospects of combining non-invasive
techniques for stage estimation of hepatic
fibrosis in children with chronic hepatitis C**

22 Klymenko V.A., Drobova N.M.,

Piontkovska O.V., Pasichnyk O.V.

**Model for predicting of the liver cirrhosis
development in children with cystic fibrosis**

27 Lisetska I.S., Rozhko M.M., Kutsyk R.V.

**Impact of comprehensive treatment
on microbiocenosis of periodontal tissues
in adolescents with catarrhal gingivitis
and chronic gastroduodenitis**

34 Mochulska O.M., Dyvak A.M.

**Clinical efficacy and immunomodulatory
effect of allergen specific immunotherapy
with prolonged course of probiotics
for atopic dermatitis in children**

« ЛАКТІАЛЕ »

МІКРОФЛОРА В ПОРЯДКУ, МІЦНИЙ ІМУНІТЕТ!

КОЛЕКЦІЙНИХ ШТАМІВ

лакто- та біфідобактерій
для відновлення
балансу мікрофлори
кішківника

« Для зміцнення імунітету після
перенесених захворювань* »

« Під час та після застосування
антибіотиків* »

« У комплексному лікуванні
кишкових розладів* »

« Застосовується 1 раз на добу* »



» Детальніше на **laktiale.ua**

* згідно листку-вкладишу до дієтичної добавки Лактіале капсули 230 мг. Для отримання детальної інформації про дієтичну добавку ознайомтесь з листком-вкладишем.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Перед споживанням обов'язкова консультація лікаря. УКР/ПРОМО/04/2017/БАД/ЛАК/ДМ/001.
Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04/2110 від 26.01.2015 р., № 05.03.02-04/50784 від 11.06.2013 р.
Виробник: ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080, Україна. Тел.: +38 (044) 496 8787

Раус І.В., Волоха А.П., Чернишова Л.І.
**Поствакцинальний імунітет
у дітей з ВІЛ-інфекцією**

Шевлюк П.П., Гусаков А.Д., Курочкина Т.И.
**Возможности тимпанометрии
в определении функции среднего уха
у недоношенных новорожденных детей**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Гончарь М.А., Логвинова О.Л.,
Пушкар Е.М., Помазуновская Е.П.,
Тельнова Л.Г., Петренко Е.К.
**Клиническое наблюдение синдрома
Вильямса—Кемпбелла
в разрезе современных
методов диагностики и лечения**

ОБЗОРЫ

Бережной В.В., Бондарец Ю.И.
**Персистенция герпесвирусной инфекции
у детей и ее роль при ювенильном
ревматоидном артрите (обзор литературы)**

ШКОЛА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Марушко Ю.В., Гишак Т.В.
**Ефективність екстракту ісландського моху
при сухому кашлі у дітей**

Абатуров О.Е., Токарева Н.М.
**Ефективність пробіотичних бактерій
Bacillus subtilis для лікування гострого
простого бронхіту у дітей**

С.П. Кривопустов
**Профілактичні стратегії у педіатрії
при респіраторних інфекціях**

Макарова Е.Г.,
Нетребенко О.К., Украинцев С.Е.
**Олигосахариды грудного молока:
история открытия, структура
и защитные функции**

41 Raus I.V., Volokha A.P., Chernyshova L.I.
**Postvaccinal immunity
in children living with HIV infection**

47 Shevlyuk P.P., Gusakov A.D., Kurochkina T.I.
**Possibilities of tympanometry
in determining the middle ear function
in premature newborns**

CLINICAL CASE

53 Gonchar M.A., Logvinova O.L.,
Pushkar E.M., Pomazunovskaya E.P.,
Telnova L.G., Petrenko E.K.
**Clinical follow-up of a child
with Williams-Campbell syndrome
in the context of modern methods
of diagnostics and treatment**

REVIEWS

49 Berezhniy V.V., Bondarets Y.I.
**Persistence of herpes virus infection
in children and its role in juvenile
rheumatoid arthritis (a literature review)**

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

70 Marushko Y.V., Gyshchak T.V.
**Efficiency of the Iceland moss extract
in children with dry cough**

78 Abaturon A.E., Tokareva N.M.
**Efficiency of probiotic bacteria
Bacillus subtilis for acute nonobstructive
bronchitis treatment in children**

84 S.P. Kryvopuchtov
**Preventive strategies in pediatrics for respira-
tory infections**

87 Makarova E.G.,
Netrebenko O.K., Ukraintsev S.E.
**Breast milk oligosaccharides:
the history of discovery,
structure and protective functions**



СОРЦЕФ®

ЦЕФІКСИМ

Атака на бактерії, захист від інфекцій!



СОРЦЕФ®

Гранули для оральної суспензії, 100 мг/5 мл

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Діюча речовина. Цефіксим (cefixime);

Лікарська форма. Гранули для оральної суспензії.

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

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

- інфекції верхніх дихальних шляхів та ЛОР-органів (у тому числі запалення середнього вуха, синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології);
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- неускладнені інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, уретрит, пієлонефрит);

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі значно не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, за необхідності – до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла до 50 кг звичайна доза становить 8 мг/кг на добу, одноразово, або 4 мг/кг кожні 12 годин залежно від тяжкості інфекції.

Побічні реакції. Неповищені дієвості і зміни випорожнень, біль у животі, диспепсія, метеоризм, нудота і блювання та інші.

Умови зберігання. Гранули зберігати при температурі не вище 25 °С. Приготовану суспензію зберігати 14 днів при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

РЛ. UA/11157/01/01 видане МОЗ України 21.09.2015 терміном на 5 років.

Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.



Марушко Ю.В., Асонов А.О.

**Засоби місцевої терапії
при гострих запальних
захворюваннях ротоглотки у дітей**

ЛЕКЦИИ

Цимбаліста О.Л., Вовк З.В.

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

98 Marushko Yu.V., Asonov A.O.

**Drugs for topical therapy
in acute inflammatory diseases
of the oropharynx in children**

LECTURES

103 Tsymbalista O.L., Vovk Z.V.

**Shwachman-Diamond syndrome: clinic, diag-
nosis, principles of treatment (lecture)**

Журнал «Современная педиатрия» реферируется и индексируется



УДК 616.98:578.825.13-053.2-079.4

Н.В. Банадыга

Генотипові особливості перебігу різних фенотипів бронхіальної астми у дітей

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):9-13; doi 10.15574/SP.2018.94.9

Мета: встановити провідні генотипи Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторів у дітей із різними фенотипами бронхіальної астми (БА).**Матеріали і методи.** Обстежено 101 дитину із БА віком старше п'яти років. Проведено повний обсяг обов'язкових та спеціальні дослідження. При визначенні поліморфізму гена ADR β_2 (Arg16Gly) rs1042713 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів (Metabion, Німеччина). Фенотипи БА вирізняли на підставі аналізу клінічних особливостей перебігу, провідних тригерів відповідно до рекомендацій GINA-2017 та наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 року.**Результати.** Серед обстежених пацієнтів переважали хворі з алергічною формою БА (88,11%) та персистуючим перебігом (71,29%). Комплексна оцінка клінічних особливостей перебігу, провідних тригерних факторів дозволила виділити окремі фенотипи БА.

З найбільшою частотою зустрічався алергеніндукований (48,51%) та змішаний (22,27%) фенотипи; з меншою — вірусіндукований (15,84%), фізичного навантаження (7,92%) і пов'язаний з ожирінням (7,92%). У випадку алергеніндукованого (44,90%), змішаного (52,17%), пов'язаного з ожирінням (75,0%) та фізичними навантаженнями (40,0%) фенотипу захворювання маніфестувало у ранньому віці. Однак вірусіндукований фенотип БА дебютував у 50,0% випадків у молодшому шкільному віці.

Серед хворих на БА без обтяженого родинного анамнезу здебільшого діагностувався гомозиготний варіант Gly16Gly гена ADR β_2 . За обтяженого спадкового анамнезу переважав гетерозиготний Arg16Gly генотип ADR β_2 при всіх фенотипах. У хворих з інтермітуючим перебігом БА алергеніндукованим фенотипом переважає гомозиготний варіант Gly16Gly (69,23 %), з персистуючим — гетерозиготний Arg16Gly варіант гена ADR β_2 (44,44%).**Висновки.** Поліморфізм локусу rs 1042713 Arg16Gly гена ADR β_2 у дітей із БА представлений переважанням варіанту Arg16Gly при всіх фенотипах, а також у випадку раннього дебюту хвороби. Пізня маніфестація БА асоціюється з гомозиготним варіантом Gly16Gly ADR β_2 . Серед пацієнтів із БА з обтяженим спадковим анамнезом щодо atopії переважає генотип Arg16Gly гена ADR β_2 , натомість у дітей із родин, де немає випадків алергічної патології, провідне місце займає Gly16Gly генотип (53,33%). Встановлені фенотипові особливості та поліморфізм Arg16Gly гена ADR β_2 у хворих на БА можуть бути використані при складанні програми профілактичних заходів у дітей з групи ризику щодо atopії.**Ключові слова:** бронхіальна астма, поліморфізм генів, β -адренорецептори, фенотип.

Genotypic course features of the various bronchial asthma phenotypes in children

N.V. Banadyha

Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

Objective: establish the principal genotypes of the β_2 -adrenoreceptor Arg16Gly gene in children with different phenotypes of bronchial asthma (BA).**Materials and methods.** In total 101 children with BA older than five years were examined. A full scope of mandatory and special tests was microbiocenoses conducted. The ADR β_2 (Arg16Gly)rs1042713 gene polymorphism determination was provided using modified protocols with oligonucleotide primers, polymerase chain reaction and subsequent restriction fragment length polymorphism analysis. The studied genes were amplified using specific primers (Metabion, Germany). The BA phenotypes were distinguished based on the analysis of the clinical course peculiarities, major triggers upon recommendation of GINA-2017 and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 868 dated 08.10.2013.**Results.** Patients with allergic (88.11%) and persistent BA (71.29%) prevailed among the examined patients. A comprehensive evaluation of the clinical course peculiarities and major triggers allow to isolate individual BA phenotypes.

The allergen-induced (48.51%) and mixed (22.27%) phenotypes were the most frequent; the virus-induced (15.84%), effort-induced BA (7.92%) and those associated with obesity (7.92%) were less frequent forms. In the case of allergen-induced (44.90%), mixed (52.17%), associated with obesity (75.0%) and effort-induced (40.0%) BA phenotype, the disease manifested at an early age. However, the virus-induced BA phenotype debuted in 50.0% of cases in the primary school age.

Among patients with asthma and unremarkable family history on allergy, the homozygous Gly16Gly variant of the ADR β_2 gene was mainly detected. When family history was positive, the heterozygous Arg16Gly genotype of the ADR β_2 prevailed in all phenotypes. The homozygous variant Gly16Gly (69.23%) is predominated in the patients with intermittent BA and the allergen-induced phenotype, whereas in contrast the heterozygote Arg16Gly variant of ADR β_2 gene (44.44%) was observed in the patients with persistent BA.**Conclusions.** In children with BA, rs1042713 Arg16Gly locus polymorphism of the ADR β_2 gene is represented by the predominance of Arg16Gly variant in all phenotypes, as well as in the case of the early disease onset. The late BA manifestation is associated with the homozygous variant of Gly16Gly ADR β_2 . Among patients with BA and positive family history on atop, the Arg16Gly genotype of the ADR β_2 gene prevails, but in children from families where there are no cases of allergic pathology, the Gly16Gly genotype occupies a key place (53.33%). The established phenotypic features and the Arg16Gly polymorphism of ADR β_2 gene in patients with BA may be employed in a preventive control program design in children at risk of atop.**Key words:** bronchial asthma, polymorphism of genes, β -adrenoreceptors, phenotype.

Генотипические особенности течения разных фенотипов бронхиальной астмы у детей

Н.В. Банадыга

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

Цель: установить ведущие генотипы Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторов у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы (БА).**Материалы и методы.** Обследован 101 ребенок с БА в возрасте старше пяти лет. Проведен полный объем обязательных и специальные исследования. При определении полиморфизма гена ADR β_2 (Arg16Gly) rs1042713 использовали модифицированные протоколы с олигонуклеотидными праймерами с применением метода полимеразной цепной реакции и последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Исследуемые участки генов амплифицировали с помощью специфических праймеров (Metabion, Германия). Фенотип БА определяли на основании анализа клинических особенностей течения, ведущих триггеров в соответствии с рекомендациями GINA-2017 и приказом МЗ Украины №868 от 08.10.2013 года.

Результаты. Среди обследованных пациентов преобладали больные с аллергической формой БА (88,11%) и персистирующим течением (71,29%). Комплексная оценка клинических особенностей течения, ведущих триггерных факторов позволила выделить отдельные фенотипы БА. С наибольшей частотой встречался аллергениндуцированный (48,51%) и смешанный (22,27%) фенотипы; с меньшей — вирусиндуцированный (15,84%), физической нагрузки (7,92%) и связанный с ожирением (7,92 %). В случае аллергениндуцированного (44,90%), смешанного (52,17 %), связанного с ожирением (75,0%) и физическими нагрузками (40,0%) фенотипа заболевание манифестировало в раннем возрасте. Однако вирусиндуцированный фенотип БА дебютировал в 50,0% случаев в младшем школьном возрасте. Среди больных БА с неотягощенным семейным анамнезом в основном диагностировался гомозиготный вариант Gly16Gly гена ADR β 2. При отягощенном анамнезе преобладал гетерозиготный Arg16Gly генотип ADR β 2 при всех фенотипах. У больных с интермиттирующим течением БА аллергениндуцированным фенотипом преобладал гомозиготный вариант Gly16Gly (69,23%), а в случае персистирующего — гетерозиготный Arg16Gly вариант гена ADR β 2 (44,44 %).

Выводы. Полиморфизм локуса rs 1042713 Arg16Gly гена ADR β 2 у детей с БА представлен преобладанием варианта Arg16Gly при всех фенотипах, а также в случае раннего дебюта болезни. Поздняя манифестация БА ассоциируется с гомозиготным вариантом Gly16Gly ADR β 2. Среди пациентов с БА и отягощенным наследственным анамнезом по атопии преобладает генотип Arg16Gly гена ADR β 2, зато у детей из семей, где нет случаев аллергической патологии, ведущее место занимает Gly16Gly генотип (53,33%). Установленные фенотипические особенности и полиморфизм Arg16Gly гена ADR β 2 у больных с БА могут быть использованы при составлении профилактических мероприятий у детей из группы риска атопии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, полиморфизм генов, β -адренорецепторы, фенотип.

Вступ

Важливість питань алергології для клінічної медицини впродовж останніх 60-и років неухильно зростає, що має особливе значення в педіатрії. У сучасних умовах вагоме місце в структурі алергічної патології займає бронхіальна астма (БА), яка в дитячому віці має характерні риси: ранній дебют, труднощі диференційної діагностики (обумовлено звуженим спектром специфічних обмежень у дітей перших п'яти років), низький рівень досягнення контролю над перебігом [1,5]. З огляду на прогнозований подальший ріст БА у дітей, цілком логічно постає потреба запроваджувати дієві профілактичні заходи.

При виникненні БА одна з провідних ланок патогенезу належить генетичній компоненті. Дійсно, БА є спадково обумовленою патологією, водночас вона за сутністю є мультифакторіальним захворюванням (GINA-2017) [6]. Останнє є прикладом реалізації спадкових факторів та чинників зовнішнього середовища у кожному окремому випадку.

Вищезазначене обумовлює підвищений інтерес до проведення генетичних досліджень з метою встановлення генів, асоційованих із розвитком БА. Існує низка досліджень поліморфізму окремих генів-претендентів при БА, але результати неоднорідні та наштотвують на думку, що окремо взятий один ген не визначає реалізацію саме хвороби, але обумовлює схильність загалом до даної патології [1,7].

Наукові дослідження здебільшого спрямовані на визначення генів-претендентів відповідно до провідних ланок патоморфозу БА. Тобто виділяють гени, пов'язані з активністю запалення, ремодуляцією бронхів, дисфункцією епітеліального бар'єру, первинною імунною відповіддю, відповідно Th-2 лімфоцитів, впливом факторів зовнішнього середовища. Усі перераховані фактори мають значення в

реалізації БА, а їх взаємовідношення вирізняють особливості клінічного перебігу. Аналіз результатів оприлюднених досліджень показав, що найбільша увага прикута до ролі поліморфізму гена β 2-адренорецепторів (ADR β 2), що визначають не лише ризик хвороби, але й чутливість згаданих рецепторів до засобів медикаментозної терапії [3]. Однак дані цих досліджень досить суперечливі, оскільки вивчались різні локуси гена ADR β 2, зверталась увага на етнічні особливості генотипу тощо; лише поодинокі дослідження проводилися у дітей [4,5,8]. Це ще раз доводить необхідність проведення молекулярно-генетичних досліджень у пацієнтів із БА дитячого віку, що особливо важливо для формування прогнозу перебігу.

Мета дослідження: встановити провідні генотипи Arg16Gly гена β 2-адренорецепторів у дітей із різними фенотипами БА.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 101 дитину із БА віком старше 5 років. При цьому проведений повний обсяг обов'язкових досліджень та проведені спеціальні. Дослідження виконане відповідно до принципів Хельсинської декларації. Протокол дослідження був схвалений локальним комітетом з етики для всіх учасників. При визначенні поліморфізму гена ADR β 2 (Arg16Gly) rs1042713 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів (Metabion, Німеччина). Фенотипи БА вирізняли на підставі аналізу клінічних особливостей перебігу, провідних тригерів відповідно до рекомендацій GINA-2017 та наказу МОЗ України №868 від 08.10.2013 року. На проведення дос-

Таблиця 1

**Частота генотипів поліморфізму Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторів
при різних фенотипах бронхіальної астми у дітей**

Фенотип	Arg16Gly гена ADR β_2									
	Arg/Arg		Arg/Gly		Gly/Gly		A		G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Алергеніндукований (n=49)	7	14,29	20	40,82	22	44,90	34	34,69	64	65,31
Змішаний (n=23)	4	17,39	10	43,48	9	39,13	18	39,13	28	60,87
Вірусіндукований (n=16)	1	6,25	7	43,75	8	50,00	9	28,13	23	71,87
БА, асоційована з ожирінням (n=49)	1	12,50	4	50,00	3	37,50	6	37,50	10	62,50
БА фізичного навантаження (n=5)		40,00	2	40,00	1	20,00	6	60,00	4	40,00

лідження була отримана інформована згода батьків пацієнтів або їхніх опікунів.

Результати дослідження

Серед обстежених пацієнтів переважали хворі з алергічною формою БА (88,11%) та персистуючим перебігом (71,29%). Комплексна оцінка клінічних особливостей перебігу, провідних тригерних факторів дали підстави виділити окремі фенотипи БА. З найбільшою частотою зустрічався алергеніндукований (48,51%) та змішаний (22,27%) фенотипи; з меншою — вірусіндукований (15,84%), фізичного навантаження (7,92%) і пов'язаний з ожирінням (7,92%). Привертало увагу те, що алергеніндукований фенотип БА у міських дітей зустрічався частіше, ніж вірусіндукований ($X^2=4,56$, OR= 9,50 95% CI (1,16–77,91), $p=0,033$). Водночас для інтермітуючого перебігу алергеніндукований та вірусіндукований фенотип були притаманні з однаковою частотою (44,83%). Натомість при персистуючому перебігу переважав алергеніндукований фенотип (50,0%).

Встановлені фенотипи БА супроводжувались певними особливостями клінічного дебюту. Зокрема встановлено, що у випадку алергеніндукованого фенотипу захворювання манифестувало в ранньому віці (44,90%). Така сама залежність від віку спостерігалася при змішаному (52,17%), фенотипі, пов'язаному з ожирінням (75,0%) та фізичними навантаженнями (40,0%). Напротивагу цьому, вірусіндукований фенотип БА дебютував у 50,0% випадків у молодшому шкільному віці.

Зважаючи на те, що і фенотипи є генетично детермінованими, проведений аналіз генотипів ADR β_2 . Встановлено, що у випадку алергеніндукованого фенотипу переважає гетерозиготний генотип Arg16Gly та гомозиготний Arg16Gly фенотип (табл.1). Така сама закономірність притаманна і змішаному фенотипу БА. Вірусіндукований фенотип БА у 50% випадків асоціювався із гомозиготним варіантом Gly16Gly ADR β_2 .

Бронхіальна астма фізичного навантаження найчастіше встановлена у дітей з генотипом

Таблиця 2

**Частота генотипів поліморфізму Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторів
у хворих на бронхіальну астму залежно від спадкового фактору**

Фенотип	Arg16Gly гена ADR β_2					
	Arg/Arg		Arg/Gly		Gly/Gly	
	n	%	n	%	n	%
Спадковість обтяжена (n=71)						
Алергеніндукований (n=35)	5	14,29	16	45,71	14	40,00
Змішаний (n=23)	2	11,11	9	50,00	7	38,89
Вірусіндукований (n=10)	1	10,00	5	50,00	4	40,00
БА, асоційована з ожирінням (n=6)	1	16,67	3	50,00	2	33,33
БА фізичного навантаження (n=2)	—	—	1	50,00	1	50,00
Спадковість не обтяжена (n=30)						
Алергеніндукований (n=14)	2	14,29	4	28,57	8	57,14
Змішаний (n=5)	2	40,00	1	20,00	2	40,00
Вірус індукований (n=6)	—	—	2	33,33	4	66,67
БА, асоційована з ожирінням (n=2)	—	—	1	50,00	1	50,00
БА фізичного навантаження (n=3)	1	33,33	1	33,33	1	33,33

Arg16Arg (40,0%) та Arg16Gly (40,0%), а при БА, асоційованій із ожирінням, — Arg16Gly (50,0%).

Бронхіальна астма — мультифакторіальне захворювання, при якому провідна роль у патогенезі належить спадковим факторам. За результатами опитування батьків, у 70,30% пацієнтів мав місце обтяжений генетичний анамнез. Саме у цих хворих переважав гетерозиготний Arg16Gly генотип ADR β ₂ при всіх фенотипах. Водночас з'ясовано, що превалююча обтяжена спадковість у родині була притаманна усім встановленим фенотипам (табл. 2).

Серед хворих із БА, у яких не було обтяженого алергологічного анамнезу в родині, здебільшого діагностувався гомозиготний варіант Gly16Gly гена ADR β ₂. Це стосується алергеніндукованого, вірусіндукованого фенотипів. У дітей зі змішаним фенотипом БА з однаковою частотою встановлений Arg16Arg та Gly16Gly генотип ADR β ₂. Натомість серед хворих на асоційовану з ожирінням БА спостерігалися лише Arg16Gly та Gly16Gly поліморфні варіанти гена ADR β ₂, а при БА фізичного навантаження усі три поліморфні варіанти зустрічалися рівномірно. Водночас саме два останні фенотипи і відповідні їм генотипи ADR β ₂ не дають підстав робити узагальнення, оскільки кількість обстежених недостатня. Таким чином, у пацієнтів із БА, що виникла в родинах із обтяженим спадковим анамнезом, незалежно від фенотипових особливостей, превалював гетерозиготний варіант Arg16Gly ADR β ₂. Натомість серед обстежених, у яких не встановлена роль спадкового чинника, при всіх фенотипах переважав Gly16Gly варіант гена ADR β ₂.

Обговорення

У практичній діяльності лікаря неабияке значення має важкість перебігу БА, що визначається сукупністю фено- та генотипових ознак [1,5]. Саме сумація їх вирізняє час появи перших симптомів хвороби, важкість перебігу, провідні тригери, чутливість до медикаментозної терапії [2,3,5]. Зокрема встановлено, що інтермітуючому перебігу БА були притаманні алергеніндукований та вірусіндукований, персистуючому — алергеніндукований фенотипи. Вагоме переважання алергеніндукованого фенотипу асоціюється із раннім дебютом хвороби у дітей. Таку закономірність відмічають вітчизняні дослідники [2] і міжнародні експерти, що значною мірою формує особливості клінічного перебігу БА у дитячому віці [6]. Суттєва роль належить реалізації генетичних механізмів,

дослідженню яких останніми роками приділяється підвищена увага. Зокрема серед імовірних генетичних маркерів викликають інтерес дослідження окремих локусів ADR β ₂ [5,7,8], результати яких неоднотипні. Нами виявлено, що суттєвий вплив у реалізації БА серед обстежених з обтяженим генетичним анамнезом відповідає гетерозиготному Arg16Gly генотипу ADR β ₂, незалежно від наявного фенотипу. Останнє може слугувати прогностичним критерієм у дітей із родин з високою частотою алергічної патології. Натомість у хворих на БА, в родинах яких не спостерігалися випадки алергічної патології, превалював Gly16Gly генотип ADR β ₂. Однак оприлюднені дані, в яких генотипу Gly16Gly ADR β ₂ надають особливого значення у реалізації atopічних захворювань [4], при цьому ролі спадкового фактору не враховували. Власні результати діагностованих генотипів Arg16Gly ADR β ₂ мали деякі закономірності залежно від важкості перебігу БА. У хворих з інтермітуючим перебігом БА алергеніндукованим фенотипом — вагомо переважає гомозиготний варіант Gly16Gly за рецесивною алеллю (69,23%) гена ADR β ₂. У разі персистуючого перебігу ядухи переважав гетерозиготний варіант Arg16Gly гена ADR β ₂ (44,44%). Неоднорідність отриманих результатів засвідчує реальну потребу поглибленого вивчення проблеми БА у дітей крізь призму спадкового фактору, вікових аспектів, чутливості до медикаментозної терапії, що має прогностичне значення і допоможе оптимізувати лікування.

Висновки

1. Поліморфізм локусу rs 1042713 Arg16Gly гена ADR β ₂ у дітей із БА представлений переважанням варіанту Arg16Gly при всіх фенотипах, а також у випадку раннього дебюту хвороби. Пізня маніфестація БА асоціюється з гомозиготним варіантом Gly16Gly ADR β ₂.

2. Серед пацієнтів із БА, в яких є обтяжений спадковий анамнез щодо atopії, переважає генотип Arg16Gly гена ADR β ₂, натомість у дітей із родин, де немає випадків алергічної патології провідне місце займає Gly16Gly генотип (53,33%).

3. Встановлені фенотипові особливості та поліморфізм Arg16Gly гена ADR β ₂ у хворих із БА можуть бути використані при складанні програми профілактичних заходів у дітей з групи ризику щодо atopії.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати демонструють необхідність

запровадження молекулярно-генетичних досліджень, зокрема ADR β 2, які визначають термін маніфестації хвороби та залежність від спадкових чинників. Такі дослідження можуть стати

підґрунтям для створення програми профілактики БА.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Банадига НВ, Волошин СБ. (2016). Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей. Современная педиатрия. 2 (74): 100—104.
2. Дитятківський ВО, Кулієва АА, Бовсунівська КП. (2018). Аналіз розповсюдженості atopічних хвороб серед дитячого населення. Медичні перспективи. XXIII. 1:113—120.
3. Хайтович МВ. (2015). Фармакогенетика бронхіальної астми. Фармакологія та лікарська токсикологія. 3(44):17—27.
4. Чакова НН, Воловик НО, Ниязова СС, Беяева ЛМ, Микунчик НВ, Буза ДВ и др. (2017). Роль полиморфных локусов Arg16Gly и Gln27Gly ADR β 2 в патогенезе atopических заболеваний у детей Беларуси. Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 3:30—34.
5. Anne Orholm Nielsen, Camilla Jensen, Mohamed Simo Arredouani (2017). Variants of the ADR β 2 Gene in COPD: Systematic Review and Meta-Analyses of Disease risk and Treatment Response. Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 14(7):1—10.
6. Global Initiative for Asthma (GINA) Teaching slide set 2017 update. Mode of access: <http://ginasthma.org>. Data of access: 10.02.2018.
7. Si-Qiao Lianing, Xiao-Li Chen, Ying-Min Day et al. (2014). Beta-2 Adrenergic Receptor (ADR β 2) Gene Polymorphism and the risk of Asthma: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. Plos One. 9:104—108.
8. Srinivas Bandaru, Pramod Tarigopula, JyothyAkka et al. (2016). Association of Beta 2 adrenergic receptor (Thr164Ile) polymorphism with Salbutamol refractoriness in severe asthmatics from Indian population. Gene. 592(1):15—22.

Сведения об авторах:

Банадига Наталья Васильевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии учебно-научного института последипломного образования Тернопольского ГМУ имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины. Адрес: г. Тернополь, Майдан Воли, 1; тел. (035)252-67-47.

Статья поступила в редакцию 11.04.2018 г., принята к печати 26.09.2018 г.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password».

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою. Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою..

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summary», «Weekly summary», «Quarterly summary», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

УДК 616.36-002-053.2:616.36-006.327

**В.С. Березенко¹, М.Б. Дыба¹, Х.З. Михайлюк¹, О.М. Ткалик¹,
В.В. Крат¹, В.Ф. Коробко², Б.А. Тарасюк²**

Можливості поєднання неінвазивних методів для оцінки стадії фіброзу печінки у дітей із хронічним гепатитом С

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²Інститут променевої діагностики та ядерної медицини НАМН України, м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):14-21; doi 10.15574/SP.2018.94.14

Мета: оцінити стадію фіброзу печінки у дітей з хронічним гепатитом С (ХГС) за допомогою комбінації двох неінвазивних методів — інструментального (еластографія зсувної хвилі) та серологічних маркерів фіброзу (APRI, FIB-4).

Матеріали і методи. Обстежено 33 дитини віком 3–18 років з ХГС. Стадію фіброзу печінки визначали за індексом APRI, методом еластографії; 15 хворим проведено біопсію печінки. Стадії фіброзу <F2 за METAVIR відповідали показники APRI та еластографії печінки $\leq 0,42$ та $\leq 6,1$ кПа відповідно; $\geq F2$ — $\geq 0,5$ та $\geq 6,9$ кПа; F4 (цироз) — > 1 та $11,5$ кПа.

Результати. Індекс APRI у пацієнтів становив $0,67 \pm 0,27$; еластографії печінки — $6,7 \pm 2,2$ кПа; індексу FIB-4 — $0,31 \pm 0,2$ (середнє \pm стандартне відхилення). Стадію фіброзу <F2 діагностовано у 15% (n=5) хворих за індексом APRI, методом еластографії відповідну стадію фіброзу діагностовано у 45% (n=15); морфологічним дослідженням біоптатів печінки — у 20% (n=3); $\geq F2$ — у 54% (n=18), у 18% (n=6) та у 60% (n=9) відповідно; F4 — у 15% (n=5), у 6% (n=2) та у 20% (n=3) відповідно. Незважаючи на те, що обрані критерії діагностики стадій фіброзу неінвазивними методами мали досить високу інформативність, при практичному застосуванні дані методи мають розбіжності у прогнозуванні стадії фіброзу печінки у дітей з ХГС.

Висновки. Застосування комбінації двох неінвазивних методик для прогнозування стадії фіброзу печінки може забезпечити надійний метод неінвазивного контролю прогресування захворювання печінки у дітей та суттєво зменшити кількість проведених біопсій.

Ключові слова: діти, хронічний гепатит С, фіброз, еластографія, APRI, FIB-4.

Prospects of combining non-invasive techniques for stage estimation of hepatic fibrosis in children with chronic hepatitis C

V.S. Berezenko¹, M.B. Dyba¹, H.Z. Mykhailiuk¹, O.M. Tkalyk¹, V.V. Krat¹, V.F. Korobko², B.A. Tarasyuk²

¹SI Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

²SI Institute of Nuclear Medicine and Radiation Diagnosis of NAMS of Ukraine, Kyiv

Objective: to estimate the hepatic fibrosis stage in children with chronic hepatitis C (CHC) using a combination of two non-invasive techniques — instrumental (shear-wave elastography) and serological; the latter is in detecting the markers of fibrosis (APRI, FIB-4).

Materials and methods. There were 33 children aged 3–18 years with CHC examined. The stage of hepatic fibrosis was diagnosed by the APRI index and elastography; besides, 15 patients underwent liver biopsy. The <F2 fibrosis stage corresponded to such APRI and liver elastography indicators as ≤ 0.42 and ≤ 6.1 kPa, respectively; $\geq F2$ — ≥ 0.5 and ≥ 6.9 kPa; F4 (cirrhosis) — > 1 kPa and 11.5 kPa, respectively.

Results. The APRI index in patients was 0.67 ± 0.27 ; liver elastography — 6.7 ± 2.2 kPa; the FIB-4 index was 0.31 ± 0.2 (mean \pm standard deviation). The <F2 fibrosis stage was diagnosed in 15% (n=5) of patients according to APRI, and the corresponding stage of fibrosis was determined in 45% (n=15) of children via elastography; by means of morphological examination of liver biopsy specimens — in 20% (n=3) of patients; $\geq F2$ was diagnosed in 54% (n=18), in 18% (n=6) and in 60% (n=9), respectively; F4 — in 15% (n=5), in 6% (n=2) and in 20% (n=3), respectively. Despite the fact that the selected diagnostic criteria of the fibrosis stages by means of non-invasive techniques had a sufficiently high informational value, in practical application these methods have differences in predicting the liver fibrosis stage in children with chronic hepatitis C.

Conclusions. Using a combination of two non-invasive techniques to predict the stage of liver fibrosis can provide a reliable method of non-invasive control of the liver disease progression in children and significantly reduce the number of biopsies performed.

Key words: children, chronic hepatitis C, fibrosis, elastography, APRI, FIB-4.

Возможности сочетания неинвазивных методов для оценки стадии фиброза печени у детей с хроническим гепатитом С

В.С. Березенко¹, М.Б. Дыба¹, Х.З. Михайлюк¹, А.Н. Ткалик¹, В.В. Крат¹, В.Ф. Коробко², Б.А. Тарасюк²

¹ГУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Київ

²ГУ «Інститут лучевої діагностики і ядерної медицини НАМН України», г. Київ

Цель: оценить стадию фиброза печени у детей с хроническим гепатитом С (ХГС) при помощи комбинации двух неинвазивных методов — инструментального (эластография сдвиговой волны) и серологических маркеров фиброза (APRI, FIB-4).

Пациенты и методы. Обследовано 33 ребенка в возрасте 3–18 лет с ХГС. Стадию фиброза печени определяли по индексу APRI, методом эластографии; 15 больным проведена биопсия печени. Стадии фиброза <F2 по METAVIR отвечали показатели APRI и эластографии печени $\geq 0,42$ и $\geq 6,1$ кПа соответственно; $\geq F2$ — $\leq 0,5$ и $\geq 6,9$ кПа; F4 (цироз) — > 1 и $11,5$ кПа.

Результаты. Индекс APRI у пациентов составлял $0,67 \pm 0,27$; FIB-4 — $0,31 \pm 0,2$, эластография печени — $6,7 \pm 2,2$ кПа (среднее \pm стандартное отклонение). Стадию фиброза <F2 диагностировали у 15% (n=5) больных по индексу APRI, методом эластографии соответствующую стадию фиброза диагностировали у 45% (n=15); морфологическим исследованием биоптатов печени — у 20% (n=3); $\geq F2$ — у 54% (n=18), у 18% (n=6) и у 60% (n=9) соответственно; F4 — у 15% (n=5), у 6% (n=2) и у 20% (n=3) соответственно. Несмотря на то, что выбранные критерии диагностики стадий фиброза неинвазивными методами имели достаточно высокую информативность, при практическом применении данные методы имеют различия в прогнозировании стадии фиброза печени у детей с ХГС.

Выводы. Применение комбинации двух неинвазивных методик для прогнозирования стадии фиброза печени может обеспечить надежный метод неинвазивного контроля прогрессирования заболевания печени у детей и существенно уменьшить количество проведенных биопсий.

Ключевые слова: дети, ХГС, фиброз, эластография, APRI, FIB-4.

Вступ

Сьогодні в світі головною причиною розвитку хронічних захворювань печінки є інфікування вірусом гепатиту С (ВГС) [17]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, 71 млн людей інфіковані ВГС. В Україні, за оціночними даними [16], близько 3% населення країни інфіковано ВГС, водночас, за даними МОЗ України, станом на 2017 рік під диспансерним наглядом перебуває лише 6952 хворих, серед яких 473 дітей.

Протягом останніх 20 років досліджено особливості та прогнозування перебігу ВГС-інфекції, покращилася діагностика та методи лікування. У лікуванні хронічної HCV-інфекції дітей до 12 років використовують комбінацію пегільованого інтерферону (Пег ІФН) з рибавирином, ефективність якої є недостатньо високою і залежить від багатьох факторів (генетичних особливостей вірусу і пацієнта, супутніх захворювань, стану імунної системи та стадії фіброзу печінки). Наявність у пацієнтів стадії фіброзу F2 за METAVIR є критерієм відбору пацієнтів для проведення ПБТ пегільованими інтерферонами в комбінації з рибавирином. Вибір режиму лікування, прогнозування ефективності терапії та розвиток ускладнень у хворих з хронічним гепатитом С (ХГС) залежить від стадії фіброзу печінки.

Із 2013 року у лікуванні ХГС у дорослих використовують високоефективні препарати прямої противірусної дії (ППД). Із 2017 року вони дозволені для лікування дітей старших 12 років. Висока ефективність препаратів ППД (>90%), хороший комплаєнс, незначні побічні явища та можливість лікувати пацієнтів з цирозом печінки дозволяють практично без обмежень призначати препарати ППД усім хворим на ВГС [15]. Тому визначення стадії фіброзу печінки у хворих на ВГС поступово набуває іншого значення. Важливим є виявлення пацієнтів із цирозом печінки та прогресуючим фіброзом (особливо пацієнтів з фіброзом та цирозом печінки, які вже отримали противірусну терапію). Для країн з обмеженим фінансуванням, до яких належить і Україна, принциповим є питання першочерговості отримання противірусної терапії, і саме прогресуючий фіброз є критерієм такого відбору.

Даними багатьох досліджень доведено, що майже 90% інфікованих ВГС дітей не мають клінічних ознак захворювання при стадії фіброзу печінки F1-F2 за METAVIR та 60% — при стадії фіброзу F3. Також у пацієнтів

із виразним фіброзом можуть бути нормальними показники трансаміназ у сироватці крові. Тому, відповідно до сучасних рекомендацій EASL [9], оцінку фіброзу печінки рекомендовано проводити всім пацієнтам до початку терапії незалежно від рівня АЛТ.

Відповідно до міжнародних рекомендацій, для оцінки стадії фіброзу печінки у інфікованих ВГС дітей рекомендується застосовувати неінвазивні методи. Біопсія печінки може бути показана у випадках підозри на змішану етіологію захворювання печінки (метаболічний синдром, автоімунний гепатит, хвороби накопичення). У країнах із низьким та середнім рівнем доходу також рекомендується використовувати неінвазивні серологічні маркери фіброзу (індекс APRI або FIB-4), які є доступними, простими у виконанні та дешевими. З метою підвищення точності визначення стадії фіброзу EASL рекомендує застосовувати комбінацію серологічних маркерів фіброзу з неінвазивною інструментальною методикою визначення фіброзу печінки — еластографією (визначення жорсткості паренхіми печінки). Сьогодні проведена велика кількість досліджень у дорослих та нечисленні дослідження у дітей щодо точності оцінки стадії фіброзу за допомогою таких методів [8,10,12–14,24].

Неінвазивні методи оцінки стадії фіброзу печінки мають високі показники специфічності та чутливості у виявленні двох стадій фіброзу — F0 (відсутність фіброзу печінки) та F4 (цироз печінки) і є менш ефективними для виявлення проміжних стадій фіброзу печінки [9]. Тому сьогодні, з метою підвищення діагностичної точності, у пацієнтів з гепатитом С пропонуються стратегії діагностики стадії фіброзу печінки, що поєднують два методи (серологічні маркери та еластографія печінки). Перевагою комбінування двох методів, таких як еластографія та біомаркери, над комбінацією двох біомаркерів є те, що еластографія забезпечує вимірювання структури печінки, а біомаркери дозволяють оцінити як активність запального процесу, так і фіброз. Також у деяких дослідженнях доведено, що комбінація еластографії та біомаркерів може бути більш ефективною у діагностиці значного фіброзу (>F2 за Metavir) печінки.

Мета: вивчити можливість оцінки стадії фіброзу печінки у дітей з ХГС шляхом комбінації двох неінвазивних методів — серологічних маркерів фіброзу (індекс APRI, FIB-4) та інструментального методу (еластографія зсувної хвилі).

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 33 дитини віком 3–18 років з ХГС, які лікувалися у Центрі дитячої гепатології ДУ «ІПАГ НАМН України» у 2015–2017 рр. Верифікація діагнозу, відповідно до сучасних протоколів, проводилася за даними анамнезу, клінічного перебігу хвороби, лабораторних методів (біохімічні дослідження крові, імуноферментний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція), інструментальних (ультразвукове обстеження органів черевної порожнини). У всіх пацієнтів були виключені автоімунні захворювання печінки, хвороба Вільсона, хронічний гепатит В. Активність гепатиту визначалася за рівнем АЛТ у сироватці крові (підвищення АЛТ до 3 норм — мінімальна активність, до 5 норм — низька, до 10 — помірна, більше 10 — висока) або за індексом гістологічної активності при морфологічному дослідженні біоптатів печінки [2]. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили за допомогою приладу для ультразвукового дослідження ESAOTE Europe B.V. фірми MyLab Class C.

Стадію фіброзу печінки визначали неінвазивними та інвазивними методами. У всіх дітей було розраховано індекс APRI за загальноприйнятою формулою: $APRI = (AST / (\text{верхня межа } AST)) \times 100 / \text{тромбоцити} (10^9/\text{л})$; індекс FIB-4 ($FIB-4 = \text{Вік (роки)} \times AST / (\text{тромбоцити} (10^9/\text{л}) \times \text{корінь (АЛТ)})$). Усім дітям проведено еластографію печінки та 15 хворим — пункційну біопсію печінки з морфологічним дослідженням біоптатів.

Визначення жорсткості паренхіми печінки проводилось методом еластографії зсувної хвилі на сканері «Радмир ULTIMA» у ділянці правих міжреберних проміжків за допомогою трансабдомінального низькочастотного датчика та високочастотного датчика для поверхневих структур. Медіанне значення отриманих вимірів характеризувало жорсткість паренхіми печінки, результат виражався у кілопаскалях (кПа).

Пункційна біопсія печінки із морфологічним дослідженням біоптату печінки проведена 15 хворим на ХГС. Стадію фіброзу оцінювали за гістологічним індексом склерозу (ГІС) по METAVIR напівкількісно: 1 стадія фіброзу (F1) характеризується розширенням та появою порталних трактів зірчастої форми, друга (F2) — утворенням порто-портальних септ, третя (F3) — утворенням порто-септальних септ, четверта (F4) — псевдодольок.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених пошуку точних критеріїв діагностики стадії фіброзу печінки, як методом еластографії, так і методом розрахунку індексів, сьогодні діагностична цінність неінвазивних методів в оцінці проміжних стадій фіброзу (F1, F2, F3) і у дорослих, і у дітей з ВГС є недостатньою. Водночас у багатьох дослідженнях з використанням ROC-аналізу (receiver operating characteristic) встановлено достатньо високий AUROC (англ. area under ROC curve, площа під ROC-кривою) для індексу APRI в оцінці стадії фіброзу $<F2$, $\geq F2$ та F4 у пацієнтів з ВГС. Однак результати досліджень відрізняються між собою як за показниками діагностичної цінності методик, так і за «точками відсічення» [7,8,10,12–14,21,23,24]. Для виявлення пацієнтів зі значним фіброзом чутливість та специфічність критерія вище 85% вважається достатньою, оскільки відсутні відповідні клінічні наслідки помилкових позитивних або хибних негативних результатів. У дослідженні ми використовували дані метааналізу для діагностики стадії фіброзу $\geq F2$ (виразний фіброз) та F4 (цироз), за результатами якого AUROC для APRI як маркера фіброзу $\geq F2$ становив 0,77; оптимальна «точка відсічення» — 0,5 (чутливість — 0,74, специфічність — 0,49); AUROC для APRI як маркера фіброзу F4 становив 0,89; оптимальна «точка відсічення» — >1 (чутливість — 0,76, специфічність — 0,7) [14]. Для прогнозування стадії фіброзу $<F2$ (низький ризик виразного фіброзу) застосовували показник індексу APRI $\leq 0,42$ (чутливість — 0,95, специфічність — 0,5), прогностична цінність негативного результату (PV «-») — 95,4% [2].

Для оцінки стадії фіброзу печінки у хворих на ХГС лише в небагатьох наукових дослідженнях використовували індекс FIB-4. У цих публікаціях AUROC для стадії фіброзу $\leq F2$ становив 0,85. У доступній літературі ми не знайшли валідизованих показників індексу FIB-4 для дітей [21,23].

Валідизація показників еластографії у дитячому віці проведена в небагатьох дослідженнях. Так, для прогнозування фіброзу печінки за METAVIR $\geq F2$ у дітей рекомендують застосо-

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених дітей з хронічним гепатитом С (n=33), M±SD

Показник	Значення показника у дітей з ХГС
Стать (хлопчики), n (%)	22 (66,7)
Вік, роки:	Середній 9 [7–12]
3–5	5 (16,1)
6–10	17 (51,5)
11–18	11 (33,3)
Генотип вірусу HCV, n (%):	
1 генотип	20 (60,6)
2 генотип	1 (3,0)
3 генотип	12 (36,4)
Жовтяниця, n (%)	0
Спленомегалія, n (%)	5 (15,2)
Гепатомегалія, n (%)	11 (33,3)
Загальний білірубін (ммоль/л)	12,3±3,6
Загальний білок, г/л	71,8±5,4
АЛТ, МО/л	103,0±97,8
АСТ, МО/л	78,3±59,0
ГГТ, Од/л	26,6±22,1
ЛФ, ммоль/л	258,3±114,7
ПТІ, %	83,1±9,9
МНО	1,2±0,2
Активність ХГС, n (%)	
нормальний рівень трансаміназ	7 (21,2)
мінімальний (<3 норм АЛТ)	17 (51,5)
низький (3–5 норм АЛТ)	5 (15,2)
помірний (5–10 норм АЛТ)	4 (12,1)
високий (>10 норм АЛТ)	0
Індекс APRI	0,67±0,27
Індекс FIB-4	0,31±0,2
Жорсткість печінки, кПа	6,7±2,2
Стадія фіброзу (METAVIR) за індексом APRI,	
< F2 (≤0,42)	5 (15,2)
> F2 (≥ 0, 5 ≤ 1)	18 (54,4)
F4 (> 1)	5 (15,2)
> 0,42 < 0,5 («сіра» зона)	5 (15,2)
Стадія фіброзу (METAVIR) за даними еластографії, n (%)	
<F2 (≤6,1)	15 (45,4)
≤F2 (≤6,9≤11,5)	6 (18,2)
F4 (>11,5)	2 (6,1)
>6,1<6,9 («сіра» зона)	10 (30,3)
Стадія фіброзу печінки за даними біопсії печінки (METAVIR) (n=15)	
F0-1	2 (13,3)
F2	9 (60,0)
F3	1 (6,7)
F4	3 (20,0)

увати показник щільності печінки $\leq 6,9$ кПа; F3-F4 — 8,6 кПа, F4 — 11,5 кПа. Для прогнозування низького ризику фіброзу печінки (<F2) рекомендують застосовувати показник жорсткості печінки $\leq 6,1$ кПа [3,12,13].

Отримані дані оброблені статистично з використанням пакету програм Statistica 6.1 та Excell 7.0. Для опису числових змінних використовувалася описова статистика, яка включала розрахунок середнього (M), стандартного квадратичного відхилення (SD), для опису категорійних змінних використовувались частоти та відсотки. Проводилася оцінка значущості відмінностей середніх у незалежних

вибірках за критерієм Манна—Вітні. Для оцінки напряму, сили і значущості кореляційного зв'язку між різними ознаками використовували непараметричний кореляційний аналіз Кендала (τ коефіцієнт). Результати вважали вірогідними у разі $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна характеристика обстежених дітей наведена у таблиці 1. Середній вік обстежених дітей становив 9 (8–12) років.

Усі обстежені були з реплікацією HCV, у 60% пацієнтів встановлено 1 генотип вірусу, у 36% — 3 генотип, у 1 (3%) дитини — 2 генотип

вірусу. Майже 70% (n=24) дітей з ХГС не мали скарг, 30% пацієнтів мали скарги на підвищену втомлюваність. У жодної дитини не було жовтяниці в анамнезі (за винятком періоду новонародженості) та в період обстеження.

Лише 20% хворих на ХГС мали нормальні показники АЛТ у сироватці крові, оскільки переважна більшість з них направлялася в Центр дитячої гепатології з метою вирішення тактики протівірусної терапії та для уточнення діагнозу з попереднім діагнозом «Криптогенний гепатит». Майже у половини пацієнтів встановлено мінімальний ступінь активності ХГС (n=17; 51,5%), низьку та помірну активність — у 15% та 12% відповідно. Із 15 пацієнтів, яким проведено біопсію печінки, лише 13% мали стадію фіброзу F0-F1, у 60% діагностовано стадію фіброзу F2, у 7% — F3, у 20% — F4. Достатньо висока частота виразного фіброзу у обстежених дітей пояснюється тим, що біопсія печінки була проведена тим пацієнтам, у яких за даними клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень була підозра на наявність виразного фіброзу, що мало принципове значення для вирішення питання про призначення протівірусної терапії.

Оцінка стадії фіброзу печінки у дітей з ХГС за показником індексів APRI та FIB-4 показала, що середні значення показника індексу

APRI у пацієнтів становили $0,67 \pm 0,27$, FIB-4 — $0,31 \pm 0,2$.

Розподіл обстежених дітей на дві підгрупи залежно від показника індексу APRI ($<0,5$ та $\geq 0,5$) показав, що діти з індексом APRI $\geq 0,5$ мають достовірно вищі показники трансаміназ та дещо вищі показники міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), але за рівнем інших досліджуваних показників не встановлено достовірних відмінностей (табл. 2). Слід зазначити, що в групі дітей з індексом APRI $\geq 0,5$ достовірно вищими є показники індексу FIB-4 та жорсткості печінки за даними еластографії, ніж у групі дітей з індексом APRI $<0,5$.

Проведений кореляційний аналіз у обстежених дітей встановив прямий сильний зв'язок між індексом APRI та FIB-4 ($r=0,83$, $p<0,05$), а також з показником жорсткості печінки в кПа ($r=0,39$, $p<0,05$) і зв'язок слабкої сили з АЛТ ($r=0,26$, $p>0,05$).

За нашими даними, лише у 15% (n=5) обстежених хворих за показниками індексу APRI ($\leq 0,42$) діагностовано стадію фіброзу печінки $<F2$. З них у 4 за даними еластографії жорсткість печінки була $\leq 6,1$ кПа (F0-F1), у 1 — 6,3 кПа ($<F2$). Таким чином, показник індексу APRI $\leq 0,42$ відповідає стадії фіброзу печінки F0-F1 ($\leq 6,1$ кПа) за даними еластографії печінки у 100% обстежених пацієнтів.

Значення показника індексу APRI $\geq 0,5$ ($\geq F2$) встановлено у 23 (70%) дітей із ХГС. З них відповідну стадію фіброзу ($\geq F2$) за даними еластографії мали лише 8 (24%) дітей. За даними морфологічного дослідження біоптату печінки із 10 хворих з індексом APRI $\geq 0,5$ стадію фіброзу $\geq F2$ встановлено у 9 (90%) пацієнтів.

Майже 40% (n=7) дітей з індексом APRI $\geq 0,5$ ($\geq F2$) мали показник жорсткості паренхіми печінки $\leq 6,1$ кПа (F0-F1). У «сіру зону» ($>6,1 < 6,9$ кПа) потрапили 35% (n=8) хворих з індексом APRI $\geq 0,5$ ($\geq F2$). Таким чином, група пацієнтів з індексом APRI $\geq 0,5$ є дуже гетерогенною, майже кожен третій пацієнт потрапляє у «сіру зону» невизначеності (тобто немає чітких критеріїв наявності чи відсутності виразного фіброзу за даними еластографії).

Індекс APRI >1 мали п'ятеро пацієнтів з ХГС, за даними біопсії печінки тільки двоє з них мали цироз печінки, у одного хворого встановлено стадію фіброзу F3, а у двох — F2. У трьох хворих з індексом APRI >1 показники АЛТ перевищували 5 норм, у двох — перевищували дві норми. Отже, індекс APRI >1 можуть мати діти як зі стадією фіброзу F3-F4, так і з F2.

Таблиця 2

Характеристика дітей з хронічним гепатитом С залежно від індексу APRI (абс., %), $M \pm SD$

Показник	Індекс APRI $<0,5$ (n=10)	Індекс APRI $\geq 0,5$ (n=23)
АЛТ, МО/л	$46,4 \pm 20,0$	$124,2 \pm 100,6^*$
АСТ, МО/л	$39,9 \pm 11,6$	$92,7 \pm 63,2^*$
Тромбоцити $\times 10^9/\text{л}$	$265,1 \pm 53,1$	$222,5 \pm 61,6$
Білірубін, ммоль/л	$10,0 \pm 1,4$	$13,2 \pm 3,8^*$
Лужна фосфатаза, ммоль/л	$260,8 \pm 42,0$	$257,2 \pm 134,6$
Загальний білок, г/л	$71,1 \pm 5,0$	$72,0 \pm 5,7$
ГГТ, О/л	$18,0 \pm 4,2$	$28,1 \pm 23,7$
ПТІ, %	$83,8 \pm 9,0$	$82,8 \pm 10,4$
МНО	$1,2 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,3$
APRI	$0,4 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2^*$
FIB-4	$0,2 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2^*$
Еластографія, кПа	$5,3 \pm 0,8$	$7,3 \pm 2,3^*$
$<F2$ ($\leq 6,1$)	7 (70,0)	7 (30,4)
$\geq F2$ ($\geq 6,9 \leq 11,5$)	0	6 (26,1)
F4 ($>11,5$)	0	2 (8,7)
$>6,1 < 6,9$ («сіра» зона)	3 (30,0)	8 (34,8)
Стадія фіброзу печінки за даними біопсії печінки (METAVIR) (n=15)	n=5	n=10
F0-F1	1 (20,0)	1 (10,0)
F2	3 (60,0)	6 (60,0)
F3	1 (20,0)	—
F4	—	3 (30,0)

Примітка: * відмінність достовірна ($p<0,05$).

При визначенні стадії фіброзу методом розрахунку індексу APRI ми встановили, що 15% (n=5) хворих знаходились в «сірій зоні» (індекс $APRI > 0,42 < 0,5$), за даними еластографії усі вони мали показник жорсткості печінки $< 6,9$ кПа.

За даними еластографії середній показник жорсткості печінки у обстежених дітей становив $6,7 \pm 2,2$ кПа (середнє \pm стандартне відхилення). Стадію фіброзу печінки $< F2$ ($\leq 6,1$ кПа) діагностовано у 45% (n=15) хворих, $\geq F2$ ($\geq 6,9 \leq 11,5$ кПа) – у 18% (n=6), $F4$ – у 6% (n=2). У «сірій зоні» ($> 6,1 < 6,9$ кПа) знаходились 30% (n=10) пацієнтів.

Серед 15 дітей з показником щільності печінки $\leq 6,1$ кПа (F0-F1) тільки 4 (27%) пацієнтів мали показник індексу $APRI < 0,42$ (F0-F1). Це свідчить про те, що діагностика стадії фіброзу печінки F0-F1 тільки методом еластографії є неточною і потребує застосування додаткових неінвазивних методів.

Як уже зазначалося, усі пацієнти з показниками жорсткості печінки $\geq 6,9 \leq 11,5$ кПа (n=6) мали індекс $APRI \geq 0,5$. Таким чином, стадія фіброзу печінки $\geq F2$, визначена методом ела-

стографії, відповідає стадії фіброзу печінки $\geq F2$ за показником індексу APRI на 100%.

У двох пацієнтів з ХГС та показниками жорсткості печінки $\geq 11,5$ кПа індекс APRI був ≥ 1 , при морфологічному дослідженні біоптатів печінки у них діагностовано цироз.

Порівняння стадії фіброзу печінки, визначеної методом еластографії та морфологічним дослідженням (n=10), показало, що відповідність показників становила лише 50%. Згідно з результатами наших досліджень, стадія фіброзу печінки, визначена методом еластографії, була нижчою за визначену морфологічним методом.

Кореляційний аналіз в обстеженій групі дозволив встановити залежність показника еластографії у кПа від індексу APRI ($r=0,56$; $p<0,05$), FIB-4 ($r=0,58$; $p<0,05$) та рівня АСТ ($r=0,49$; $p<0,05$), не виявлено залежності від рівня АЛТ ($r=0,19$). Однак, за даними деяких досліджень, проведених у дорослих, встановлено вплив активності захворювання на показники еластографії [7].

Діти з показником жорсткості печінки $\geq 6,9$ кПа ($\geq F2$ за METAVIR) мали вірогідно вищі показники АСТ, індексу APRI, FIB-4 (рис.).

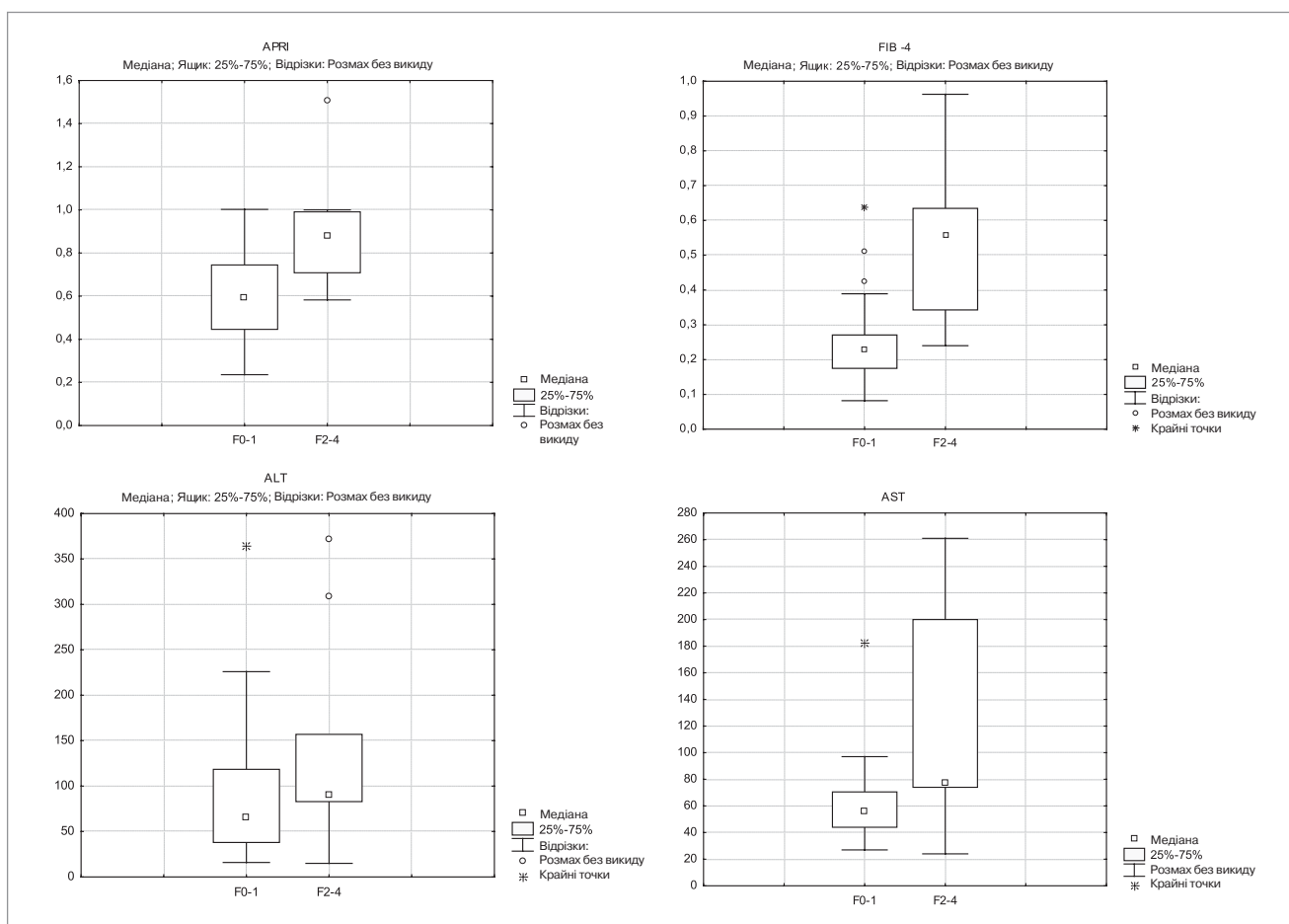


Рис. Показники індексу APRI, FIB-4, АЛТ, АСТ залежно від стадії фіброзу печінки у дітей з хронічним гепатитом С

Таблиця 3

Характеристика дітей з хронічним гепатитом С залежно від показника жорсткості печінки (абс., %), M±SD

Показник	<6,9 кПа (n=25)	≥6,9 кПа (n=8)
АЛТ, МО/л	89,1±78,7	140,2±120,6
АСТ, МО/л	61,3±31,9	123,8±88,3*
Тромбоцити x10 ⁹ /л	248,8±53,1	194,8±85,3*
Білірубін, ммоль/л	12,0±3,6	13,1±3,7
Лужна фосфатаза, ммоль/л	246,9±73,9	290,9±193,8
Загальний білок, г/л	71,5±5,4	72,5±5,9
ГГТ, О/л	28,5±24,2	20,6±9,6
ПТІ, %	83,4±8,8	82,1±13,5
МНО	1,2±0,1	1,3±0,4
Еластографія, кПа	5,7±0,8	9,4±2,6*
APRI	0,6±0,2	0,9±0,3*
APRI<0,42	5 (20)	—
APRI≥0,5	15 (60)	8 (100)
>0,42<0,5	5 (20)	—
FIB-4	0,25±0,1	0,5±0,2*
Стадія фіброзу печінки за даними біопсії печінки (METAVIR): n=15	n=7	n=8
F0	1 (14,3)	—
F1	2 (28,6)	—
F2	4 (57,1)	6 (75,0)
F3	—	—
F4	—	2 (25,0)

Примітка: * — відмінність достовірна (p<0,05).

У групі пацієнтів з показником жорсткості ≥ 6,9 кПа показники АЛТ та АСТ у сироватці крові були вищими, але без достовірної різниці між групами (табл. 3). У групі дітей з показником жорсткості печінки ≥ 6,9 кПа встановлено вірогідно нижчу кількість тромбоцитів у сироватці крові. За іншими лабораторними показниками групи не мали достовірної різниці.

За нашими даними, індекс FIB-4 у обстежених хворих був достовірно вищим у пацієнтів з виразним фіброзом, що дозволить використовувати його у якості неінвазивного маркера фіброзу ≥ F2 за METAVIR у дітей з ХГС.

Висновки

1. Для визначення стадії фіброзу у дітей з ХГС доцільним є застосування двох неінвазивних методів, що дозволить знизити частоту проведення біопсії печінки та забезпечити надійний метод неінвазивного контролю прогресування гепатиту у цих хворих.

2. Значення індексу APRI<0,42 можна використовувати для діагностики стадії фіброзу F0–F1. За інших показників індексу APRI необхідно рекомендувати проведення еластографії печінки.

3. Показник жорсткості паренхіми печінки ≥ 6,9 кПа за даними еластографії печінки у дітей з ХГС може самостійно використовуватись для прогнозування стадії фіброзу ≥ F2.

4. Якщо за даними еластографії отримано показники жорсткості печінки < 6,9 кПа, з метою мінімізації ризику неправильної діагностики виразного фіброзу печінки додатково необхідно визначити індекс APRI. Підтверджуючим критерієм є значення індексу APRI≥0,5.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Учайкин ВФ, Нисевич НИ, Чередниченко ТВ. (2003). Вирусные гепатиты от А до ТТ. Москва: Новая волна:432.
- Царьова ОВ. (2017). Клініко-діагностичні критерії прогресування хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей. Київ:170.
- Andersen SB, Ewertsen C, Carlsen JF, Henriksen BM, Nielsen MB. (2016, Oct.). Ultrasound Elastography Is Useful for Evaluation of Liver Fibrosis in Children-A Systematic Review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 63(4):389–99. doi 10.1097/MPG.0000000000001171.
- Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP et al. (2011). A new combination of blood test and Fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 106:1255–1263.
- Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP et al. (2012). Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. Hepatology. 55:58–67.
- Castera L, Sebastiani G, Le Bail B et al. (2010). Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol. 52:191–198.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J et al. (2005). Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 128:343–350.
- Degos F, Perez P, Roche B et al. (2010). Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). J Hepatol. 53:1013–1021.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. (2018, Aug). J Hepatol. 69:2:461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
- European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis (2015, Jul). J Hepatol. 63:1:237–264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006> PMID:25911335.
- Ferraioli G, Tinelli C, Malfitano A, Dal Bello B. (2012, Jul). Performance of real-time strain elastography, transient elastography, and aspartate-to-platelet ratio index in the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Am J Roentgenol. 199(1):19–25. doi 10.2214/AJR.11.7517.
- Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimallesvaran S, Basso MS, Dhawan A. (2013). Transient elastography is a useful noninvasive tool for the evaluation of fibrosis in paediatric chronic liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 56:72–76 doi 10.1097/MPG.0b013e31826f2760]
- Lee CK, Mitchell PD, Raza R, Harnay S, Wiggins SM, Jonas MM. (2018, Jul). Validation of Transient Elastography Cut Points to Assess Advanced Liver Fibrosis in Children and Young Adults: The Boston Children's Hospital Experience. J Pediatr. 198:84–89.e2. doi 10.1016/j.jpeds.2018.02.062.
- Lin Z, Xin Y, Dong Q et al. (2011). Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis

- C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 53(3):726–736.
15. Mendes LC, Stucchi RS, Vigani AG. (2018, Apr). Diagnosis and staging of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison and critical overview of current strategies. *Hepat Med*. 3;10:13–22. doi 10.2147/HMER.S125234.
 16. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G et al. (2016). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 22:7824–40. doi 10.3748/wjg.v22.i34.7824
 17. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study (2017). *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2:161–76. doi 10.1016/S2468–1253(16)30181–9
 18. Poynard T, de Ledinghen V, Zarski JP et al. (2012). Relative performances of FibroTest, Fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a step toward the truth in the absence of a gold standard. *J Hepatol*. 56:541–548.
 19. Poynard T, Ingiliz P, Elkrif L et al. (2008). Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PLoS ONE*. 3:e3857.
 20. Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S et al. (2010). A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol*. 44:214–219.
 21. Taisa Grotta Ragazzo, Denise Paranagua-Vezozzo, Fabiana Roberto Lima. (2017, Sep). Accuracy of transient elastography-FibroScan®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics (Sao Paulo)*. 72(9):516–525.
 22. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. (2011). Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 54:650–659.
 23. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B et al. (2007). FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and Fibrotest. *Hepatology*. 46:32–36.
 24. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ et al. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 38:518–526.

Сведения об авторах:

Березенко Валентина Сергеевна — д.мед.н., проф., руководитель отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», зав. каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Дыба Марина Борисовна — к.мед.н., ст.н.с. отделения детской гепатологии ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Михайлюк Христина Зеновьевна — врач ординатор отделения детской гепатологии, аспирант ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», ассистент каф. педиатрии №1 НМУ имени А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Ткалик Елена Николаевна — к.мед.н., н.с. відділення дитячої гепатології ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Статья поступила в редакцию 20.08.2018, принята к печати 18.10.2018.



Main topics:

- Lung ultrasound in paediatrics and neonatology
- Point-of care ultrasound in NICU and PICU care

Abstract Submission Deadline:

January 15, 2019

5 good reasons to attend this congress

- Learn the latest achievements and discoveries in line with ultrasound
- Learn how lung ultrasound is changing NICU and PICU care
- Present your scientific work and experience in lung ultrasound for critically ill patients
- Discover how you can learn and improve your lung ultrasound skill with appropriate courses
- Meet the world's renowned critical care in lung ultrasound

More information: <https://www.mcscientificevents.eu/firstlaunch>

UDC 616.36-004-037:616-003.218-008.817-056.7-053.2

V.A. Klymenko¹, N.M. Drobova¹, O.V. Piontkovska², O.V. Pasichnyk²

Model for predicting of the liver cirrhosis development in children with cystic fibrosis

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

²Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital No.1, Ukraine

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):22-26; doi 10.15574/SP.2018.94.22

Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease with a multiple organ type of lesion. Liver cirrhosis is ranked the third in the general list of death causes in CF patients. The purpose of the study was to improve medical care for patients with CF by treatment individualization according to the prognosis of the gastrointestinal tract complications development. The study was performed on 42 children with CF. Patients were divided into 2 groups: group A (with liver cirrhosis) and group B (control, without or with moderate organic liver damage). One hundred twelve indicators were analyzed. After that the logistic regression method with the step-by-step incorporation of predictors was used to analyze the features and to select meaningful criteria for the mathematical model creation. The mathematical model for predicting of the liver cirrhosis development in children with CF was created. It should help to make an individual algorithm for treating using non-specific research methods in order to prevent the progression of liver damage in patients with CF.

Key words: children, cystic fibrosis, liver cirrhosis, mathematical model, predicting.

Модель прогнозування розвитку цирозу печінки у дітей, хворих на муковісцидоз

В.А. Клименко¹, Н.М. Дробова¹, О.В. Пiontkovska², О.В. Пасичник²

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1», м. Харків, Україна

Муковісцидоз (МВ) — це генетичне захворювання з поліорганным характером ураження. Цироз печінки посідає третє місце у загальному переліку причин смерті у хворих на МВ. Метою дослідження було удосконалення надання медичної допомоги хворим на МВ шляхом індивідуалізації терапії з урахуванням прогнозу розвитку ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту. Обстежено 42 дитини з діагнозом МВ. Пацієнти були розподілені на дві групи: група А (із цирозом печінки) та група В (контрольна, без або з помірним ураженням паренхіми печінки). Проаналізовано 112 клініко-параклінічних показників. Після цього за допомогою методу логістичної регресії з покроковим включенням предикторів для аналізу функцій та вибору значущих критеріїв було створено математичну модель для прогнозування розвитку цирозу печінки у дітей із МВ, що дозволить своєчасно за допомогою неспецифічних методів дослідження скласти індивідуальний алгоритм лікування хворого з метою попередження прогресування уражень печінки.

Ключові слова: діти, муковісцидоз, цироз печінки, математична модель, прогнозування.

Модель прогнозирования развития цирроза печени у детей с муковисцидозом

В.А. Клименко¹, Н.М. Дробова¹, О.В. Пiontkovska², О.В. Пасичник²

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²КУОЗ «Областная детская клиническая больница №1», г. Харьков, Украина

Муковисцидоз (МВ) — генетическое заболевание с полиорганным характером поражения. Цирроз печени занимает третье место в общем перечне причин смерти у больных МВ. Целью исследования стало усовершенствование оказания медицинской помощи больным МВ путем индивидуализации терапии с учетом прогноза развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. В исследование вошли 42 ребенка с диагнозом МВ. Пациенты были разделены на две группы: группа А (с цирротическими изменениями паренхимы печени) и группа В (контрольная, без- или с умеренным поражением паренхимы печени). Проанализированы 112 показателей. С помощью метода логистической регрессии с пошаговым включением предикторов для анализа функций и выбора значимых критериев была создана математическая модель для прогнозирования развития цирроза печени у детей с МВ, что позволит своевременно с помощью неспецифических методов исследования составлять индивидуальный алгоритм лечения больного с целью предотвращения прогрессирования поражений печени.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, цирроз печени, математическая модель, прогнозирование.

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease, which is caused by mutation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein with the defeat of the exocrine glands of vital organs and systems [2,6,9].

Liver cirrhosis has been described as a complication of CF in the original description of the pathologist Dorothy Anderson in 1938. However, often the importance of clinical signs of liver disease are overshadowed by more obvious signs of lung's and pancreas's pathology, which are dominant in the CF manifestation [1,7].

According to the Evidence-Based Medicine Guidelines, liver cirrhosis is a diffuse process

characterized by fibrosis and a transformation of the normal structure of the liver with the formation of nodes. Liver cirrhosis is the final stage of the chronic liver disease and organ damage in CF patients [5,10,13].

The prevalence of liver cirrhosis among patients with CF is 10–30% and among children is 5–10% [3]. Manifestation of liver cirrhosis, as a rule, occurs in the first decade of life, liver cirrhosis is ranked the third in the general list of death causes in CF patients [8,11].

Despite the fact, that patients with CF are characterized by pathological changes in the liver with the variable severity degrees, liver cirrhosis, as one of the dominant factors of the disease seve-

rity, does not develop in all patients with this pathology [12]. The variety of clinical manifestations of hepatobiliary system lesions in patients with CF are represented by increased liver enzymes, newborn cholestasis, liver steatosis, focal biliary cirrhosis, multilobular cirrhosis, pathology of the gall bladder [4,14].

It is important to select a cohort of patients with an increased risk of liver cirrhosis development. Prevention of irreversible changes development of the liver parenchyma, relevant correction of the treatment algorithm because of receiving a large number of obligatory medicines, an individual approach to the management of a patient with CF should create the conditions for further improvement of quality and life expectancy of patients with CF.

Purpose. To improve medical care for patients with CF by treatment individualization according to the prognosis of the gastrointestinal tract complications development.

Task. To create a mathematical model for predicting of the liver cirrhosis development in children with CF.

Materials and methods

The research was conducted in the pulmonology department of the Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital No 1 in 2015–2017. Clinical and paraclinical examinations of patient with CF were carried out according to the Order of Ministry of Healthcare of Ukraine of July, 15 2016 No.723 «On approval of the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Cystic fibrosis», Order of Ministry of Healthcare of Ukraine of January, 29 2013 No.59 «On approval of unified clinical protocols of medical care for children with diseases of the digestive system».

Patients with CF were divided into 2 groups: group A (with liver cirrhosis) and group B (control, without or with moderate organic liver dama-

ge). One hundred twelve indicators were analyzed (passport data (age), complaints, history of disease and life, clinical signs of organs and systems lesions, laboratory and instrumental research results (blood and urine analysis, coprogram, spirometry, electrocardiography, computed tomography of the chest, ultrasound examination of the abdominal cavity, bacteriological examination of sputum, bronchial washings, immunological parameters and total immunoglobulin E (IgE), data of allergy testing, etc.). The logistic regression method with the step-by-step incorporation of predictors was used to analyze the features and to select meaningful criteria for the mathematical model creation. Mathematical processing of the results was carried out using the SPSS 23 package for Windows.

The study was conducted with respect to human rights in accordance with the legislation in force in Ukraine, in compliance with international ethical requirements and didn't violate ethical norms in science and standards for conducting biomedical research. Informed consent to research was obtained from patients (parents or their caregivers).

Results

Forty-two children were examined. Diagnosis of CF was based on clinical and paraclinical characteristics and confirmed by the results of pilocarpine test.

Group A included 9 patients with cirrhotic changes of liver parenchyma and group B (control) comprised 33 patients. There was boys prevalence in the group A (77.8%, $p>0.05$).

According to age, the majority were children of the senior school age, but there were clinical cases of liver cirrhosis among the toddler children (Table 1).

CF manifestation was represented by the gastrointestinal signs prevalence without a significant difference between the group A and

Table 1

Distribution of children with cystic fibrosis and liver cirrhosis by age

Group \ Age	1 year – 2 year 11 months 29 days		3 years – 6 years 11 months 29 days		7 years – 11 years 11 months 29 days		12 years – 17 years 11 months 29 days		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Group A	2	22.3	2	22.3	1	10.9	4	44.5	9
Group B	2	6.1	5	15.1	13	39.4	13	39.4	33
Total	4	28.4	7	37.4	14	60.3	17	83.9	42

Table 2

Indicators of the immunological status of children with cystic fibrosis liver cirrhosis (Median; Q1; Q3)

Indicator	Group A (n=9)	Group B (n=33)
Leukocytes, $\times 10^9/\text{л}$	5.8 (5.2; 7.05)	6.5 (5.0; 7.7)
Neutrophils, %	47.0 (42.0; 54.0)	49.0 (40.0; 61.0)
Lymphocytes, %	54.0 (46.0; 58.0)*	50.0 (39.5; 61.5)
CD3, %	67.0 (63.0; 71.0)*	61.5 (54.0; 68.0)
CD4, %	36.0 (33.0; 40.0)*	40.0 (37.0; 45.0)
CD8, %	27.0 (26.5; 28.5)	28.0 (27.0; 29.0)
CD16, %	13.0 (8.5; 15.0)	14.0 (10.0; 16.0)
CD22, %	20.0 (18.0; 20.5)	19.0 (18.0; 20.5)
CD25, %	22.0 (16.5; 37.0)	21.0 (18.5; 37.0)
Phagocytosis of latex, %	66.0 (56.0; 69.0)	63.0 (58.5; 68.5)
Phagocytic number	3.8 (3.65; 3.95)	3.8 (3.7; 4.1)
Total complement (CH 50)	62.0 (59.5; 66.5)	64.0 (61.5; 67.0)
Circulating immune complexes with 3.5% PEG, units	7.7 (6.35; 9.55)	7.9 (6.8; 9.85)
Spontaneous nitroblue tetrazolium (NBT) tests, %	26.0 (15.0; 40.0)	25.0 (14.5; 47.0)
Spontaneous index of activated neutrophils (IAN) test, units	0.34 (0.25; 0.78)	0.39 (0.27; 0.9)
Stimulated NBT test, %	65.0 (59.0; 70.0)	63.0 (56.0; 71.0)
Stimulated IAN test, units	1.31 (1.06; 1.49)	1.34 (1.17; 1.49)
Lysosomal cationic proteins, units	1.15 (1.02; 1.21)	1.18 (1.02; 1.25)
IgA, g/l	1.22 (0.83; 1.34)*	1.39 (1.02; 1.56)
IgM, g/l	1.04 (0.83; 1.2)	0.98 (0.83; 1.22)
IgG, g/l	10.18 (9.34; 10.38)*	10.38 (10.23; 10.98)
IgE, г/л	251.6 (28.1; 556.0)	56.0 (27.1; 183.0)

* - $p < 0.05$ compared with the group B.

group B (55.6% and 75.8% respectively, $p > 0.05$). In the majority of group A children, the first signs of the disease were identified during newborn (44.5%) and infant (33.4%) periods.

Regarding the symptoms of the respiratory system, for patients with cirrhotic changes of liver parenchyma there was a tendency for their later manifestation, but with more severe lesions — in the toddler period (66.7%) compared with the control group (in the infant period — 42.3%, $p > 0.05$). The incidences of bronchiectasis (77.8%) and lung fibrosis (100%) were significantly higher ($p < 0.05$) in the group A compared to the group B (30.3% and 69.7% respectively). The evaluation of the bacteriological tests has shown that among the patients in the group A, the following pathogens are significantly more common: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Candida spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus mitis*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Features of immune status in children with CF and liver cirrhosis are presented in the table 2. There were a significant lymphocytes CD3 increasing and CD4, IgG, IgA decreasing compared with the control group.

So, observation of patients with CF and liver cirrhosis has revealed a number of clinical and laboratory signs regarding the prognosis of progressive liver damage. Using simple methods of nonparametric statistics during definition of significant conclusions is complicated by the rarity of the pathology and a little number of patients. Therefore, to objectivize the evaluation of the individual factors influence in the liver damage pathogenesis in CF, a logistic regression method was used to determine the coefficients of regression function.

After the mathematical model formation, the binary logistic regression equation, which determines the probability of developing liver cirrhosis in children with CF, has the following form:

$$P = [1 + \exp(-(2.371 \times X_1 + 0.408 \times X_2 - 0.810 \times X_3 + 3.861 \times X_4 - 3.215 \times X_5 - 0.558))]^{-1}, \text{ where}$$

X_1 — pathology of the gastrointestinal tract (1 — no, 2 — yes),

X_2 — CD3 (%),

X_3 — CD4 (%),

X_4 — the presence of bronchiectasis (1 — no, 2 — yes),

X_5 — *S. aureus* (in sputum) (1 — no, 2 — yes).



Fig. Increasing of the abdomen size in the patient with cystic fibrosis and liver cirrhosis

The P value is in the range from 0 to 1 and reflects the probability of the risk of developing liver cirrhosis in a child with CF. If $P \geq 0.5$, it predicts a high risk of liver cirrhosis development, and if $P < 0.5$, it predicts a low risk of liver cirrhosis development.

All variables, according to Wald test, are significant ($p < 0.05$) and are rightly selected. The overall assessment of the agreement between the identified risk factors in the model and the actual observed adverse event was conducted using the Hosmer and Lemeshow test, the accuracy of the classification was 88.1%.

The effectiveness of the proposed mathematical model is illustrated by the following clinical case.

The *patient R.* was a 13-year-old boy. He was admitted to the Kharkiv Regional Clinical Children's Hospital No.1 for the preventive treatment course. The patient complained of coughing with periodic sputum of pale yellow color, periodic nausea. The condition was assessed as a moderate due to respiratory and gastrointestinal disorders (Fig.).

It is known, the baby was from the first pregnancy, after 38 weeks of gestation by vaginal delivery with a birth weight of 3100 gm, height of 51 cm.

The baby's fat stool was identified at the age of 2 months. During the prophylactic examination, the doctor found insufficient weight gain. A cough bothered the child from age of 5 months, and then pneumonia was diagnosed with a severe and protracted course, difficult treatment according to the standard protocols. The child was referred for a medical genetic center, where he was diagnosed with CF based on clinical and paraclinical signs, positive sweat chloride test (142/128 mmol/L) at the age of 10 months. Genetic analysis has found that the child is a carrier of the delF508/N1303K mutation of the CFTR gene. The patient had chronic gastroduodenitis from the age of 3 years old. The patient received treatment in accordance with the national medical

standards, but at the age of 3.5 years during the ultrasound examination of the abdominal cavity, cirrhotic changes of the liver parenchyma were identified. On examination: physical growth and development was poor. Body mass index (BMI) was 14.2 kg/m² (equivalent to BMI < 10 percentiles). Skin was pale pink, without rash. Deformation of the fingers and fingernails (clubbed fingers and watch-glass nails) were found.

Thoracic cage was the cylindrical shape. Percussion sound was shortened in back basal areas, hyperresonant — in the upper and middle areas. Harsh breathing, moist small- and medium bubbling rales were detected in back basal areas during lung auscultation. Heart sounds were rhythmic, sounding, systolic murmurs in first auscultation point. The abdomen was enlarged due to hepatomegaly (+5.0 cm), splenomegaly (+7.0 cm). Stool was 2–3 times per day. The results of some laboratory studies were as follows: sputum bacteriological tests — *S. aureus* 10⁶, *Streptococcus spp.* 10⁵; the computed tomography of the chest — widespread bilateral cylindrical bronchiectasis; the ultrasound examination of the abdominal cavity — hepatosplenomegaly, expressed diffuse cirrhotic changes in the liver parenchyma (cirrhosis), pancreas parenchyma; immunological research — Leukocytes 5.6x10⁹/L, Neutrophils 49%, Lymphocytes 51%, CD3, 69%, CD4 40%, CD8 38%, CD16 28%, CD22 13%, CD25 18%, Phagocytosis of latex 67%, Phagocytic number 3.5 un., Total complement (CH 50) 69%, CIC with 3.5% PEG 9.9 un., Spontaneous NBT tests 26%, Spontaneous IAN test IAH 0.34 un., Stimulated NBT test 65%, Stimulated IAN test 1.22 un., Lyso-somal cationic proteins 1.08 un., IgA 1.22 g/L, IgM 0.85 g/L, IgG 10.28 g/L.

Clinical diagnosis. CF with pulmonary and intestinal manifestations, severe course. Bilateral mixed bronchiectasis. Chronic pancreatic insufficiency, severe course. Chronic gastroduodenitis. Compensated macronodular cirrhosis (class A by Child-Turcotte-Pugh). Portal hypertension. Esophageal varices, grade 2. Calcifications in the spleen. Deficiency anemia.

Liver transplantation was recommended according to the severity of liver damage and hepatic insufficiency.

The calculation of the liver cirrhosis risk prognosis by using the mathematical model was done:

$$P = [1 + \exp(-(2.371 \times 2 + 0.408 \times 69 - 0.810 \times 40 + 3.861 \times 2 - 3.215 \times 2 - 0.558))]^{-1} = 0.77.$$

0.77 > 0.5 — Conclusion was the high risk of liver cirrhosis. *Patient R.* has liver cirrhosis corres-

ponding to the prognosis. These data are relevant to prognosis.

The mathematical model is easy to use. Its application should improve the liver cirrhosis risk predicting and timely correction of therapy to prevent the development of this pathology by using standard routine examination methods for patients with CF.

Conclusion

The mathematical model for predicting of the liver cirrhosis development in children with CF was created. It should help to make an individual algorithm for treating using non-specific research methods in order to prevent the progression of liver damage in patients with CF.

The authors declare no conflict of interests.

REFERENCES

- Andersen DH. (1938). Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. The American Journal of Diseases of Children. 56(2): 344–399. doi 10.1001/archpedi.1938.01980140114013.
- Bombieri C, Seia M, Castellani C. (2015). Genotypes and Phenotypes in Cystic Fibrosis and Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator- Related Disorders. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 36: 180–193. doi 10.1055/s-0035-1547318.
- Davison S. (2018). Assessment of liver disease in cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews. 27: 24–27. doi 10.1016 /j.prrv.2018.05.010.
- Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FAJA, Colombo C, Housset C, de Jonge HR, Jonker JW, Kelly DA, Ling SC, Poynard T, Sogni P, Trauner M, Witters P, Baumann U, Wilschanski M, Verkade HJ. (2017). Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 65(4): 443–448. doi 10.1097/MPG.0000000000001676.
- Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Sontag MK, Naehrlich L, Castellani C, Strug LJ, Rommens JM, Gonska T. (2016). Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. Genetics in Medicine. 18(4): 333–40. doi 10.1038/gim.2015.79.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColey SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. (2017). Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. Journal of Pediatrics. 181: 4–15.e1. doi 10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
- Jeanniard-Malet O, Duche M, Fabre A. (2017). Survey on Clinical Practice of Primary Prophylaxis in Portal Hypertension in Children. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 64(4): 524–27. doi 10.1097/MPG.0000000000001453.
- Kamal N, Surana P, Koh C. (2018). Liver disease in patients with cystic fibrosis. Current Opinion in Gastroenterology. 34(3): 146–151. doi 10.1097/MOG.0000000000000432.
- Kapranov NI, Kashirskaya N.Yu. (2014). Mucoviscidoz. (Cystic Fibrosis). Moskva: Medpraktika.
- Koskela R. (2018). Cirrhosis of the liver. Retrieved from <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/505>
- Leung DH, Narkewicz MR. (2017). Cystic Fibrosis-related cirrhosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2: 50–61. doi 10.1016/j.jcf.2017.07.002.
- Peres A, Flynn F, Meira J, Dunk R, Talbot S, Madge S. (2016). Gastrointestinal issues in cystic fibrosis: a lifetime of disease. Gastrointestinal Nursing. 14(5): 39–44. doi 10.12968 /gasn.2016.14.5.39.
- Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, Corvol H, Knowles MR, Durie PR, Ling SC. (2016). Features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 14(8): 1207–1215.e3. doi 10.1016/j.cgh.2016.03.041.
- Woodruff SA, Sontag MK, Accurso FJ, Sokol RJ, Narkewicz MR. (2017). Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen. Journal of Cystic Fibrosis. 16: 139–45. doi 10.1016/j.jcf.2016.08.002.

Сведения об авторах:

Клименко Виктория Анатольевна — д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел. (057) 738-20-69.

Дробова Надежда Николаевна — аспирант каф. пропедевтики педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел. (057) 738-20-69.

Пионтовская Оксана Владимировна — д.мед.н., проф., гл. врач КУОЗ «Областная детская клиническая больница №1».

Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел. +38(057)725-10-80.

Пасичник Елена Валериевна — зав. пульмонологического отделения КУОЗ «Областная детская клиническая больница №1».

Адрес: г. Харьков, ул. Клочковская, 337-а; тел. +38(057)725-10-80.

Статья поступила в редакцию 05.05.2018, принята к печати 15.10.2018.

УДК 616.314-085+616.311.2-002+616.33-002+613.96

I.C. Лісецька, М.М. Рожко, Р.В. Куцик

Влия комплексного лікування на мікробіоценоз тканин пародонта у підлітків з генералізованим катаральним гінгівітом та хронічним гастродуоденітом

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):27-33; doi 10.15574/SP.2018.94.27

Ключовими ланками етіології та патогенезу захворювань тканин пародонта за сучасною концепцією є кількісні та якісні зміни у складі мікрофлори ротової порожнини – зменшення кількості нормофлори, збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів, надмірне обсіменіння та інфікування пародонтопатогенами з одночасним погіршенням гігієни ротової порожнини, зниженням місцевого та загального імунітету, що частіше відбувається за наявності соматичних захворювань.

Мета: визначення ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на корекцію мікробіоценозу тканин пародонта у підлітків з катаральним гінгівітом та хронічними гастродуоденітами шляхом мікробіологічного моніторингу до і після лікування та у віддалені терміни.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилися 38 підлітків віком від 12 до 18 років з генералізованим катаральним гінгівітом (ГКГ) та хронічним гастродуоденітом, що склали основну групу. До групи порівняння увійшли 25 підлітків аналогічного віку з діагностованим ГКГ, які на момент обстеження не мали скарг на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку у суміжних спеціалістів. Моніторинг змін мікробіоценозу ясен проводився до лікування, після лікування та через шість місяців.

Результати. На тлі застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу для лікування дітей з ГКГ і супутнім гастродуоденітом відбулися виразні зміни мікробіоценозу ясен. Було досягнуто стійкого нормалізуючого ефекту на резидентну і транзиторну нормофлору та забезпечено зниження частки патогенних аеробних мікроорганізмів в оральних мікробіоценозах обстежених підлітків.

Висновки. Запропонований лікувально-профілактичний комплекс забезпечує зниження масивності та частоти колонізації слизової оболонки ясен патогенною аеробною мікрофлорою (β -гемолітичним стрептококом, золотистим стафілококом та дріжджоподібними грибами роду *Candida*).

Ключові слова: катаральний гінгівіт, хронічний гастродуоденіт, підлітки, мікробіоценоз, комплексне лікування.

Impact of comprehensive treatment on microbiocenosis of periodontal tissues in adolescents with catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis

I.S. Lisetska, M.M. Rozhko, R.V. Kutsyk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The key elements of the aetiology and pathogenesis of periodontal diseases according to the contemporary conception are quantitative and qualitative changes in the oral cavity microflora composition — reducing the amount of normal flora, increasing commensals, excessive contamination of periodontal pathogens with a simultaneous deterioration of oral hygiene, reducing local and general immunity, which more often occur in the presence of somatic diseases.

Objective: to determine the efficacy of the developed therapeutic and preventive comprehensive management focused on the microbiocenosis correction of the periodontal tissues in adolescents with catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis by microbiological monitoring before and after treatment and in long-term period.

Materials and methods. The study included 38 adolescents aged 12 to 18 years with generalized catarrhal gingivitis (GCG) and chronic gastroduodenitis, who made up the main group. The comparison group comprised 25 same aged adolescents with a diagnosed GCG, who had no complaints of somatic health violations at the time of the study and were not under regular medical check-up with allied specialists. The outcome monitoring of the gingival microbiocenosis changes was carried out before and after the treatment, and in six month period.

Results. On the background of the developed therapeutic and preventive comprehensive management of children with GCG and associated gastroduodenitis, the well-defined changes in the gingival microbiocenosis were observed. A long-term normalization of the resident and transient normal flora was achieved, as well as a reduction in the proportion of pathogenic aerobic microorganisms in the oral microbiocenosis of the examined adolescents.

Conclusions. The proposed therapeutic and preventive comprehensive management provides a reduction in the massivity and frequency of the gingival mucosa colonization by pathogenic aerobic microflora (β -hemolytic streptococcus, *Staphylococcus aureus* and *Candida*).

Key words: catarrhal gingivitis, chronic gastroduodenitis, adolescents, microbiocenosis, comprehensive management.

Влияние комплексного лечения на микробиоценоз тканей пародонта у подростков с генерализованным катаральным гингивитом и хроническим гастродуоденитом

I.C. Лісецька, М.М. Рожко, Р.В. Куцик

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Согласно современной концепции, ключевыми звеньями этиологии и патогенеза заболеваний тканей пародонта являются количественные и качественные изменения в составе микрофлоры полости рта, а именно уменьшение количества нормофлоры, увеличение условно-патогенных микроорганизмов, увеличение обсеменения и инфицирования пародонтопатогенами с одновременным ухудшением гигиены полости рта, снижением местного и общего иммунитета, что чаще происходит на фоне соматических заболеваний.

Цель: изучение эффективности разработанного лечебно-профилактического комплекса, действие которого направлено на коррекцию микробиоценоза тканей пародонта у подростков с катаральным гингивитом и хроническим гастродуоденитом, путем микробиологического мониторинга до, после лечения и в отдаленные сроки.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 38 подростков в возрасте от 12 до 18 лет с генерализованным катаральным гингивитом (ГКГ) и хроническим гастродуоденитом, которые составили основную группу. В группу сравнения включили 25 подростков аналогичного возраста с диагностированным ГКГ, которые на момент обследования не имели жалоб на нарушение соматического здоровья и не находились на диспансерном учете у узких специалистов. Мониторинг изменений микробиоценоза десен проводился до лечения, после лечения и через шесть месяцев.

Результаты. На фоне применения разработанного лечебно-профилактического комплекса для лечения детей с ГКГ и сопутствующим гастродуоденитом произошли выраженные изменения микробиоценоза десен. Был достигнут стойкий нормализующий эффект на резидентную и транзиторную нормофлору и обеспечено снижение доли патогенных аэробных микроорганизмов в оральных микробиоценозах обследованных подростков.

Выводы. Предложенный лечебно-профилактический комплекс обеспечивает снижение массивности и частоты колонизации слизистой оболочки десен патогенной аэробной микрофлорой (β -гемолитическим стрептококком, золотистым стафилококком и дрожжевидными грибами рода *Candida*).

Ключевые слова: катаральный гингивит, хронический гастродуоденит, подростки, микробиоценоз, комплексное лечение.

Вступ

Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать про високу інтенсивність та поширеність захворювань тканин пародонта у дитячому віці. За даними багатьох авторів, у дітей переважно діагностують хронічний катаральний гінгівіт (до 90%), який нерідко на ранніх стадіях захворювання перебігає з невиразною симптоматикою, що утруднює своєчасну діагностику і в подальшому без вчасного проведення лікувально-профілактичних заходів формує групу ризику розвитку деструктивних процесів у старшому віці [4,6,10,22]. За сучасною концепцією, розвиток захворювань тканин пародонта тісно пов'язаний з мікрофлорою ротової порожнини: зменшення кількості нормофлори, збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів, надмірне обсіменіння та інфікування пародонтопатогенами з одночасним погіршенням гігієни ротової порожнини, зниженням місцевого та загального імунітету за наявності соматичних захворювань є ключовими ланками етіології та патогенезу захворювання [2,3,12,14,16,18]. У наш час нормофлору організму людини розглядають як сукупність мікробіоценозів, що входить в єдину систему, яка виконує найважливіші функції в організмі: є постачальником біологічно активних речовин, потужним метаболічним і дезінтоксикаційним органом, визначає формування загального імунологічного статусу організму і місцевого імунітету, а головне створює передню лінію неспецифічного захисту мікроорганізму [9,20]. При розвитку дисбіотичних порушень організму перевагу отримують умовно-патогенні мікроби, серед яких виявляються клони з медикаментозною стійкістю і генетичними детермінантами, які обумовлюють вірулентність та патогенність бактерій [3], однак відомо, що стрептококи (представники нормофлори) на стадії первинного запалення ясен відіграють важливу роль у розвитку патологічного процесу, наприклад фіксація *P. gingivalis* та *P. intermedia* на поверхні ясен відбувається після появи на цих ділянках *Streptococcus mitis* та *Streptococcus sanguis*, які сприяють прикріпленню пародонтопатогенної мікрофлори, утворюючи проміжний шар між ними та зовнішньою мембраною епітеліальних клітин [7,11].

Питання розробки ефективних комплексних схем лікувально-профілактичних заходів залишається актуальним, що пов'язано з невда-

чами в лікуванні, відсутністю стійкого клінічного ефекту, наявністю рецидивів, що відбувається внаслідок однобічного підходу до лікування без урахування особливостей наявної мікрофлори, місцевої резистентності та загального стану організму [1,5,15,17,19].

Мета дослідження — визначення ефективності розробленого лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на корекцію мікробіоценозу тканин пародонта у підлітків із катаральним гінгівітом та хронічними гастродуоденітами (ХГД) шляхом мікробіологічного моніторингу до і після лікування та у віддалені терміни.

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Комплексна оцінка та оптимізація методів прогнозування, діагностики та лікування стоматологічних захворювань у населення різних вікових груп», № державної реєстрації 0114 U001788.

Матеріал і методи дослідження

Для досягнення поставленої мети вивчали зміни мікробіоценозу ясен 38 підлітків з генералізованим катаральним гінгівітом (ГКГ) та ХГД віком від 12 до 18 років (основна група) до та після лікування. Верифікацію діагнозу ХГД здійснювали лікарі відділення ендокринології та гастроентерології ОКДЛ м. Івано-Франківська на основі чинних національних та міжнародних рекомендацій: на підставі даних клініко-інструментального обстеження у динаміці відповідно до «Стандартів надання допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія», затверджених наказом МОЗ України від 10.08.2007 року № 471, Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), класифікації захворювань шлунково-кишкового тракту.

До групи порівняння увійшли 25 підлітків аналогічного віку з діагностованим ГКГ, які на момент обстеження не мали скарг на порушення соматичного здоров'я і не перебували на диспансерному обліку в суміжних спеціалістів. В якості контролю було проведено аналогічні дослідження у 20 підлітків відповідного віку без ознак запалення ясен та соматичних захворювань.

Групи пацієнтів були порівнянними та репрезентативними. Розподіл пацієнтів на групи відбувався шляхом рандомізації.

Діагностику катарального гінгівіту виконували відповідно до класифікації хвороб пародонта, прийнятої на XVI пленумі Всесоюзного наукового товариства стоматологів (1983).

Комплексну терапію ГКТ проводили за протоколами, затвердженими наказом МОЗ України № 566 від 23.11.2004 р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги за спеціальностями «ортопедична стоматологія», «терапевтична стоматологія», «хірургічна стоматологія», «ортодонтія», «дитяча терапевтична стоматологія», «дитяча хірургічна стоматологія».

Пацієнти кожної групи були поділені на підгрупи А і Б. Пацієнтам ІА і ІІА підгруп призначали застосування комбінованого рослинного протимікробного препарату, який містить суміш квіток ромашки, кори дуба, листя шавлії, трави арніки, кореневища айру, трави м'яти перцевої, трави чебрецю звичайного у вигляді полоскань 15% водним розчином порожнини рота 3–4 рази на день, аплікації на слизову оболонку ясен та введення в міжзубні проміжки гелю, який містить метронідазол бензоат та хлоргексидин диглюконат, 2 рази на добу. З метою загального лікування всередину призначали препарат йогурту.

Для місцевого медикаментозного лікування хворих ІБ і ІІБ підгруп використовували зрошення ясен 0,05% розчином хлоргексидину біглюконату, ротові ванночки з настоями трав (ромашка, календула) 3–4 рази на день протягом 7 днів, аплікації на слизову оболонку ясен та введення в міжзубні проміжки мазі, на основі мефенаміну натрієвої солі 2 рази на добу.

Вивчення стану мікробіоценозу проводили згідно з наказом МОЗ СРСР №535 від 22 квітня 1985р. «Уніфікація мікробіологічних (бактеріологічних) методів дослідження, що застосовуються у клініко-діагностичних лабораторіях лікувально-профілактичних закладів». Забір матеріалу для бактеріологічного дослідження на предмет виявлення аеробної і факультативно-анаеробної мікрофлори із зубоясенної борозни робили натще, до чищення зубів, за допомогою відкаліброваної бактеріологічної петлі №1 на кров'яний агар, середовище Ендо та індикаторне середовище з калій-йод-крохмальною системою (для виявлення продуцентів перексиду водню) і доставляли в мікробіологічну лабораторію протягом години. Посіви виконували за методом Голда, який дозволяє здійснити кількісну оцінку рівня мікробіологічного обсіменіння [8]. Посіви інкубували впродовж однієї доби при температурі 37°C в аеробних і анаеробних умовах (у герметично закритому ексикаторі) у атмосфері, збагаченій CO₂.

Бактеріологічне обстеження проводилося з метою виділення чистих культур мікроорга-

нізмів та їх ідентифікації за загальноприйнятими мікробіологічними методиками визначення бактерій за Берджі [13]. Ідентифікацію виділених чистих культур проводили за комплексом морфологічних, культуральних та біохімічних властивостей (набори STREPTOtest 16 і STAPHYtest 16, Lachema, Чехія). При проведенні бактеріологічного дослідження враховували наявність у посівах наступних мікроорганізмів: 1) α-гемолітичних *Streptococcus sp.*, 2) β-гемолітичного *Streptococcus pyogenes*, 3) *Staphylococcus aureus*, 4) *Staphylococcus epidermidis*, 5) *Stomatococcus mucilaginosus*, 6) *Neisseria sp.*, 7) *Micrococcus sp.*, 8) *Corynebacterium sp.*, 9) дріжджоподібних грибів *Candida sp.*

Кількісний облік колоній проводили з урахуванням їх видової (або родової) належності. Результати кількісного дослідження мікрофлори виражали в колонієутворюючих одиницях у перерахунку на 1,0 мл — КУО/мл, при цьому враховувалися лише ті мікроорганізми, концентрація яких у патологічному матеріалі становила не менше 1x10³ КУО/мл. На основі аналізу результатів посівів для мікроорганізмів кожної групи визначали популяційний рівень (ПР, який виражали у lg КУО/мл) та індекс постійності (ІП) [13].

Моніторинг проводився до лікування, після лікування та через шість місяців.

Отриманий цифровий матеріал піддавали статистичному аналізу з використанням t-критерію Стюдента.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) усіх зазначених у роботі установ. Відповідно до вимог біоетики до проведення лабораторних досліджень («Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу»), від батьків (опікунів) кожної дитини була отримана письмова згода на дослідження біоматеріалу.

Результати дослідження та їх обговорення

При початковому мікробіологічному обстеженні нами встановлено, що, порівняно з особами контрольної групи, у підлітків з ГКТ, як на тлі гастродуоденіту, так і без супутньої патології, спостерігається вищий рівень колонізації слизової ясен представниками резидентної — α-гемолітичними стрептококами (p<0,01) і транзитної мікрофлори ротової порожнини — епідермальним стафілококом (p<0,05), стоматококом (p<0,05) та коринебактеріями (дифтероїдами) (p<0,05). Крім того, наявність актив-

ного запального процесу на слизовій оболонці ясен супроводжується достовірно вищим рівнем колонізації уражених ділянок *Staphylococcus aureus* ($p < 0,05$), β -гемолітичними стрептококами ($p < 0,05$) і дріжджоподібними грибами роду *Candida*. У зв'язку з цим нами розроблено лікувально-профілактичний комплекс, спрямований на корекцію мікробіоценозу тканин пародонта (отримували пацієнти підгруп ІА і ІІА). Ефективність запропонованого комплексу оцінювали на основі порівняння динаміки мікробіологічних показників з пацієнтами підгруп ІБ і ІІБ, які отримували традиційне лікування. За кількісними показниками мікробіоценозу слизової оболонки ясен (популяційний рівень та індекс постійності різних мікроорганізмів), отриманими при обстеженні до початку лікування, порівнювані підгрупи пацієнтів (ІА і ІІА; ІБ і ІІБ) майже не відрізнялися.

Основні представники резидентної мікрофлори ротової порожнини — α -гемолітичні стрептококи — висівалися в усіх, без винятку, пацієнтів в усі періоди спостереження. Разом з тим обидва терапевтичні комплекси дозволили істотно знизити масивність колонізації слизової ясен α -гемолітичними стрептококами (рис. 1).

Найбільш виразна динаміка на тлі проведення лікування спостерігалася у пацієнтів підгруп ІА і ІБ: популяційний рівень (ПР) знизився відповідно з $6,43 \pm 0,15$ lg КУО/мл до $4,72 \pm 0,13$ lg КУО/мл ($p < 0,01$) і з $6,27 \pm 0,15$ lg КУО/мл до $5,07 \pm 0,15$ lg КУО/мл ($p < 0,01$), що відповідає нормальним віковим показникам в осіб контрольної групи без стоматологічної патології. Істотну позитивну динаміку спостерігали також у пацієнтів підгрупи ІІБ (ПР зни-

звився з $5,05 \pm 0,26$ lg КУО/мл до $4,23 \pm 0,13$ lg КУО/мл, $p < 0,05$). Проте в останньому випадку ПР α -гемолітичними стрептококами опустився нижче вікової норми ($4,74 \pm 0,31$ lg КУО/мл). У віддалені терміни після проведеного лікування (через 6 місяців) у пацієнтів підгруп ІБ і ІІА рівень колонізації слизової α -гемолітичними стрептококами знову підвищився ($p < 0,05$). У пацієнтів підгрупи ІІБ такого підвищення не спостерігали, однак ПР α -гемолітичних стрептококів залишився нижчим від вікової норми. У пацієнтів підгрупи ІА (з катаральним гінгівітом на тлі гастродуоденіту) запропонований нами терапевтичний комплекс дозволив досягнути стійкої нормалізації даного показника (ПР α -гемолітичних стрептококів $4,84 \pm 0,12$ lg КУО/мл, $p < 0,01$ порівняно зі станом до лікування).

Слід зазначити, що запропонований терапевтичний комплекс сприяв також нормалізації видового складу α -гемолітичних стрептококів на слизовій оболонці ясен підлітків, що перебували під нашим спостереженням. Так, до лікування при катаральному гінгівіті від $68,4 \pm 3,32\%$ пацієнтів основної і $64,0 \pm 3,43\%$ групи порівняння виділяли культури *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus anginosus* (які порівняно з іншими α -гемолітичними стрептококами володіють ширшими наборами факторів вірулентності). Переважна більшість ($96,4 \pm 2,3\%$) культур α -гемолітичних стрептококів від стоматологічно здорових осіб були ідентифіковані як *Streptococcus salivarius* і *Streptococcus mitis*. Після проведеного лікування у пацієнтів підгруп ІА і ІІА частка останніх зростає до $84,6 \pm 3,2\%$ і $76,5 \pm 3,9\%$ відповідно.

У пацієнтів, яким лікування ГКГ проводили традиційним способом (підгрупи ІБ і ІІБ), відбувалось достовірне зниження масивності колонізації слизової оболонки ясен транзиторними представниками нормальної мікрофлори ротової порожнини — стоматококом, нейсеріями та дифтерідами (табл. 1). У віддалені терміни після проведеного лікування (через шість місяців) низькі значення популяційних рівнів цих представників нормофлори у пацієнтів підгруп ІБ і ІІБ зберігалися. При цьому вони були нижчими за вікову норму, що може свідчити про формування стійкого дефіциту міnorних представників нормального мікробіоценозу ротової порожнини. Аналогічною є динаміка змін індексу постійності (частоти висіву) цих мікроорганізмів у підгрупі ІІБ (табл. 2).

Масивність колонізації слизової ясен епідермальним стафілококом у процесі лікування

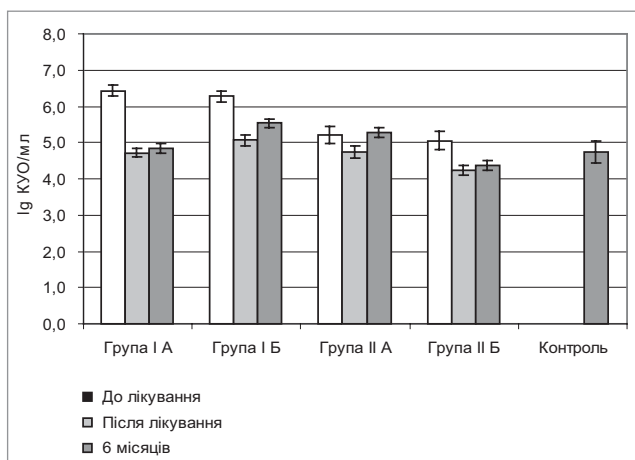


Рис. 1. Динаміка змін популяційного рівня α -гемолітичних стрептококів на слизовій оболонці ясен підлітків з генералізованим катаральним гінгівітом при застосуванні різних лікувальних комплексів

Таблиця 1

Масивність колонізації слизової оболонки ясен транзиторними представниками нормальної мікрофлори ротової порожнини (популяційний рівень, lg КУО/мл) у процесі лікування підлітків з генералізованим катаральним гінгівітом

Підгрупа пацієнтів		<i>S. epidermidis</i>	<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	<i>Neisseria sp.</i>	<i>Corynebacterium sp.</i>
Контроль		3,78±0,21	3,39±0,08	3,57±0,22	3,00±0,05
ГКГ+Гастродуоденіт					
ІА	До лікування	4,89±0,24 [^]	4,83±0,38 [^]	3,93±0,16 [^]	4,20±0,16 [^]
	Після лікування	3,68±0,09*	3,57±0,14*	3,57±0,12*	3,00±0,05*
	6 місяців	3,89±0,24*	3,68±0,15*	3,50±0,13*	3,47±0,09 ^{*/^}
ІБ	До лікування	4,18±0,30	4,78±0,30 [^]	3,74±0,27	4,00±0,19 [^]
	Після лікування	4,05±0,24	3,45±0,12*	4,35±0,11 ^{*/^}	3,00±0,05*
	6 місяців	4,38±0,17 [^]	3,69±0,07*	3,14±0,07 ^{*/^}	3,50±0,16 ^{*/^}
ГКГ					
ІІА	До лікування	3,43±0,15	4,03±0,13 [^]	4,13±0,27 [^]	3,85±0,06 [^]
	Після лікування	3,43±0,24	3,73±0,11 ^{*/^}	3,35±0,11*	3,57±0,14 [^]
	6 місяців	3,60±0,17	3,83±0,04 [^]	3,35±0,14*	3,60±0,12 [^]
ІІБ	До лікування	3,94±0,27	4,76±0,27 [^]	3,85±0,35	3,80±0,25 [^]
	Після лікування	3,90±0,25	3,57±0,15*	3,00±0,05 ^{*/^}	3,00±0,05*
	6 місяців	4,02±0,12	3,73±0,11 ^{*/^}	3,35±0,14*	3,18±0,10*

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні з початковим рівнем у відповідній підгрупі (до лікування); [^] — при порівнянні з контролем.

Таблиця 2

Частота висівів транзиторних представників нормальної мікрофлори (індекс постійності, %) зі слизової оболонки ясен підлітків з генералізованим катаральним гінгівітом у процесі лікування

Група пацієнтів		<i>S. epidermidis</i>	<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	<i>Neisseria sp.</i>	<i>Corynebacterium sp.</i>
Контроль		30,0±3,3	45,0±3,6	15,0±2,6	10,0±2,1
ГКГ+Гастродуоденіт					
ІА	До лікування	42,1±2,6 [^]	47,4±2,6	21,1±2,2 [^]	10,5±1,6
	Після лікування	26,3±2,3*	52,6±2,6 ^{*/^}	15,8±1,9*	5,3±1,2 ^{*/^}
	6 місяців	42,1±2,6 [^]	47,4±2,6	21,1±2,2 [^]	15,8±1,9
ІБ	До лікування	63,2±2,5 [^]	57,9±2,6 [^]	26,3±2,3 [^]	21,1±2,2 [^]
	Після лікування	42,1±2,6 ^{*/^}	31,6±2,5 ^{*/^}	10,5±1,6*	10,5±1,6*
	6 місяців	52,6±2,6 ^{*/^}	42,1±2,6	26,3±2,3 [^]	10,5±1,6*
ГКГ					
ІІА	До лікування	53,9±3,8 [^]	53,9±3,8 [^]	23,1±3,2 [^]	15,4±2,8
	Після лікування	30,8±3,6*	46,2±3,8*	30,8±3,6 ^{*/^}	23,1±3,2 ^{*/^}
	6 місяців	61,5±3,7 ^{*/^}	53,9±3,8 [^]	15,4±2,8*	30,8±3,6 ^{*/^}
ІІБ	До лікування	41,7±4,1 [^]	50,0±4,2 [^]	16,7±3,1	25,0±3,6 [^]
	Після лікування	25,0±3,6*	25,0±3,6 ^{*/^}	8,3±2,3 ^{*/^}	8,3±2,3*
	6 місяців	41,7±4,1 [^]	58,3±4,1 [^]	8,3±2,3 ^{*/^}	33,3±3,9 ^{*/^}

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні з початковим рівнем у відповідній підгрупі (до лікування); [^] — при порівнянні з контролем.

у пацієнтів підгруп ІБ і ІІБ, навпаки, проявляла тенденцію до збільшення (табл. 1). Однак застосовані терапевтичні заходи дозволили в цих групах досягнути короточасного зниження частоти висівання *S. epidermidis* із слизової ясен (табл. 2).

Запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс, який включав м'якші за характером дії місцеві антисептичні засоби (застосування комбінованого рослинного протимікробного препарату, який містить суміш квіток ромашки, кори дуба, листя шавлії,

трави арніки, кореневища айру, трави м'яти перцевої, трави чебрецю звичайного та гелю, що містить метронідазол бензоат та хлоргексидин диглюконат) у поєднанні з пробіотиком, мав більш щадний нормалізуючий вплив на мікробіоценоз ясен. У пацієнтів підгрупи ІА (ГКГ на тлі гастродуоденіту) відразу після проведеного курсу лікування та через 6 місяців ПР та індекс постійності (ІП) представників транзиторної мікрофлори ротової порожнини максимально наближалися до значень вікової норми (табл. 1 і 2).

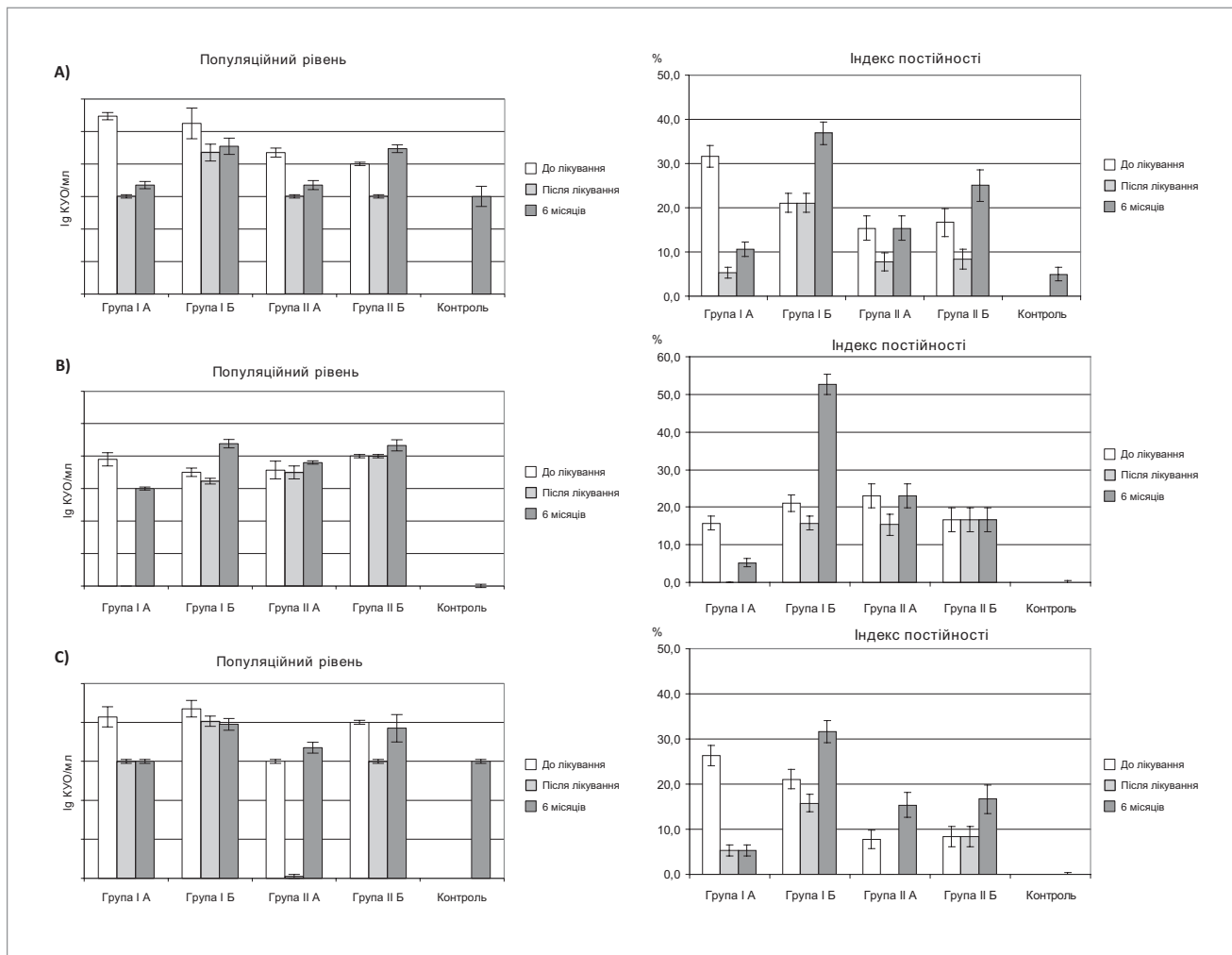


Рис. 2. Динаміка змін показників колонізації слизової оболонки ясен патогенною аеробною мікрофлорою (А — β -гемолітичний стрептокок, В — *S. aureus*, С — дріжджоподібні гриби роду *Candida*) у підлітків з генералізованим катаральним гінгівітом при застосуванні різних лікувальних комплексів

У пацієнтів підгруп ІА і ІІА застосований нами лікувально-профілактичний комплекс дозволив досягнути стійкого зниження масивності і частоти колонізації слизової оболонки ясен патогенною аеробною мікрофлорою — β -гемолітичним стрептококом *S. pyogenes*, золотистим стафілококом *S. aureus* та дріжджоподібними грибами роду *Candida* (рис. 2).

У підлітків з ГКГ на тлі гастродуоденіту (підгрупа ІА) відразу після лікування констатовано факт повного зникнення золотистого стафілокока з мікробіоценозу ясен. Через шість місяців після лікування його було виявлено лише у одного пацієнта (ІП $5,3 \pm 1,2\%$ при мінімальному ПР 3,0 lg КУО/мл). Водночас у них спостерігалось також достовірне зменшення присутності на слизовій оболонці ясен порівняно з початковим рівнем β -гемолітичного стрептокока (ІП $10,5 \pm 1,6\%$, $p < 0,05$) і дріжджоподібних грибів роду *Candida* (ІП $5,3 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$).

У пацієнтів з ГКГ без супутньої гастродуоденальної патології (підгрупа ІІА) запропонований терапевтичний комплекс забезпечив зникнення із слизової ясен дріжджоподібних грибів, однак це явище не було тривалим. Через 6 місяців у 2 ($5,4 \pm 2,3\%$) пацієнтів колонізація ясен кандидами відновилася при середньому ПР $3,35 \pm 0,14$ lg КУО/мл. У підгрупі ІБ (ГКГ у поєднанні з гастродуоденітом) традиційний терапевтичний комплекс не дозволив досягнути достовірного зниження показників колонізації ясен патогенною мікрофлорою.

Таким чином, розроблений нами лікувально-профілактичний комплекс для лікування підлітків з ГКГ на тлі супутнього гастродуоденіту мав виразний корегуючий вплив на характер мікробіоценозу ясен. Він дозволив досягнути стійкого нормалізуючого ефекту на резидентну і транзиторну нормофлору та забезпечив зниження частки патогенних аеробних

мікроорганізмів у оральних мікробіоценозах обстежених підлітків.

Висновки

1. Лікувально-профілактичний комплекс для лікування підлітків з ГКГ має стійкий коригуючий вплив на нормальну мікрофлору ясен (видовий склад α -гемолітичних стрептококів, їх кількісні характеристики колонізації; ПР та ІП стоматококів, нейсерій, дифтероїдів).

2. Запропонований лікувально-профілактичний комплекс забезпечує виразне зниження масивності та частоти колонізації слизової оболонки ясен патогенною аеробною мікрофлорою (β -гемолітичним стрептококом, золотистим стафілококом та дріжджоподібними грибами роду *Candida*).

Перспективи подальших досліджень.

У подальших дослідженнях нами буде виконано аналіз впливу запропонованого терапевтичного комплексу на стан слизової оболонки ясен підлітків з ГКГ. Важливо буде також оцінити вплив нового лікувального підходу на окремі метаболічні властивості оральної мікрофлори, зокрема здатність її представників до продукції перексиду водню та нейтралізації лізоциму як одного з основних антимікробних факторів ротової рідини.

Конфлікт інтересів: дослідження проводилося без участі фармацевтичних компаній, а всі лікарські засоби були зареєстровані в МОЗ України в установленому порядку, призначалися звичайним способом відповідно до умов, зазначених у реєстраційному досьє.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барер ГМ, Зорян ЕВ, Агапов ВС і др. (2010). Рациональная фармакотерапия в стоматологии. Москва: Медицина:235—245.
2. Безвушко ЕВ. (2008). Особливості формування патології тканин пародонта у дітей, що проживають у різних екологічних умовах. Вісник стоматології. 2: 97—101.
3. Богату СІ, Яременко ІІ, Любченко ОА, Шнайдер СА, Левицький АП. (2017). Стан тканин ротової порожнини у хворих на гастрит. Вісник стоматології. 4:23—26.
4. Герберт Ф. Вольф, Эдит М. Ратейцхак, Клаус Ратейцхак Пародонтология (2014). Москва: Медпресс — информ: 548.
5. Годованець ОІ, Мороз АВ, Попеску ДГ. (2017). Застосування пробіотиків у стоматології. Клінічна та експериментальна патологія. 1 (59):164—167.
6. Дичко ЕН, Ковач ІВ, Хотімська ЮВ, Федоряк НВ. (2012). Частота стоматологічних захворювань у дітей. Медичні перспективи.17;2:114—116.
7. Крисенко ОВ, Скляр ТВ, Воронкова ОС та ін. (2014). Особливості складу мікробних асоціацій та стійкості до антибіотиків мікробіоти ротової порожнини. Мікробіологія і біотехнологія. 1:35—44.
8. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник (1987). Под ред. ВВ Меньшикова. Москва: Медицина: 316—317.
9. Леус ПА, Юдина НА. (2016). Заболевания пародонта. Минск: Энергопресс: 350.
10. Малий ДЮ, Антоненко МЮ. (2013). Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект. Український науково-медичний молодіжний журнал. 4:41—43.
11. Машенко ІС, Самоїленко ВА, Пиндіус ТО. (2012). Діагностична та прогностична значущість показників біоценозу та локального імунітету при хронічному генералізованому катаральному гінгівіті в юнаків. Современная стоматология.3:54—57.
12. Назарян РС, Ткаченко МВ. (2016). Визначення окремих компонентів стоматологічного статусу дітей, хворих на муковісцидоз. Український стоматологічний альманах. 2;1:80—83.
13. Определитель бактерий Берджи: в 2 т., пер. с англ. (1997). 9-е изд. Под ред. Дж Хоулта, Н Крига, П Снита, Дж Стейли, С Уильямса. Москва: Мир:553—559.
14. Романенко ЕГ. (2012). Характер и частота изменений в полости рта у детей с хроническим гастродуоденитом. Здоровье ребенка. 1 (36): 70—73.
15. Савичук НО. (2015). Коррекция микроразбиорических нарушений в составе лечебно-профилактических мероприятий у детей с хроническим генерализованным катаральным гингивитом. Дельта Дайджест. 1:5—8.
16. Смоляр НИ, Солонько ГМ. (2012). Санация полости рта у детей с отягощенным соматическим анамнезом. Новости стоматологии.4:16—20.
17. Труфанова ВП. (2017). Спосіб лікування хронічного катарального гінгівіту у дітей. Світ медицини та біології. 2 (60):117—120.
18. Хоменко ЛА, Дуда ОВ. (2013). Стоматологический и иммунный статус детей с хроническими соматическими заболеваниями. Стоматология детского возраста и профилактика. 12;4(47): 57—60.
19. Царев ВН, Ушаков РВ. (2006). Антимикробная терапия в стоматологии. Руководство. 2-е изд. Москва: ООО МИА:144.
20. Целов ЛМ, Николаев АИ. (2002). Диагностика и лечение заболевания пародонта. Москва: МЕДпресс-информ: 192.
21. Шарун АВ, Кременчук ГМ, Кошова ІП та ін. (2004). Вивчення продукції перексиду водню бактеріями ротової порожнини людини. Експериментальна й клінічна медицина. 2: 79—81.
22. Periodontal disease. More than just gums (2014). Mayo Clin Health Lett. 32;10:ZE01—4.

Сведения об авторах:

Лисецкая Ирина Сергеевна — ассистент каф. детской стоматологии Ивано-Франковского НМУ. Адреса: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Рожко Николай Михайлович — д.мед.н., проф., ректор Ивано-Франковского НМУ. Адреса: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Куцук Роман Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии Ивано-Франковского НМУ. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Статья поступила в редакцию 18.04.2018, принята к печати 01.10.2018.

УДК 616.5-002-085.375-06:612.017.1]-053.2

О.М. Мочульська, А.М. Дивак

Клінічна ефективність та імуномодуюча дія застосування алерген-специфічної імунотерапії з пролонгованим курсом пробіотиків при atopічному дерматиті у дітей

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):34-40; doi 10.15574/SP.2018.94.34

Мета: оптимізувати лікування дітей з atopічним дерматитом (АД) шляхом індукції імунологічної толерантності до алергенів як комплексного методу лікування з використанням алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) і пролонгованого курсу пробіотиків.

Матеріали і методи. Проводили порівняльну оцінку ефективності традиційного і удосконаленого комплексного лікування дітей з АД старше 5 років. Традиційна терапія включала гіпоалергенну дієту і умови побуту, антигістамінний препарат другого покоління, стабілізатор мембран мастоцитів, антагоніст лейкотрієнових рецепторів, емолієнти, топічні глюкокортикоїди, топічні інгібітори кальциневрину. Удосконалена комплексна терапія включала АСІТ неінфекційними алергенами за стандартною схемою парентеральним шляхом протягом одного року з додатковим призначенням пролонгованого курсу мультипробіотика (порошок із ліофілізованих бактерій для орального розчину у дозі: віком від 5 до 12 років — по $1,95 \times 10^9$ КУО *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* два рази на день, віком від 13 до 18 років — по $3,90 \times 10^9$ КУО *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* два рази на день під час їжі) протягом восьми тижнів. Були використані клінічні, загальні клініко-лабораторні, імунологічні дослідження клітинної та гуморальної ланки імунітету з визначенням концентрації субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), імуноглобулінів (IgA, IgE, IgG), інтерлейкінів (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), інтерферону гамма (INF- γ), гістаміну в крові, інструментальні (дерматоскопія, УЗД шкіри), міжнародна бальна шкала SCORAD, методи статистичного аналізу результатів дослідження.

Результати. При дослідженні та порівнянні запропонованого комплексного методу лікування з використанням АСІТ і пролонгованого курсу пробіотиків та традиційної терапії, очевидний її кращий клінічний результат у дітей з АД. Застосування саме пролонгованого курсу пробіотиків сприяло швидкій індукції імунологічної толерантності до алергенів, що свідчить про активацію імуномодуючих процесів при такому варіанті терапії алергенами при АД у дітей. АСІТ у поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією дає змогу покращити лікування АД у дітей, проявляючи імуномодуючий вплив на клітинну і гуморальну ланки імунітету, цитокіновий статус, індуктує імунологічну толерантність, що супроводжується швидкою і позитивною динамікою клінічної симптоматики, зменшення частоти і тривалості загострень, збільшення тривалості клінічної ремісії.

Висновки. У даній роботі клінічно апробовано і продемонстровано, що АСІТ у поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією є ефективною в лікуванні дітей з АД віком від 5 років. Всі діти добре перенесли лікування, відмічалась швидка позитивна динаміка з боку основних клінічних проявів, лабораторних та інструментальних показників.

Ключові слова: atopічний дерматит, алерген-специфічна імунотерапія, пробіотики.

Clinical efficacy and immunomodulatory effect of allergen specific immunotherapy with prolonged course of probiotics for atopie dermatitis in children

O.M. Mochulska, A.M. Dyvak

Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

Objective: to optimize the treatment of children with atopie dermatitis (AD) by induction of immunological tolerance to allergens as a comprehensive management using allergen specific immunotherapy and a prolonged course of probiotics.

Materials and methods. A comparative efficiency evaluation of the conventional and improved comprehensive management of children with AD older than 5 years was conducted. A conventional therapy included hypoallergenic diet and housing conditions control, antihistamine drug of the second generation, mast cell stabilizer, leukotriene receptor antagonist, emollient, topical glucocorticoids, topical calcineurin inhibitors. The improved comprehensive therapy included allergen specific immunotherapy using non-infectious allergens in a standard parenteral manner for one year with the additional prolonged course of multi-probiotic (a powder of lyophilized bacteria for oral solution at a dose: for children aged 5 to 12 years — 1.95×10^9 CFU of *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* twice a day, aged 13 to 18 years — 3.90×10^9 CFU of *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* twice a day during meals) for eight weeks. In the study, clinical, general clinico-laboratory tests, and immunoassays of cellular and humoral components with the detection of lymphocyte subpopulations (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), immunoglobulins (IgA, IgE, IgG), interleukins (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), interferon gamma (INF- γ), serum histamine concentration, instrumental examinations (dermatoscopy, skin ultrasound) were used, as well as the international scoring system SCORAD and statistical techniques for the study outcomes evaluation.

Results. The proposed comprehensive management using allergen specific immunotherapy and prolonged course of probiotics in contrast to the conventional therapy showed the obvious better clinical outcome in children with AD. The use of a prolonged course of probiotics contributed to the rapid induction of immunological tolerance to allergens, indicating the immunomodulatory processes activation in this management in children with AD. Allergen specific immunotherapy combined with prolonged probiotic therapy can improve AD management in children, showing an immunomodulatory effect on cellular and humoral components of immunity, cytokine status, induces immunological tolerance, accompanied by a rapid improvement of clinical symptoms, a decrease in the frequency and duration of exacerbations, and clinical remission prolongation.

Conclusions. In this study, it has been clinically tested and demonstrated that allergen specific immunotherapy in combination with prolonged probiotic therapy is efficient in the management of children with AD aged 5 years and above. All children tolerated treatment well; there was a rapid positive trend in the main clinical manifestations, laboratory and instrumental indices.

Key words: atopie dermatitis, allergen specific immunotherapy, probiotics.

Клиническая эффективность и иммуномодулирующее действие применения аллерген-специфической иммунотерапии с пролонгированным курсом пробиотиков при atopическом дерматите у детей

О. Н. Мочульская

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

Цель: оптимизировать лечение детей с atopическим дерматитом (АД) путем индукции иммунологической толерантности к аллергенам как комплексного метода лечения с использованием аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и пролонгированного курса пробиотиков.

Материалы и методы. Проводили сравнительную оценку эффективности традиционного и усовершенствованного комплексного лечения детей с АД старше 5 лет. Традиционная терапия включала гипоаллергенную диету и условия быта, антигистаминный препарат второго поколения, стабилизатор мембран тучных клеток, антагонист лейкотриеновых рецепторов, эмоленды, топические глюкокортикоиды, топические ингибиторы кальциневрина. Усовершенствованная комплексная терапия включала АСИТ неинфекционными аллергенами по стандартной схеме парентеральным путем в течение одного года с дополнительным назначением пролонгированного курса мультипробиотика (порошок из лиофилизированных бактерий для орального раствора в дозе от 5 до 12 лет — по $1,95 \times 10^9$ КУО *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* два раза в день, в возрасте от 13 до 18 лет — по $3,90 \times 10^9$ КУО *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* два раза в день во время еды) в течение восьми недель. При исследовании были использованы клинические, общие клинико-лабораторные, иммунологические исследования клеточного и гуморального звеньев иммунитета с определением концентрации субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), иммуноглобулинов (IgA, IgE, IgG), интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), интерферона гамма (INF- γ), гистамина в крови, инструментальные (дерматоскопия, УЗИ кожи), международная балльная шкала SCORAD, методы статистического анализа результатов исследования.

Результаты. При исследовании и сравнении предложенного комплексного метода лечения с использованием АСИТ и пролонгированного курса пробиотиков с традиционной терапией, замечен ее лучший клинический результат у детей с АД. Применение именно пролонгированного курса пробиотиков способствовало быстрой индукции иммунологической толерантности к аллергенам, что свидетельствует об активации иммуномодулирующих процессов при таком варианте терапии аллергенами АД у детей. АСИТ в сочетании с пролонгированным курсом пробиотиков позволяет улучшить лечение АД у детей, проявляя иммуномодулирующее влияние на клеточный и гуморальный звенья иммунитета, цитокиновый статус, индуцирует иммунологическую толерантность, сопровождающееся быстрой и положительной динамикой клинической симптоматики, уменьшением частоты и продолжительности обострений, увеличением продолжительности клинической ремиссии.

Выводы. В данной работе клинически апробировано и продемонстрировано, что АСИТ в сочетании с пролонгированным курсом пробиотиков является эффективной в лечении детей с АД в возрасте от 5 лет. Все дети хорошо перенесли лечение, отмечалась быстрая положительная динамика со стороны основных клинических проявлений, лабораторных и инструментальных показателей.

Ключевые слова: atopический дерматит, аллерген-специфическая иммунотерапия, пробиотики.

Вступ

Поширеність алергічних захворювань (АЗ) постійно зростає в усьому світі [3,11,16]. За прогнозами ВООЗ, до 2050 року від різноманітних алергозів буде страждати більша частина населення планети, при цьому алергеном може виступати будь-яка речовина, а ХХІ століття стане епохою алергії [2,4]. У структурі АЗ особливе місце посідає atopічний дерматит (АД) [7,9,12]. Поширеність АД серед дітей у світі становить від 12,0 до 37,0%, що значно перевищує цей показник серед дорослих (близько 0,2–2,0%) [8,13].

Незважаючи на досягнуті успіхи у лікуванні АД, багато аспектів цієї проблеми залишаються дискусійними. Сучасні фармакологічні проти- запальні засоби, що застосовуються для лікування алергії, у більшості випадків дозволяють контролювати стан пацієнтів, однак жоден з препаратів не може змінити характер реагування організму на причинно-значущий алерген і тим самим вплинути на перебіг захворювання [3,5,16]. Згідно з офіційним документом ВООЗ, алерген-специфічна імунотерапія (АСИТ) є єдиним патогенетично обґрунтованим методом лікування, що може вплинути на перебіг АЗ, а також може попередити пере-

хід АД в алергічний риніт і бронхіальну астму [4,6,9,11]. На різних етапах свого становлення АСИТ називалась по-різному: десенситизація, гіпосенситизація, профілактичні вакцини, анти-анафілактична вакцинація, активна імунізація, алерговакцинація, імунотерапія, специфічна імунотерапія, АСИТ [2,15]. Алерген-специфічна імунотерапія полягає у введенні зростаючих доз алергену, до якого у хворого виявлена підвищена чутливість. У нашій країні для проведення АСИТ оптимальним вважається віковий інтервал від 5 до 50 років, хоча WAO (World Allergy Organization), робоча група AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology), ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology), EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), Міжнародний консенсус з дитячої алергології PRACTALL (Practical Allergology Consensus Report), Об'єднана рада алергії, астми та імунології підтримують постулат про можливість проведення АСИТ як у дітей більш раннього віку (з 2–3 років), так і у пацієнтів літнього віку [5,6,15]. При цьому бажано, щоб кількість причинно-значущих алергенів при проведенні АСИТ не перевищувала 3–4. Залежно від способу

введення алергену існує декілька видів АСІТ: підшкірний, інгаляційний, інтраназальний, пероральний, сублінгвальний, комбінований [4,7,14]. Перевагами АСІТ над фармакотерапією АЗ є: збереження тривалої ремісії після завершення успішних курсів; попередження розширення спектра алергенів, до яких формується підвищена чутливість; попередження переходу більш легких клінічних проявів алергії у важкі; зменшення потреби в протиалергічних препаратах, одужання у багатьох хворих [6,12,13,16]. На думку багатьох авторів, АСІТ — це єдиний метод, здатний змінити імунологічну реактивність дитини [2,5,15]. Незважаючи на те, що АСІТ застосовується понад 100 років, механізми її дії повністю не з'ясовані і продовжують уточнюватися [12,14].

Доведено існування зв'язку між складом мікрофлори кишечника і ступенем зрілості механізмів імунної відповіді [1,3]. Здатність пробіотиків модулювати імунну відповідь у ранньому дитячому віці була продемонстрована в багатьох дослідженнях *in vitro* та *in vivo*, проте конкретні механізми залишаються не з'ясованими, а результати досліджень з різними препаратами суперечливі [13,15,18]. Доведено, що на формування імунної системи істотний вплив здійснює мікрофлора і пов'язана з нею антигенна стимуляція. Пробіотичні бактерії впливають на клітинний, гуморальний та неспецифічний імунітет [1,5,12]. Мікрофлора кишечника сприяє мембранній бар'єрній функції слизової оболонки шляхом впливу на епітеліальні та імунні клітини [3,10,18]. Однак точні механізми взаємодії між пробіотичними мікроорганізмами та клітинами організму ще не з'ясовані.

Вважаємо актуальним вивчення ефективності та перспективи застосування комплексного методу лікування з поєднаним використанням АСІТ та пролонгованого курсу пробіотиків у дітей з АД.

Мета дослідження: оптимізувати лікування дітей з АД шляхом індукції імунологічної толерантності до алергенів як комплексного методу лікування з використанням АСІТ і пролонгованого курсу пробіотиків.

Матеріал та методи дослідження

У процесі виконання науково-дослідної роботи проводили порівняльну оцінку ефективності традиційного й удосконаленого комплексного лікування 100 дітей з АД старше п'яти років, які методом рандомізації були

розподілені на дві групи. Групи обстежених із АД були стандартизовані по базовій терапії згідно з протоколом МОЗ України від 27.12.2005 р. № 767.

В основну групу ввійшли 50 дітей із АД, котрі отримували запропоновану комплексну терапію, групу порівняння склали 50 дітей з АД, котрі отримували традиційну терапію. У кожній групі обстежуваних було розподілено на підгрупи за віком та важкістю клінічного перебігу захворювання. Традиційна терапія включала гіпоалергенну дієту та умови побуту, антигістамінний препарат другого покоління, стабілізатор мембран мастоцитів, антагоніст лейкотрієнових рецепторів, емолен-ти, топічні глюкокортикоїди, топічні інгібітори кальциневрину. Удосконалена комплексна терапія включала АСІТ неінфекційними алергенами за стандартною схемою (згідно з методичними рекомендаціями від 02.12.2014 р. Асоціації алергологів України «Алерген-специфічна імунотерапія алергічних захворювань») парентеральним шляхом протягом одного року з додатковим призначенням пролонгованого курсу мультипробіотика (порошок із ліофілізованих бактерій для орального розчину у дозі: діти віком від 5 до 12 років — по $1,95 \times 10^9$ КУО *Lactobacillus acidophilus*, $1,95 \times 10^9$ КУО *Bifidobacterium* два рази на день, віком від 13 до 18 років — по $3,90 \times 10^9$ КУО *Lactobacillus acidophilus*, $3,90 \times 10^9$ КУО *Bifidobacterium* два рази на день під час їжі) протягом восьми тижнів.

При дослідженні були використані клінічні (збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження з оцінкою важкості перебігу АД напівкількісним методом за індексом SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) [17], розробленим Європейською робочою групою експертів), загальні клініко-лабораторні, імунологічні дослідження клітинної та гуморальної ланок імунітету з визначенням концентрації субпопуляцій лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgE, IgG), інтерлейкінів (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), INF- γ , гістаміну у сироватці крові, алергологічні *in vivo* (prick-тести, patch-тести), *in vitro* (IgE до алергенів в сироватці крові). Дерматоскопію виконували, використовуючи ручний дерматоскоп Heine серії mini 3000 LED (Heine Optotechnik, Німеччина). УЗД шкіри виконували ультразвуковими сканерами Siemens Sonoline Adara (Німеччина), GE logiq 100 Pro (Німеччина) та Medison SonoAce 8000 Prime (Корея)

Таблиця 1

Динаміка індексу SCORAD у дітей з atopічним дерматитом під впливом різних варіантів лікування (M±m)

Група	Індекс SCORAD, бали			p
	до лікування	через місяць	через рік	
Удосконалена комплексна терапія (n=50)	33,34±2,89	12,11±1,36*	8,19±0,94*	p ₁₋₂ <0,05
Традиційна терапія (n=50)	32,23±2,98	18,56±2,10**	23,22±2,26**	

Примітка: *р — достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі комплексної терапії (p<0,05); **р — достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі традиційної терапії (p<0,05); p₁₋₂ — достовірність різниці між показниками дітей з АД на тлі різних варіантів лікування (p₁₋₂<0,05).

Таблиця 2

Особливості клінічного перебігу atopічного дерматиту у дітей залежно від застосованого лікування (M±m)

Група		Показник перебігу АД			p
		середня частота загострень / рік	середня тривалість загострень, дні	середня тривалість ремісії, місяці	
Удосконалена комплексна терапія (n=50)	до лікування	2,66±0,11	25,72±0,70	4,90±0,12	p ₁₋₂ <0,05
	через один рік	1,94±0,08*	15,82±0,67*	5,62±0,09*	
Традиційна терапія (n=50)	до лікування	2,66±0,11	25,54±0,69	4,90±0,12	
	через один рік	2,36±0,08**	20,92±0,69**	5,02±0,11**	

Примітка: *р — достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі комплексної терапії (p<0,05); **р — достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі традиційної терапії (p<0,05); p₁₋₂ — достовірність різниці між показниками дітей з АД на тлі різних варіантів лікування (p₁₋₂<0,05).

з лінійними датчиками зі змінною частотою в М- і В-режимі, а також із застосуванням доплерівських методик сканування.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики, для розрахунків використовувалась комп'ютерна програма Excel (Microsoft Office, USA) та on-line калькулятор SISA (Simple Interactive Stati-

stical Analysis), із застосуванням кореляційного та параметричного аналізу, для оцінки достовірності різниці абсолютних значень середніх величин розраховували t-критерій Стюдента або критерій χ^2 (різниця вважалась достовірною при p≤0,01 або p<0,05), а також U-критерій Манна—Вітні. Взаємозв'язок двох ознак вивчали методом кореляційного аналізу за Пірсоном (r), зв'язок (асоціацію) двох якісних

Таблиця 3

Динаміка показників імунологічного статусу у дітей з atopічним дерматитом залежно від застосованого лікування (M±m)

Показник	Група						
	Контрольна група (n=34)	Удосконалена комплексна терапія (n=50)			Традиційна терапія (n=50)		
		до лікування	через місяць	через рік	до лікування	через місяць	через рік
CD 3, %	72,34±0,12	71,14±0,13	72,11±0,18*	72,68±0,17*	71,08±0,13	70,85±0,09**	71,05±0,09**
CD 4, %	44,52±0,20	50,03±0,42	46,13±0,28*	45,69±0,28*	49,85±0,39	48,33±0,36**	48,16±0,36**
CD 8, %	27,84±0,22	21,11±0,35	25,98±0,38*	26,65±0,38*	21,23±0,34	22,52±0,37**	22,69±0,37**
CD 16, %	13,18±0,08	15,72±0,18	13,62±0,17*	13,19±0,17*	15,72±0,20	14,98±0,22**	14,82±0,22**
CD 19, %	12,05±0,13	16,19±0,28	12,98±0,33*	12,41±0,33*	16,21±0,22	15,50±0,24**	15,35±0,24**
IgA, г/л	2,20±0,04	1,32±0,05	1,96±0,08*	2,23±0,07*	1,34±0,05	1,77±0,20**	1,67±0,05**
IgE, МО/мл	27,85±2,10	392,50±21,37	155,06±9,19*	116,82±6,73*	398,62±20,35	259,66±15,37**	214,78±14,19**
IgG, г/л	8,36±0,14	11,02±0,15	13,01±0,22*	14,26±0,21*	10,83±0,115	9,02±0,18**	8,81±0,18**
IL-2, нг/л	5,65±0,15	3,33±0,06	6,15±0,08*	6,63±0,08*	3,35±0,07	4,57±0,09**	4,71±0,09**
IL-4, нг/л	0,44±0,02	1,73±0,10	1,02±0,05*	0,81±0,05*	1,70±0,09	1,44±0,07**	1,34±0,07**
IL-6, нг/л	1,99±0,14	6,82±0,46	3,20±0,16*	2,84±0,15*	7,00±0,45	4,89±0,23**	4,74±0,23**
IL-10, нг/л	5,33±0,12	8,74±0,44	12,22±0,52*	11,54±0,52*	8,79±0,35	6,95±0,25**	6,60±0,25**
INF-γ, мкг/л	4,14±0,10	5,21±0,21	7,24±0,20*	7,69±0,20*	5,14±0,20	6,04±0,19**	6,27±0,18**
p	P ₁₋₂ <0,05						

Примітка: *р — достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі комплексної терапії (p<0,05); **р — достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі традиційної терапії (p<0,05); p₁₋₂ — достовірність різниці між показниками дітей з АД на тлі різних варіантів лікування (p₁₋₂<0,05).

Таблиця 4

Динаміка маркерів алергічного запалення в крові у дітей з atopічним дерматитом залежно від застосованого лікування ($M \pm m$)

Показник	Група						
	Контрольна група (n=34)	Удосконалена комплексна терапія (n=50)			Традиційна терапія (n=50)		
		до лікування	через місяць	через рік	до лікування	через місяць	через рік
WBC, Г/л	5,33±0,16	6,03±0,23	5,30±0,15*	5,30±0,10*	6,07±0,29	5,12±0,13**	6,00±0,29**
Еозинофіли, %	1,23±0,13	6,16±0,46	1,90±0,16*	1,90±0,10*	9,88±0,59	3,12±0,42**	9,80±0,59**
Гістамін, мкг/л	0,47±0,04	3,22±0,28	1,25±0,17*	0,93±0,14*	3,05±0,25	1,62±0,22**	1,50±0,22**
p	p ₁₋₂ <0,05						

Примітка: *p — достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі комплексної терапії (p<0,05); **p — достовірність різниці між показниками дітей з АД до та після лікування на тлі традиційної терапії (p<0,05); p₁₋₂ — достовірність різниці між показниками дітей з АД на тлі різних варіантів лікування (p₁₋₂<0,05).

ознак оцінювали за методом Кендалла (τ), якісної та кількісної ознак — за методом Спірмена (ρ). За показниками кореляції або асоціації оцінювали силу взаємозв'язку: до 0,25 — як слабку, від 0,25 до 0,75 — як помірну, 0,75 та більше — як сильну.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження різних варіантів лікування АД у дітей показало, що запропонована комплексна терапія з включенням АСІТ та пролонгованого курсу пробіотиків супроводжується зменшенням поширеності та інтенсивності шкірних проявів, свербіж, нормалізацією сну що підтверджувалося зниженням індексу SCORAD (p<0,05) (табл. 1).

Особливості клінічного перебігу АД у дітей залежно від варіанту лікування показано у табл. 2. На тлі комплексного лікування відмічалося значне покращання показників порівняно із традиційною терапією: зменшувалась середня частота і тривалість загострень, збільшувалась тривалість періоду клінічної ремісії захворювання. Це підтверджує кращу клінічну ефективність запропонованого лікування порівняно з традиційним (p<0,05).

Динаміку імунних показників у дітей з АД залежно від застосованого лікування наведено у табл. 3. За даними оцінки імунологічних показників до початку лікування та після завершення запланованого курсу лікування через рік було виявлено імуномодуючий вплив на клітинну ланку імунітету: зростання концентрації Т-лімфоцитів-супресорів (CD8)

з (21,11±0,35)% до (26,65±0,38)%, зменшення Т-лімфоцитів-хелперів (CD4), зниження імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) з (2,37±0,39)% до (1,71±0,33)%, зменшення В-лімфоцитів (CD19) з (16,19±0,28)% до (12,41±0,33)%, Т-лімфоцитів натуральних кілерів (CD16) (p<0,05). А також на гуморальну ланку імунітету: зменшення концентрації IgE з (392,50±21,37) МО/мл до (116,82±6,73) МО/мл, збільшення IgA з (1,32±0,05) г/л до (2,23±0,07) г/л, IgG з (11,02±0,15) г/л до (14,26±0,21) г/л у сироватці крові (p<0,05)); цитокіновий статус: зростання концентрації IL-2 з (3,33±0,06) нг/л до (6,63±0,08) нг/л, IL-10 з (8,74±0,44) нг/л до (11,54±0,52) нг/л, зниження IL-4 з (1,73±0,10) нг/л до (0,81±0,05) нг/л, IL-6 з (6,82±0,46) нг/л до (2,84±0,15) нг/л (p<0,05).

Аналіз та оцінка маркерів алергічного запалення у дітей з АД виявили зниження концентрації лейкоцитів, еозинофілів та гістаміну в крові, які були найсуттєвішими на тлі застосування комплексної терапії (p<0,05) (табл. 4).

Застосування комплексної терапії індукує імунологічну толерантність до алергенів, супроводжується нормалізацією морфологічних змін шкіри за даними дерматоскопії та УЗД. Так, у групі дітей з АД, які отримували лікування з додаванням мультипробіотика, протягом усього курсу зменшувались прояви еритеми/гіперемії, набряку/папул, мікроезикації, ексудації/мокнуття, ексориації/розчухів, дещо повільніше в динаміці зменшувались ознаки сухості шкіри/лущення, ліхенізації/ліхеніфікації, кількість кірок геморагічних і епітеліальних, жовтих гранул на поверхні, прояви ксерозу та гіперкератозу, у тому числі фолікулярного; під впливом даного лікування регресували мікроезикали, пустули, відмічались епітеліація ерозивних поверхонь, загоєн-

ня тріщин. Водночас зберігалася вторинна гіперпигментація, гіперкератоз та атрофія сальних-волосяних фолікулів ($p < 0,05$).

При аналізі динаміки показників УЗД шкіри у дітей з АД під впливом обох варіантів лікування через місяць виявлено тенденцію до зниження показників товщини шкіри, у тому числі окремих її шарів — епідермісу, дерми, в абсолютної більшості дітей товщина епідермісу і дерми ставала рівномірною, поверхня епідермісу вирівнювалась, ехогенність епідермісу нормалізувалась (зростала або підвищувалась залежно від клініко-морфологічної форми захворювання), ехогенність дерми зростала, ехографічно структура епідермісу і дерми набували однорідності, зникала гіпоехогенна смужка між епідермісом і дермою, чітко візуалізувалось розмежування епідермісу і дерми, причому швидшу динаміку вищевказаних показників відмічено при застосуванні запропонованої комплексної терапії ($p < 0,05$).

Висновки

У даній роботі клінічно апробовано і продемонстровано ефективність АСІТ у поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією у лікуванні дітей з АД віком від п'яти років. Усі діти добре перенесли лікування, відмічалась швидка позитивна динаміка з боку основних клінічних проявів, лабораторних та інструментальних показників. При дослідженні та порівнянні клінічного результату традиційної терапії і запропонованого методу лікування виявлено очевидну перевагу останнього. Застосування саме пролонгованого курсу мультипробіотиків сприяло швидкій індукції імунологічної толерантності до алергенів, що свідчить про актива-

цію імуномодуючих процесів при такому варіанті терапії алергенами АД у дітей.

Таким чином, АСІТ у поєднанні з пролонгованою пробіотикотерапією дає змогу покращити лікування АД у дітей, проявляючи імуномодуючий вплив на клітинну і гуморальну ланку імунітету, цитокиновий статус; індукує імунологічну толерантність, що супроводжується швидкою і позитивною динамікою клінічної симптоматики, зменшенням частоти і тривалості загострень, збільшенням тривалості клінічної ремісії. Виходячи з позитивних результатів практичного застосування запропонованого способу, доцільно запровадити його використання у практичній діяльності лікувальних закладів.

Проведений аналіз літератури та результати власних спостережень свідчать про необхідність подальших досліджень механізмів дії АСІТ при АД у дітей та пошуків можливих удосконалених схем. Поєднане застосування АСІТ за стандартною схемою парентеральним шляхом протягом року з пролонгованою пробіотикотерапією у дітей з АД показало кращу клінічну ефективність.

Перспективи подальших досліджень становить вивчення впливу та ефективності повного п'ятирічного курсу АСІТ за стандартною схемою парентеральним шляхом з повторним пролонгованим курсом пробіотиків за наведеною схемою. Вважаємо доцільним подальше дослідження запропонованого методу лікування. Розробка та удосконалення нових сучасних схем АСІТ при АД у дітей дозволять покращити результат лікування цієї патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрашко ЮВ, Пастущин БВ. (2015). Пробиотики як засіб профілактики atopічного дерматиту в розрізі доказової медицини. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 3: 63–68.
2. Балаболкин ИИ, Булгакова ВА, Елисеева ТИ. (2017). Атопический дерматит у детей: иммунологические аспекты патогенеза и терапии. Педиатрия. 2: 128–131.
3. Беш ЛВ. (2017). Атопический дерматит у детей: что сегодня нужно знать педиатрам? Здоров'я України. 7(404): 20–21.
4. Гришило ПВ. (2016). Види алерген-специфічної імунотерапії, показання до призначення, ефективність при бронхіальній астмі та інших алергічних захворюваннях. Астма та алергія. 1: 62–65.
5. Міністерство охорони здоров'я України. (2012). Адаптовані клінічні настанови з діагностики, профілактики та лікування atopічного дерматиту. Київ: 76.
6. Пухлик БМ, Богомолов АЗ, Гацька ДО та ін. (2014). Алерген-специфічна імунотерапія алергічних захворювань: методичні рекомендації. Київ: 67.
7. Тяжка ОВ. (2013, бер.). Атопический дерматит у детей. Здоров'я України. Тематичний номер: 30–31.
8. Федорців ОЕ, Мочульська ОМ, Олійник ЯВ. (2016). Стан клітинного та гуморального імунітету, цитокиновий статус і медіатори запалення при atopічному дерматиті у детей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2: 26–28.
9. Anto JM, Bousquet J, Akdis M et al. (2017). Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 139;2: 388–399.
10. Avershina E, Cabrera Rubio R, Lundgard K et al. (2017). Effect of probiotics in prevention of atopіc dermatitis is dependent on the intrinsic

- microbiota at early infancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 139;4: 1399–1402.
11. Broeks SA, Brand PL. (2016). Atopic dermatitis is associated with a fivefold increased risk of polysensitisation in children. *Acta Paediatrica*. 106;3: 485–488.
12. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. (2017). Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 139; 6: 1723–1734.
13. Drucker AM. (2017). Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy & Asthma Proceedings*. 38;1: 3–8.
14. Furue M, Chiba T, Tsuji G. et al. (2017). Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, ige autoreactivity and new therapies. *Allergology International*. 66; 3: 398–403.
15. Jutel M, Agache I, Bonini S et al. (2015). International consensus on allergy immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 136;3: 556–568.
16. Lee GB, Fonacier L. (2017). Difficult to manage atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice*. 5; 1: 207–208.
17. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis (1993). *Dermatology*. 186(1): 23–31.
18. Wollina U. (2017). Microbiome in atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 10: 51–56.

Сведения об авторах:

Мочульская Оксана Николаевна — к.мед.н, ассистент каф. детских болезней с детской хирургией Тернопольского ГМУ имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины.

Адрес: г. Тернополь, Майдан Воли, 1; тел. (0352) 52-44-92.

Дивак Андрей Николаевич — студент 6 курса медицинского ф-та Тернопольского ГМУ имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины.

Адрес: г. Тернополь, Майдан Воли, 1; тел. (0352) 52-44-92.

Статья поступила в редакцию 13.04.2018, принята к печати 05.10.2018.



Dear Colleagues and Friends!

The European Society for Paediatric Urologists (ESPU) will celebrate its 30th anniversary in the International Congress Center of Lyon on April 24–27, 2019.

From a small gathering of friends in Rotterdam in 1989 to the largest world society of Paediatric Urology in 2019, a lot of work and energy have been spent by many experts from all around the world. This 30th anniversary will be a nice opportunity to thank the numerous contributors of this success story. This meeting will cover all fields of Paediatric Urology and we are expecting a strong attendance of experts from all the world including some famous stars of our specialty like Paul Mitrofanoff and Robert Whitaker who will receive the Honorary Membership medal on that occasion.

Lyon is a great Roman city to stay and visit. It is the world capital of gastronomy and is wonderfully located between the Beaujolais and Burgundy in the North, and the Rhone Valley in the South. It was the capital of Gaule (27 BC) and is a UNESCO world heritage city. Walking through the middle age part is a delight with wonderful food, books and art markets, museums and shops. Lyon has a strong medical history with leading Hospitals and Universities. It is where the International Agency for Research on Cancer is. Lyon is close to the mountains and the sea. Its access is very easy by plane, train or car.

It is a pleasure and an honour for me to welcome you all as the local organizer of this meeting. It has a very special meaning for me as I was one of the co-founders of this Society 30 years ago, along with Roelof Scholmeijer, Rien Nijman, Jos de Vries and Patrick Duffy. The local organization is lead by Claude–Bernard University Congress Center and the overall organization is supervised by the ESPU team. Enjoy Lyon and its area and enjoy the scientific content of the 30th ESPU meeting.

Pierre Mouriquand, MD, FRCS(Eng), FEAPU
Professor and head of the Department of Paediatric Urology
Universite Claude-Bernard — Hospices Civils de Lyon

More information: <https://congress2019.espu.org>

УДК 616-053.2:616.988:578.828.6:615.371/372:612.017.1

І.В. Раус¹, А.П. Волоха², Л.І. Чернишова²

Поствакцинальний імунітет у дітей з ВІЛ-інфекцією

¹Київська міська клінічна лікарня №5, Київський міський центр профілактики та боротьби зі СНІДом, Україна²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):41-46; doi 10.15574/SP.2018.94.41

Діти, інфіковані ВІЛ перинатально, схильні до важких, рецидивних або незвичних інфекцій, викликаних вакцин-керованими збудниками. Навіть в еру антиретровірусної терапії ВІЛ-інфіковані пацієнти мають вищий ризик розвитку ускладнень від захворювань, яким можна запобігти завдяки вакцинації.

Мета: вивчення охоплення імунізацією та рівня серопозитивності до вакцин-керованих інфекційних захворювань у дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією.

Матеріали і методи. Охоплення щепленнями та поствакцинальний імунітет проти дифтерії, правця, кору, епідемічного паротиту та гепатиту В досліджували у ВІЛ-інфікованих дітей, що знаходяться під спостереженням у Київському міському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом. Рівень специфічного імунітету проти вакцинальних збудників порівнювали з даними дітей, не інфікованих ВІЛ (група контролю).

Результати. Охоплення імунізацією ВІЛ-інфікованих дітей було нижчим, ніж у загальній популяції, і становило 63,6% для правця, дифтерії та кашлюка, 64,7% — для поліомієліту, 46,5% — для двох доз вакцини проти кору, краснухи, епідемічного паротиту та 33,8% — для гепатиту В. Більшість вакцинованих дітей не мали сироваткових антитіл до вакцинальних антигенів, включаючи дифтерію (79,4%), гепатит В (77,8%), епідемічний паротит (60,6%) та кір (42,4%). Концентрація специфічних антитіл до вакцинальних антигенів у ВІЛ-інфікованих дітей була нижчою, ніж у неінфікованих дітей.

Висновки. Ранній початок АРТ і проведення щеплення після початку лікування дозволяє зберегти імунний захист проти вакцин-керованих інфекцій у дітей з ВІЛ-інфекцією. У дітей, що отримали імунізацію до початку АРТ, існує необхідність контролю поствакцинального імунітету і введення бустерних доз вакцини.

Ключові слова: ВІЛ-інфіковані діти, імунізація, поствакцинальний імунітет.

Postvaccinal immunity in children living with HIV infection

*I.V. Raus¹, A.P. Volokha², L.I. Chernyshova²*¹Kyiv City Clinical Hospital No. 5, Kyiv City AIDS Centre, Ukraine²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Children infected with HI virus during the perinatal period are prone to severe, recurrent or uncommon infections caused by vaccine-preventable pathogens. Even in the era of antiretroviral therapy, persons living with HIV have a higher risk of developing complications from the diseases that can be prevented by virtue of vaccination.

Objective: to study the vaccination coverage and seropositivity rates of vaccine-preventable infectious diseases in children with perinatal HIV infection.

Materials and methods. Vaccination coverage and postvaccinal immunity against diphtheria, tetanus, measles, epidemic parotitis and hepatitis B have been investigated in HIV-positive children who are followed-up in the Kyiv City AIDS Centre. The level of specific immunity against pathogens controlled by vaccine was compared with the data of HIV-negative children (control group).

Results. Vaccination coverage of HIV-positive children was lower than in general population and made up 63.6% for tetanus, diphtheria and pertussis, 64.7% for polio, 46.5% for two doses of measles-mumps-rubella vaccine and 33.8% for hepatitis B. The majority of vaccinated children did not have serum antibodies to vaccination antigens, including diphtheria (79.4%), hepatitis B (77.8%), mumps (60.6%) and measles (42.4%). The concentration of specific antibodies to vaccine antigens in HIV-positive children was lower than that of HIV-negative children.

Conclusions. Early initiation of ART and vaccination after the commencement of treatment allows preserving immune defence against the vaccine-preventable infections in children living with HIV. In children who have been vaccinated before ART, there is a need to control postvaccinal immunity and booster doses of the vaccine.

Key words: HIV-infected children, vaccination, vaccine immunity.

Поствакцинальный иммунитет у детей с ВИЧ-инфекцией

*І.В. Раус¹, А.П. Волоха², Л.І. Чернишова²*¹Киевская городская клиническая больница №5, Киевский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, Украина²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Дети, инфицированные ВИЧ перинатально, подвержены тяжелым, рецидивирующим или необычным инфекциям, вызванным вакцин-управляемыми возбудителями. Даже в эпоху антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированные пациенты имеют более высокий риск развития осложнений от заболеваний, которые можно предотвратить благодаря вакцинации.

Цель: изучение охвата иммунизацией и уровня серопозитивности к вакцин-управляемым инфекционным заболеваниям у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Охват прививками и поствакцинальный иммунитет против дифтерии, столбняка, кори, эпидемического паротита и гепатита В исследовали у ВИЧ-инфицированных детей, находящихся под наблюдением в Киевском городском центре профилактики и борьбы со СПИДом. Уровень специфического иммунитета против управляемых инфекций сравнивали с данными не инфицированных ВИЧ детей (группа контроля).

Результаты. Охват иммунизацией ВИЧ-инфицированных детей был ниже, чем в общей популяции, и составил 63,6% для столбняка, дифтерии и коклюша, 64,7% — для полиомиелита, 46,5% — для кори, краснухи, эпидемического паротита и 33,8% — для гепатита В. Большинство вакцинированных детей не имели сывороточных антител к прививочным антигенам, включая дифтерию (79,4%), гепатит В (77,8%), эпидемический паротит (60,6%) и корь (42,4%). Концентрация специфических антител к прививочным антигенам у ВИЧ-инфицированных детей была ниже, чем у неинфицированных детей.

Выводы. Раннее начало АРТ и проведение иммунизации после начала лечения позволяют сохранить иммунную защиту против вакцин-управляемых инфекций у детей с ВИЧ-инфекцией. У детей, которым вакцинация проведена до начала АРТ, существует необходимость контроля поствакцинального иммунитета и введения бустерных доз вакцины.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные дети, иммунизация, поствакцинальный иммунитет.

Вступ

Діти, інфіковані ВІЛ перинатально, схильні до важких, рецидивних або незвичних інфекцій, викликаних вакцин-керованими збудниками. Навіть у еру антиретровірусної терапії (АРТ) ВІЛ-інфіковані пацієнти мають вищий ризик розвитку ускладнень від захворювань, яким можна запобігти завдяки вакцинації. Ця уразлива група щодо вакцин-керованих інфекцій потребує пильної уваги стосовно проведення імунізації з метою забезпечення оптимального захисту від інфекційних захворювань [2,3].

Національний календар профілактичних щеплень рекомендує проводити календарну вакцинацію ВІЛ-інфікованих дітей згідно з визначеними термінами, а також додаткову імунізацію проти грипу та пневмокока як пацієнтів групи ризику [4]. Хоча ці діти належать до цільової групи для імунізації, наявні дані вказують на недостатні показники охоплення щепленнями, частково через невпевненість лікаря щодо відновлення функцій імунної системи на АРТ, оптимальні строки вакцинації після початку АРТ та профіль безпеки щеплення таких пацієнтів.

Стосовно ВІЛ-інфікованих пацієнтів важливе значення мають стратегії виявлення серед них осіб, сприйнятливих до вакцин-керованих інфекцій та схильних до розвитку важких ускладнень, з метою забезпечення їх адекватного захисту завдяки індивідуальним підходам до імунізації з точки зору термінів та кількості доз вакцини, насамперед при невдачі звичайних схем вакцинації. Нещодавно Європейська педіатрична мережа з лікування СНІДу (PENTA) надала рекомендації щодо внесення змін до календарної імунізації ВІЛ-позитивних дітей, які проживають у Європі, з метою оптимізації підходів до вакцинації цієї специфічної групи високого ризику [10].

Особливо небезпечною для цієї групи є ситуація з низьким рівнем охоплення щепленнями населення, яка наразі спостерігається в Україні. Показники Національної програми імунізації суттєво знизились з 2008 року. Недовіра населення до вакцинації у поєднанні з недостатнім постачанням вакцин залишає Україну з найнижчим рівнем імунізації у Європейському регіоні ВООЗ.

Метою дослідження було описати охоплення імунізацією та оцінити рівень поствакцинального захисту до вакцин-керованих інфекцій у дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією.

Матеріал і методи дослідження

У даному ретроспективному одноцентровому когортному дослідженні нами проведено аналіз охоплення вакцинацією 142 перинатально ВІЛ-інфікованих дітей, а також визначення рівня специфічних антитіл проти дифтерії, правця, кору, епідемічного паротиту та гепатиту В у дітей, що отримали щеплення проти цих збудників. Дослідження поствакцинального імунітету проведено у дітей з ВІЛ-інфекцією, які знаходяться під спостереженням у Київському міському центрі ВІЛ/СНІД, що є клінічною базою кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. У 142 дітей з ВІЛ-інфекцією віком від 1,5 до 15 років оцінювали вакцинальний статус. Діти отримали щеплення згідно з Національним календарем профілактичних щеплень (наказ №48 від 03.02.2006 р. та наказ №595 від 16.09.2011 р.). Була проаналізована медична документація для визначення дати вакцинації дітей, кількості отриманих доз вакцини. У дітей проведена ретроспективна оцінка перебігу поствакцинального періоду після щеплення проти кору, епідемічного паротиту, дифтерії, правця та гепатиту В.

Рівень специфічних антитіл класу IgG визначений у вакцинованих ВІЛ-інфікованих дітей імуноферментним методом: антитіла до дифтерійного анатоксину — за допомогою тест-систем Diphtherie Toxoid IgG ELISA виробництва Demeditec Diagnostics GmbH, антитіла до правцевого анатоксину з використанням імуноферментних тест-систем Tetanus Toxoid IgG ELISA виробництва Demeditec Diagnostics GmbH (захисний титр антитіл $>0,1$ МО/мл) ($n=59$), анти-Hbs антитіла (MedBioAlians LTD, захисний рівень >10 МО/мл) ($n=60$), антитіла проти кору (MedBioAlians LTD, захисний рівень $>0,3$ МО/мл) та антитіла проти епідемічного паротиту (Vector Parotitis IgG, захисний рівень >10 ДО/мл) ($n=66$).

Показники серопозитивності та концентрацію специфічних антитіл групи ВІЛ-інфікованих дітей порівнювали з даними 24-х імунокомпетентних дітей, не інфікованих ВІЛ, у яких були визначені антитіла проти вакцинальних антигенів, а також проведена оцінка перебігу поствакцинального періоду.

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції встановлена на підставі даних ретроспективної оцінки клінічних проявів захворювання (класифікація ВООЗ, 2006).

Таблиця 1

Рівень охоплення щепленням ВІЛ-інфікованих дітей

Щеплення проти вакцин-керованих інфекцій	ВІЛ-позитивні діти, Київський міський центр ВІЛ/СНІД	Діти, не інфіковані ВІЛ, м. Київ, 2004–2014 рр.
Дифтерія, правець, кашлюк (4–6 доз)	63,3%	99–85%
Поліомієліт	64,7%	99–85%
Кір, краснуха, епідемічний паротит (2 дози)	46,5%	99–71,7%
Гепатит В (3 дози)	33,8%	99–64%

У дітей з ВІЛ-інфекцією проводилось визначення відносних і кількісних показників CD4⁺ Т-лімфоцитів у периферичній крові. Кількісний вміст субпопуляцій лімфоцитів визначали за допомогою методу проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл. Імунологічна стадія ВІЛ-інфекції у дітей визначена з урахуванням відсоткових показників CD4⁺ Т-лімфоцитів у дітей молодше 5 років та кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів у дітей старше 5 років відповідно до класифікації імуносупресії у ВІЛ-інфікованих дітей (ВООЗ, 2006). Проведена оцінка імунного статусу у ВІЛ-інфікованих дітей перед початком АРТ та на момент дослідження рівня поствакцинального імунітету проти вищевказаних збудників.

Вірусологічна діагностика ВІЛ-інфекції застосовувалась для оцінки ефективності АРТ (кількісна ПЛР для визначення рівня вірусної РНК в плазмі крові).

Математична обробка даних дослідження виконувалась з використанням стандартних статистичних пакетів STATISTICA 6.0.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Рівень охоплення щепленнями ВІЛ-інфікованих дітей був нижчим, ніж загалом у популяції (табл. 1). Охоплення імунізацією дітей з ВІЛ-інфекцією було субоптимальним проти дифтерії, правця, кашлюка та поліомієліту і низьким – проти кору, краснухи, епідемічного паротиту (КПК) та гепатиту В. Серед дітей, щеплених проти дифтерії та правця, лише 33,8% були повністю вакциновані згідно з календарем профілактичних щеплень. Однак слід зазначити певну різномірність групи дослідження, оскільки пацієнти з перинатальною ВІЛ-інфекцією були взяті під спостереження в центр упродовж 15 років. За цей час відбули-

ся зміни у Національному календарі профілактичних щеплень, також змінилися рекомендації щодо терміну початку АРТ у дітей з ВІЛ-інфекцією.

При ретроспективному дослідженні перебігу поствакцинального періоду після імунізації проти дифтерії, правця, кору, епідемічного паротиту та гепатиту В у дітей з ВІЛ-інфекцією та здорових дітей не виявлено важких побічних реакцій та ускладнень.

Відомо, що низький рівень охоплення вакцинацією спостерігається також у дітей з іншими хронічними захворюваннями (муковісцидоз, цукровий діабет, неврологічна патологія) [12]. Діти з ВІЛ-інфекцією нерідко мають суттєву затримку початку календарної імунізації, а також проблеми з ревакцинацією проти дифтерії, кору, краснухи та епідемічного паротиту. Незважаючи на підвищену схильність ВІЛ-позитивних дітей до інфекцій і важливість захисту цієї вразливої групи ризику, на низькі показники охоплення щепленнями дітей з ВІЛ-інфекцією вказують також вчені з інших країн [8,11]. Існують сумніви щодо безпеки застосування живих атенуйованих вакцин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, можливого підвищення вірусного навантаження ВІЛ у результаті активації та проліферації Т-лімфоцитів після щеплення.

Рівень серопозитивності щодо цих вакцин-керованих інфекцій у ВІЛ-позитивних дітей,

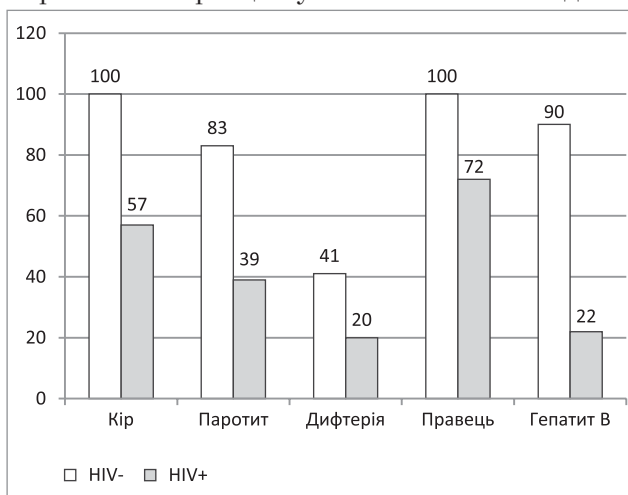


Рис 1. Рівень серопозитивності (%) до вакцинальних антигенів у ВІЛ-інфікованих дітей

Таблиця 2

Концентрація антитіл до вакцинальних антигенів у дітей з ВІЛ-інфекцією

Вакцинальний антиген	ВІЛ (+)	ВІЛ (-)	p
Правець (МО/мл)	0,28	0,53	<0,001
Дифтерія (МО/мл)	0,22	0,43	<0,001
Кір (МО/мл)	0,56	0,87	<0,001
Епідемічний паротит (ДО/мл)	17,4	19,6	<0,05
Гепатит В (МО/мл)	94,5	123,7	>0,05

які отримали щеплення, був значно нижчим порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ (рис.1).

У ВІЛ-інфікованих дітей також виявлена нижча концентрація специфічних антитіл до вакцинальних антигенів у сироватці крові, ніж у дітей, не інфікованих ВІЛ. Різниця була статистично значущою для всіх визначених антигенів, за винятком гепатиту В (табл. 2).

Наявність поствакцинального захисту у ВІЛ-інфікованих дітей відповідно до основних характеристик групи наведено у табл. 3. Середній вік ВІЛ-інфікованих дітей на час проведення дослідження становив 9,5 року (від 3 до 15 років), не інфікованих ВІЛ дітей – 12,1 року (діапазон 5–17 років). На час проведення обстеження усі діти з ВІЛ-інфекцією отримували АРТ. Переважна більшість ВІЛ-інфікованих дітей мала невизначальне вірусне навантаження ВІЛ РНК у сироватці крові (72,7% серед 66 дітей, обстежених на наявність специфічних антитіл проти кору та епідемічного паротиту, 86,4% серед 59 дітей, у яких було визначено антитіла проти дифтерії та правця). Середня кількість CD4⁺ Т-лімфоцитів (CD4⁺) у дітей з ВІЛ-інфекцією становила 909 клі-

Таблиця 3

Наявність захисту проти вакцин-керованих інфекцій відповідно до основних характеристик групи дітей з ВІЛ-інфекцією

Характеристика дітей з ВІЛ-інфекцією	Антитіла (+)	Антитіла (-)	Загальна кількість	p
Кір				
Кількість дітей	41 (57,4%)	25 (42,6%)	66 (100%)	
Середній вік	8,3±0,4	8,8±0,5	8,5±0,3	0,71
ВН ВІЛ < 40 копій/мм ³	73,1%	72,0%	72,7%	0,91
Кількість CD4 ⁺ > 500 клітин/мм ³	88,3%	84,0%	86,3%	0,67
CD4% >25%	81,2%	72,6%	78,7%	0,51
Кількість CD4 ⁺ на початок АРТ (клітин/мм ³)	861,1	658,4	790,5	0,31
Епідемічний паротит				
Кількість дітей	26 (39,4%)	40 (60,6%)	66 (100%)	
Середній вік	8,0±0,6	8,9±0,4	8,5±0,3	0,14
ВН ВІЛ < 40 копій/мм ³	73,0%	69,3%	72,7%	0,9
Кількість CD4 ⁺ > 500 клітин/мм ³	92,3%	82,5%	86,3%	0,42
CD4% >25%	84,6%	75,0%	78,7%	0,34
Кількість CD4 ⁺ на початок АРТ (клітин/мм ³)	1075,7	901,4	790,5	0,2
Дифтерія				
Кількість дітей	12 (20,3%)	47 (79,7%)	59 (100%)	
Середній вік	8,4±0,2	9,5±0,5	9,2±0,3	0,71
ВН ВІЛ < 40 копій/мм ³	83,3%	87,2%	86,4%	0,62
Кількість CD4 ⁺ > 500 клітин/мм ³	91,6%	85,1%	86,4%	0,23
CD4% >25%	91,6%	82,9%	84,7%	0,51
Кількість CD4 ⁺ на початок АРТ (клітин/мм ³)	935,8	656,7	719,6	0,04
Правець				
Кількість дітей	42 (71,2%)	17 (28,8%)	59 (100%)	
Середній вік	8,8±0,3	10,2±0,6	9,2±0,3	0,03
Середній вік ВН ВІЛ < 40 копій/мм ³	80,9%	100%	86,4%	0,13
Кількість CD4 ⁺ > 500 клітин/мм ³	83,3%	94,1%	86,4%	0,54
CD4% >25%	85,7%	88,2%	84,7%	0,64
Кількість CD4 ⁺ на початок АРТ (клітин/мм ³)	860,3	430,4	719,6	0,01
Гепатит В				
Кількість дітей	13 (22,0%)	46 (78,0%)	59 (100%)	
Середній вік	6,1±0,6	7,8±0,2	7,4±0,2	0,007
ВН ВІЛ < 40 копій/мм ³	92,3%	76,0%	79,6%	0,03
Кількість CD4 ⁺ > 500 клітин/мм ³	100%	89,1%	89,4%	0,08
CD4% >25%	100%	76,0%	79,3%	0,05
Кількість CD4 ⁺ на початок АРТ (клітин/мм ³)	1371,2	928,6	1013,5	0,05

тин/мм³ (276–2146 клітин/мм³), відносний показник — 33,1% (13,5% — 45,8%), хоча у частини дітей ще зберігалась імуносупресія на час обстеження.

Дані нашого дослідження продемонстрували, що переважна більшість ВІЛ-інфікованих вакцинованих дітей не мали захисного рівня специфічних антитіл у сироватці крові проти вакцин-керованих збудників, включаючи дифтерію (79,4%), гепатит В (77,8%), кір (42,4%) та епідемічний паротит (60,6%). Як видно з табл. 3, наявність імунного захисту проти правця та дифтерії у ВІЛ-інфікованих дітей асоціювалась з достовірно вищою кількістю CD4⁺ Т-лімфоцитів на початок АРТ порівняно з показниками групи дітей, не захищених проти цих бактеріальних інфекцій. Це може свідчити про недостатнє формування первинної імунної відповіді на щеплення проти цих антигенів у дітей на тлі імуносупресії до початку АРТ, оскільки більшість дітей отримали первинну вакцинацію проти дифтерії та правця до початку лікування ВІЛ-інфекції.

В еру АРТ вертикально набута ВІЛ-інфекція стала хронічним захворюванням, тому тривалий захист від вакцин-керованих інфекцій відіграє усе більшу роль. Проведене нами дослідження у дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією виявило недостатній захисний імунітет проти інфекційних захворювань, розвитку яких можна запобігти за допомогою вакцинації. Відсутність імунного захисту може бути зумовлена субоптимальною первинною відповіддю на щеплення та швидким зниженням імунітету після вакцинації, описаними у ВІЛ-інфікованих дітей, порівняно із здоровими особами, навіть в еру АРТ [7]. Слід також мати на увазі, що більшість наших пацієнтів розпочали щеплення до ери АРТ. Дані наших досліджень, як і дані інших вчених, свідчать, що час початку АРТ є основним предиктором збереження захисної імунної відповіді після вакцинації у пацієнтів, інфікованих ВІЛ [1,6]. Тому всі діти, інфіковані ВІЛ перинатально, повинні отримати АРТ якомога раніше протягом перших місяців життя, до початку календарної імунізації.

У декількох дослідженнях було продемонстровано різну стабільність у часі рівнів специфічних антитіл до окремих вакцинальних антигенів: присутність захисного рівня анти-НВs антитіл визначена лише в 1% з 69 ВІЛ-інфікованих дітей, які отримували АРТ з відновленням імунної системи у віці >5 років [11].

Bekker та співавт. показали, що антитіла до живих атенуйованих вірусів кору, епідемічного паротиту та краснухи зникають, відповідно, у 40%, 38% та 11% із 59 дітей, серопозитивних після щеплення, незважаючи на відновлення імунної системи на АРТ [5]. У дітей та підлітків, які були імунізовані до початку АРТ, знижувався рівень захисних антитіл проти дифтерії, правця та кон'югованої пневмококової вакцини [12]. Результати нашого дослідження узгоджуються з цими даними, хоча їх інтерпретація повинна бути обережною. Оцінка імунного захисту виключно за рівнем антитіл може бути недостатньою, тому що ці показники недостатньо валідовані для осіб з імуносупресією. Подальші імунологічні дослідження з вивченням відповіді Т- і В-клітин під час вакцинації повинні проводитися з метою виявлення більш специфічних серологічних маркерів імунного захисту в цій популяції.

Наші результати підкреслюють важливість удосконалення стратегії з метою виявлення осіб, сприйнятливих до вакцин-керованих інфекцій, у яких, незважаючи на оптимальну первинну відповідь на вакцинацію, спостерігається подальша втрата антитіл. За допомогою додаткових схем бустерних доз вакцини можливо попередити втрату захисного імунітету. У цьому відношенні PENTA пропонує здійснювати моніторинг рівня специфічних антитіл, що важливо для визначення потреби в бустерних дозах: насамперед, у віці 4–6 років перевіряти титри антитіл у дітей, які отримали повний курс вакцинації до появи імуносупресії [10]. У ВІЛ-інфікованих дітей, з доведеним розвитком імуносупресії перед початком АРТ, слід повторно перевірити рівень специфічних антитіл до вакцинальних антигенів приблизно через 5 років (у віці 9–11 років) і повторно ще через 5 років (у віці 14–16 років), перш ніж вони перейдуть під спостереження до дорослої інфекційної служби.

Нами запропоновано визначення рівня специфічних антитіл проти правця у віці 9–11 років, за відсутності захисного рівня антитіл — введення бустерної дози вакцини аКдП. Через 5 років після закінчення вакцинації проти кору, краснухи, епідемічного паротиту також рекомендовано перевірити рівень антитіл до кору і провести додаткову ревакцинацію у випадку серонегативності до цього збудника. У дітей, які отримали імунізацію проти гепатиту В до початку АРТ, існує необхідність контролю поствакцинального імунітету.

нітету і введення бустерних доз вакцини проти гепатиту В або проведення ревакцинації трьома дозами вакцини.

Висновки

Усі діти з перинатальною ВІЛ-інфекцією повинні отримати АРТ якомога раніше, у перші місяці життя, перед початком імунізації. Діти, які отримали щеплення перед розвитком імуносупресії і початком АРТ, мають знижені показники імунного захисту проти вакцин-ке-

рованих інфекцій. Важливо вчасно виявити за допомогою серологічного тестування ВІЛ-інфікованих дітей, не захищених проти вакцин-ке-рованих інфекцій, та визначити оптимальні схеми введення бустерних доз вакцини. Враховуючи потреби додаткового захисту цієї вразливої групи ризику, слід неухильно дотримуватися рекомендацій з імунізації з метою досягнення адекватного та довгострокового захисту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волоха АП, Раус ІВ, Чернишова ЛІ, Донской БЄ, Чернишов ВП. (2016). Імунітет проти дифтерії і правцю у дітей з ВІЛ-інфекцією. Здоровье ребенка. 7(75): 124—129.
2. Волоха АП, Чернишова ЛІ, Раус ІВ. (2013). Проблеми імунізації ВІЛ-інфікованих дітей (огляд літератури). Современная педиатрия. 2(50): 10—17.
3. Волоха АП, Чернишова ЛІ, Раус ІВ. (2015). Вакцинація дітей з ВІЛ-інфекцією. Методичні рекомендації. Київ: Знання України: 28.
4. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів. Наказ МОЗ України від 16.09.2011 №595. <http://www.moz.ua>.
5. Bekker V, Scherpbier H, Pajkrt D et al. (2006). Persistent humoral immune defect in Highly Active Antiretroviral Therapy-treated children with HIV-1 infection: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. Pediatrics. 118; 2: 315—322.
6. Cagigi A, Cotugno N, Giaquinto C et al. (2012). Immune reconstitution and vaccination outcome in HIV-infected children. Human Vaccine and Immunotherapeutics. 8;12: 1784—1794.
7. Kerneis S, Launay O, Turbelin C et al. (2014). Long-term immune responses to vaccination in HIV-Infected patients: a systematic review and meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 58(8):1130—9.
8. Manno EC, Bamford A, Rojo P, Volokha A et al. (2015). Immunization practice and vaccine safety perception in centres caring for children with perinatally acquired HIV: results from the Pediatric European Network for Treatment of AIDS survey. Abstract book of 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention 19—22 July:272.
9. Mayers C, Posfay-Barbe KM, Aebi C et al. (2009). Determinants of vaccine immunity in the cohort of human immunodeficiency virus-infected children living in Switzerland. Pediatr Infect Dis J. 28; 11: 996—1001.
10. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A et al. (2012). Guidance on Vaccination of HIV-Infected Children in Europe. HIV Medicine. 13(6):333—336.
11. Moss WJ, Sutcliffe CG. (2010). Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? Lancet Infect Dis. 10: 630—4.
12. Sticchi L, Bruzzone B, Caligiuri P et al. (2015). Seroprevalence and vaccination coverage of vaccinepreventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 11;1: 263—269.

Сведения об авторах:

Волоха Алла Петровна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожичская, 9.

Чернишова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожичская, 9.

Раус Ирина Владимировна — врач-инфекционист детский, Киевская городская клиническая больница №5, Киевский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом. Адрес: г. Киев, ул. Отдыха, 11.

Статья поступила в редакцию 30.03.2018, принята к печати 29.09.2018.

УДК 661.284-053.31/.32-072.7

П.П. Шевлюк¹, А.Д. Гусаков¹, Т.И. Курочкина²

Возможности тимпанометрии в определении функции среднего уха у недоношенных новорожденных детей

¹ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»²KY «Запорожская городская многопрофильная детская больница №5», Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):47-52; doi 10.15574/SP.2018.94.47

Одной из частых причин преждевременных родов является внутриутробная инфекция, которая может служить причиной воспалительных заболеваний у новорожденных, в частности воспаления в среднем ухе. Одним из объективных методов оценки состояния среднего уха у детей является акустическая импедансометрия. Данный тип исследования помогает выявить наличие экссудата в барабанной полости, который довольно часто клинически у новорожденных ничем себя не проявляет.

Цель: по данным тимпанометрии изучить состояние среднего уха у новорожденных различного гестационного возраста для выявления патологического экссудата и провести сравнительную характеристику показателей тимпанограмм на частотах 226 и 1000 Гц между доношенными и недоношенными детьми.

Материалы и методы. В отделении патологии новорожденных на втором этапе выхаживания проведено обследование функционального состояния среднего уха у 102 новорожденных детей. Исследование проводили при помощи акустической импедансометрии с использованием частоты 226 и 1000 Гц.

Результаты. При проведении тимпанометрии с частотой 1000 Гц было выявлено большее количество патологических типов тимпанограмм по сравнению с частотой 226 Гц. Также при проведении высокочастотной тимпанометрии удалось избавиться от патологических типов «D» и «E», которые довольно часто выявлялись при использовании тона 226 Гц. По результатам статистической обработки количественных данных тимпанометрии определены нормативные показатели для доношенных и недоношенных детей.

Выводы. Для выявления патологии среднего уха у доношенных и недоношенных детей предпочтительно использовать высокочастотную тимпанометрию, так как она помогает выявить латентно протекающие процессы. Функциональные характеристики среднего уха у недоношенных новорожденных, постконцептуальный возраст которых достиг 36 недель гестации, не отличаются от таковых у доношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, акустическая импедансометрия, тимпанометрия.

Possibilities of tympanometry in determining the middle ear function in premature newborns

P.P. Shevlyuk¹, A.D. Gusakov¹, T.I. Kurochkina²¹SI Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Ukraine²CHPI Zaporizhzhia City Multi-specialty Children's Hospital No.5, Ukraine

One of the common causes of preterm delivery is intrauterine infection, which may cause the inflammatory diseases in newborns, in particular the middle ear inflammation. One of the objective methods for middle ear evaluation in children is acoustic impedancemetry, which helps to detect an exudate in the tympanic cavity, which quite often does not manifest itself clinically.

Objective: to study the middle ear status in newborns of different gestational age using tympanometry for pathological exudate identification and conduct a comparative analysis of the tympanogram indicators on a frequency of 226 Hz and 1000 Hz between full-term and premature neonates.

Materials and methods. In the neonatal pathology unit at the second stage of nursing, the functional state of the middle ear was examined in 102 newborns. The study was conducted using acoustic impedancemetry on the frequencies of 226 Hz and 1000 Hz.

Results. When conducting tympanometry with a frequency of 1000 Hz, a greater number of pathological tympanograms were found versus a frequency of 226 Hz. Moreover, when conducting high-frequency tympanometry, it was possible to exclude the "D" and "E" pathological types of tympanogram, which were often detected when using the tone of 226 Hz. Based on the findings of statistical processing of the tympanometric quantitative data, standard indicators for full-term and premature infants were established.

Conclusions. To identify the middle ear pathology in full-term and premature neonates, it is advisable to use high-frequency tympanometry, which helps to reveal concealed processes in the middle ear. The functional characteristics of the middle ear in premature infants with the postconceptual age of 36 gestation weeks do not differ from those in full-term infants.

Key words: premature newborns, acoustic impedancemetry, tympanometry.

Можливості тимпанометрії у визначенні функції середнього вуха у недоношених новонароджених дітей

П.П. Шевлюк¹, А.Д. Гусаков¹, Т.І. Курочкина²¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»²КЗ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня №5», Україна

Однією з частих причин передчасних пологів є внутрішньоутробна інфекція, яка може спричиняти розвиток запальних захворювань у новонароджених дітей, зокрема запалення в середньому вусі. Одним з об'єктивних методів оцінки стану середнього вуха у дітей є акустична імпедансометрія, що допомагає виявити наявність екссудату в барабанній порожнині, який досить часто клінічно нічим себе не проявляє.

Мета: за даними тимпанометрії вивчити стан середнього вуха у новонароджених різного гестаційного віку для виявлення патологічного екссудату і провести порівняльну характеристику показників тимпанограм на частотах 226 і 1000 Гц між доношеними і недоношеними дітьми.

Матеріали і методи. У відділенні патології новонароджених на другому етапі виходжування проведено обстеження функціонального стану середнього вуха у 102 новонароджених дітей. Дослідження проводили за допомогою акустичної імпедансометрії з використанням частоти 226 і 1000 Гц.

Результати. При проведенні тимпанометрії з частотою 1000 Гц було виявлено більшу кількість патологічних типів тимпанограм порівняно з частотою 226 Гц. Також при проведенні височастотної тимпанометрії вдалося позбутися патологічних типів «D» і «E», які досить часто виявлялися при використанні тону 226 Гц. За результатами статистичної обробки кількісних даних тимпанометрії встановлені нормативні показники для доношених і недоношених дітей.

Висновки. Для виявлення патології середнього вуха у доношених і недоношених дітей доцільно використовувати височастотну тимпанометрію, яка допомагає виявити приховані процеси у середньому вусі. Функціональні характеристики середнього вуха у недоношених новонароджених, постконцептуальний вік яких досяг 36 тижнів гестації, не відрізняються від таких у доношених дітей.

Ключові слова: недоношені діти, акустична імпедансометрія, тимпанометрія.

Введение

Одной из основных причин преждевременных родов является развитие внутриутробной инфекции, следовательно, недоношенные дети находятся в центре пристального внимания специалистов практически всех отраслей медицины. В современной литературе все чаще встречаются сообщения о выявлении у детей, рожденных преждевременно, воспалительных заболеваний среднего уха [2,5,7,13,17]. Поэтому в настоящее время особую актуальность приобретает выработка четких программ обследования слухового анализатора у недоношенных детей и дальнейшая их реализация.

Одним из объективных методов оценки состояния среднего уха у детей является акустическая импедансометрия [9,19]. Данный метод основан на измерении акустического сопротивления (импеданса) или обратной ему величины акустической проводимости механической системы [4]. Акустический импеданс представляет собой сопротивление, которое встречает звуковая волна на своем пути. Состоит из импеданса наружного слухового прохода, барабанной перепонки и цепи слуховых косточек. На сегодняшний день наиболее широко в клиническую практику вошла динамическая монокомпонентная импедансометрия. Данный метод включает тимпанометрию, проведение акустической рефлексометрии и оценку состояния слуховой трубы.

Согласно данным литературы, достоверность результатов тимпанометрии при выявлении экссудата составляет 90–95% [3]. Тем не менее, в литературе на сегодня активно дискутируется вопрос о проведения тимпанометрии у новорожденных доношенных и недоношенных детей. Согласно исследованию J. Paradise, при использовании тона 226 Гц у детей младше 7 мес. довольно часто встречаются ложноотрицательные результаты, которые связаны с узостью и податливостью стенок наружного слухового прохода [16]. В то же время Groothuis [14] описывает противоположный результат. Еще одной особенностью

тимпанометрии с использованием зондирующего тона 226 Гц у новорожденных доношенных и недоношенных детей является регистрация большого количества тимпанограм типа «D» и «E» по классификации J. Jerger (1970 г.), которые, по данным J.L. Kessler, C.B. MacDonald, L.C. Cox (1998) и B. Garyepu (2010), могут являться вариантом нормы. В своих работах И.В. Рахманова и соавт. (2015) описывают феномен трансформации данного типа тимпанограм при смене частоты зондирующего тона на 1000 Гц [6].

На данный момент принято считать, что для новорожденных детей и младенцев до 7 мес. жизни оптимальной частотой при исследовании является тон 1000 Гц. Отсутствие единой общепринятой классификации тимпанограм, а также нормативных количественных характеристик ее показателей у новорожденных доношенных и недоношенных детей определяет дальнейший интерес в изучении данной темы.

Цель исследования: по данным тимпанометрии изучить состояние среднего уха у новорожденных детей различного гестационного возраста для выявления патологического экссудата и провести сравнительную характеристику показателей тимпанограм на частотах 226 и 1000 Гц между доношенными и недоношенными детьми.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 102 новорожденных, которые находились на лечении в инфекционно-боксированном отделении для недоношенных детей на базе КУ «Запорожская городская многопрофильная детская больница №5». Всех детей согласно гестационному возрасту разделили на четыре группы. В первую группу вошли дети, рожденные в сроке 25–31 нед., во вторую — 32–34 нед., третью — 35–36 нед., четвертую — 37 и более недель. Данные о количестве детей, их гестационном возрасте, а также сроках проведения исследования представлены в таблице 1. Заметим, что обследование детей проводили только после стабилизации соматического состояния ребенка, поэтому гестацион-

Таблица 1

Характеристика новорожденных, находившихся под наблюдением

Характеристика	Группа наблюдения	Недоношенные дети			Доношенные дети
		1 группа	2 группа	3 группа	контрольная группа
Срок гестации (недели)		25–31	32–34	35–36	37 и более нед.
Средний возраст гестации при рождении (недели)		28,7 (s±1,87)	33,3 (s±0,7)	35,5 (s±0,5)	38,6 (s±1,2)
Средний возраст на момент исследования (недели)		36,7 (s±3,37)	36,3 (s±1,5)	38,0 (s±1,6)	41,1 (s±2,5)
Количество детей (ушей)		23 (46)	20 (40)	32 (64)	27 (54)
Всего детей (ушей)		102 (204)			

ный возраст на момент проведения исследования отличался от гестационного возраста при рождении. Это позволило максимально исключить влияние эмбрионального содержания в среднем ухе у недоношенных детей на результаты аудиологического исследования, о котором мы сообщали в предыдущих исследованиях [11,12].

Исследование состояния среднего уха у детей производили во время физиологического сна ребенка при помощи импедансометра АТ 235h фирмы Interacoustics на зондирующих частотах 226 Гц и 1000 Гц со скоростью 400 daPa/с. Перед исследованием проводили рутинный осмотр ЛОР-органов, в процессе которого не было обнаружено патогномичных симптомов, характерных для острого среднего отита. Скорее всего, это обусловлено антибактериальной терапией, которую 98% исследуемых детей получали по причине установленной внутриутробной инфекции.

Для интерпретации результатов тимпанометрии использовали классификацию J. Jerger (1970). Трех-, четырехкратная регистрация позволила с достаточной степенью достоверности оценить параметры кривых и исключить артефакты (движение во время исследования, глотание), которые могут присутствовать

у детей этого возраста. Кроме визуальной оценки тимпанограмм проводили анализ следующих ее параметров: Ear Volume (объем наружного слухового прохода), Pressure (интратимпанальное давление), Compliance (высота пика тимпанометрической кривой), Gradient (градиент тимпанограммы), Tympanometric width (ширина тимпанограммы). Полученные количественные данные показателей подвергали статистической обработке. Проверку достоверности различий производили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Рассматриваемые данные представлены как «медиана и интерквартильный размах»: Me, (RQ = 75Q - 25Q)

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании детей главной целью было выявление тимпанограмм типа «В» и «С», так как по литературным данным у детей, рожденных преждевременно, и детей

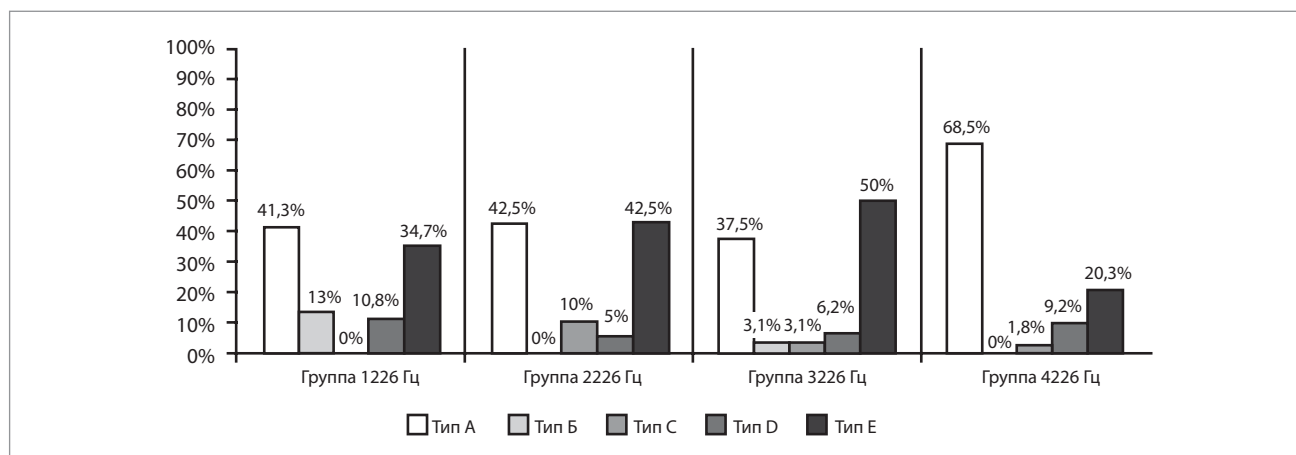


Рис. 1. Результаты тимпанометрии с зондирующим тоном 226 Гц

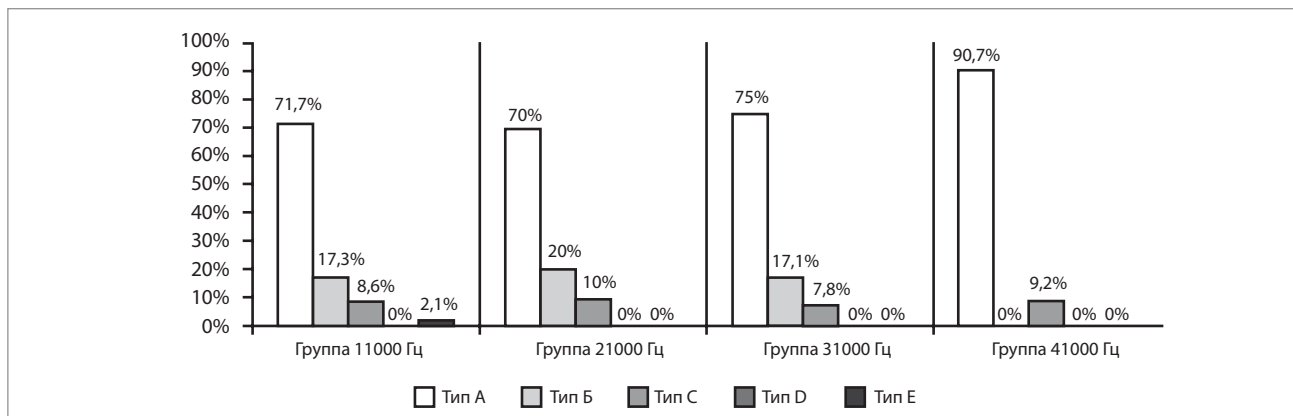


Рис. 2 Результаты тимпанометрии с зондирующим тоном 1000 Гц

раннего возраста довольно часто встречается латентно протекающая патология среднего уха [1,8,13,18]. Всего при использовании тона 226 Гц патологические типы тимпанограмм были выявлены у 7,4% ушей, тип «В» — у 3,9%, тип «С» — у 3,5%. Основную массу, наравне с кривыми типа «А», составили тимпанограммы с расщеплением пика — типы «D» и «Е». Результаты низкочастотной тимпанометрии отображены на рисунке 1.

Анализ результатов тимпанометрии показал, что с увеличением гестационного возраста ребенка увеличивается регистрация положительных типов тимпанограмм. Данная особенность одинаково прослеживается на обоих зондирующих тонах. Но использование зондирующего тона 1000 Гц имеет ряд преимуществ. Во-первых, при использовании высокочастотной тимпанометрии удалось практически полностью избавиться от кривых «D» и «Е». Незначительный процент данных кривых сохранился в первой группе наблюдения.

Во-вторых, произошло значительное увеличение тимпанограмм типа «А», которые соста-

вили основную массу во время исследования. Кроме того, увеличился процент выявления патологических типов «В» — 13,2% и «С» — 8,8%. Кривые типа «В» расценены как проявления экссудативного отита, а тип «С» — как нарушение вентиляционной функции слуховой трубы без скопления экссудата в барабанной полости. Всего по данным тимпанометрии патология среднего уха установлена у 30 детей. Результаты исследования с частотой 1000 Гц отображены на рисунке 2.

Учитывая данные, полученные при сравнении результатов низкочастотной и высокочастотной тимпанометрии, можно сделать вывод, что проведение исследования с частотой 1000 Гц помогает более объективно оценить состояние среднего уха недоношенных новорожденных.

Всем детям, у которых во время исследования с частотой тона 1000 Гц выявлены патологические типы тимпанограмм, назначена элиминационная терапия, которая включала туалет полости носа 0,9% NaCl 3 раза в день 2 недели, оксиметазолин 0,025% 1 капля в нос 2 раза в день 5 дней. В результате наблюдения

Таблица 2

Показатели Me и QR количественных характеристик тимпанометрии с зондирующим тоном 226 Гц

Количественные показатели тимпанометрии 226 Гц				
Ear Volume, ml	Pressure, daPa	Compliance, ml	Gradient, ml	TW, daPa
1 группа				
Me 0,45, QR 0,36-0,57	Me -7, QR -34-25	Me 0,64, QR 0,49-0,84	Me 0,17, QR 0,13-0,21	Me 188, QR 169-206
2 группа				
Me 0,54, QR 0,39-0,63	Me -2, QR -23-15	Me 0,56, QR 0,47-0,68	Me 0,16, QR 0,14-0,2	Me 187, QR 144-205
3 группа				
Me 0,52, QR 0,33-0,70	Me -23, QR -49 — -2	Me 0,54, QR 0,38-0,70	Me 0,15, QR 0,09-0,22	Me 170, QR ±140-202
4 группа				
Me 0,53, QR 0,37-0,71	Me -18, QR -39-4	Me 0,59, QR 0,48-0,58	Me 0,22, QR 0,14-0,27	Me 176, QR 142-194

Примечание: TW — Tympanometric width, Me — медиана, QR — интерквартильный размах.

Таблица 3

Показатели Me и QR количественных характеристик тимпанометрии с зондирующим тоном 226 Гц после объединения детей в одну группу

Количественные показатели тимпанометрии 226 Гц			
Ear Volume, ml	Pressure, daPa	Compliance, ml	TW, daPa
Me 0,52, QR 0,37–0,66	Me -12, QR -39–9	Me 0,56, QR 0,47–0,74	Me 178, QR 144–200

Примечание: TW — Tympanometric width, Me — медиана, QR — интерквартильный размах.

Таблица 4

Показатели Me и QR количественных характеристик тимпанометрии с зондирующим тоном 1000 Гц

Количественные показатели тимпанометрии 1000 Гц			
Ear Volume, ml	Pressure, daPa	Compliance, mmho	TW, daPa
1 группа			
Me 0,25, QR 0,21–0,45	Me -7, QR -38–32	Me 1,23, QR 0,8–0,63	Me 125, QR 101–152
2 группа			
Me 0,52, QR 0,23–0,84	Me -18, QR -41–9	Me 1,43, QR 0,93–1,73	Me 128, QR 107–171
3 группа			
Me 0,25, QR 0,21–0,34	Me -18, QR -45–4	Me 1,26, QR 0,91–1,75	Me 133, QR 111–157
4 группа			
Me 0,25, QR 0,23–0,33	Me -7, QR -39–31	Me 1,17, QR 0,73–1,51	Me 128, QR 106–154

Примечание: TW — Tympanometric width, Me — медиана, QR — интерквартильный размах, mmho (миллиМо) — единица измерения акустического импеданса.

Таблица 5

Показатели Me и QR количественных характеристик тимпанометрии с зондирующим тоном 1000 Гц после объединения детей в одну группу

Количественные показатели тимпанометрии 1000 Гц			
Ear Volume, ml	Pressure, daPa	Compliance, mmho	TW, daPa
Me 0,25, QR 0,22–0,44	Me -12, QR -39–15	Me 1,21, QR 0,84–1,67	Me 130, QR 108–160

Примечание: TW — Tympanometric width, Me — медиана, QR — интерквартильный размах, mmho (миллиМо) — единица измерения акустического импеданса.

за детьми в течение последующих трех месяцев у 90,3% по данным высокочастотной тимпанометрии установлен тип «А» тимпанограммы. У оставшихся 9,7% детей нормализация функции среднего уха произошла в течение первой половины первого года жизни.

Для изучения количественных характеристик тимпанограмм у недоношенных детей нами отобраны кривые типа «А» и проведена статистическая обработка их параметров. Сравнение количественных показателей тимпанограмм выполняли как между группами недоношенных детей, так и с группой доношенных. В таблице 2 приведены показатели Me и QR количественных характеристик тимпанограмм в группах наблюдения на частоте 226 Гц.

В процессе сравнения показателей тимпанограмм 1 группы с 2, 3, 4; 2 группы с 3, 4 достоверной разницы между показателями не получено ($P>0,05$). При анализе количественных показателей 3 и 4 группы была установлена статистически значимая разница между показателями градиента тимпанограмм ($P\text{-value}=0,02$). Отсутствие в группах наблюдения статистической разницы в показателях тимпанометрии с частотой 226 Гц (объема наружного слухового прохода, интратимпанального давления, высоты пика тимпанограммы, ширины тимпанограммы) позволило объединить всех детей в одну группу и провести вычисления Me и QR (табл. 3).

Аналогичную обработку данных провели с результатами высокочастотной тимпанометрии. Сравнение количественных показателей тимпанограмм установило отсутствие статистической разницы между группами ($P\text{-value}<0,05$), что позволило объединить всех детей в одну группу и провести вычисления Me и QR. В таблице 4 представлены показатели высокочастотной тимпанометрии в группах наблюдения.

При тимпанометрии с частотой 1000 Гц не определялся показатель Gradient, а подсчеты показателя Compliance выполнялись в единицах измерения mmho, что является особенностью измерения аппарата AT 235h фирмы Interacoustics при выполнении высокочастотной тимпанометрии. В таблице 5 представлены показатели высокочастотной тимпанометрии в группах наблюдения после объединения детей в одну группу.

Учитывая одни единицы измерения (Ear Volume, Pressure, Tympanometric width) при проведении тимпанометрии с частотой 226 и 1000 Гц нами проведено сравнение данных показателей. В результате была установлена статистически значимая разница в показателях Ear Volume и Tympanometric width на частоте 226 Гц и 1000 Гц ($P\text{-value}<0,05$).

Выводы

На основании проведенного исследования нами установлено, что для выявления патологии среднего уха у недоношенных детей предпочтительно использовать частоту 1000 Гц. По данным высокочастотной тимпанометрии патология среднего уха выявлена у 29,4% детей. Латентное течение патологии, на наш взгляд, обусловлено системной антибактериальной терапией. Функциональные характеристики среднего уха у недоношенных ново-

рожденных, постконцептуальный возраст которых достиг 36 нед. гестации, не отличаются от доношенных. При смене частоты зондирующего тона наблюдается изменчивость в показателях Ear Volume и Tympanometric width, что необходимо учитывать при проведении исследования. Учитывая отсутствие общепринятых нормативных показателей высокочастот-

ной и низкочастотной тимпанометрии, полученные нами данные (Ear Volume, Pressure, Compliance, Tympanometric width) могут быть использованы в качестве нормы при исследовании новорожденных детей различного гестационного возраста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомилский МР, Минасян ВС, Самсыгина ГА. (2007). Острый средний отит у новорожденных и грудных детей. Москва: 190.
2. Бондаренко МГ. (2004). Состояние слуховой функции при воспалительных заболеваниях среднего уха у новорожденных и детей грудного возраста с перинатальной гипоксией. Москва: РГМУ: 32.
3. Кочкин РВ. (2006). Импедансная аудиометрия. Москва: Медицина: 48.
4. Лопотко АИ. (2008). Практическое руководство по сурдологии. Санкт-Петербург: Диалог: 274.
5. Минасян ВС. (2004). Особенности заболеваний среднего уха у новорожденных и детей грудного возраста. Москва: РГМУ: 52.
6. Рахманова ИВ, Дьяконова ИН, Шилов БВ, Матроскин АГ. (2015). Тимпанометрия у недоношенных детей в течение первого года жизни. Вестник оториноларингологии. 80 (1): 35—38.
7. Рахманова ИВ, Зинкер ГМ, Матроскин АГ и др. (2015). Патология среднего уха у недоношенных детей различного гестационного возраста. Вестник РГМУ. 1: 21—25.
8. Савенко ИВ, Бобошко МЮ. (2014). Экссудативный средний отит у недоношенных детей первых 3 лет жизни. Врач. 2: 56—59.
9. Таваркиладзе ГА, Шматко НД. (2001). Диагностика и коррекция нарушенной слуховой функции у детей первого года жизни. Москва: Полиграф сервис: 60.
10. Таваркиладзе ГА. (2011). Руководство по клинической аудиологии. Москва: Медицина: 676.
11. Шевлюк ПП, Гусаков АД, Красовская НЮ. (2018). К вопросу о содержимом барабанной полости у новорожденных детей. Сучасні медичні технології. 1(36): 25—29.
12. Шевлюк ПП, Гусаков АД, Тертышный СИ. (2018). Состояние миксоидной ткани в барабанной полости у детей разного гестационного периода. Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 2: 30—34.
13. Alaerts J, Luts H, Wouters J. (2007). Evaluation of middle ear function in young children: clinical guidelines for the use of 226- and 1,000-Hz tympanometry. Otol. Neurotol. 28(6): 727—732.
14. Groothuis JR, Sell SH, Wrigill PF, Tlompson JM, Allemeier W. (1979). Otitis media in infancy: tympanometric findings. Pediatrics. 63: 435—442.
15. Lyra e Silva K de A, Novaes B de A, Lewis DR, Carvalho RM. (2007). Tympanometry in neonates with normal otoacoustic emissions: measurements and interpretation. Bras. J. Otorhinolaryngol. 73(5): 633.
16. Paradise JL, Smith CG, Bluestone CD. (1976). Tympanometric detection of middle ear effusion in infants and young children. Pediatrics. 58(198): 210.
17. Pepeira P, Azevedo M, Testa J. (2010). Conductive impairment in newborn who failed the newborn hearing screening. Braz. J. Otorhinolaryngol. 76(347): 54.
18. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker Carol J. (2011). Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia: 311—324.
19. Swannie EM. (1966). Impedance audiometry in clinical practice. Proc. R. Soc. Med. 59(10): 974.

Сведения об авторах:

Шевлюк Павел Петрович — очный аспирант каф. оториноларингологии ГУ «ЗМАПО МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, Ореховское шоссе, 10.
Гусаков Александр Дмитриевич — д. мед. н. проф., зав. каф. оториноларингологии ГУ «ЗМАПО МЗ Украины». Адрес: г. Запорожье, Ореховское шоссе, 10.
Курочкина Татьяна Ивановна — зав. инфекционно-боксированным отделением для недоношенных детей КУ «Запорожская городская многопрофильная детская больница №5». Адрес: г. Запорожье, ул. Новгородская, 28а.
 Статья поступила в редакцию 17.04.2018, принята к печати 11.10.2018.

УДК 616.233-007.21-056.7-053.2-07-08

**М.А. Гончарь¹, О.Л. Логвинова^{1,2}, Е.М. Пушкарь²,
Е.П. Помазуновская^{2,1}, Л.Г. Тельнова¹, Е.К. Петренко¹**

Клиническое наблюдение синдрома Вильямса—Кемпбелла в разрезе современных методов диагностики и лечения

¹Харковский национальный медицинский университет, Украина

²УОЗ «Областная детская клиническая больница», г. Харьков, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):53-58; doi 10.15574/SP.2018.94.53

Представлено клиническое наблюдение за ребенком раннего возраста с длительным течением синдрома бронхиальной обструкции, сопровождавшегося отделением большого количества гнойной мокроты (до 10 мл при однократной аспирации, ~ 140–200 мл/сутки). В процессе дифференциальной диагностики выявлена врожденная аномалия трахеобронхиального дерева — синдром Вильямса—Кемпбелла. В статье проведено сравнение комбинации мальформаций и особенностей течения синдрома Вильямса—Кемпбелла, выявленных у ребенка, с данными литературы, а также даны основные рекомендации по мониторингу и менеджменту пациентов с кистозным бронхоэктазисом.

Ключевые слова: синдром Вильямса—Кемпбелла, мальформации, аномалии, бронхи, дети, диагностика, лечение.

Clinical follow-up of a child with Williams—Campbell syndrome in the context of modern methods of diagnostics and treatment

M.A. Gonchar¹, O.L. Logvinova^{1,2}, E.M. Pushkar², E.P. Pomazunovskaya^{2,1}, L.G. Telnova¹, E.K. Petrenko¹

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

²CHPI «Regional Children's Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine

The article presents a clinical long-term follow-up of a young child with the bronchial obstruction syndrome, associated with expectoration of purulent sputum (up to 10 ml for one-time aspiration, ~ 140–200 mL per day). During the differential diagnostics, the congenital anomaly of the tracheobronchial tree was revealed, which turned out to be Williams—Campbell syndrome. Comparison of the malformation combination and course features of Williams—Campbell syndrome, identified in the child, with the literature data, as well as recommendations for monitoring and management of the patients with cystic bronchiectasis are described in the article.

Key words: Williams—Campbell syndrome, malformations, anomalies, bronchi, children, diagnostics, treatment.

Клінічне спостереження синдрому Вільямса—Кемпбелла у розрізі сучасних методів діагностики та лікування

М.О. Гончар¹, О.Л. Логвинова^{1,2}, О.М. Пушкар², О.П. Помазуновська^{2,1}, Л.Г. Тельнова¹, Є.К. Петренко¹

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²ЗООЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Наведено клінічне спостереження за дитиною раннього віку з тривалим перебігом синдрому бронхіальної обструкції, який супроводжувався відділенням великої кількості гнійного мокротиння (до 10 мл при одноразовій аспірації, ~ 140–200 мл/добу). У процесі диференціальної діагностики виявлено вроджену аномалію трахеобронхіального дерева — синдром Вільямса—Кемпбелла. У статті проведено порівняння комбінації мальформацій і особливостей перебігу синдрому Вільямса—Кемпбелла, виявлених у дитини, із даними літератури, а також надані рекомендації щодо моніторингу та менеджменту пацієнтів з кистозним бронхоектазісом.

Ключові слова: синдром Вільямса—Кемпбелла, мальформації, аномалії, бронхи, діти, діагностика, лікування.

Синдром Вильямса—Кемпбелла характеризуется отсутствием или недоразвитием хрящевых колец бронхов на уровне от 2-й до 6–8-й генераций, однако точный механизм недоразвития пока не известен. В зонах дефектов бронхиальные стенки лишены хрящевого каркаса, мягкие, поэтому легко расширяются на вдохе и коллабируют на выдохе, вследствие чего формируются характерные «баллонизирующие» бронхоэктазы. Поражаются преимущественно нижние доли лёгких. Трахея и долевые бронхи пациентов развиты нормально. В большинстве случаев дефект имеет распространённый двусторонний характер и чаще встречается у мужчин [1,11].

Предполагается аутосомно-рецессивное наследование мальформации [1].

Приводим *клиническое наблюдение* особенностей диагностики синдрома Вильямса Кемпбелла у ребенка раннего возраста.

Девочка П., 8 месяцев, поступила в Областную детскую клиническую больницу г. Харькова с жалобами матери и медицинского персонала на длительный кашель с отделением большого количества гнойной мокроты и экспираторную одышку, сопровождающуюся дистанционными хрипами.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болел с пяти месяцев, когда на фоне перенесенной острой респираторной инфекции, осложненной правосторонней пневмонией, появились перечисленные выше жалобы. Пациентка обследована и получала лечение в центральной районной больнице. Получена

положительная динамика по разрешению пневмонии, однако сохранялся кашель и одышка. Обструктивный синдром носил волнообразный характер. Повторное ухудшение состояния мать отметила через два месяца (в возрасте 7 месяцев), когда усилился кашель с отделением большого количества гнойной мокроты (до 10 мл при однократной аспирации, ~ 140–200 мл/сутки), одышку. Для уточнения диагноза ребенок направлен в областную детскую клиническую больницу с подозрением на врожденную аномалию развития бронхолегочной системы, которую предлагалось дифференцировать с митохондриальным заболеванием, муковисцидозом и лизосомальными болезнями накопления.

Из данных анамнеза жизни выяснено, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне острого респираторного заболевания в 1-м триместре, токсикоза во 2-м триместре, низко расположенной плаценты. Роды самостоятельные в сроке гестации 38 недель с применением вакуум-экстракции плода. Вес при рождении 2450 граммов. В период новорожденности диагностирована асфиксия тяжелой степени, отмечалась кефалогематома. Ребенку проводились реанимационные мероприятия.

В возрасте одного месяца ребенок находился на лечении в перинатальном центре г. Краматорска. В четыре месяца, в связи с особенностями фенотипа (широкая переносица, эпикант, голубые склеры), отставанием в психомоторном развитии (голову не удерживал, не переворачивался), был консультирован генетиком. Проведено кариотипирование. У девочки определен нормальный кариотип (46 XX).

При первом осмотре в Областной детской клинической больнице состояние ребенка было тяжелое за счет вентиляционных нарушений по бронхообструктивному типу. Температура тела была нормальная 36,6° С, ЧД 40 в минуту, ЧСС 130 в минуту, АД 90/60 мм рт. ст., SpO₂ 96%. Масса тела 6200 г, рост 68 см. Девочка поступила в сознании, была беспокойна, за счет одышки экспираторного характера, тахипное. Кожный покров бледный, чистый, слизистые влажные. Грудная клетка деформирована (втяжение нижних отделов, формирование «груди сапожника»). Перкуторно над легкими коробочный оттенок легочного звука, аускультативно — жесткое дыхание, выдох удлинен, разнокалиберные влажные, сухие свистящие хрипы. При осмотре сердечно-сосудистой системы особенностей не выявлено. Была

увеличена печень (+3,0 см), селезенка не увеличена. Мочеиспускание свободное, в достаточном объеме, моча светлая. Стул до 2 р/д, густой кашицей, без патологических примесей.

Проведены дополнительные обследования. В клиническом анализе крови определена анемия легкой степени тяжести (эритроциты — $3,4 \times 10^{12}$ /л, Нв — 100 г/л, ЦП — 0,88) нейтрофилез, ускоренная СОЭ.

«Потовый тест» был в норме (16,5 ммоль/л), электролиты крови — pH 7,36, Na 139 ммоль, К 3,98 ммоль/л. При микробиологическом исследовании обнаружены *St. haemolyticus* (5×10^6 КОЕ/мл), *Enterobacter cloacae* (5×10^4 КОЕ/мл) и *E. coli* (5×10^4 КОЕ/мл).

Ребенок осмотрен генетиком, проведены обследования, исключены лизосомальные болезни накопления, митохондриальное заболевание, муковисцидоз. Молекулярное исследование на вероятность наследования болезни Фабри GLA (OMIM®: 300644 и OMIM®: 301500 — результат отрицательный.

Углубленная диагностика врожденной патологии органов дыхания включала проведение рентгенографии, компьютерную томографию высокого разрешения с контрастированием и бронхоскопию.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей.

По данным рентгенографии органов дыхания у ребенка регистрировались только признаки обструктивного бронхита.

На серии КТ-томограмм при проведении компьютерной томографии высокого разрешения с контрастированием в аксиллярной плоскости, а также с построением пространственных реформатов в трех плоскостях определялось уменьшенное в объеме левое легкое с компенсаторным вздутием правого (рис. 1).

В верхней доле левого легкого в S2 — участок консолидации неправильной формы (до 116 HU) — пневмосклероз (рис. 2). В верхних долях обоих легких плевропульмональные тяжи фиброза, более грубые слева. В S3 слева на фоне пневмофиброза — единичные бронхоэктазы.

При сканировании без задержки дыхания на серии слайдов выявлена полулунная деформация и сужение трахеи и левого главного

бронха (рис. 3). Лимфатические узлы корней легких и средостения увеличены не были. Переднее средостение представлено неизменной вилочковой железой. Магистральные сосуды сердца с оценкой на бесконтрастном исследовании — без признаков патологических изменений. При исследовании с контрастом патологических или костно-травматических изменений не выявлено. Заключение: КТ-картина гипоплазии левого легкого; трахеомалация, бронхомалация сегментарных бронхов; поствоспалительный пневмофиброз с наличием единичных бронхоэктазов.

С помощью бронхоскопического исследования подтверждена бронхомалация на уровне от 2-й до 8-й генераций бронхов, что дало основание установить диагноз синдрома Вильямса—Кемпбелла. Особенностью данного наблюдения является ассоциация порока развития бронхов с гипоплазией верхней доли левого легкого, что не описано в литературе.

Ребенок получал лечение, направленное на купирование воспаления, гипоксии, синдрома бронхиальной обструкции, коррекцию анемии: антибактериальная терапия согласно рекомендациям Американского торакального общества и Ассоциации инфекционных заболеваний США, лечение обструктивного синдрома, физиотерапевтическое лечение. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось, однако сохранялась одышка, кашель с отделением мокроты. Ребенок был выписан домой с рекомендациями по амбулаторному наблюдению пульмонологом и торакальным хирургом.

Обсуждение

Для клинической картины синдрома Вильямса—Кемпбелла характерны проявления бронхиальной обструкции и тяжелой бронхопульмональной инфекции, что наблюдалось в представленном случае. Доказательством врожденного происхождения синдрома считают наличие однотипного хрящевых дефекта проксимальных бронхов, отсутствие поврежденных других элементов бронхиальной стенки, наблюдаемых при обычном воспалительном процессе, несоответствие больших анатомических изменений, выявляемых при бронхографии, степени бронхопульмональной инфекции. В зонах дефектов бронхиальные стенки лишены хрящевой опоры, мягкие, поэтому легко расширяются на вдохе и коллабируют на выдохе, вследствие чего формируются цилиндри-



Рис. 1. КТ высокого разрешения с контрастированием в аксиллярной плоскости ребенка П., 8 мес. Обращает внимание уменьшенное в объеме левое легкое с компенсаторным вздутием правого

ческие, мешотчатые или веретенообразные бронхоэктазы. Поражаются преимущественно нижние доли лёгких [1,3–8].

Для клинической картины синдрома Вильямса—Кемпбелла характерны проявления бронхиальной обструкции и тяжелой бронхо-

Таблица

Вероятные признаки мальформаций трахеобронхиального дерева, приводящие к формированию бронхоэктазов, согласно рекомендациям Британского торакального общества [2]

№	Признак
1	Длительный влажный/продуктивный кашель во время и при отсутствии респираторного вирусного заболевания или наличие положительных микробиологических результатов
2	Визинг, не корректирующийся ингаляцией β-миметиков
3	Положительные результаты на культуры <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> в мокроте и бронхоальвеолярном лаваже
4	Наличие тяжелого течения пневмонии в анамнезе, особенно при данных в пользу неполного разрешения симптомов после выписки ребенка из стационара (физикально или рентгенологически). Частые эпизоды пневмонии
5	Приступообразный кашель, похожий на коклюш, который не разрешается в течение 6 и более месяцев
6	Локальная симптоматика синдрома бронхиальной обструкции
7	Постоянная или периодическая одышка / кровохарканье

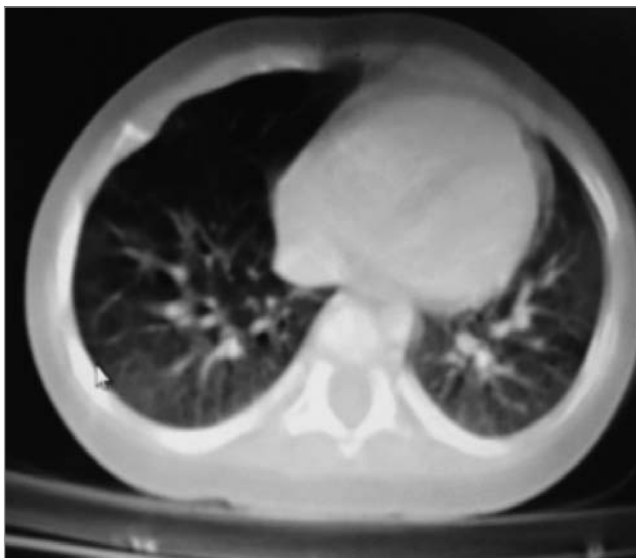


Рис. 2. КТ высокого разрешения с контрастированием ребенка П., 8 мес. В верхней доле левого легкого в S2 — участок консолидации неправильной формы (до 116 HU) — пневмосклероз



Рис. 3. КТ высокого разрешения с контрастированием ребенка П., 8 мес. При сканировании без задержки дыхания на серии слайдов выявлена полулунная деформация и сужение трахеи и левого главного бронха

пульмональной инфекции. В таблице представлены маркерные признаки мальформаций трахеобронхиального дерева, приводящие к формированию бронхоэктазов (уровень доказательности D), согласно рекомендациям Британского торакального общества [2].

При синдроме Вильямса—Кэмпбелла очень рано, уже в первые месяцы жизни, появляются одышка, свистящее дыхание, кашель. Обычно им предшествует респираторная инфекция. Первые проявления болезни расцениваются как пневмония или бронхит с обструктивным

синдромом, в дальнейшем у этих больных нередко ошибочно диагностируется бронхиальная астма. Однако отличительной чертой синдрома Вильямса—Кэмпбелла являются *постоянные одышка, визинг (свистящее дыхание)* усиливающиеся при небольшой физической нагрузке, и влажный кашель с гнойной мокротой. При перкуссии обычно выявляется эмфизематозное вздутие лёгких. Дыхание при аускультации ослаблено, а выдох удлинён. Характерны сухие свистящие и диффузные разнокалиберные влажные хрипы. Данная клиническая картина была присуща представленному выше пациенту.

Особенностью больных с синдромом Вильямса—Кэмпбелла являются деформация грудной клетки (килевидная, горбовидная), утолщение концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» и изменений формы ногтей в виде «часовых стекол». Дети обычно отстают в физическом развитии [10].

Диагностика синдрома Вильямса—Кэмпбелла основывается на инструментальных исследованиях [3–8]. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки часто определяются признаки эмфиземы, иногда ячеистый легочный рисунок и участки пневмосклероза, чередующиеся с участками эмфиземы. Информативным является бронхоскопическое исследование, при котором выявляют коллабирование хрящевого каркаса крупных бронхов, вплоть до смыкания мембранной и хрящевой стенок. Часто диагностируется катаральный эндобронхит. Вследствие мальформации бронхов страдает мукоцилиарный транспорт и нарушается дренажная функция бронхов. Бронхография, хотя и высокоинформативный, но редко используемый в педиатрической практике метод, что обусловлено высокой инвазивностью и частым превышением риска от проведения исследования над диагностической пользой. Компьютерная томография лёгких высокого разрешения сегодня рекомендована в педиатрической практике для визуализации бронхоэктазов. Характерной особенностью бронхоэктазов при синдроме Вильямса—Кэмпбелла является их веретенообразная («стручкообразная») форма с изменяющимся просветом, в зависимости от фазы дыхательного цикла. Бронхоэктазы «балонируют» на вдохе и спадаются на выдохе, что выявлено в представленном клиническом наблюдении. При спирографии (проводится у детей старше 5 лет) обнаруживаются нарушения

вентиляции, преимущественно обструктивного типа, что связано с экспираторным коллапсом просвета бронхов, лишенных хрящевых пластинок. Спирографические изменения, как правило, не купируются бронхолитическими средствами.

Лечение синдрома Вильямса—Кэмпбелла включает консервативные мероприятия и хирургические вмешательства, такие как пульмонэктомия (полное удаление легкого) и резекция (удаление части легкого). В старшем возрасте больным проводится трансплантация легких. Соотношение эффективности и риска осложнений при стентировании бронхов у детей в настоящее время дискуссионно. Возможно нарушение проходимости стентов в связи с налипанием мокроты или ростом грануляций, а также смещение стентов.

Консервативное лечение включает антибиотикотерапию, физиотерапию, муколитические средства и гидратацию дыхательных путей, бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды, иммунизацию.

Выбор антибактериальной терапии обычно основывается на результатах микробиологического исследования мокроты. У детей младшего возраста возможно исследование одеваемого задней стенки глотки во время кашля. Монотерапия специфических патогенов может применяться для пациентов с синдромом Вильямса—Кэмпбелла, осложненном пневмонией или бактериальным бронхитом при отсутствии резистентных возбудителей (*уровень доказательности C*). Комбинированная терапия должна быть использована, если у ребенка есть вероятность инфицирования мультирезистентными патогенами (*уровень доказательности B*). Комбинированная терапия увеличивает вероятность ответа на эмпирическую терапию (*уровень доказательности C*).

Аэрозольные антибиотики могут рассматриваться как дополнительная терапия у пациентов с мультирезистентными грамотрицательными бактериями, которые не реагируют на системную терапию (*уровень доказательности A*).

Если задокументирована *P. aeruginosa* пневмония, рекомендуется комбинированная терапия, ведь при монотерапии доказана высокая частота развития резистентности. Хотя комбинированная терапия не обязательно предотвращает резистентность, комбинированная терапия предотвращает неэффективное лечение пациентов (*уровень доказательности C*). Рекомендовано назначать два антипсевдомона-

дных антибиотика у пациентов, в чьих изолятах выявлено >10% устойчивых грамотрицательных бактерий (*уровень доказательности C*).

Для пациентов с вероятностью MRSA препаратами выбора являются ванкомицин или линезолид (*уровень доказательности A*). Пациентам с вероятностью MSSA назначаются пиперациллин-тазобактам, цефепим, левофлоксацин, имипенем или меропенем. Для изолированной *Acinetobacter* наиболее активны карбапенем, сульбактам, колистин и полимиксин. При изоляции ESBL (Extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs) *Enterobacteriaceae* следует избегать монотерапии цефалоспорином третьего поколения. Наиболее активными агентами являются карбапенемы (*уровень доказательности B*).

Необходимо учитывать дополнительную терапию с ингаляционным аминогликозидом или полимиксином для мультирезистентных грамотрицательных бактерий, особенно у пациентов с отсутствием улучшения (*уровень доказательности A*) [2].

Физиотерапия грудной клетки включает различные техники санации дыхательных путей: гравитационный дренаж и мануальные манипуляции, техники активного цикла дыхания, лечение с позитивным давлением на выдохе с высокочастотной осцилляцией (*уровень доказательности C*) [9].

Назначение ингаляционных бронходилататоров показано при остром эпизоде бронхиальной обструкции (*уровень доказательности C*). Бета2-агонисты короткого действия и антихолинергические средства (ипратропия бромид) используются у пациентов с симптомами бронхоспазма. Следует учесть, что бета2-агонисты короткого действия могут вызвать парадоксальную реакцию у детей с синдромом Вильямса—Кэмпбелла.

Ингаляционные кортикостероиды назначаются с целью предотвращения wheezing эпизодов у детей с синдромом Вильямса—Кэмпбелла (*уровень доказательности B*). Рекомендовано назначение будесонида или флутиказона пропionato в дозе 500 мкг/сут.

Прогноз при синдроме Вильямса—Кэмпбелла обычно неблагоприятный в виду угрозы формирования лёгочного сердца и развития лёгочно-сердечной недостаточности.

Таким образом, синдром Вильямса—Кэмпбелла — редкая аномалия, характеризующийся отсутствием или недоразвитием хрящевых колец бронхов на уровне от 2-й до 6–8-й

генераций. Для клинической картины синдрома Вильямса—Кэмпбелла характерны проявления бронхиальной обструкции и тяжелой бронхопальмональной инфекции с отделением большого количества влажной, часто гнойной, мокроты. Наиболее информативными методами диагностики заболевания в настоящее время считаются бронхоскопия и компьютерная томография высокого разрешения, которые

рекомендовано использовать при вероятных признаках мальформации трахеобронхиального дерева. Соотношение эффективности и риска осложнений при стентировании бронхов у детей в настоящее время дискуссионно, поэтому предпочтение отдается консервативному лечению.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Annemarie L Lee, Brenda M Button, Esta-Lee Tannenbaum. (2017). Airway-Clearance Techniques in Children and Adolescents with Chronic Suppurative Lung Disease and Bronchiectasis. *Front. Pediatr.* 5: 2.
2. Antibiotics for hospital-acquired pneumonia in children (2016). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012239/full>.
3. Gao YH, Guan WJ, Liu SX, Wang L, Cui JJ, Chen RC, Zhang GJ. (2016, Nov). Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology*. 21(8) : 1376–1383.
4. Han Q, Shi Y, Li HX, Tang WW, Liu HX, Zhao DY, Zhonghua Er Ke Za Zhi (2016, Jul). Bronchitis obliterans associated with bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia in a child and literature review. 54(7) : 523–6.
5. Jin J, Yu W, Li S, Lu L, Liu X, Sun Y. (2016, Jul). Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 95(29) : 4219.
6. Kamdar U, Oswal D, Meghjee S. (2016, Aug). Image of the month: Radiological findings in bronchiectasis. *Clin Med (Lond)*. 16(4) : 396–7.
7. Maria Konoglou. Williams—Campbell syndrome: A case report Article (PDF Available) (2012, January). *International Journal of General Medicine*. 5: 41–44.
8. Noriega Aldave, William Saliski. (2014, Sep). The clinical manifestations, diagnosis and management of williams-campbell syndrome. *Am J Med Sci*. 6(9) : 429–32.
9. Ozerovitch L. (2016, Apr 13–19). Primary immune deficiency in bronchiectasis. *Nurs Times*. 112(15) : 16–9.
10. Sly PD, Wainwright C. (2016, Sep). Diagnosis and early life risk factors for bronchiectasis in cystic fibrosis: a review. *Expert Rev Respir Med*. 10(9) : 1003–10.
11. Sukla Mitra, Anadi Roy Chowdhury, Goutam Bandyopadhyay (2015). Williams-campbell syndrome — a rare entity of congenital bronchiectasis: a case report in adult. *Int J Med Res Health Sci*. 4: 913–915.

Сведения об авторах:

Гончарь Маргарита Александровна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковский НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Муранова, 5.

Логвинова Ольга Леонидовна — д.мед.н., доц. кафедры педиатрии №1 и неонатологии Харьковский национальный медицинский университет.

Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4.

Пушкар Е.М. — КУОЗ Областная детская клиническая больница г. Харьков. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5

Помазуновская Елена Петровна — д.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковского НМУ, зав. педиатрическим отделением для детей с редчайшими заболеваниями и множественными пороками развития КУОЗ ОДКБ. Адрес: г. Харьков, ул. Озерянская, 5; тел. (057) 772-51-77.

Тельнова Л.Г. — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковский НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Муранова, 5.

Петренко Е.К. — клин. ординатор каф. педиатрии №1 и неонатологии Харьковский НМУ. Адрес: г. Харьков, ул. Муранова, 5.

Статья поступила в редакцию 02.03.2018, принята к печати 30.09.2018.

ВНИМАНИЕ!

Подписку журнала (с курьерской доставкой) можно оформить на сайте подписного агентства «АС-Медиа» **web: www.smartpress.com.ua/** или по тел. 044-353-88-16, 044-500-05-06 — отдел продаж.
Подписной индекс журнала «СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ» — **09850**

УДК 616.523-053.2:616.72-002

В.В. Бережной, Ю.И. Бондарец

Персистенция герпесвирусной инфекции у детей и ее роль при ювенильном ревматоидном артрите (обзор литературы)

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):59-69; doi 10.15574/SP.2018.94.59

В статье приведены данные о персистенции герпесвирусной инфекции (ГВИ) у детей и ее влиянии на иммунную систему пациентов с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА). Анализ публикаций доказывает неблагоприятное влияние ГВИ на иммунный статус больных ЮРА. Показано значение различных видов ГВИ и риск ее возникновения при лечении ЮРА базисными и иммунобиологическими препаратами.

Ключевые слова: дети, вирусы герпеса, иммунный статус, ювенильный ревматоидный артрит.

Persistence of herpes virus infection in children and its role in juvenile rheumatoid arthritis (a literature review)

V.V. Berezhniy, Y.I. Bondarets

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article presents data on the persistence of herpes virus infection (HVI) in children and its effect on the immune system in patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Analysis of the published works shows the adverse effects of HVI on the immune status of patients with JRA. The significance of various types of HVI and risk of its occurrence in the JRA treatment with basic and immunobiological preparations are shown.

Key words: children, herpes viruses, immune status, juvenile rheumatoid arthritis.

Персистенція герпесвірусної інфекції у дітей та її роль при ювенільному ревматоїдному артриті (огляд літератури)

В.В. Бережний, Ю.І. Бондарець

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

У статті наведено дані щодо персистенції герпесвірусної інфекції (ГВІ) у дітей та її впливу на імунну систему у пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА). Аналіз публікацій доводить несприятливий вплив ГВІ на імунний статус хворих на ЮРА. Показано значення різних видів ГВІ і ризик її виникнення при лікуванні ЮРА базисними та імунобіологічними препаратами.

Ключові слова: діти, віруси герпесу, імунний статус, ювенільний ревматоїдний артрит.

Кнаиболее распространенным инфекциям детского и взрослого возраста относятся вирусы герпеса. Впервые вирус простого герпеса (ВПГ) был выделен более 100 лет назад, хотя название «герпес» и описание этого заболевания встречается еще у Геродота, Гиппократ, Авиценны.

В настоящее время у человека выделено восемь антигенных серотипов вирусов герпеса (табл.). Все герпесвирусы (ГВ) являются ДНК-содержащими, похожими по морфологическим признакам, способом репродукции в инфицированных клетках. Согласно классификации Международного Комитета по таксономии вирусов, семейство ГВ подразделяется на четыре подсемейства: α (альфа), β (бета), γ (гамма) и не классифицируемые. Герпесвирус — облигатный внутриклеточный агент, и его геном может интегрироваться с генами других вирусов, вызывая их активацию. С другой стороны, при развитии ряда вирусных и бактериальных инфекций происходит активация латентного герпеса [6].

Эпидемиология, патогенетические и иммунные механизмы герпесвирусной инфекции (ГВИ)

Особенностью ГВ является внутриклеточное расположение их в организме хозяина с тропностью к эпителиальным и нервным клеткам, персистенцией и латенцией в различных тканях человека. Вирусы способны непрерывно или циклично размножаться (репликация) в клетках тропных тканей.

Выделяют три основных вида стратегии персистенции возбудителя в организме хозяина: «тайное присутствие» (stealth), позволяющее патогену избежать немедленного распознавания иммунной системой человека, «саботаж» (повреждение механизмов иммунной защиты) и «эксплуатацию», т.е. использование механизмов иммунитета в своих интересах [3]. Вирусы герпеса используют все три вида стратегии, что способствует их пожизненной персистенции в организме хозяина. Герпесвирусы способны длительно избегать иммунного распознавания,

Таблица

Классификация герпесвирусов человека и вызываемых ими заболеваний

Подсемейство ГВ	Вид ГВ	Тип ГВ	Клинические проявления	
			Первичная инфекция	Рецидивирующая инфекция
α	вирус простого герпеса первого типа, ВПГ-1 (<i>Herpes simplex virus-1</i> , HSV-1)	HSV-1	HSV гингивостоматит, энцефалит, кератоконъюнктивит, неонатальная и генитальная инфекция	орально-лабиальный, аногенитальный герпес, энцефалит, эзофагит, гепатит, кератоконъюнктивит
	вирус простого герпеса второго типа, ВПГ-2 (<i>Herpes simplex virus-2</i> , HPV-2)	HSV-2	генитально-ректальный, неонатальный герпес, менингоэнцефалит, крестцовый радикулит, диссеминированный герпес	генитальный герпес, менингит, энцефалит, хроническая кожно-слизистая форма
	вирус ветряной оспы (<i>Varicella zoster virus</i> , VZV)	HHV-3	субклиническая инфекция, гетерофильно-негативный мононуклеоз, врожденные аномалии, цитомегалия при иммунодефиците	опоясывающий лишай (зостер), диссеминированная ветряная оспа при иммунодефиците
β	цитомегаловирус (<i>Cytomegalovirus</i> , <i>Herpes human virus-5</i> , HHV-5)	CMV HHV-5	субклиническая инфекция, гетерофильно-негативный мононуклеоз, врожденные аномалии, цитомегалия при иммунодефиците	цитомегалия у больных после трансплантации органов, CMV-ретинит, CMV-колит/холангит/гепатит, CMV-пневмония, CMV-адреналовая недостаточность, нейроинфекция при СПИДе
	розеоловирус (<i>Herpes human virus-6</i> HHV-6A, HHV-6B)	HHV-6 HHV-6A HHV-6B	розеолезная сыпь, эритематозная сыпь новорожденных, внезапная экзантема у новорожденных и старших детей, синдром хронической инфекционной усталости	нарушение функции костного мозга, системные заболевания после трансплантации органов; возможен гепатит, интерстициальная пневмония у лиц с иммунодефицитом
	розеоловирус (<i>Herpes human virus-7</i> , HHV-7)	HHV-7	экзантема у новорожденных (возможная)	возможен синдром хронической усталости
(род <i>Rhadinovirus</i>)	герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, (<i>Kaposi's sarcoma — associated herpesvirus</i> , KSHV)	HHV-8	саркома Капоши	саркома Капоши, лимфома, болезнь Косельмана
γ	вирус Эпштейн—Барр (<i>Epstein—Barr virus</i> , EBV)	EBV или HHV-4	инфекционный мононуклеоз, саркома мышц, энцефалит новорожденных, лимфоидная интерстициальная пневмония у детей, В-клеточная лимфопролиферация	EBV-ассоциированный лимфопролиферативный синдром, EBV-обусловленная лимфома ЦНС, лимфома Беркита, назофарингеальная карцинома, хроническая EBV инфекция

находясь в латентном состоянии в нейронных (ВПГ, VZV), лимфоидных (EBV), гемопоэтических (CMV) клетках.

α -герпесвирусная инфекция

К этому подвиду относятся ГВ 1, 2 типа, вирус ветряной оспы — ГВ 3 типа.

Наиболее распространенным является вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1), инфицированность населения которым составляет 80–90% в различных странах мира. Реже встречается вирус простого герпеса 2 (ВПГ-2). Пожизненная персистенция ВПГ-1 происходит в ганглиях тройничного нерва, а ВПГ-2 — крестцового сплетения. Многообразие клинических форм ВПГ обусловлено тропизмом к нервным и эпителиальным клеткам с локализацией в кожных покровах, слизистых оболочках полости рта, верхних дыхательных путей, урогенитальных и других внутренних органов, нервной системы.

ВПГ-1 и ВПГ-2 проникают в организм человека через слизистые оболочки или поврежден-

ные кожные покровы в клетки эпителия, где происходит их размножение — первая фаза патогенеза. На коже или слизистых появляется сыпь — мелкие пузырьки (везикулы), заполненные прозрачным содержимым. При вскрытии пузырьков образуются мелкие эрозии, которые подсыхают с образованием отпадающих корочек. Затем ГВ по чувствительным нервным окончаниям проникает в паравертебральные ганглии, где происходит его репликация — вторая фаза патогенеза. Возможна лимфогенная и гематогенная диссеминация возбудителя, с обнаружением его в клетках крови, различных органах и тканях (печень, селезенка, сердце, легкие и др.). В третьей фазе при нормальном иммунном ответе происходит разрешение патологического процесса. Однако в ганглиях возбудитель сохраняется в латентном состоянии всю жизнь человека. В четвертой фазе происходит реактивация и размножение ГВ под влиянием различных факторов (переох-

лаждение, инфекция, иммунодефицит и др.).

Тяжесть вирусной реактивации зависит от типа вируса и состояния иммунной системы организма хозяина. Особенностью длительной персистенции вирусов является развитие недостаточности различных звеньев иммунной системы, что приводит к неспособности элиминировать вирус из организма. Образующие вируснейтрализующие антитела не предупреждают возникновения рецидивов заболевания. При этом в процесс вовлекаются новые ганглии, в результате чего возникают новые очаги поражения кожи и слизистых. При частых рецидивах герпесинфекции иммунная система реагирует на внеклеточное расположение вирусов и не реагирует на латентные вирусы, которые находятся в ганглиях и фагоцитах. Происходит нарушение функциональной активности макрофагов, хемотаксиса, снижение фагоцитоза [1]. Наибольшая степень иммунных нарушений наблюдается при частом рецидивировании ГВИ 1 и 2 типа, с развитием гиперпродукции IgM, дисбалансом иммунокомпетентных клеток и дефицитом CD4-лимфоцитов, снижением функции завершенности фагоцитоза, накоплением высокого уровня патогенных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) средней размерности, нарушением интерфероногенеза различной степени выраженности [14,16].

При частом рецидивировании ВПГ-1 и ВПГ-2 наблюдается наибольшая степень иммунных нарушений с развитием гиперпродукции IgM, дисбалансом иммунокомпетентных клеток, дефицитом CD4⁺-лимфоцитов, снижением функции завершенного фагоцитоза, накоплением высокого уровня ЦИК.

При хронической рецидивирующей ГВИ 1 и 2 типа с поражением кожи, слизистой полости рта (афтозный стоматит), глаз (офтальмогерпес) отмечается снижение естественной резистентности организма — снижение уровня миелопероксидазы, катионных белков, показателя теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест). Нарушение функциональной активности гранулоцитов наблюдается, прежде всего, у пациентов с тяжелым течением офтальмогерпеса, при котором также происходит изменение иммунного статуса организма, которое зависит от формы течения болезни. При остром герпетическом кератоконъюнктивите выявляется дефицит CD4⁺-хелперов, натуральных киллеров, повышение количества CD22, гиперпродукция IgA. У пациентов с рецидивирующим

течением заболевания выявляется дефицит CD8⁺ и цитотоксических клеток, при увеличении IgA и ЦИК. У больных с кератоевентом возникает иммунодефицитное состояние (ИДС) по комбинированному типу со снижением количества CD3⁺, CD8⁺, CD16⁺, увеличением В-лимфоцитов, дефицит ЦИК, возрастает содержание интерлейкина 2 (ИЛ-2), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), коэффициента ИЛ-12p70/p40 [2].

При герпетическом поражении глаз увеличивается уровень ИЛ-6 в сыворотке крови, а в слезной жидкости — ИЛ-1 и ФНО- α [9].

Опубликованы данные о клинико-иммунологических особенностях рецидивирующей ГВИ 1 и 2 типов, протекающей одновременно. При исследовании иммунного статуса у пациентов с тяжелым течением ГВИ (более восьми рецидивов в течение года) выявляется клеточный иммунодефицит (снижение числа и доли лимфоцитов CD3⁺ и CD4⁺), снижение функции фагоцитоза при накоплении высокого уровня патогенных ЦИК средней размерности, у 1/3 пациентов — гипериммуноглобулинемия класса М. При рецидивирующей ГВИ также отмечается нарушение интерфероногенеза различной степени выраженности в виде подавления индуцированного интерферона γ (ИНФ- γ) или гиперпродукции стимулированного и/или спонтанного ИНФ- γ при атипичном течении [14].

Изменения цитокинового и интерферонного статуса, отражающего состояние противовирусной защиты организма, зависят от характера клинического течения ГВИ: длительности, степени тяжести заболевания. При редких рецидивах ГВИ изменения иммунного статуса носят неспецифический характер и касаются преимущественно фагоцитарного звена, что указывает на отсутствие выраженных признаков вирусиндуцированной иммуносупрессии. При атипичном течении ГВИ обнаруживается дефицит CD4⁺-лимфоцитов, нарушение функции фагоцитов, накопление более высокого уровня патогенных ЦИК по сравнению с пациентами с частыми рецидивами инфекции [14].

Особое значение имеет поражение иммунокомпетентных клеток с развитием вторичного иммунодефицита у больных с рецидивирующим хроническим течением ГВИ-1, 2. Частые рецидивы ГВИ могут провоцировать развитие аутоиммунных заболеваний, таких как антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунные васкулиты [22].

Широкое распространение, особенно у человека, получил вирус ветряной оспы, который принадлежит к семейству *Herpes Viridae*, подсемейству α -герпесвирусов, передается воздушно-капельным путем. Вирус вызывает два различных инфекционных заболевания: ветряную оспу (varicella) и опоясывающий лишай (herpes zoster), который нередко встречается у детей и подростков. Заболевание имеет доброкачественное течение у большинства пациентов, у некоторых из них могут возникать осложнения — пневмония, энцефалит. С точки зрения эпидемиологии выделяется три формы иммунологического состояния с последовательным переходом одна в другую. У новорожденных имеет место врожденный пассивный иммунитет, сохраняющийся в течение нескольких месяцев, после этого возможно возникновение заболевания ветряной оспой с сохранением пожизненно постинфекционного иммунитета.

Патогенез опоясывающего лишая состоит из трех этапов: первый этап — инфицирование ребенка вирусом ветряной оспы с развитием ветрянки. На втором этапе возбудитель переходит в латентное состояние в паравертебральных ганглиях центральной нервной системы. На третьем этапе вирус ветряной оспы, вследствие потери иммунной системой контроля за его латенцией, получает возможность к однократной репликации с развитием клинических проявлений заболевания [21]. Наиболее частая однократная репликация вируса ветряной оспы с развитием иммунодефицитных состояний наблюдается у пациентов старшего возраста.

Локализация *Herpes zoster* различна — кожа, слизистые оболочки полости рта, носа, половых органов, ушей, глаз, нижнестергового, верхнегрудного и пояснично-крестцовый отделы позвоночника, нервная система и внутренние органы. В латентном состоянии вирус сохраняется преимущественно в ганглиях тройничного нерва и спинномозговых ганглиях чувствительных корешков грудного отдела спинного мозга [1]. На фоне иммуносупрессивной терапии происходит реактивация вирусов в нейронах с возникновением опоясывающего герпеса (лишая) с односторонними везикулярными высыпаниями и болевым синдромом. Следует отметить, что клинические проявления на ранних этапах развития *Varicella zoster virus* (VZV) могут возникать без болевого синдрома и везикулярных высыпаний.

β -герпесвирусная инфекция

К подсемейству β *Herpesviridae* относится ЦМВ, ВГЧ 6 и 7 типа. *Roseolavirus* — ВГЧ 6 и 7

типа — находится преимущественно в слюнных железах.

Одной из наиболее распространенных инфекций человека является ЦМВ, которая при иммунодепрессивных состояниях способна вызывать генерализованные формы заболеваний. ЦМВ имеет тропность к лимфоцитам, уступая по повреждающему эффекту только вирусу иммунодефицита человека. ЦМВ определена экспертами ВОЗ как СПИД-индикаторная болезнь.

Источником инфекции является больной человек или вирусоноситель. У взрослого население ЦМВ-инфекция передается в основном половым и парентеральным путем. Персистенция вируса отмечается в лейкоцитах, системе мононуклеарных фагоцитов, эндотелии сосудов, лимфоидных и других органах. ЦМВ является наиболее частой причиной внутриутробного инфицирования, и ее манифестация наблюдается при изменении иммунной реактивности или при проведении иммуносупрессивной терапии [42].

ЦМВ имеет тропность к лимфоцитам, вызывая их повреждение. Может протекать остро, хронически (латентно или рецидивируя), во врожденной или приобретенной формах, с развитием вирусиндуцированной иммуносупрессии с резким угнетением функции естественных киллеров, подавлением способности инфицированных клеток синтезировать интерлейкины [17].

Значительную роль в индуцированной ЦМВ иммуносупрессии, очевидно, играет способность вируса нарушать действие ИФН- γ на клетки-мишени, ингибируя передачу сигнала и активацию транскрипции через jak/STAT [22].

Клиническая картина ЦМВ чрезвычайно разнообразна, с поражением всех органов. Приобретенные ЦМВ-заболевания не укладываются в рамки какой-либо нозологической формы. Может протекать с лихорадкой, интоксикацией, слабостью, миалгией, лимфаденопатией, сиалоаденитом, гепатитом, миокардитом, язвами желудочно-кишечного тракта. Поражаются также другие органы и системы: легкие (интерстициальная пневмония), центральная нервная система (менингоэнцефалит), пищеварительная система (энтерит, колит, поликистоз поджелудочной железы), почки (нефрит) [33].

К семейству *Herpesviridae* и роду *Roseolavirus* относятся также ВПГ-6, ВПГ-7, которые у человека находятся в слюнных железах. Пути передачи вирусов от больных или

носителей служат слюна, мокрота, кровь. У взрослых возможна ревакцинация вируса у реципиентов костного мозга и внутренних органов, возникающая на фоне иммуносупрессивной терапии. Почти все дети инфицированы в возрасте до трех лет и сохраняют иммунитет пожизненно.

ВПГ-6 тропен к лимфоцитам, макрофагам, моноцитам, эпителию околоушных, бронхиальных и слюнных желез, лимфатических узлов, ЦНС. ВГЧ-6 не только селективно тропен к CD4⁺-клеткам, но способен также поражать Т-клетки CD3⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD8⁺ [29]. ВГЧ-6 латентно инфицирует моноциты и макрофаги разных тканей, стволовые клетки костного мозга, из которых впоследствии происходит его реактивация [10,39]. ВГЧ-6 нарушает регуляцию продукции цитокинов, функцию естественных киллерных клеток. Часто сочетается с ВПГ и ВЭБ.

Клиника ВГЧ-6 характеризуется полиморфизмом и может проявляться под различными масками. У новорожденных и более старших детей возникает внезапная экзантема (*roseola infantum exanthema subitum*), фебрильные судороги, инфекционный мононуклеоз у подростков и взрослых, не связанный с ВЭБ-инфекцией гистиоцитарный некротический лимфаденит, энцефалит. Внезапная экзантема протекает с высокой лихорадкой, интоксикационным синдромом, лимфаденопатией с увеличением шейных лимфатических узлов, гиперемией зева и конъюнктивы век. Высыпания розеолезного, макулезного и макуло-папулезного характера, которые исчезают через 3–4 дня бесследно [29].

ВПГ-7 так же, как и ВГЧ-6, вызывает внезапную экзантему, поражает Т-лимфоциты. Реактивация ВПГ-7 происходит одновременно с ЦМВ и ВГЧ-6.

γ-герпесвирусная инфекция

Этот род включает в себя лимфотропные вирусы Эпштейн–Барр (ВЭБ) и ВГЧ 8 типа, который ассоциируется с саркомой Капоши. ВЭБ-инфекция — это болезнь преимущественно молодого возраста, для которой характерна вариабельность и полиморфизм клинической симптоматики. Заражение ВЭБ возникает воздушно-капельным, контактно-бытовым, трансфузионным, половым путем и может протекать как в острой форме, так и в латентном состоянии — бессимптомно с персистенцией в В-лимфоцитах, проникая в них через CD21 клеточный рецептор для комплемента C3d компонента, и мононуклеарах [3].

ВЭБ поражает иммунокомпетентные клетки — Т-лимфоциты, естественные киллерные клетки, нейтрофилы, макрофаги. Кроме эпителия ротоглотки вирус находится в клетках протока слюнных желез, шейки матки, желудочно-кишечного тракта и др. ВЭБ поражает также эндотелий сосудов, гладкомышечные клетки. Возникают изменения со стороны факторов врожденной резистентности — прежде всего, снижение выработки ИФН-γ и ИФН-α, нарушение функции специфических цитотоксических CD8-лимфоцитов, развитие поликлональной неконтролируемой пролиферации за счет угнетения апоптоза В-лимфоцитов, снижение функциональной активности естественных киллерных клеток CD16 и продукции ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, нарушением выработки защитных антител [17]. Диссеминация ВЭБ в организме в составе инфицированных В-лимфоцитов и в свободном виде ведет к поражению лимфоидных органов, появлению симптомов инфекционного мононуклеоза. В конечном итоге возникает вторичное иммунодефицитное состояние, прежде всего подавление иммунного ответа по клеточному типу, что подтверждает роль ВЭБ в патогенезе аутоиммунных заболеваний — системной красной волчанки, ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) и др.

Многообразие клинических форм обусловлено особенностями возбудителя, патогенезом инфекционного процесса, эпидемиологией. Выделяют такие формы ВЭБ-инфекции в зависимости от сроков инфицирования:

1. 0–6 мес. после инфицирования:
 - типичная (острый инфекционный мононуклеоз);
 - атипичная (стертая, бессимптомная, генерализованная, острое респираторное заболевание);
 - латентная.
2. Более 6 мес. после инфицирования:
 - типичная (хронический инфекционный мононуклеоз);
 - атипичная (хроническая стертая, бессимптомная, активная ВЭБ-инфекция с тяжелой полиорганной патологией, гемофагоцитарный синдром);
 - латентная.
3. Отдаленный период, с развитием опухолей, аутоиммунной патологии [17].

В доступной литературе имеются противоречивые сведения о содержании лимфоцитов периферической крови при острой ВЭБ-инфекции. В одних исследованиях отмечается

повышение уровня экспрессии маркеров CD3, CD7, CD25, CD45, CD95, мембранного антигена CD16, дифференцированных маркеров В-лимфоцитов — CD20 и CD22, снижение уровня экспрессии маркеров CD8 [8]. В других исследованиях приводятся сведения о снижении содержания в периферической крови В-лимфоцитов (с фенотипом CD19⁺), зрелых В-лимфоцитов (CD19⁺ и CD23⁺) в острую фазу ВЭБ-инфекции и в период ранней ее реконвалесценции, коррелирующие с тяжестью заболевания [34].

В остром периоде ВЭБ-инфекции повышается уровень или имеется тенденция к повышению CD4-лимфоцитов [35,41,44]. Относительно количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD8 в сыворотке крови данные различных авторов неоднозначны. Большинство из них указывают на повышенный уровень этих клеток в острую фазу ВЭБ-инфекции [17,35,52]. В других работах имеются данные о тенденции снижения или уменьшения содержания CD8-клеток при острой ВЭБ-инфекции. Причем установлена зависимость этого показателя от тяжести заболевания. При легкой форме инфекционного мононуклеоза уровень CD8-клеток повышен, а при тяжелой — снижен [32,48]. Требуется дальнейшего исследования изучения содержания натуральных киллеров (NK-клеток CD16⁺), так как в одних исследованиях приводятся данные о повышении абсолютного или относительного уровня этих клеток в остром периоде инфекционного мононуклеоза [3,17,47], в других — снижение NK-клеток при этом заболевании [32,48].

При хронической форме инфекционного мононуклеоза и его рецидивах, в отличие от острой, у больных детей выявлено существенное уменьшение численности основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, отсутствие повышения количества клеток с маркерами активации CD25⁺, CD95⁺ и стимуляции синтеза большинства цитокинов (ФНО- α , ИЛ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6), снижение показателей бластной трансформации лейкоцитов на фитогенагглютинин (РБТЛ-ФГА). При обследовании этих пациентов моноинфекция ВЭБ была выявлена у 30%, моноинфекция ЦМВ — у 18%, а сочетанная активная инфекция ВЭБ и ЦМВ — у 43% детей. Клиническими проявлениями ГВИ было наличие интоксикационного, лимфопролиферативного и катарального синдромов в течение более шести месяцев. Изменения иммунного статуса касались также

других показателей. Так, у больных инфекционным мононуклеозом исходно регистрировалось достоверное снижение уровней CD8⁺ Т-лимфоцитов, РБТЛ-ФГА, относительно низкий уровень ИНФ- γ при повышенных концентрациях ИЛ-1 β и ИЛ-4. При тяжелой форме инфекционного мононуклеоза с длительным сохранением симптомов заболевания на фоне терапии вифероном отмечено снижение уровня CD3, CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов, РБТЛ-ФГА, при высокой концентрации IgA, IgM и IgG [34].

У пациентов со среднетяжелой формой с типичным течением инфекционного мононуклеоза в возрасте от 3 до 6 лет установлено снижение содержания ИФН- α в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми, в то время как уровень ИНФ- γ был не изменен [9].

К γ -герпесвирусам относится ВГЧ 8 типа, который вызывает саркому Капоши. Находясь в лимфоцитах периферической крови, ВГЧ-8 предшествует развитию саркомы Капоши, и возникает у детей острое заболевание со следующими симптомами: лихорадка, макулопапулезная сыпь и фарингит. Различают три клинические стадии: ранняя — пятнистая, с наличием пятен красновато-синюшного или красновато-бурого цвета от 1 до 5 мм неправильной формы, во второй стадии, папулезной, элементы имеют сферическую или полусферическую форму, диаметром от 2 мм до 1 см. При слиянии образуют бляшки уплощенной или полушаровидной формы. В третьей стадии, опухолевидной, происходит образование единичных или множественных узлов диаметром от 1 до 5 см красно-синюшного или синюшно-бурого цвета, которые сливаются и изъязвляются. Излюбленная локализация саркомы Капоши — стопы, боковые поверхности голени, поверхности кистей. Заболевание начинается преимущественно на первом году жизни ребенка. Различают острую, подострую и хроническую формы саркомы Капоши.

Герпесвирусная инфекция у больных ювенильным ревматоидным артритом

Последние 10 лет на основании данных литературы рассматривается роль ГВИ как триггерного и/или патогенетического фактора, приводящего к развитию аутоиммунных процессов — ювенильного артрита [16]. Описаны различные теории развития патологических аутоиммунных процессов: теория наследственной предрасположенности, теория расстройства иммунологической, сетевой и инфекционной регуляции, в том числе взаимосвязь

с течением ГВИ. Указывается возможное влияние генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на реактивацию латентных вирусов, а также целесообразность использования противовирусных препаратов при разных стадиях и клинических вариантах артрита.

Среди детей с различными формами и вариантами ювенильного артрита и маркерами ГВИ преобладают больные дошкольного возраста — 65% пациентов [19]. Частота выявления моноинфекции у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) составляет 47%, микстинфекции с положительными маркерами двух и более активных ГВИ — 53% пациентов [30]. Достоверно чаще выявлялись положительные маркеры активной инфекции ВПГ-1 — у 30% больных, при наличии активной *Varicella zoster virus* (VZV) — у 15% детей, ВГЧ-6 и ВЭБ — у 27% пациентов соответственно. При этом положительные маркеры ЦМВ-инфекции у пациентов не определялись.

При суставной форме ЮРА достоверно чаще по сравнению с VZV обнаруживаются положительные маркеры ВПГ-1 и ВПГ-6 — у 33% и у 10% обследованных детей соответственно. У больных хроническим реактивным артритом (ХРеА) положительные маркеры ВЭБ и ВГЧ-6 встречаются у 35% детей по сравнению с ВПГ-1 и VZV — у 13% больных соответственно. При системном варианте ЮРА ГВИ выявляется чаще, чем при других вариантах и формах ЮРА, — у 62% обследованных, при этом активная инфекция ВПГ-1 и ВЭБ преобладает у 7% детей [21].

Влияние ГВИ как триггерного фактора очевидно, в то время как этиологическая роль только предполагается. Следует отметить, что при острой форме и носительстве ГВИ ЮРА протекает в более тяжелых формах. Обнаружение антигена ГВ в тканях сустава и клетках крови больных ревматоидным артритом (РА) может быть свидетельством его роли в развитии патологического процесса [5,11,18,27,38].

Изучено влияние персистенции ВПГ на цитокин-продуцирующую способность мононуклеаров периферической крови (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- γ) при ЮРА. Установлено, что содержание спонтанного и стимулированного фитогемагглютинином (ФГА) уровня секреции ИЛ-2, ИНФ- γ у пациентов с хронической ГВИ и РА оказывается достоверно ниже, чем у пациентов с РА без герпетической инфекции. У пациентов с РА в сочетании с ГВИ спонтанный уровень ИЛ-6 определялся достоверно

выше, чем у больных в указанных выше группах исследования. Что касается ИЛ-4, то его как базальный, так и стимулированный уровень у пациентов с РА в сочетании с ГВИ был ниже по сравнению с его содержанием в группе пациентов с хронической ГВИ без РА. Полученные данные свидетельствуют о том, что при сочетании РА с персистенцией ВПГ уровень продукции цитокинов Th-1 типов (ИЛ-2, ИНФ- γ) ниже, а секреция Th-2 факторов (ИЛ-4, ИЛ-6) — выше, чем при других формах заболевания [13].

У 67,9% пациентов в дебюте и ранней стадии РА возможна сочетанная персистенция ВПГ 1 и 2 типов в мононуклеарных лейкоцитах крови с другими вирусами — ЦМВ, ВЭБ, внутриклеточными возбудителями (*Mycoplasma arthritidis*, *Mycoplasma fermentans*, *Ureaplasma trealiticum*, *Chlamidia trachomatis*). Установлены особенности клинического течения РА при персистенции различных инфекционных агентов. Так, у пациентов с наличием *Herpes viridae* наблюдалась высокая активность и частота развития системных проявлений РА. При персистенции *Chlamidia trachomatis* отмечается быстрый темп прогрессии костной деструкции, а при инфицировании микоплазмами (*Mycoplasma arthritidis*, *Mycoplasma fermentans*) и *Ureaplasma trealiticum* — серонегативность РА [12].

Сочетанное носительство вирусов семейства *Herpesviridae* в разных вариациях при продолжительности заболевания РА в среднем $11,2 \pm 2,3$ года определялось у 87% обследованных. При этом антитела к ВПГ выявлялись у 73,9%, к ЦМВ — у 63%, к ВЭБ — у 43% пациентов [4].

Влияние базисных противоревматических препаратов на персистенцию вирусов герпеса

У больных РА на фоне лечения базисными и симптоматическими препаратами (цитостатики, глюкокортикоиды) часто наблюдается персистенция вирусов *Herpes viridae* — ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ и других и активация инфекции, особенно при большой длительности заболевания [49]. Иммунодепрессивное действие метотрексата как препарата первой линии базисной терапии РА при длительном его применении провоцирует активацию герпетической инфекции — лабиального, опоясывающего, рецидивирующего генитального герпеса и др. [11,31].

При РА возможно инфицирование пациентов и пожизненная персистенция вируса *Varicella zoster*.

Вероятность развития герпетической инфекции велика при наличии коморбидных заболеваний: для РА отношение шансов (ОШ) составляет 1,46, системной красной волчанки (СКВ) — 1,72, ВИЧ-инфекции — 5,07, сахарного диабета — 1,02 [1].

Имеются неоднозначные данные о частоте и факторах риска инфекции *Herpes zoster* (HZ-инфекции) у пациентов с РА, получающих различную иммуносупрессивную терапию. В одних исследованиях факторами риска возникновения ГВ являлись нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) из группы ингибиторов ЦОГ-2, относительный риск (ОР) которых составляет 1,3. Для циклофосамида ОР равен 4,2, азатиоприна ОР — 2, лефлуномида ОР — 1,4, ГКС ОР — 1,5. Прием метотрексата и ГИБП не ассоциировался с увеличением частоты HZ-инфекции [51].

По данным когортных ретроспективных исследований, проведенных в США за период 1998–2001 гг. (PharMetrics), частота HZ-инфекции у пациентов с РА нарастала при приеме НПВП, базисных протиревматических препаратов (БПРП), наличии сахарного диабета, онкопатологии. В британском когортном исследовании (GPRD) в период 1990–2001 гг. наиболее высокий риск HZ-инфекции у больных РА регистрировался при сочетанном применении ГКС и БПРП. При обследовании 122 227 пациентов, которые вошли в указанную выше базу данных, скорректированный коэффициент риска опоясывающего герпеса для больных с РА по сравнению с пациентами без РА составил 1,91; 95% доверительный интервал (ДИ). В базе данных PharMetrics показано влияние болезньюмодифицирующих протиревматических препаратов на повышение риска развития опоясывающего герпеса у пациентов (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,29). Аналогичное влияние на возникновение герпес-инфекции было выявлено у пациентов при лечении ГКС (ОШ 2,51; 95% ДИ 2,05–3,06). В британской когорте HZ-инфекция встречалась чаще у пожилых пациентов (женщин) при наличии коморбидных заболеваний. ОР для пациентов с РА по сравнению с группой контроля равнялся 1,70; 95% ДИ 1,61–1,79, а с учетом коморбидных заболеваний — 1,65; 95% ДИ 1,57–1,75. ОШ при терапии БПРП составляло 1,27; 95% ДИ 1,10–1,48, а при использовании ГКС — 1,46; ДИ 1,44–1,70. Наиболее высокий риск возникновения HZ-инфекции регистрировался при сочетанном применении ГКС и БПРП (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,46–2,2) [46].

По данным ретроспективного когортного исследования, включавшего 23 357 пациентов, факторами риска заболеваемости HZ-инфекцией явились возраст, заболевание легких, тяжелая почечная недостаточность, онкологическая патология, терапия ГКС. Пациенты с низкой активностью РА, получавшие сульфасалазин, гидроксихлорохин, пеницилламин, препараты золота, имели наименьшую частоту HZ-инфекции (8,0 на 1000 пациенто-лет), а в группе больных, получавших метотрексат (МТ), лефлуномид (Л), азатиоприн (АЗА), циклофосфан (ЦФ), циклоспорин и анакинру, частота HZ-инфекции составила 11,18 на 1000 пациенто-лет, в группе ингибиторов ФНО- α — 10,6 на 1000 пациенто-лет [39].

При анализе результатов японской когорты пациентов с РА ($n=7986$) выявлены следующие факторы риска: возраст (ОР 1,268; 95%ДИ 1,153–1,393) высокая активность заболевания (ОР 1,642; 95%ДИ 1,067–2,528), прием МТ (ОР 1,38; 95%ДИ 1,076–1,774) или ГКС (для дозы <5 /сут — ОР 1,531; 95%ДИ 1,211–1,936, для дозы ≥ 5 мг/сут — ОР 1,471; 95%ДИ 1,034–2,093) [40].

По данным немецкого регистра RABBIT, при применении преднизолона >10 мг/сут реактивация HZ-инфекции наблюдалась чаще (ОР 2,52; 95%ДИ 1,12–5,65), тогда как возникновение HZ-инфекции не возрастало в группе пациентов, получавших данный препарат <10 мг/сут [47].

В североамериканском регистре CORRONA выявлено повышение риска возникновения HZ-инфекции у больных РА при лечении ГКС в дозе $>7,5$ мг/сут по сравнению с контрольной группой, не получавших глюкокортикоиды (ОР 1,78; 95%ДИ 1,20–2,63) [42].

На фоне лечения РА различными ГИБП выявление HZ-инфекции было достоверно выше у пациентов, получавших инфликсимаб (ИНФ) и адалимумаб (АДА) — 11,1 на 1000 пациенто-лет (95%ДИ 7,9–15,1), в то время как при лечении этанерцептом (ЭТА) он равнялся 8,9 на 1000 пациенто-лет (95%ДИ 5,6–13,3). Отмечалось также увеличение случаев HZ-инфекции у пациентов РА, получавших ингибиторы ФНО- α , по сравнению с базисной терапией (5,6 на 1000 пациенто-лет; 95%ДИ 3,6–8,3) [47].

Анализ результатов лечения РА ингибиторами ФНО- α , проведенного врачами Королевского Австралийского Коледжа, показал повышенный риск возникновения опоясываю-

щего герпеса у пациентов, получавших АДА, по сравнению с применением ИНФ [45]. Иные результаты представлены в британском регистре BSRBR, где вероятность развития НЗ-инфекции была значительно выше в когорте больных, получавших ИНФ (ОР 2,2), в то время как этот риск был наименьшим у пациентов с РА, пролеченных АДА (ОР 1,5) [32].

При сравнении частоты обнаружения НЗ-инфекции у пациентов с РА, получавших другие ГИБП, установлено наибольшую выявляемость этой инфекции у больных при лечении цертолизумабом пегол (2,45 на 100 пациенто-лет), наименьшую — при использовании голиумаба (1,61 на 100 пациенто-лет) [15].

Данные анализа клинических исследований лечения РА ингибитором Янус-киназы тофацитинибом (ТОФА) позволили сделать вывод о повышенной заболеваемости НЗ-инфекцией при лечении больных этим препаратом по сравнению с плацебо. При этом не отмечено тяжелого диссеминированного герпетического поражения внутренних органов [50].

Данные Medicare и MarketScan, включающие пациентов с РА, находившихся на лечении ГИБП (ингибиторы ФНО- α : ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт) и ТОФА, позволили выявить колебания показателей НЗ-инфекции от относительно низких доз абатацепта (1,95 на 100 000 пациенто-лет; 95%ДИ 1,65–2,31) до высоких доз ТОФА (3,87 на 100 пациенто-лет; 95%ДИ 2,82–5,32), что свидетельствует о повышенном риске развития НЗ-инфекции у пациентов, получающих ТОФА, по сравнению с другими ГИБП. При этом существенных различий в частоте развития НЗ-инфекции у пациентов, получавших различные ГИБП, не выявлено [30].

Опубликованы данные о повышении частоты НЗ-инфекции среди пациентов с РА, у которых были более высокие титры ревматоидного фактора и большая длительность заболевания. Возникновение опоясывающего герпеса у пациентов с РА не было связано с получением еженедельного метотрексата, преднизолона в низкой дозе [24].

Высокая распространенность маркеров ГВИ отмечается у детей с иммуносупрессией различной этиологии. Установлена реактивация персистирующей ГВИ у детей после пересадки печени и получающих иммуносупрессивную терапию: ВЭБ у 26,7%, ВПГ-6 — в 16,7% случаев. При этом выявлено большое количество случаев активной (как острой, так и реактивной) и недавно перенесенной ГВИ, что диктует

необходимость назначения противовирусных препаратов [15].

ВЭБ может провоцировать синтез антицитрулиновых антител, которые способны взаимодействовать с цитрулиновыми белками ВЭБ и участвовать в патогенезе ЮРА [43].

ВЭБ, как поликлональный В-клеточный активатор, может индуцировать синтез ревматоидного фактора у здоровых людей и значительной мерой — у больных РА [10].

По данным некоторых исследований, ВЭБ обнаруживался в синовиальной жидкости (СЖ) у 47% пациентов с РА и не выявлялся у больных с остеоартрозом. В синовиальной оболочке инфицированными являются лимфоциты и синовиальные клетки. ВЭБ может способствовать развитию синовиальной гиперплазии прямо или путем индукции различных цитокинов [48].

При изучении влияния ВЭБ на иммунологические показатели СЖ у больных РА обнаружено повышение относительного количества CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ в инфицированной вирусом СЖ по сравнению с неинфицированной или СЖ здоровых пациентов [7]. В СЖ больных РА обнаруживаются антитела не только к ВЭБ, но и к цитомегаловирусам, вирусам краснухи, кори, паротита, сочетанию герпесвирусов с микоплазмой и хламидиями, что имеет определенное значение в патогенезе РА [16].

У пациентов с РА вирусная нагрузка, определяемая по количеству ВЭБ-ДНК в мононуклеарах периферической крови, увеличивается почти в 10 раз по сравнению с контрольной группой и не зависит от используемых иммуномодулирующих противоревматических препаратов [26]. Выявляется увеличение титров IgG, а также продуцирующих CD8 специфических лимфоцитов к литическим и скрытым ВЭБ-антигенам и значительное повышение ИНФ- γ , чего не наблюдается у здоровых доноров [37].

Активность ревматоидного воспаления может сочетаться с выявлением ЦМВ, ВЭБ, *Mycoplasma hominis* и *Chlamidia trachomatis* и характеризуется повышением уровня общего IgG и IgM, а также специфических IgG, IgM. При этом у пациентов отмечалась высокая активность процесса и хронизация РА.

В доступной литературе опубликованы данные об активации ВЭБ и ЦМВ у больных РА, леченных метотрексатом. При использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мононуклеарах сыворотки крови больных РА ЦМВ

и ВЭБ обнаруживались в 56% случаев, ВПГ-6 — в 10% против 33% и 0% у здоровых, что свидетельствует о предрасположенности больных РА к герпетической инфекции, ее реактивации [23,26,28,36,53].

Результаты исследований Л.В. Петрова и К.В. Белоглазовой (2008) показали, что у больных РА, принимавших метотрексат в дозе 7,5–10 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой, при наличии персистенции ВПГ 1, 4 типов (у 24%), выявлении антигенов ЦМВ и ДНК ВЭБ (12,5% и 14,6% соответственно), отмечалось повышение вирусных и бактериальных инфекций по сравнению с группой больных, у которых не было персистенции ВПГ при наблюдении в течение 12 месяцев.

Выводы

Приведен краткий обзор опубликованных данных о частоте обнаружения ВПГ-1 и 2, HZV, ВЭБ, ЦМВ у пациентов с РА в мононуклеарах периферической крови и синовиальной жидкости. Наличие герпетической инфекции подтверждалось количественной ПЦР в реальном времени, что дало возможность обнаружить ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-6; антител IgG, IgM

к ВПГ-1, ВПГ-2, *Herpes zoster* — методом иммуноферментной реакции.

Окончательная роль ГВ у больных РА не установлена. Более вероятной считается гипотеза о том, что инфицирование и высокая герпесвирусная нагрузка обусловлены дефектом клеточного иммунитета у больных РА. При наличии генетической предрасположенности ГВ способствуют развитию аутоиммунного заболевания.

Иммунодепрессивная терапия РА вызывает реактивацию ГВИ, что требует мониторинга вирусной нагрузки ДНК у пациентов.

Обнаружение ГВИ у пациентов с РА приводит к более тяжелому течению заболевания, высокой активности патологического процесса, повышению развития частоты системных проявлений, хронизации процесса.

При выявлении ГВИ у больных ЮРА в активной форме требуется решить вопрос о назначении противогерпетической терапии с использованием иммуномодулирующих препаратов для восстановления функционального состояния Т- и В-клеточного звена иммунитета, факторов неспецифической защиты организма ребенка с дальнейшим изучением ее эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

- Буханова ДВ, Белов БС. (2016). Инфекция, вызываемая *Herpes zoster*, и ревматические заболевания: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 3 (16): 69–76.
- Дербасова НН. (2007). Особенности иммунных нарушений при герпетической инфекции глаз и клинико-иммунологическая эффективность различных схем терапии. Владивосток: 27.
- Железнякова ГФ. (2006). Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон. Медицинская Иммунология. 8(5–6): 597–614.
- Зборовская И, Александров А, Слюсарь О. (2010). Лечение больных ревматоидным артритом с сопутствующей герпетической инфекцией. Врач. 12:76–79.
- Камолов ЗС. (2004). Функциональная активность естественных киллеров и продукция интерлейкинов при ревматоидном артрите. Аллергология и иммунология. 5(1): 95–98.
- Каражас НВ, Малышев НА, Рыбалкина ТН и соавт. (2007). Герпесвирусная инфекция. Методические рекомендации. Москва: 1–118.
- Киреев ВВ, Джапаров АК, Мусаходжаева ДА. (2013). Влияние вируса Эпштейна—Барр на иммунные показатели синовиальной жидкости при ревматоидном артрите. Иммунопатология и клиническая иммунология. 5:265–267.
- Крамарев СА, Выговская ОВ. (2013). Эпштейна—Барр вирусная инфекция у детей. Актуальная инфектология. 1:73–78.
- Мальханов ВБ, Шевчук НЕ, Марванова ЗР. (2004). Цитокиновый статус больных офтальмогерпесом. Вопросы вирусологии. 49(1):28–30.
- Насонов ЕЛ. (2001). Современные направления иммунологических исследований хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Терапевтический архив. 8: 43–46.
- Петров АВ, Белоглазова КВ. (2008). Частота инфекционных осложнений у больных ревматоидным артритом — носителей вирусной инфекции семейства *Herpesviridae* при применении метотрексата и сульфасалазина. Украинский ревматологический журнал. 3(33):48–51.
- Петров АВ, Дударь ЛВ, Малый КД. (2004). Персистенция различных инфекционных агентов в мононуклеарных лейкоцитах крови в дебюте ревматоидного артрита. Терапевтический архив. 5:32–35.
- Пронина НА, Свиридова ВС, Кологривова ЕН и соавт. (2009). Влияние персистенции вируса простого герпеса на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками при ревматоидном артрите. Медицинская Иммунология. 11(1): 91–94.
- Редькин ЮВ, Одокиенко АЮ. (2004). Клинико-иммунологические особенности больных герпетической инфекцией I и II типов. Омский научный вестник. Медицина. 1(26):151–156.
- Савинков ПА, Рыбалкина ТН, Каражас НВ и соавт. (2015). Роль герпесвирусов и пневмоцист в этиологии инфекционных заболеваний у детей с иммуносупрессией различной природы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 17(4): 251–330.
- Сафина АЗ. (2004). Роль герпес вирусов, микоплазм, хламидий при ревматоидном артрите и лечении циклофероном. Уфа:24.
- Симованьян ЭН, Денисенко АВ, Григорян МА и соавт. (2016). Эпштейна—Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. Детские инфекции. 1: 15–23.
- Соболева НГ. (2009). Ювенильный ревматоидный артрит у детей Краснодарского края (особенности этиопатогенеза, оптимизация лечебной тактики). Краснодар: 36.
- Солдатова ЕЮ, Жолобова ЕС, Мелехина ЕВ и соавт. (2017). Распространенность герпесвирусной инфекции у больных с различными формами и вариантами ювенильного артрита. Лечащий врач. 6.
- Солдатова ЕЮ, Мелехина ЕВ, Горелов АВ. (2017). Герпесвирусная инфекция у больных с ювенильным артритом: Эпидемиология и инфекционные болезни. 1:46–53.
- Халдин АА, Гилядов АД, Быханова ОН и соавт. (2015). Опоясывающий герпес: современные особенности клиники и принципы терапевтической тактики. Клиническая дерматология и венерология. 1: 77–81.
- Юлиш ЕИ, Волосовец АП. (2005). Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. Донецк: Регина: 216.
- Alvarez-Lafuente R, FernandezGutierrez B, de Miguel S et al. (2005). Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. Ann Rheum Dis. 64(9):1357–9.

24. Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. (1991). Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med.* 90(3):295—8.
25. Balandraud N, Meynard JB, Auger I et al. (2003). Epstein—Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum.* 48(3):1223—1228.
26. Balandraud N, Guis S, Meynard JB et al. (2007). Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase epstein-barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 57(5):762—7.
27. Ball RJ, Avenell A, Aucott L et al. (2015). Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein—Barr virus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy.* 17:274.
28. Belin V, Tebib J, Vignon E. (2003). Cytomegalovirus infection in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 70(4):303—6.
29. Brodsky M. (1999). Stealth, sabotage and exploitation. *Immunol Rev.* 5—11.
30. Curtis JR, Xie F, Yun H et al. (2016). Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr 25. pii: annrheumdis-2016—209131. doi 10.1136/annrheumdis-2016—209131.
31. Ede A, Laan R, Rood M et al. (2001). Effect of folic or folinic acid supplementation of the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 44:1515—1524.
32. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A et al. (2013). Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 72(2):229—34.
33. Grawford DH. (2001). Biology and disease associations of Epstein—Barr virus. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 356(1408):461—473.
34. Ikuta K, Satoh Y, Hoshikawa Y et al. (2000). Detection of Epstein—Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children. *Microbes Infect.* 2(2):115—120.
35. Kasahara Y, Yachie A. (2002, Dec.). Cell type specific infection of Epstein—Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytosis lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Crit Rev Oncol Hematol.* 44(3):283—294.
36. Kelaidi C, Tulliez M, Lecoq-Lafon C et al. (2002). Long-term remission of an EBV-positive B cell lymphoproliferative disorder associated with rheumatoid arthritis under methotrexate with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) monotherapy. *Leukemia.* 16(10):2173—4.
37. Lunemann JD, Frey O, Eidner T et al. (2008). Increased frequency of EBV-specific effector memory CD8+ T cells correlates with higher viral load in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 181(2):991—1000.
38. Maksymowych WP, Suarez-Almazor ME, Buenviaje H et al. (2002). HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *Journal Rheumatology.* 29:2319—2326.
39. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L et al. (2009, May 15). Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis.* 48(10):1364—71.
40. Nakajima A, Urano W, Inoue E et al. (2015, Jul). Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Mod Rheumatol.* 25(4):558—61. doi 10.3109/14397595.2014.984829
41. Neidobitek G, Agathangelou A, Herbst H et al. (1997). Epstein—Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected. *J Pathol.* 182(2):151—159.
42. Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM et al. (2015, Dec). Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of disease characteristics and disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 67(12):1671—8. doi 10.1002/acr.22628.
43. Pratesi F, Tommasi C, Anzillotti C. (2006). Deiminated Epstein—Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 54:733—741.
44. Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F et al. (2000). Fulminant EBV+ T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood.* 96(2): 443—451.
45. Segan J, Staples MP, March L et al. (2015, Mar.). Risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients: the role of tumour necrosis factor- α inhibitors. *Intern Med J.* 45(3):310—8. doi 10.1111/imj.12679.
46. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC et al. (2007, Dec. 15). The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 57(8):1431—8.
47. Strangfeld A, Listing J, Herzer P et al. (2009). Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA.* 301(7):737—44.
48. Takeda T, Mizugaki Y, Matsubara L et al. (2000, Jun). Lytic Epstein—Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 43(6):1218—1225.
49. Toussiot E, Roudier I. (2008). Epstein—Barr in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 22(5):883—896.
50. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H et al. (2014, Oct.). Herpes Zoster and Tofacitinib Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 66(10):2675—84. doi 10.1002/art.38745.
51. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. (2006). Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford).* 45(11):1370—5.
52. Yun H, Xie F, Delzell E et al. (2015, May). Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 67(5):731—6. doi 10.1002/acr.22470.
53. Zaher SS, Sandinha T, Roberts F et al. (2005). Herpes simplex keratitis misdiagnosed as rheumatoid arthritis-related peripheral ulcerative keratitis. *Cornea.* 24(8):1015—7.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70.
Бондарец Юлия Ивановна — аспирант каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 17.03.2018 г., принята к печати 27.09.2018 г.

КОЛИ ПОЧИНАЄТЬСЯ КАШЕЛЬ - МАМА ПЕРШОЮ ПРИХОДИТЬ НА ДОПОМОГУ



Гербіон®



ЕФЕКТИВНІСТЬ ІЗ ПЕРШИХ ДНІВ КАШЛЮ

- Гербіон ісландський мох заспокоює сухий подразливий кашель
- Гербіон плющ розріджує мокротиння та сприяє відкашлюванню

ТОВ "КРКА УКРАЇНА", вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127,
а/с 42, 01015, м. Київ, тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67,
e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua

www.herbion.ua



*Наші високі технології та
знання для створення
ефективних та безпечних
препаратів найвищої якості.*

Інформація про лікарський засіб. Призначена для професійного використання медичними та фармацевтичними працівниками.
Гербіон сироп плюща. Склад: 1 мл сиропу містить 7 мг сухого екстракту листя плюща. Лікарська форма. Сироп. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях. Відхаркувальний засіб. Код АТС R05C A16. Показання для застосування: гострі запальні захворювання дихальних шляхів, симптоматичне лікування хронічних запальних захворювань бронхів. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Побічні ефекти: дуже рідко – нудота, алергічна реакція. Гербіон сироп ісландського моху. Склад: 1 мл сиропу містить 6 мг густого екстракту ісландського моху. Лікарська форма. Сироп. Фармакотерапевтична група. Засоби, які пригнічують кашльовий рефлекс, окрім комбінацій з відхаркувальними засобами. Код АТС R05D. Показання для застосування: сухий, подразливий кашель та захриплість сухість слизових; оболонки; сильне навантаження на голосові зв'язки. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-яких допоміжних речовин. Побічні ефекти. У поодиноких випадках можуть виникнути алергічні реакції.

УДК 616.008.7-0.893-053.2:616.98:578

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак

Ефективність екстракту ісландського моху при сухому кашлі у дітей

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):71-77; doi 10.15574/SP.2018.94.71

У статті показано причини виникнення та механізми розвитку сухого кашлю у дітей. Кашель супроводжує досить багато захворювань, що потребує проведення диференційної діагностики для вибору раціональної терапії. Рослинні препарати можуть застосовуватись при сухому кашлі тривало і без побічних ефектів. Наведено дані досліджень, які свідчать про ефективність сиропу, що містить екстракт ісландського моху, у лікуванні сухого кашлю у дітей.

Ключові слова: сухий кашель, діти, екстракт ісландського моху.

Efficiency of the Iceland moss extract in children with dry cough

Y.V. Marushko, T.V. Gyshchak

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article provides data on the causes of dry cough in children. There are many diseases accompanied by coughing and this requires the differential diagnosis to be done for the rational therapy choice. Herbal products for dry cough can be used for long period without side effects. The data on the effectiveness of the syrup with Iceland moss extract is given.

Key words: dry cough, children, Iceland moss extract.

Эффективность экстракта исландского мха при сухом кашле у детей

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

В статье показаны причины и механизмы развития сухого кашля у детей. Кашлем сопровождаются достаточно много заболеваний, что требует проведения дифференциальной диагностики для выбора рациональной терапии.

Растительные препараты могут применяться при сухом кашле длительно и без побочных эффектов. Приведены данные исследований, свидетельствующие об эффективности сиропа, содержащего экстракт исландского мха, в лечении сухого кашля у детей.

Ключевые слова: сухой кашель, дети, экстракт исландского мха.

Кашель є одним із найбільш поширених симптомів, з яким пацієнти звертаються до лікарів первинної медичної допомоги та пульмонологів [7,15,20]. У дітей — це другий симптом респіраторного захворювання після нежитю.

Фізіологічне значення кашлю полягає в очищенні дихальних шляхів від речовин, що потрапили у них із зовні, і від ендогенних компонентів (частинки бронхіального епітелію, слиз тощо). Виникнення кашлю пов'язане з подразненням специфічних рецепторів або з безпосереднім подразненням кашльового центру у центральній нервовій системі. У дихальній системі кашльові рецептори розташовані нерівномірно. Значна кількість рецепторів локалізується на задній поверхні надгортаника, передній поверхні гортані, ділянці голосових зв'язок і підзв'язкового простору, біфуркації трахеї, місць розгалужень бронхів, зон плеври прикореневих ділянок і реберно-діафрагмальних синусів. В окремих випадках кашель виникає при подразненні рецепторів, що знаходяться поза дихальними шляхами. До таких відносять рецептори у слуховому проході, стравоході та інших органів. При безпосередньому збудженні кашльового центру виникає невротичний кашель.

Подразнення рецепторів передається в дихальний центр, розташований у довгастому мозку. Тут за участю ретикулярної формації відбувається складна рефлекторна реакція м'язів бронхів, гортані, діафрагми, грудної клітки, живота [8,14], що має наслідком виникнення кашльового поштовху. При сильному судомному кашлі може виникати блювота, обумовлена іррадіацією подразнення на блювотний центр.

Проте кашель не тільки виконує фізіологічно корисну дренажну функцію, але може чинити і шкідливий вплив на організм. Частий інтенсивний кашель (особливо тривалі напади) супроводжується підвищенням внутрішньогрудного тиску і може сприяти розвитку гіпертензії у малому колі кровообігу, емфіземи легень, формуванню «легеневого серця». Підвищення венозного тиску у великому колі кровообігу під час нападу кашлю іноді супроводжується крововиливами у склери, у системі бронхіальних вен. Напад сильного кашлю може ускладнитися непритомністю, втратою свідомості, порушенням ритму серцевої діяльності, епілептиформним нападом, пневмотораксом [6,8,11].

У англomовній літературі прийнято поділяти кашель на гострий (тривалістю до 3-х тижнів), підгострий (тривалістю 3–8 тижнів)

і хронічний (тривалістю понад 8 тижнів) [26]. Причини гострого і підгострого кашлю у дорослих і дітей звичайно збігаються — це переважно гострі респіраторні захворювання. Причини хронічного кашлю у дітей та дорослих різняться, а у дітей залежать від віку [15].

Сухий кашель, як клінічний симптом, може зустрічатися при цілому ряді захворювань з різними етіологічними чинниками. Він може супроводжувати гострі респіраторні захворювання, напади бронхіальної астми, гострі бронхіти, гіпертрофію піднебінних мигдаликів, гострі та хронічні риносинусити, гастроєзофагальну рефлюксну хворобу, бронхоектазію, ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт, туберкульоз легень, кашлюк, психогенні захворювання [18].

У дітей раннього віку при гострому респіраторному захворюванні сухий кашель має затяжний перебіг, що обумовлено анатомофізіологічними особливостями органів дихання у дітей цієї вікової категорії. Насамперед це наявність у дітей раннього віку звужених носових ходів та бронхів, виразна готовність слизової дихальних шляхів до набряку та гіперсекреції, гіпертрофія лімфоїдної тканини задньої стінки глотки [18]. Значне звуження носових ходів у результаті набряку слизової оболонки призводить до накопичення в'язкого слизу на задній стінці глотки, який не в змозі в повній мірі евакуювати миготливий епітелій. Це призводить до погіршення реології патологічних виділень, виснаження миготливого апарату, дистрофії та атрофії епітелію слизової оболонки дихальних шляхів та посилення нападів малопродуктивного кашлю. Напади сухого кашлю є результатом постійного подразнення рецепторного апарату задньої стінки глотки чи трахеї як запаленням її слизової оболонки, так і наявністю скудного патологічного секрету в активній рецепторній ділянці. На цьому рівні дихальних шляхів (глотка, гортань, трахея) бронхіальний секрет не виробляється, і не слід очікувати трансформації сухого кашлю у вологий. Роль сухого кашлю при цьому полягає в очищенні дихальних шляхів від слизу, який повинен бути видалений із носових ходів та бронхів [8,30,31].

Тривалий сухий кашель у дітей раннього віку стає серйозною проблемою для батьків хворої дитини та лікаря. Напади сухого кашлю превалюють у нічний час та вранці. Вони обумовлені потраплянням слизу в гортань і підсиханням слизової оболонки при диханні ротом [4]. Значною мірою посилює такий

кашель у дитини під час сну сухе повітря, особливо за наявності потужних радіаторів у приміщенні, де спить дитина. На відміну від кашлю при бронхіті, цей кашель не супроводжується хрипами у легенях, має поверхневий характер і зникає при лікуванні запального процесу у носоглотці [5,31]. За наявності сухого кашлю часто необхідна консультація отоларинголога, який визначає наявність патологічного секрету на задній стінці глотки, набряку слизової носових ходів, явищ середнього катарального отиту. Комплексне лікування педіатром та оториноларингологом суттєво покращує результати лікування, зменшує частоту призначення антибактеріальної терапії.

Клінічне вивчення характеру кашлю (частота, інтенсивність, періодичність, глибина, час появи, тривалість) разом з анамнестичними даними дозволяє установити правильний діагноз і призначити адекватну терапію. Важливим є призначення вже на ранніх етапах лікування протикашльових чи відхаркувальних лікарських засобів.

Випадки, коли сухий кашель у дітей раннього віку з проявами гострого респіраторного захворювання набуває гавкаючого характеру, є загрозливими і свідчать про швидкий розвиток набряку слизової оболонки підзв'язкового простору. При подальшому розвитку клінічної картини ця ознака може стати вирішальним фактором небезпеки для життя дитини і вимагати негайної госпіталізації та застосування протинабрякової терапії [11].

У дітей дошкільного та шкільного віку сухий кашель, крім вищевказаних причин, може бути обумовлений наявністю алергічного компоненту — запального набряку слизової оболонки дихальних шляхів на тлі гострого респіраторного захворювання. Етіологічним чинником захворювання у цьому випадку може бути не тільки інфекційний агент, але й тригери алергічного походження — сенсibiliзація кліщем домашнього пилу, пліснявою, пилом рослин та дерев. Одним із характерних проявів таких станів є тривале закладання носа (можливо сезонного характеру), виділення з носа в'язкого секрету. У цьому випадку лікування повинно бути спрямоване на зменшення запального набряку слизової оболонки дихальних шляхів з використанням протиалергічних засобів у комплексній терапії. Призначення в таких випадках відхаркувальних засобів, що стимулюють роботу бронхіальних залоз, недоцільне. Слід медикаментозно зменшити

продукцію запального ексудату, що є основою лікування такого кашлю.

Зміна характеру кашлю у динаміці спостереження дає важливу інформацію для лікаря. Так, якщо сухий поверхневий кашель через декілька днів набуває продуктивного характеру, стає глибоким, нападоподібним, то це може свідчити про розвиток гострого бронхіту у дитини. Така трансформація сухого кашлю при гострому бронхіті виникає через те, що бронхіальні залози посилено починають виробляти секрет, який є одним із головних компонентів мокротиння. У дітей непродуктивний характер кашлю в перші дні захворювання на гострий бронхіт обумовлений підвищеною в'язкістю та адгезією бронхіального секрету, недостатньою активністю миготливого епітелію бронхів. У частини хворих цей процес може супроводжуватися явищами бронхоспазму, який посилюється неспроможністю скоротливого апарату бронхіол проштовхувати харкотиння з нижніх відділів легень. Перехід сухого кашлю у продуктивний є ознакою позитивної динаміки перебігу гострого бронхіту у хворого. Тому при гострому бронхіті важливо сприяти трансформації сухого кашлю у вологий за рахунок призначення відхаркувальних засобів.

Наявність сухого нападоподібного болючого кашлю на тлі виразних ознак загальної інтоксикації може свідчити про захворювання органів дихання бактеріальної природи. Частіше це може бути пневмонія. Останніми роками відмічають ріст захворюваності дітей на гостру пневмонію у всіх вікових групах, але особливо цей показник виражений у дітей віком від 15 до 17 років (на 23,3%), що потребує значної уваги з боку медичних працівників на етапах ранньої діагностики [2]. Своєчасно призначена антибактеріальна терапія в цьому випадку є головним лікувальним засобом. Призначення відхаркувальних засобів носить симптоматичний характер.

Однією з причин тривалого нападоподібного сухого кашлю може бути кашлюк. Напади кашлю при кашлюку виникають частіше вночі, їх кількість може досягати 50 за добу. Причиною тривалого сухого кашлю у хворих на кашлюк є запалення слизової оболонки дихальних шляхів, що викликає подразнення кашльового центру. Оскільки кашлюк триває досить довго, поріг стимулювання кашльового рефлексу знижується, і навіть незначне подразнення дихальних шляхів стимулює напад сухо-

го кашлю. Саме особливості кашльового рефлексу при кашлюку стають причиною довготривалого кашлю за відсутності інших симптомів захворювання. Випадки кашлюку натеper зустрічаються не тільки у дітей раннього, але й шкільного віку. Затяжний сухий кашель у підлітків із кашлюком зазвичай перебігає легше, ніж у грудних дітей, і відрізняється відсутністю катаральних проявів у легенях та реприз. Діагноз можна підтвердити визначенням у крові антитоксичних антитіл, які у дітей, що захворіли, на відміну від вакцинованих дітей, визначаються у високих титрах [3]. Це обґрунтовує призначення в комплексному лікуванні протикашльових засобів.

Детальне вивчення сухого кашлю у хворої дитини, його характер, час появи, тривалість, ретельно зібраний анамнез хвороби та життя дозволяють визначити інші причини його виникнення. Сухий тривалий кашель, який не зникає на тлі загальноприйнятої терапії, може бути пов'язаний із позалегеновими причинами. Слід пам'ятати, що сухий кашель може виникати при патології серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, центральної нервової системи. Нічний кашель необхідно диференціювати з кашлем при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі [13].

У дітей грудного віку тривалий сухий кашель може бути ознакою вад розвитку дихальної системи, наприклад трахеобронхомалії, бронхолегеневої дисплазії, вад розвитку стравоходу, муковісцидозу. Але, на відміну від гострих захворювань, для вад розвитку типовим є тривалий перебіг захворювання, довготривалий кашель, наявність інших ознак вад розвитку (наприклад, трахеобронхомалії притаманні дисфагія, диспное, стридор). Якщо у дитини тривалий кашель, не слід забувати і про туберкульоз [5].

Інколи тривалий нападоподібний кашель у дитини практично не пом'якшується і не зменшується протягом доби, незважаючи на призначення значної кількості різноманітних протикашльових та відхаркувальних засобів. Практикуючий лікар, не відмічаючи позитивної динаміки перебігу сухого кашлю у дитини на тлі відсутності виразних змін з боку верхніх та нижніх дихальних шляхів, здійснює постійний пошук лікарських засобів з різними механізмами дії. У цих випадках необхідно детально зібрати анамнез хвороби та життя хворої дитини, оскільки сухий кашель може виникнути як реакція на стресові ситуації у сім'ї та школі.

Науковими дослідженнями останніх років підтверджено існування функціонального і психогенного кашлю [25,32], виникнення якого не пов'язане із запальними змінами у верхніх дихальних шляхах. Функціональний кашель і психогенний кашель характеризуються гавкаючим тембром і схильністю до персистування протягом тривалого часу [13].

Напади сухого кашлю психогенного походження згодом стають звичними, формуючи умовні рефлексивні на певні ситуації. У частини дітей психогенний кашель супроводжується нервовими тиками. Особливостями психогенного кашлю є: регулярність, висока частота (декілька разів за хвилину), металевий відтінок, поява тільки в денний час і відсутність під час сну. Характерно, що кашель посилюється до та під час огляду лікарем, зникаючи після його закінчення (зняття стресу очікування). Підвищена тривожність батьків, концентрація їхньої уваги на респіраторних симптомах можуть бути причиною закріплення кашльового рефлексу у дитини. У цьому випадку лікування протикашльовими засобами не дає полегшення, необхідна консультація психоневролога.

При дослідженні причин персистування сухого кашлю в клінічній практиці сформувався поняття про «кашльову тріаду». До цієї тріади входять такі захворювання, як синдром постназального затікання (Drip-синдром), бронхіальна астма і гастроєзофагеальний рефлюкс. Зокрема, у проспективному дослідженні R.S. Irwin і співавт., метою якого було виявлення основних причин хронічного кашлю, вказується, що у 54% пацієнтів спостерігався Drip-синдром, у 28% — гастроєзофагеальний рефлюкс, у 7% — хронічний бронхіт, у 31% — бронхіальна гіперреактивність. При цьому у 1/4 досліджених мали місце дві причини розвитку кашлю, а у 3% — три причини. За іншими даними, серед причин непродуктивного і тривалого кашлю «кашльова тріада» мала місце у 93,6% пацієнтів.

Таким чином, причин сухого кашлю може бути досить багато, що потребує диференційної діагностики для вибору раціональної терапії.

Для кожного з видів кашлю у дітей рекомендована своя лікувально-діагностична тактика [16].

Головною задачею лікування сухого кашлю є полегшення стану хворої дитини за рахунок припинення нападів кашлю чи переведення його у продуктивний.

Для підвищення ефективності лікування сухого кашлю необхідно враховувати декілька правил.

По-перше, сухий надсадний кашель, напади якого відмічаються часто з короткими інтервалами, дуже змучує хворих, особливо дітей раннього віку. Безперервний кашель спричиняє занепокоєння батьків, що відображається на якості догляду та їх емоційному стані, погіршує якість спілкування з лікарем. У цьому випадку можна на короткий термін використовувати протикашльові засоби до моменту появи мокротиння.

По-друге, необхідно в комплексному лікуванні основного захворювання використовувати відхаркувальні засоби з метою пом'якшення кашлю. Забезпечення повноцінного дренажу дихальних шляхів за рахунок розрідження мокротиння при пневмонії та бронхіті є основним у лікуванні цих захворювань. Призначення при гострому бронхіті або пневмонії під час активного запалення протикашльових засобів є протипоказаним через ризик розвитку ускладнень. Відхаркувальні засоби необхідно комбінувати з препаратами мукомоторної дії.

По-третє, припинити застосування протикашльових засобів при переході сухого кашлю в продуктивний.

Препарати протикашльової дії за механізмом впливу на організм діляться на дві основні групи: засоби центральної та периферичної дії (аферентні, еферентні та сумісні). Серед засобів периферичної дії виділяють препарати рослинного та синтетичного походження [10,11].

Протикашльові засоби центральної дії пригнічують функцію кашльового центру довгастого мозку. У педіатрії використовують лише ненаркотичні протикашльові засоби у поєднанні зі знеболювальним, заспокійливим та слабким спазмолітичним ефектом [10]. Це глауцину гідрохлорид, бутамірат, преноксдіазин та інші. Ці препарати використовують у педіатрії тільки за призначенням лікаря і коротким курсом у декілька днів — до зміни характеру кашлю на продуктивний.

За механізмом дії протикашльові препарати периферичної дії діляться на дві групи: препарати з аферентним ефектом (вплив на передачу нервових імпульсів від рецепторів до кашльового центру) та з еферентним ефектом (вплив на передачу нервових імпульсів від нервового центру до ефекторів). До протикашльових засобів з аферентним ефектом відносять обволікаючі препарати, які створю-

ють захисний прошарок на слизовій оболонці носо- та ротоглотки. Зазвичай це таблетки для розсмоктування, сиропи, чаї, які містять рослинні екстракти евкалипту, м'яти, липи тощо. До препаратів еферентної дії належить велика група відхаркувальних засобів рослинного походження, механізм дії яких заснований на видаленні бронхіального секрету з дихальних шляхів за рахунок покращення реології мокротиння. Вони також частково активують моторну функцію бронхіол та віїчастого епітелію слизової оболонки бронхів.

Можливість досягти протикашльового ефекту препаратами рослинного походження пояснює підвищений інтерес до них педіатрів [13].

Ідея фітотерапії широко підтримується Всесвітньою організацією охорони здоров'я: на думку її експертів, у лікуванні 75% хворих на гострі респіраторні захворювання доцільно застосовувати препарати рослинного походження [11,21]. Препарати для лікування кашлю, що містять рослинні екстракти, за своєю ефективністю не поступаються синтетичним препаратам. Вони здійснюють помірну подразливу дію на рецептори шлунка, що рефлекторно посилює секрецію залозистих клітин слизової оболонки бронхів [1,11].

При зміні сухого кашлю на продуктивний необхідно відмінити призначення протикашльових засобів, які пригнічують кашель, і почати прийом муколітиків, які добре розріджують мокротиння, збільшують його в об'ємі за рахунок зміни структури слизу. До них належать ацетилцистеїн, карбоцистеїн, амброксол та інші.

Таким чином, засоби протикашльової, муколітичної та відхаркувальної терапії добираються індивідуально для кожного хворого з урахуванням клінічних особливостей перебігу захворювання, віку дитини та фармакологічних властивостей препаратів [7].

Останніми роками для лікування функціонального і сухого надсадного кашлю у дітей із запаленням та подразненням слизової оболонки глотки, гортані та трахеї у комплексному лікуванні успішно застосовують препарати, виготовлені на основі ісландського моху (цетрарія ісландська).

У своєму складі цетрарія ісландська має широкий спектр біологічно активних речовин. Серед них: вуглеводи у вигляді лишайникового крохмалю ліхеніну (до 64%) та ізоліхеніну (до 10%), цукрів (глюкози, галактози, манози); дубильні речовини (1–2%), іридої-

ди — цетрарін (2–3%), лишайникові кислоти (2–3%) — цетрарова, протоцетрарова, фумаро-протоцетрарова, пароліхестеринова, уснінова; мікроелементи — залізо, мідь, марганець, титан, нікель, хром, бор, сліди молібдену; вітаміни — аскорбінова і фолієва кислоти, вітаміни A, B1, B2, B12.

Такий склад обумовлює досить широке використання цетрарії ісландської в офіційній та народній медицині для лікування захворювань дихальних шляхів і легень (бронхіт, кашель різної інтенсивності, бронхіальна астма), а також захворювань інших органів і систем — хвороб шлунково-кишкового тракту (гастритів, виразок), дистрофії, загального виснаження, інфекційних захворювань шкіри, опіків, порушень діяльності щитоподібної залози, анемії тощо [29].

Полісахариди цетрарії ісландської (ліхенін та ізоліхенін) сприяють утворенню на поверхні слизових оболонок дихальних шляхів слизового шару, що захищає їх від впливу шкідливих факторів і різноманітних подразників. Утворення захисного шару чинить заспокійливий вплив, завдяки чому зменшується кашльовий рефлекс та пом'якшується сухий і подразливий кашель. Діючи на слизову травного тракту при шлунково-кишкових захворюваннях, слиз цетрарії стабілізує функцію виділення залоз шлунка при гіперацидному гастриті, виразці шлунка і дванадцятипалої кишки, при проносах, послаблює блювотні позиви при ранньому токсикозі вагітних.

Значну цінність у складі цетрарії ісландської становлять лишайникові кислоти (уснінова, ліхестеринова, протоліхестеринова, фумаропротоцетрарова та інші). Серед лишайникових кислот практичне застосування знайшла уснінова кислота, оскільки має сильну антибактеріальну дію відносно стафілококів, стрептококів, бактерій субтіліс, мікобактерій, грибів роду *Candida* [23,28]. Дослідження показали, що натрієва сіль уснінової кислоти володіє бактеріостатичними властивостями навіть у розведенні 1:2000000, у більш високій концентрації вбиває туберкульозні бактерії, а механізм антибіотичного впливу пов'язаний із припиненням окисного фосфорилування у бактерій.

Крім того, доведено інгібуючу дію уснінової кислоти на структуру біоплівки, утворених *C. albicans*. Уснінова кислота значною мірою знижує життєздатність метаболічно активних клітин у зрілих біоплівках *C. albicans*,

спричиняє значне гальмування біоплівки (65%) і запобігає адгезії її мікроорганізмів. Спеціальні методи дослідження підтверджують зменшення товщини зрілої біоплівки під дією уснінової кислоти [27].

Завдяки високому вмісту полісахаридів (70–80%) у поєднанні з мікроелементами цетрарія ісландська є цінним імуномодуючим засобом. Полісахариди моху ісландського мають антигіпоксичні властивості, їх відносять до інтерфероностимуляторів та адаптогенів.

В експерименті підтверджена антиоксидантна та антиканцерогенна дія цетрарії ісландської [19,22,24].

Наявність мікроелементів (Fe, Mn, Cu, Co, Mo, B, Cr, Ni, Ti, I) і вітаміну B12 дає можливість застосовувати препарати на основі ісландського моху при ендокринних захворюваннях, особливо при недостатності функції щитоподібної залози. Мікроелементи цетрарії ісландської беруть участь в окисно-відновних реакціях і необхідні для процесів росту та кровотворення.

Одним з ефективних та безпечних засобів для лікування кашлю на основі цетрарії ісландської є препарат «Гербіон сироп ісландського моху». Його використовують у дітей старше року. Препарат добре переноситься, його можна призначати одночасно з лікарськими препаратами інших груп. Призначається Гербіон сироп ісландського моху дітям віком від 1 року до 4 років по 2,5 мл сиропу 4 рази на добу (що відповідає 15 мг густого екстракту ісландського моху на прийом), дітям віком від 4 до 10 років - по 5 мл сиропу 4 рази на добу (що відповідає 30 мг густого екстракту ісландського моху на прийом), дітям віком від 10 до 16 років - по 10 мл сиропу 4 рази на добу (що відповідає 60 мг густого екстракту ісландського моху на прийом), дітям віком від 16 років і дорослим - по 15 мл сиропу 4 рази на добу (що відповідає 90 мг густого екстракту ісландського моху на прийом). Сироп рекомендується запивати великою кількістю чаю або іншого теплого напою, але не раніше, ніж через 20 хвилин після прийому препарату, оскільки препарат швидко видаляється через слизові оболонки порожнини рота та дихальних шляхів. Після зникнення клінічних симптомів захворювання рекомендується приймати препарат ще декілька днів.

Гербіон сироп ісландського моху значно зменшує неприємні відчуття при сухості слизових оболонок, при значних навантаженнях на голосові зв'язки.

Дослідження, проведені у дітей, показали

хорошу ефективність і переносимість препарату Гербіон сироп ісландського моху при постінфекційному сухому кашлі [9]. Під спостереженням знаходилося 30 дітей віком від 4 до 10 років (середній вік $7,6 \pm 2,1$ року), у яких через 2-2,5 тижні після перенесеного гострого респіраторного захворювання (фарингіту, трахеїту, бронхіту, трахеобронхіту, ларинготрахеїту) спостерігався сухий нав'язливий кашель, що порушував якість життя дитини.

У перший день дослідження та через 14 днів від початку лікування постінфекційного сухого кашлю для оцінки якості життя дітей застосовувався запитальник Medical Outcome Study Short-Form Health Survey (SF-36). Молодші діти заповнювали анкету разом із батьками. В оцінювання входили наступні шкали: фізичне функціонування; рольове функціонування; обумовлена фізичним станом інтенсивність болю та її вплив на здатність до звичної діяльності, включаючи хатню роботу та роботу поза оселею; загальний стан здоров'я; життєва активність; соціальне функціонування, що визначається мірою, якою фізичний чи емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування); психічне здоров'я.

Автори відмічають, що в процесі лікування протягом п'яти днів відбувалося достовірне зниження інтенсивності сухого кашлю з $2,21 \pm 0,23$ бала до $1,34 \pm 0,11$ бала ($P < 0,05$), на 10-й день дослідження інтенсивність кашлю знизилась до $0,27 \pm 0,10$ бала.

При оцінці ефективності препарату батьки звертали особливу увагу на припинення епізодів нічного кашлю вже через тиждень його застосування, що дало змогу повністю відновити нічний сон дитини та зменшити тривогу батьків.

У процесі лікування у дітей, що приймали Гербіон сироп ісландського моху, покращилися показники фізичного, рольового та соціального функціонування. Зокрема на 14-й день дослідження фізичне функціонування покращилось з $55,3 \pm 1,3$ бала до $75,3 \pm 2,3$ бала ($p < 0,01$); рольове функціонування — з $77,2 \pm 1,2$ бала до $89,2 \pm 2,5$ бала ($p < 0,01$); загальний стан здоров'я — з $80,2 \pm 1,7$ бала до $90,2 \pm 1,8$ бала ($p < 0,01$). Значно зросли показники соціального функціонування — з $57,6 \pm 2,2$ бала до $87,6 \pm 1,6$ бала ($p < 0,01$) і рольового функціонування — з $66,3 \pm 2,3$ бала до $86,3 \pm 1,8$ бала ($p < 0,01$), покращилося психічне здоров'я — з $65,2 \pm 1,6$ бала до $75,2 \pm 2,2$ бала ($p < 0,01$).

Алергічних чи будь-яких небажаних реакцій не зареєстровано. Діти добре переносили препа-

рат. Понад третина батьків відмітили покращення апетиту своїх дітей [9].

Таким чином, вибір тактики лікування захворювань, що супроводжуються сухим кашлем, залежить від причини кашлю і повинен проводитись індивідуально. При хронічному кашлі у дітей перевагу слід надавати рослинним препаратам, що можуть тривало застосовуватись, не спричиняючи побічних ефектів.

Гербіон сироп ісландського моху є ефективним протикашльовим засобом рослинного походження для терапії сухого кашлю у дітей. Застосування препарату істотно зменшує інтенсивність сухого кашлю, швидко припиняє нічні напади кашлю, що дозволяє покращити показники якості життя дітей. Гербіон сироп ісландського моху добре переноситься дітьми і не викликає побічних реакцій при застосуванні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін ЮГ, Марушко ЮВ, Крамарьов СО та ін. (2011). Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей. Навчально-методичний посібник. Київ:350.
2. Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Лапшин ВФ, Уманець ТР. (2016). Динаміка захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей. *Современная педиатрия*. 2 (74):73–77.
3. Захарова ИН, Коровина НА, Заплатников АЛ. (2004). Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике. *Российский мед журнал*. 1:3–16.
4. Захарова ИН, Коровина НА, Овсянникова ЕМ. (2011). Роль отхаркивающих препаратов в терапии кашля. *РМЖ*. 19: 113–115.
5. Котлюков ВК, Казюкова ТВ, Антипова НВ, Дудина ТА. (2011). Дифференциальный подход к терапии кашля у детей. *Педиатрия*. 90;2: 99–107.
6. Купко Н. (2012). Кашель у дітей: діагностика і лікування згідно з останніми рекомендаціями. Реферативний огляд. *Дитячий лікар*. 1–2 (14–15):30–36.
7. Марушко ЮВ, Москоленко ОД, Брюзгіна ТС. (2013). Эффективность сиропа первоцвета в лечении острых бронхитов у детей. *Современная педиатрия*. 5(53): 15–19.
8. Марушко ЮВ, Москоленко ОД. (2015). Сухой кашель у дітей, особливості перебігу респіраторних захворювань та лікування. *Здоровье ребенка*. 1 (60): 2–7.
9. Няньковский СЛ, Яцула МС, Бабик ИВ, Шпичка ОИ, Яндю БВ. (2016). Эффективность применения препарата Гербион сироп исландского мха при лечении сухого кашля у детей. *Здоровье ребенка*. 7: 41–45.
10. Самсыгина ГА. (2011). Противокашлевые препараты в педиатрии. *Consillium Medicum*. 11: 22–26.
11. Ashok Mahashur. (2015). Chronic dry cough: Diagnostic and management approaches. *Lung India*. 32 (1): 44–49.
12. Begic E, Begic Z, Dobraca A, Hsanbegovic E. (2017). Productive Cough in Children and Adolescents — View from Primary Health Care System. *Med Arch*. 71(1): 66–68.
13. Bergamini M, Kantar A, Cutrera R. (2017). Analysis of the Literature on Chronic Cough in Children. *Open Respir Med J*. 11: 1–9.
14. Canning BJ. (2010). Afferent nerves regulating the cough reflex: mechanisms and mediators of cough in disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 43: 15–25.
15. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M et al. (2017). Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST Expert Cough Panel*. *Chest*. 152 (3): 607–617.
16. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM et al. (2017). Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST Expert Cough Panel*. *Chest*. 151 (4): 875–883.
17. Chang AB, Robertson CF et al. (2010). Can a management pathway for chronic cough in children improve clinical outcomes: protocol for a multicentre evaluation. *Trials*. 11: 103.
18. Chang AB. (2010). Pediatric cough: children are not miniature adults. *Lung*. 188 (1): 33–40.
19. Colak L, Geyikoglu F, Turkez H et al. (2013). The ameliorative effect of *Cetraria islandica* against diabetes-induced genetic and oxidative damage in human blood. *Pharm Biol*. 51 (12): 1531–1537.
20. De Blasio F, Virchow JC, Polverino M et al. (2011). Cough management: a practical approach. *Cough*. 7:7–10.
21. ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. (2nd edn). doi.org/10.1111/j.2042-7166.2010.tb05951.x
22. Fernandez-Moriano C, Gonzalez-Burgos E, Divakar PK et al. (2017). Evaluation of the Antioxidant Capacities and Cytotoxic Effects of Ten *Parmeliaceae* Lichen Species. *Chemosphere*. 181:778–785.
23. Goga M, Rucova D, Kolarcik V et al. (2018). Usnic acid, as a biotic factor, changes the ploidy level in mosses. *Ecol Evol*. 8 (5): 2781–2787.
24. Grujicic D, Stosic I, Kosanic M et al. (2014). Evaluation of in vitro antioxidant, antimicrobial, genotoxic and anticancer activities of lichen *Cetraria islandica*. *Cytotechnology*. 66 (5): 803–813.
25. Haydour Q, Alahdab F, Farah M et al. (2014). Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review. *Chest*. 146 (2): 355–372.
26. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW. (2018). CHEST Expert Cough Panel Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 153 (1): 196–209.
27. Nithyanand P, Beema Shafreen RM, Muthamil S. (2015). Usnic acid inhibits biofilm formation and virulent morphological traits of *Candida albicans*. *Microbiol Res*. 179: 20–28.
28. Perelta MA, da Silva MA, Ortega MG et al. (2017). Usnic Acid Activity on Oxidative and Nitrosative Stress of Azole-Resistant *Candida albicans* Biofilm. *Planta Med*. 83: 326–333.
29. Puodziuniene G, Janulis V, Milasius A, Budnikas V. (2005). Development of cough-relieving herbal teas. Article in Lithuanian. *Mtdicina (Kaunas)*. 41 (6): 500–505.
30. Sucharew H., Ryan P.H., Bernstein D. (2010, Mar.). Exposure to night cough during early childhood: the CCAAPS birth cohort. *Pediatr. Allergy Immunol*. 21 (2 Pt 1): 253–9.
31. Weinberger M, Fischer A. (2014). Differential diagnosis of chronic cough in children. *Allergy Asthma Proc*. 35: 95–103.
32. Weinberger M, Lockshin B. (2017). When is cough functional, and how should it be treated? *Breathe (Sheff)*. 13(1): 22–30.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Гишак Татьяна Витальевна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Статья поступила в редакцию 09.03.2018 г., принята к печати 19.10.2018 г.

УДК 616.233-002-036.1-085:615.331-053.2

О.Є. Абатуров, Н.М. Токарева

Эффективность пробиотических бактерий *Bacillus subtilis* для лечения острого простого бронхита у детей

ДУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», м. Днепр

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):78-83; doi 10.15574/SP.2018.94.78

Пробиотические бактерии *Bacillus subtilis* имеют противовирусную и иммуномодулирующую функцию, у зв'язку з чим препараты, которые содержат данные бактерии, могут иметь достаточный терапевтический потенциал при лечении острых простых бронхитов у детей.

Мета: выяснение клинико-иммунологической эффективности пробиотических бактерий *Bacillus subtilis* при лечении острого простого бронхита у детей.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 40 детей в возрасте от двух до шести лет. 14 детей в комплексной терапии острого бронхита получали препарат «Субалин», который содержит бактерии *Bacillus subtilis*, остальные дети — только стандартную терапию. Тяжесть состояния больных оценивалась по шкале BSS (Bronchitis severity score). Лабораторное исследование включало: общий анализ крови, мочи, назоцитологические, иммуноферментные методы. Этиологический диагноз устанавливался на основании вирусологических методов исследования. При определении концентрации интерферона гамма использовался набор «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ А-8752» фирмы «Вектор-Бест»; лактоферрина — набор Human Lactoferrin NK 329 Edition 06-16 производства компании Hycult Biotech (USA), нейтрофильных α -дефензинов (1-3) — реактивы Human HNP NK317 Edition 08-16 производства компании Hycult Biotech (USA).

Результаты. У всех детей заболевание началось остро и проявлялось катаральными и общевоспалительными синдромами. Применение в терапии препарата, который содержит бактерии *Bacillus subtilis*, способствовало сокращению продолжительности симптомов заболевания, увеличению содержания лактоферрина в ротоглоточной жидкости к периоду реконвалесценции заболевания и сопряжению продукции IFN- γ и антимикробных факторов.

Выводы. Применение «Субалина», который содержит бактерии *Bacillus subtilis*, является патогенетическим методом лечения острого простого бронхита у детей.

Ключевые слова: острый простой бронхит, дети, иммунитет, бактерии *Bacillus subtilis*, интерферон гамма, лактоферрин, α -дефензины.

Efficiency of probiotic bacteria *Bacillus subtilis* for acute nonobstructive bronchitis treatment in children

A.E. Abatur, N.M. Tokareva

SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

Probiotic bacteria *Bacillus subtilis* have antiviral and immunomodulatory effects, and therefore drugs containing these bacteria can have sufficient therapeutic potential in the treatment of acute nonobstructive bronchitis in children.

Objective: to study the clinical and immunological efficacy of probiotic bacteria *Bacillus subtilis* in the treatment of acute nonobstructive bronchitis in children.

Materials and methods. There were 40 children aged from two to six years followed-up. In the comprehensive treatment of acute bronchitis 14 children were administered the drug Subalinum® containing the bacteria *Bacillus subtilis*, the other children received only routine treatment. The severity of the patient's condition was estimated according to the BSS (Bronchitis Severity Score) scale. Laboratory examination included: complete blood count, urinalysis, nasal cytospin, immunoenzyme techniques. Etiological diagnosis was established on the basis of virological methods. The interferon gamma level was detected by means of «Гамма-Интерферон — ИФА-БЕСТ А-8752 (Gamma-interferon-ELISA-BEST А-8752)» kit, manufactured by the Vector-Best (Вектор-Бест) company; lactoferrin — by using Human Lactoferrin NK 329 Edition 06-16 kit, which is manufactured by Hycult Biotech (USA), neutrophilic α -defensins (1-3) — Human HNP NK317 Edition 08-16 reagents manufactured by Hycult Biotech (USA).

Results. In all children, there was acute onset of disease, manifested in catarrhal and general inflammatory syndromes. The use of a drug containing *Bacillus subtilis* in therapy contributed to a duration reduction of the symptoms, an increase in the lactoferrin level in the oropharyngeal fluid by the period of convalescence, and a combination of IFN- γ and antimicrobial factors.

Conclusions. The use of Subalinum® containing bacteria *Bacillus subtilis*, is a pathogenetic method of the acute nonobstructive bronchitis treatment in children.

Key words: acute nonobstructive bronchitis, children, immunity, bacteria *Bacillus subtilis*, interferon gamma, lactoferrin, α -defensins.

Эффективность пробиотических бактерий *Bacillus subtilis* при лечении острого простого бронхита у детей

А.Е. Абатур, Н.М. Токарева

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

Пробиотические бактерии *Bacillus subtilis* обладают противовирусным и иммуномодулирующим действием, в связи с чем препараты, содержащие данные бактерии, могут обладать достаточным терапевтическим потенциалом при лечении острых простых бронхитов у детей.

Цель: изучение клинико-иммунологической эффективности пробиотических бактерий *Bacillus subtilis* при лечении острого простого бронхита у детей.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 40 детей в возрасте от двух до шести лет. 14 детей в комплексной терапии острого бронхита получали препарат «Субалин», содержащий бактерии *Bacillus subtilis*, остальные дети — только стандартную терапию. Тяжесть состояния больных оценивалась по шкале BSS (Bronchitis severity score). Лабораторное исследование включало: общий анализ крови, мочи, назоцитологические, иммуноферментные методы. Этиологический диагноз устанавливался на основании вирусологических методов исследования. При определении концентрации интерферона гамма использовался набор «Гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ А-8752» фирмы «Вектор-Бест»; лактоферрина — набор Human Lactoferrin NK 329 Edition 06-16 производства компании Hycult Biotech (USA), нейтрофильных α -дефензинов (1-3) — реактивы Human HNP NK317 Edition 08-16 производства компании Hycult Biotech (USA).

Результаты. У всех детей заболевание началось остро и проявлялось катаральными и общевоспалительными синдромами. Применение в терапии препарата, содержащего бактерии *Bacillus subtilis*, способствовало сокращению продолжительности симптомов заболевания, увеличению содержания лактоферрина в ротоглоточной жидкости к периоду реконвалесценции заболевания и сопряжению продукции IFN- γ и антимикробных факторов.

Выводы. Применение «Субалина», содержащего бактерии *Bacillus subtilis*, является патогенетическим методом лечения острого простого бронхита у детей.

Ключевые слова: острый простой бронхит, дети, иммунитет, бактерии *Bacillus subtilis*, интерферон гамма, лактоферрин, α -дефензины.

Вступ

Дані Кокранівських оглядів і результати метааналізів демонструють ефективність застосування пробіотичних бактерій для профілактики і лікування гострих респіраторних інфекцій. Вважається, що пробіотичні бактерії сприяють одужанню і перешкоджають виникненню гострих респіраторних інфекцій, переважно за рахунок своєї імуномодуючої дії [1,2,4,6,7,12,14,18]. Деякі пробіотичні бактерії, продукуючи білки, які імітують структурні протеїни вірусів, мають виразну протівірусну дію. Бактерії *Bacillus subtilis* — одні з небагатьох пробіотичних бактерій, які мають не тільки імуномодуючу дію, але й виразний протівірусний ефект щодо респіраторнотропних вірусів [16]. Бактерії *Bacillus subtilis* також здатні продукувати різноманітні протимікробні та протівірусні пептиди [8,17]. Мікроорганізми *Bacillus subtilis* є пробіотичними бактеріями з хорошим профілем біологічної безпеки [5,10,15]. Враховуючи протівірусну [16] та імуномодуючу дію пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis* [9], можна передбачити наявність у них терапевтичного потенціалу при лікуванні гострих простих бронхітів (ГПБ) у дітей.

Метою роботи було вивчення клініко-імунологічної ефективності пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis* при лікуванні ГПБ у дітей.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням перебували 40 дітей віком від двох до шести років з ГПБ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в КЗ «Дніпровська міська клінічна лікарня №1» м. Дніпро. Основна група (26 дітей) отримувала стандартну терапію (оральна регідратация, вітамінотерапія, симптоматична терапія) відповідно до протоколу МОЗ України щодо ведення дітей, хворих на ГПБ. Група з 14 дітей отримувала поряд зі стандартною терапією препарат «Субалін», що містить бактерії *Bacillus subtilis*. Препарат «Субалін» випускається у вигляді порошку для приготування оральної суспензії в саше, флаконах та капсулах. Для дослідження було обрано форму саше, тому що вона краще підходить для дітей старших одного року. У 1,8–2,22 г порошку (одному саше) міститься не менше 10^9 живих бактерій *Bacillus subtilis*. Препарат призначався по 1 саше 2 рази на добу за 30–40 хв до прийому їжі. Тривалість терапії становила 7 днів.

Загальноклінічне дослідження включало вивчення скарг хворих, анамнезу життя, захво-

рювання і клінічне обстеження органів і систем організму лабораторними методами.

При клінічній оцінці стану важкості хворого використовувалася запропонована L. Dome та R. Schuster у 1996 році шкала BSS (Bronchitis severity score) [13]. Шкала BSS інтегрує виразність проявів п'яти клінічних ознак ГПБ: кашлю, мокротиння, хрипів, болю в грудній клітці при кашлі і диспное. Виразність цих ознак оцінюється за п'ятибальною шкалою Likert: 0 — відсутня, 1 — помірна, 2 — середньої важкості, 3 — важка і 4 — дуже важка. Діапазон сумарної кількості балів коливається від 0 до 20 [3].

Лабораторне дослідження включало загальний аналіз крові, сечі, назоцитологічні, імуноферментні методи. Етіологічний діагноз встановлювався на підставі вірусологічних методів дослідження.

Вміст інтерферону гамма (IFN- γ) у сироватці крові і ротоглотковій рідині, антимікробних факторів у ротоглотковій рідині досліджувався за допомогою імуноферментного аналізу ELISA в сертифікованій імунологічній лабораторії лікувально-діагностичного центру мережі «Аптеки медичної академії». При визначенні концентрації IFN- γ використовувався набір «Гамма Інтерферон — ІФА-БЕСТ А-8752» фірми «Вектор-Бест», лактоферину — набір Human Lactoferrin NK 329 Edition 06-16 виробництва компанії Hycult Biotech (USA), нейтрофільних α -дефензинів (1-3) (Human Neutrophil Peptides 1-3, HNP 1-3) — реактиви Human HNP NK317 Edition 08-16 виробництва компанії Hycult Biotech (USA).

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Статистична обробка даних проводилася за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм Statgraf. Достовірність відмінностей статистичних сукупностей у випадках нормального розподілу оцінювалася за допомогою t-критерію Стюдента, у випадках ненормального розподілу — за допомогою U-критерію Манна—Вітні.

Результати дослідження

У всіх дітей, які знаходились під спостереженням, ГПБ був викликаний вірусними агентами. Захворювання у всіх хворих мало гострий початок із катаральним і загальноза-

Таблиця 1

Динаміка клінічних проявів гострого простого бронхіту у дітей на тлі стандартного лікування та з додаванням препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis* (за шкалою BSS), бали

Клінічні ознаки захворювання	Стандартна терапія		Стандартна терапія з додаванням <i>Bacillus subtilis</i>	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Кашель	2,5±0,1	1,8±0,1	2,1±0,2	1,0±0,1*
Виникнення болю при кашлі	0,7±0,2	0,0±0,0	0,4±0,1	0,0±0,0
Відходження мокротиння	1,9±0,2	1,8±0,1	1,8±0,1	1,6±0,2
Наявність хрипів	2,7±0,2	0,8±0,2	1,8±0,1	0,4±0,2*
Диспное	1,6±0,2	0,8±0,1	1,3±0,2	0,4±0,1*
Загальна сума балів	9,5±0,6	5,2±0,5	7,4±0,5	3,4±0,4*

Примітка: * — різниця достовірна.

пальним синдромами. У симптоматичній структурі проявів ГПБ переважали кашель (2,4–2,7 бала) і вологі різнокаліберні розсіяні хрипи (2,3–2,9 бала). За оцінкою ознак ГПБ на початку захворювання і в періоді реконвалесценції за шкалою BSS, застосування в терапії препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, сприяло швидшому зменшенню всіх клінічних проявів захворювання. За шкалою BSS загальна сума балів, яка характеризує важкість проявів захворювання, на період реконвалесценції у дітей основної групи становила 5,2±0,5, а на тлі поєднання стандартної терапії та препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, — 3,4±0,4 (t-критерій = 6,25; p=0,000002) (табл. 1).

Встановлено, що у періоді одужання у хворих з ГПБ, які додатково отримували препарат, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, спостерігалася достовірно менша виразність таких проявів хвороби, як кашель (t-критерій=4,92; p=0,00005), аускультативне визначення хрипів (t-критерій=4,95; p=0,00005), диспное (t-критерій=4,02; p=0,0005), ніж у хворих, які отримували тільки стандартну терапію.

У жодного хворого на тлі прийому препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, не було виявлено навіть тенденції до формування затяжного перебігу захворювання. Застосування пробіотичних бактерій *Bacillus subtilis* супроводжувалося достовірним зменшенням тривалості загальнозапального синдрому. Зокрема тривалість періоду лихоманки на тлі стандартної терапії та терапії із застосуванням препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, становила 3,5±0,4 і 2,3±0,3 відповідно (t-критерій=2,40; p=0,0245). У 71,4% випадків на тлі стандартної терапії у поєднанні з препаратом, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, спостерігалася одужання на сьому добу захворювання, в той час

Таблиця 2

Динаміка змін назоцитограми у хворих на гострий простий бронхіт дітей на тлі стандартного лікування та з додаванням препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*

Показник	Стандартна терапія		Стандартна терапія з додаванням <i>Bacillus subtilis</i>	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Кількість лейкоцитів у полі зору	14,6±1,9	12,5±2,2	12,5±3,1	7,7±1,2
Нейтрофіли (%)	90,3±2,4	87,6±4,5	84,5±6,2	88,9±3,4
Еозинофіли (%)	2,3±0,9	1,8±0,3	6,7±0,5	1,3±0,5

Таблиця 3

Динаміка змін вмісту антимікробних факторів у ротоглотковій рідині дітей з гострим простим бронхітом на тлі стандартного лікування та з додаванням препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*

Показник	Стандартна терапія		Стандартна терапія з додаванням <i>Bacillus subtilis</i>	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
IFN-γ у сироватці крові (нг/мл)	1,38±0,15	0,93±0,12	1,85±0,12	1,21±0,12 *
IFN-γ у ротоглотковій рідині (нг/мл)	0,93±0,12	1,25±0,11	1,16±0,09	1,35±0,12
α-дефензини у ротоглотковій рідині (1-3) (нг/мл)	1,33±0,10	1,88±0,18*	1,66±0,15	1,86±0,15
Лактоферин у ротоглотковій рідині (мкг/мл)	1,81±0,17	1,77±0,12	1,46±0,15	1,96±0,07 *

Примітка: * — різниця достовірна.

як серед хворих, які отримували тільки стандартну терапію, на сьому добу одужали тільки 46%.

Застосування препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, при лікуванні ГПБ у дітей не призводило до істотних змін у назоцитогрaмі (табл. 2).

Вміст IFN- γ у сироватці крові і ротоглотковій рідині, антимікробних факторів у ротоглотковій рідині у дітей з ГПБ у динаміці лікування показано у табл. 3. За отриманими даними, зміна концентрації IFN- γ у сироватці крові і ротоглотковій рідині до періоду реконвалесценції не залежала від застосування препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*. У гострий період захворювання рівень IFN- γ у сироватці крові становив $1,38 \pm 0,15$ у хворих основної групи і $1,48 \pm 0,12$ нг/мл у хворих, які отримували препарат з *Bacillus subtilis*, а до періоду реконвалесценції відбувалося достовірне зниження його рівня до $0,93 \pm 0,12$ нг/мл (t-критерій=2,34; $p=0,0282$) і $1,21 \pm 0,12$ нг/мл відповідно (t-критерій=3,77; $p=0,0009$).

Рівень концентрації IFN- γ і α -дефензинів (1-3) у ротоглотковій рідині не змінювався протягом захворювання при використанні препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*.

Використання препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, достовірно (t-критерій=3,02; $p=0,0057$) сприяло підвищенню вмісту лактоферину до $1,96 \pm 0,07$ мкг/мл у ротоглотковій рідині до періоду реконвалесценції ГПБ, що не спостерігалось у дітей, які отримували лише стандартну терапію.

Під впливом терапії препаратом, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, відбувалася зміна структури кореляційних зв'язків між вмістом IFN- γ у сироватці крові і ротоглотковій рідині, α -дефензинами (1-3) і лактоферином у ротоглотковій рідині. На тлі стандартної терапії спостерігалася позитивна кореляція вмісту α -дефензинів (1-3) і лактоферину в гострий період ГПБ ($r=0,40$), концентрацій IFN- γ у сироватці крові ($r=0,69$) і α -дефензинів (1-3) ($r=0,43$) у ротоглотковій рідині в гострому періоді і в періоді реконвалесценції захворювання; і обернено пропорційний зв'язок між концентраціями α -дефензинів (1-3) на початку хвороби і лактоферину в ротоглотковій рідині у періоді реконвалесценції ($r=-0,39$) (рис.1).

У хворих, які отримували препарат, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, спостерігалось зниження сили залежності від $r=0,69$ до $r=0,30$ концентрації IFN- γ у сироватці крові

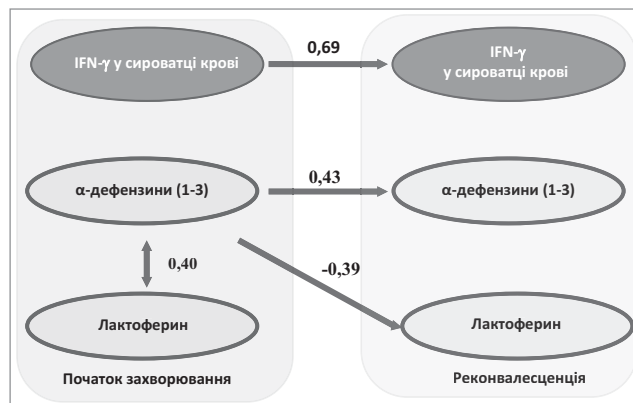


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між IFN- γ та антимікробними факторами у хворих на гострий простий бронхіт, що отримували стандартну терапію

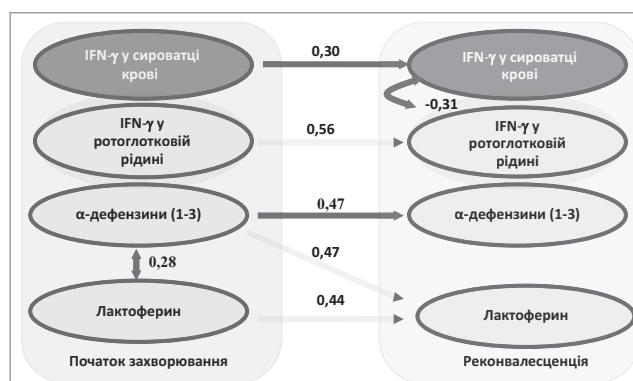


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між IFN- γ та антимікробними факторами у хворих на гострий простий бронхіт, що отримували стандартну терапію із застосуванням препарату, який містить бактерії *Bacillus subtilis* (Субалін)

в періоді реконвалесценції від його рівня на початку захворювання. З'являлася залежність рівнів концентрації IFN- γ і лактоферину у ротоглотковій рідині в періоді реконвалесценції хвороби від таких на початку захворювання. Змінювалася спрямованість залежності вмісту лактоферину в ротоглотковій рідині в періоді реконвалесценції від концентрації α -дефензинів (1-3) у ротоглотковій рідині на початку захворювання із обернено пропорційної ($r=-0,39$) на прямо пропорційну ($r=0,47$) (рис.2).

Обговорення

Таким чином, застосування препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, у дітей з ГПБ призводить до скорочення тривалості катарального, загальнозапального синдромів, проявів з боку дихальних шляхів (зникнення кашлю, аускультативних хрипів, диспное) і прискорює одужання. Регрес клінічних проявів захворювання пов'язаний з підвищенням концентрації лактоферину в ротоглотковій рідині в періоді реконвалесценції. Цікавою є поява прямої залежності вмісту IFN- γ у рото-

глотковій рідині на початку і в періоді реконвалесценції захворювання. Цілком імовірно, що препарат, який містить бактерії *Bacillus subtilis*, синхронізує активність IFN- γ -продуцентів мукозального імунітету. З огляду на кореляційну залежність вмісту α -дефензинів (1–3) і лактоферину в ротоглотковій рідині протягом ГПБ, можна вважати, що бактерії *Bacillus subtilis* виступають в якості екзогенного «диригента» ефекторних механізмів мукозального імунітету. Зокрема продемонстровано, що призначення бактерій *Bacillus subtilis* експериментальним тваринам індукує посилення експресії рецепторів TLR-2 і TLR-9 клітинами мигдаликів і сприяє збільшенню кількості імунних клітин у слизовій оболонці носової порожнини і мигдаликів [19]. Також спори бактерій *Bacillus subtilis* можуть брати участь у процесі доставки антигену вірусного інфекта, зокрема вірусу H5N1, на антигенпрезентуючі клітини, підсилюючи активність реакції адаптивної імунної системи [11]. Координація функціонування механізмів, що беруть участь у противірусному

захисті, і посилення концентрації лактоферину в ротоглотковій рідині, які асоційовані із застосуванням препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, ймовірно, зумовлюють ефективність саногенезу ГПБ у дітей.

Висновки

Застосування препарату «Субалін», що містить бактерії *Bacillus subtilis*, у комплексному лікуванні ГПБ у дітей достовірно сприяє підвищенню концентрації лактоферину в ротоглотковій рідині до періоду реконвалесценції захворювання і прискорює одужання. Ефективність застосування препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, становить 71,4%. Згідно з отриманими даними, застосування препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, має координуючий вплив на функціонування ефекторних механізмів мукозального і системного імунітету. Можна вважати, що призначення препарату, що містить бактерії *Bacillus subtilis*, є патогенетичним методом лікування ГПБ у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров АЕ, Крючко ТА, Агафонова ЕА и др. (2016). Пробиотики и врачебная практика. Харьков: Планета-Принт: 128.
- Абатуров АЕ. (2017). Роль пробиотиков в формировании микрофлоры у детей, вскармливаемых искусственными смесями. Здоровье ребенка. 7 (12): 103–110.
- Крючко ТО, Абатуров ОЕ, Ткаченко ОЯ, Токарева НМ. (2018). Приоритетність застосування фітопрепаратів у лікуванні вірусних респіраторних інфекцій у дітей. Здоровье ребенка. 1 (13): 59–65. doi 10.22141/2224–0551.13.1.2018.127062.
- Ситникова ЕП, Винник ЕВ, Ржанова МГ и др. (2009). Применение пробиотиков при острых респираторных инфекциях у детей, получающих антибиотики. Вопросы детской диетологии. 7;2:78.
- Alkaya B, Laleman I, Keceli S et al. (2017, Jun). Clinical effects of probiotics containing Bacillus species on gingivitis: a pilot randomized controlled trial. J Periodontol Res. 52(3):497–504. doi 10.1111/jre.12415.
- Bo L, Li J, Tao T et al. (2014, Oct 25). Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 25(10):CD009066. doi 10.1002/14651858.CD009066.pub2.
- Cook DJ, Johnstone J, Marshall JC et al. (2016, Aug 2). Probiotics: Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial-PRO-SPECT: a pilot trial. Trials. 17:377. doi 10.1186/s13063-016-1495-x.
- Kalayci S, Iyigundogdu ZU, Yazici MM et al (2016). Evaluation of Antimicrobial and Antiviral Activities of Different Venoms. Infect Disord Drug Targets. 16(1):44–53. PMID: 26743517.
- Lefevre M, Racedo SM, Ripert G et al (2015, Dec 3). Probiotic strain Bacillus subtilis CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period: a randomized, double-blind placebo-controlled study. Immun Ageing. 12:24. doi 10.1186/s12979-015-0051-y.
- Lefevre M, Racedo SM, Denayrolles M et al. (2017, Feb). Safety assessment of Bacillus subtilis CU1 for use as a probiotic in humans. Regul Toxicol Pharmacol. 83:54–65. doi 10.1016/j.yrtph.2016.11.010.
- Liang J, Fu J, Kang H et al. (2013, Oct). Comparison of 3 kinds of Toll-like receptor ligands for inactivated avian H5N1 influenza virus intranasal immunization in chicken. Poult Sci. 92(10):2651–60. doi 10.3382/ps.2013-03193.
- Liu S, Hu P, Du X et al. (2013, Apr). Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Indian Pediatr. 50(4):377–81. PMID: 23665598.
- Moawad EM, Haron MA, Maher RM et al. (2017, Mar 29). Cross-sectional evaluation of the Bronchitis Severity Score in Egyptian children: A move to reduce antibiotics. Afr Med J. 107(4):342–345. doi 10.7196/SAMJ.2017.v107i4.11428.
- Petrof EO, Dhaliwal R, Manzanares W et al. (2012, Dec). Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. Crit Care Med. 40(12):3290–302. doi 10.1097/CCM.0b013e318260cc33.
- Ramaniuk O, Cerny M, Krasny L, Vohradsk J. (2017, Aug). Kinetic modelling and meta-analysis of the B. subtilis SigA regulatory network during spore germination and outgrowth. Biochim Biophys Acta. 1860(8):894–904. doi 10.1016/j.bbagr.2017.06.003.
- Starosila D, Rybalko S, Varbanetz L et al. (2017, Jun 27). Anti-influenza Activity of a Bacillus subtilis Probiotic Strain. Antimicrob Agents Chemother. 61(7). pii: e00539–17. doi 10.1128/AAC.00539-17.
- Sumi CD, Yang BW, Yeo IC, Hahm YT. (2015, Feb.). Antimicrobial peptides of the genus Bacillus: a new era for antibiotics. Can J Microbiol. 61(2):93–103. doi 10.1139/cjm-2014-0613.
- Wang B, Hylwka T, Smieja M et al. (2018, Jul). Probiotics to Prevent Respiratory Infections in Nursing Homes: A Pilot Randomized Controlled Trial. J Am Geriatr Soc. 66(7):1346–1352. doi 10.1111/jgs.15396.
- Yang Y, Jing Y, Yang J, Yang Q. (2018, Jun). Effects of intranasal administration with Bacillus subtilis on immune cells in the nasal mucosa and tonsils of piglets. Exp Ther Med. 15(6):5189–5198. doi 10.3892/etm.2018.6093.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич — д. мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины. Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Токарева Наталья Михайловна — ассистент каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины. Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9.

Статья поступила в редакцию 27.03.2018 г., принята к печати 14.10.2018 г.

Субалін та Субалін-Форте



Для нормалізації мікрофлори кишечника¹



Для попередження та корекції дисбіозу¹



Для зниження рівня ендогенної інтоксикації¹



Для підвищення опірності організму до вірусних інфекцій¹



Характеризується антивірусною активністю внаслідок синтезу α -2 інтерферону¹



Для попередження дисбіозу та антибіотик-асоційованої діареї під час прийому антибіотиків¹



саше

флакони

капсули

з народження¹

з 12 років¹

1. Листок-вкладиш до дієтичної добавки Субалін, Субалін-Форте. Не є лікарським засобом. Не слід застосовувати як заміну повноцінного харчування. Має застереження щодо споживання. Перед застосуванням ознайомтесь з листком-вкладишем. Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. ТУУ 10.08-36273281-001:2013.

За додатковою інформацією звертайтеся до виробника ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА».

Адреса виробника: 09100, м. Біла Церква, вул. Київська, 37. Тел.: +38(044)277-336-10
www.biopharma.com.ua

 biopharma

Профілактичні стратегії у педіатрії при респіраторних інфекціях

За матеріалами Сідельниковських читань 2018 року

З такою доповіддю під час роботи XX (щорічної) Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, НАМН України, професора В.М. Сідельникова, що відбулася 19-21 вересня 2018 року на базі Харківського національного медичного університету, виступив заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор **Кривопустов Сергій Петрович** (Національний медичний університет імені О.О. Богомольця).

Удосконалення можливостей запобігання численним інфекціям органів дихання у дітей залишається актуальним, насамперед через поширеність зазначеної патології та її медико-соціальні аспекти. Слід зазначити, що найкращим засобом контролю за інфекційними хворобами є вакцинація, і саме імунoproфілактика є найважливішим напрямком роботи педіатра та сімейного лікаря. Згідно з наказом МОЗ України від 18.05.2018 №947, в Україні оновили Національний календар профілактичних щеплень. Хотілось би також зазначити важливість впровадження вакцинації проти пневмококової інфекції.

Говорячи ж не про інфекційні захворювання, керовані засобами імунoproфілактики, а про численні вірусні інфекції органів дихання, насамперед верхніх дихальних шляхів, необхідно зробити акцент на консультуванні родини з питань, які стосуються способу життя дитини, її раціонального харчування, за можливості уникнення контактів, характеристики повітря, миття рук тощо.

Так, потрібна підтримка грудного вигодовування, у будь-якому віці важливе запобігання недостатньому або неадекватному харчуванню, попередження ожиріння. Необхідне адекватне споживання білка, мікро-, макроелементів, вітамінів (наприклад, вітаміну D).

Сьогодні саме вітаміну D приділяють велику увагу в різноманітних аспектах. Маркером забезпеченості організму цим вітаміном є 25(OH)D. Доведено, що застосування вітаміну D знижує ризик гострих інфекцій дихальних шляхів. Так, було проаналізовано 25 рандомізованих контрольованих досліджень з 11321 учасником у віці 0–95 років та отримано дані, що 25(OH)D підтримує індукцію антимікробних пептидів у відповідь як на вірусні, так і на бактеріальні стимули (A.R. Martineau та співавт., 2017). Відомі роботи О.Є. Абатурова (2012), у яких висвітлено сучасне розуміння молекулярних механізмів впливу вітаміну D

на експресію бета-дефензинів та кателіцидину. M. Aglipay та співавт. у 2017 р. показали, що більш високі дози не мають переваг перед дозою 400 МО вітаміну D у дітей віком 1–5 років для запобігання інфекціям верхніх дихальних шляхів взимку, при цьому вітамін D застосовували протягом мінімум 4-х місяців (між вереснем та травнем).

Щодо питання покращення засвоюваності вітаміну D, одним із шляхів вирішення цієї проблеми є комбіноване застосування вітаміну D і пробіотичних бактерій. Останні можуть збільшувати циркулюючий вітамін D, який взаємодіє з рецепторами для ефективної імунної відповіді (L.R. Ferguson та співавт., 2013). Природними пробіотичними мікроорганізмами, які колонізують епітелій, розмножуються в усіх відділах шлунково-кишкового тракту, стійкі до дії шлункового соку, солей жовчних кислот, ферментів верхнього відділу кишечника, є *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (*Lactobacillus reuteri* Protectis). Вони синтезують молочну та оцтову кислоти, що покращують процес всмоктування вітамінів, у тому числі вітаміну D, у кишечнику. Цікаве дослідження Zvi Weizman та співавт. (2005) щодо впливу самих *Lactobacillus reuteri* на попередження інфекцій, зокрема впливу на такі показники, як лихоманка, діарея, частота призначення антибіотиків.

В Україні, зокрема, застосовують у дітей від періоду новонародженості «БіоГая краплі з вітаміном D₃» (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938, тобто *Lactobacillus reuteri* Protectis 100 млн життєздатних бактерій та вітамін D₃ 400 МО в 5 краплях). Починаючи з трирічного віку — таблетки «БіоГая ПроТектис з вітаміном D₃» (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938, тобто *Lactobacillus reuteri* Protectis не менше 10⁸ життєздатних бактерій та вітамін D₃ 400 МО у таблетці).

З урахуванням повітряно-краплинного шляху передачі гострих респіраторних вірусних інфекцій, слід, за можливості, намагатися

уникати контактів із хворими, грамотно використовувати маски. З урахуванням контактної шляху передачі гострих респіраторних вірусних інфекцій набуває вкрай великого значення питання гігієни, миття рук, слід уникати доторкання рук до очей, носа та рота дитини.

Треба дотримуватися оптимальної характеристики повітря, яким дихає дитина, з огляду на важливість запобігання тютюнопалінню, та значень температури і вологості. Так, доведено, що відносна вологість повітря може впливати на частоту респіраторних інфекцій. Експериментальні дослідження щодо бактерій і вірусів показали, що їх вплив мінімізується при відносній вологості між 40% та 70%. У цілому більшість негативних наслідків для здоров'я, спричинених відносною вологістю, будуть мінімізовані, якщо підтримувати рівень вологості у приміщенні від 40% до 60% (A.V. Arundel та співавт., 1986). Необхідно регулярно провітрювати приміщення, в якому перебуває дитина, та робити вологе прибирання.

Неможливо переоцінити режим дня, загартовування та, в цілому, здоровий спосіб життя, фізичну активність, запобігання стресам, повноцінний сон для попередження інфекційних хвороб органів дихання у дітей. Загартовування дітей підвищує стійкість до впливу низьких температур, його головними принципами є систематичність, поступове збільшення впливу фактору загартовування, урахування індивідуальних особливостей організму дитини та контроль стану її здоров'я. Активно вивчаються питання психоімунології. Відомо, що стрес може викликати зниження продукції антитіл і рівня клітинної імунної відповіді.

Провідна роль у протівірусному захисті дитини належить неспецифічним механізмам, перш за все зовнішнім бар'єрам, це підкреслює фізіологічне значення слизових оболонок. Саме вони захищають внутрішнє середовище організму дитини шляхом тісної взаємодії комплексу неспецифічних і специфічних механізмів захисту, будучи першою лінією захисту організму дитини проти різноманітних патогенних факторів навколишнього середовища. Це підкреслює важливість оптимізації догляду за слизовою оболонкою порожнини носа, зокрема доцільно користуватися стерильною ізотонічною нерозведеною морською водою для гігієни носової порожнини, зволоження слизової оболонки носа в умовах сухого повітря, профілактики інфекцій. Крім того, морська вода багата мікро- і макроелементами,

які покращують функцію епітелію. Доцільно використовувати саме нерозбавлену морську воду, щоб не знижувалася концентрація макро- і мікроелементів у ній порівняно з природною. Так, накопичений багаторічний досвід використання крапель та спрею Хьюмер.

Зазвичай діти молодшого віку частіше мають епізоди гострих вірусних респіраторних інфекцій протягом року, ніж старші діти. Особливою важливою медико-соціальною проблемою педіатрії є рекурентні респіраторні інфекції у дітей, хоча чітка їх дефініція залишається дискусійною. Важливо, як зазначають Stiehm та інші автори, що серед дітей з рекурентними респіраторними інфекціями приблизно 50% здорові, 30% мають алергію, 10% мають хронічні патології, 10% можуть мати імунodefіцит. Переважна більшість дітей є імунологічно здоровими, і це важливо пам'ятати практикуючим лікарям.

Стратегії попередження рекурентних респіраторних інфекцій добре виклали Urs Beat Schaad, Susanna Esposito, Cem Hasan Razi у 2016 році в журналі Archives of Pediatric Infectious Diseases. Зазначений багатогранний підхід залучає освіту, активну імунізацію та неспецифічну імунomodуляцію. Так, освіта має враховувати питання, що пов'язані з модифікацією факторів ризику (гігієна, куріння, скучення, екологія). Надзвичайно важлива активна імунізація, слід зауважити важливість вакцинації проти грипу, кору, кашлюку, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* тип b. У якості неспецифічної імунomodуляції розглядається, зокрема, стандартизований ліофілізат OM-85 (Бронхо-Ваксом).

Стандартизований ліофілізат OM-85 містить ліофілізат бактеріальних лізатів *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* та *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* та *viridans*, *Moraxella catarrhalis*. Цей імунomodулятор мікробного походження відносять до мукозальних вакцин, він містить патоген-асоційовані молекулярні структури PAMP інфекційних агентів, які розпізнаються рецепторами PRR. Тобто реалізується концепція здатності бактеріальних компонентів модулювати активність реакції макроорганізму на дію різних патогенів. Серед механізмів його дії, що відбуваються через антигенпрезентуючі клітини у пєєрових бляшках, слід виділити, що активовані лімфоцити проникають у кров та мігрують до MALT-системи, тобто має місце не лише анти-

генспецифічна імунна відповідь проти конкретних збудників, а вплив саме на неспецифічні фактори імунної системи, активізуються NK-клітини, відбувається перемикання відповіді з Th2 на Th1, збільшується продукція секреторного IgA на слизових оболонках, забезпечуючи бар'єрну функцію.

Як зазначено у роботах з вивчення респіраторної патології, опублікованих у *European Medical Journal* (2017, Suppl. 14), стандартизований ліофілізат ОМ-85 зменшує кількість інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів порівняно з плацебо, запобігає епізодам вірусного wheezing (свистячого дихання), може використовуватися у комбінації з вакциною проти грипу, є важливим для дітей із фактора-

ми ризику. Так, U.B. Schaad (2010) показав зменшення на 35% частоти інфекцій дихальних шляхів у дітей ($p < 0,001$). J. Chen та співавт. (2017) довели, що він забезпечує тривалу профілактику хронічного риносинуситу у дітей.

Таким чином, здоровий спосіб життя, вакцинація, загартовування, раціональне харчування, вітамін D (вітамін D3 + *Lactobacillus reuteri* Protectis), за можливості уникнення контактів з хворими, миття рук, туалет порожнини носа, турбота про характеристики повітря, яким дихає дитина, важливі для попередження гострих респіраторних інфекцій у дітей, а за наявності рекурентних респіраторних інфекцій доцільним є використання стандартизованого ліофілізату ОМ-85.

ВНИМАНИЕ!

Изменения в оформлении списка литературы

Согласно Приказу МОН Украины № 40 от 12.01.2017 г. «Об утверждении требований к оформлению диссертаций» вносятся изменения в оформление списка литературы в журнале. Теперь оформление осуществляется в соответствии со стилем APA (American Psychological Association style), используемым в диссертационных работах.

Примеры оформления литературных источников

Журнальная публикация

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

Книга

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

Глава в книге

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название раздела (главы). В кн. Автор книги. Название книги. Под ред. Фамилия СС. Город: Издательство: 256.

Интернет-ресурс

Автор АА, Автор ВВ, Автор СС. (2006). Название статьи. Название журнала/книги (если есть). URL-адрес публикации.

Оформление литературы по новым требованиям повысит возможности поисковых ресурсов в интернете, и, как следствие, цитируемость авторов.

УДК 613.287.1(091):613.22:612.33

Е.Г. Макарова¹, О.К. Нетребенко^{1,2}, С.Е. Украинцев¹

Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции*

¹ООО «Нестле Россия»

²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

DOI 10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160

В статье представлен обзор литературы по олигосахаридам грудного молока (ОГМ). Согласно современным данным, ОГМ обладают важными защитными свойствами: препятствуют адгезии патогенов и токсинов, снижают уровень провоспалительных цитокинов, улучшают целостность стенки кишечника. Важным фактором защиты является иммуномодулирующее действие ОГМ, которое осуществляется посредством связи ОГМ с рецепторами — лектинами. Представлены данные о механизмах связи галектинов с ОГМ и действии галектинов на состояние иммунных клеток и функций. **Ключевые слова:** грудное молоко, олигосахариды, структура, защитные функции, кишечная микробиота, различные виды вскармливания младенцев. **Цит.:** Е.Г. Макарова, О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции. Педиатрия. 2018; 97 (4): 152–160.

Breast milk oligosaccharides: the history of discovery, structure and protective functions

E.G. Makarova¹, O.K. Netrebenko^{1,2}, S.E. Ukraintsev¹

¹Nestle-Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article provides a literature review on breast milk oligosaccharides (BMO). According to modern data, BMO have important protective properties: they prevent the adhesion of pathogens and toxins, reduce the level of pro-inflammatory cytokines, improve the intestinal wall integrity. An important factor of protection is the immunomodulatory effect of BMO, which is performed through the connection of BMO with receptors — lectins. The article presents data on association of galectins with BMO mechanisms, and the action of galectins on the state of immune cells and functions.

Key words: breast milk, oligosaccharides, structure, protective functions, intestinal microbiota, different kinds of infants feeding.

Quote: E.G. Makarova, O.K. Netrebenko, S.E. Ukraintsev. Breast milk oligosaccharides: the history of discovery, structure and protective functions. *Pediatrics*. 2018; 97 (4): 152–160.

Факт наличия в грудном молоке (ГМ) — продукте, состав которого формировался в ходе многовековой эволюции — неперевариваемых компонентов, не несущих нутритивной функции, является парадоксальным и уже много лет привлекает внимание ученых и исследователей. Многочисленные позитивные эффекты олигосахаридов ГМ (ОГМ) в отношении здоровья ребенка включают в себя поддержание процессов становления иммунного ответа, барьерной функции кишечника, защиту от патогенов — о них и пойдет речь в данной публикации.

История открытия и изучения ОГМ

Открытие ОГМ произошло, благодаря как работам клиницистов, которые пытались объяснить влияние грудного вскармливания (ГВ) на здоровье младенцев, так и трудам химиков, которые работали над расшифровкой уникальной углеводной фракции ГМ. Несмотря на то, что еще в 1886 г., когда смертность детей, лишенных ГМ, достигала 30%, известный врач и микробиолог Теодор Эшерих (Theodor Escherich) впервые обнаружил взаимосвязь между физиологией пищеварения у детей и кишечными бактериями, а несколькими годами позднее,

в 1900 г., его бывший студент Эрнст Моро (Ernst Moro) описал различия бактериальной композиции стула у младенцев на грудном и искусственном вскармливании (ИВ), компонент, определяющий состав кишечной микробиоты (КМБ), оставался неизвестным [1,2].

Исследования химиков шли параллельно наблюдениям педиатров и микробиологов. Их внимание к данной проблеме привлекли первые работы о том, что грудное и коровье молоко имеют различия в углеводном составе. Так, еще в конце XIX века Жорж Денижес (Georges Deniges) обнаружил, что, помимо лактозы, женское молоко, в отличие от коровьего, содержит неизвестную фракцию углеводов. Спустя 40 лет, в 1929–1933 гг., Майкл Полоновски и Альберт Леспагнол (Michel Polonowski, Albert Lespagnol) изобрели методику, которая позволила выделить компоненты этой фракции, названной ими «gynolactose». В 1954 г. ученые совместно с Жаном Монтрей (Jean Montreuil) при помощи хроматографии выделили из этой фракции первые олигосахариды (2-фукозиллактозу и 3-фукозиллактозу). Однако структура остальных ОГМ и их потенциальные функции все еще оставались неизученными [2,3].

*Опубликовано: Педиатрия. — 2018. — Т.97, № 4. — С. 152–160.

Контактная информация: Нетребенко Ольга Константиновна — д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии №1 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, руководитель Института питания Нестле (Россия). Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. Тел.: (495) 725-70-67. E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com

Настоящий прорыв в изучении ОГМ произошел в результате совместной работы химика Ричарда Куна (Richard Kuhn) и педиатра Пола Гьерджи (Paul Gyorgy), который был учеником Эрнста Моро. В 1926 г. Герберт Шонфельд (Herbert Schonfeld) выдвинул теорию о том, что ГМ содержит фактор роста для *Lactobacillus bifidus* (позднее этот штамм отнесен к *Bifidobacterium bifidus*). Природа «бифидус-фактора» была неизвестна в то время, сам Шонфельд предполагал, что это может быть какой-либо витамин. Ричард Кун и Пол Гьерджи, вдохновленные работами Э. Моро о микробиоте и М. Полоновски о фракции «gynolactose», смогли доказать, что «бифидус-фактор» ГМ состоит из олигосахаридов, содержащих N-ацетил-глюкозамин. В последующие годы как группой Ричарда Куна, так и группой Жана Монтрея были идентифицированы и описаны еще десятки отдельных ОГМ. Но дальнейшая расшифровка фракции ОГМ стала возможной с внедрением новых методов исследования. Хайнц Эгг (Heinz Egge), один из учеников Ричарда Куна, внедрил метод масс-спектрометрии, который отличался от предшествующих методик большей чувствительностью и надежностью. Это позволило описать и дать характеристику большему количеству ОГМ и установить данный метод основным для картирования и секвенирования ОГМ [2,3].

Все эти ученые вошли в историю науки как «пионеры» изучения ОГМ, чьи открытия привели к нашему настоящему представлению об ОГМ.

Структура ОГМ

Углеводная составляющая ГМ представлена лактозой и ОГМ. ОГМ являются неконъюгированными гликанами, которые не перевариваются и не имеют нутритивной ценности. Известно, что фракция ОГМ — это третий

по величине компонент ГМ после лактозы и жиров. Ее содержание варьирует от 20–25 г/л в молозиве до 10–15 г/л в зрелом молоке. ГМ человека — самый богатый источник олигосахаридов среди всех млекопитающих — например, их содержание в коровьем молоке примерно в 1000 раз ниже. Если из 500 калорий, которые лактирующая женщина расходует ежедневно для секреции молока, 10% затрачиваются на синтез большого количества олигосахаридов, которые не имеют нутритивной роли, то эти соединения, по-видимому, должны играть важную роль для здоровья ребенка [3,4].

Основу ОГМ составляют 5 моносахаров: глюкоза (Glc), галактоза (Gal), N-ацетил-глюкозамин (GlcNAc), фукоза (Fuc), сиаловая кислота (Sia) (N-ацетил-нейраминовая кислота (Neu5Ac)). Биосинтез этих соединений происходит по определенной схеме (рис. 1). Все ОГМ содержат лактозное ядро, которое элонгируется одним или несколькими моносахаридами. Лактоза может быть фукозиллирована в области галактозы по $\alpha 1-2$ связи с образованием 2-фукозил-лактозы (2-FL) или в области глюкозы по $\alpha 1-3$ связи с образованием 3-фукозил-лактозы (3-FL). В случае присоединения сиаловой кислоты по $\alpha 2-3$ или $\alpha 2-6$ связям происходит образование 3-сиалиллактозы (3-SL) или 6-сиалиллактозы (6-SL) соответственно. Кроме того, лактоза может элонгироваться лакто-N-биозой или N-ацетил-глюкозамином по $\alpha 1-3$ или $\alpha 1-6$ связи. В ГМ идентифицированы сложные ОГМ, в которых наблюдается 10 и более таких дисахаридных повторов. Кроме того, основная цепь ОГМ может быть дополнена одним или несколькими остатками фукозы по $\alpha 1-2$, $\alpha 1-3$ или $\alpha 1-4$ связи, либо одним или несколькими остатками сиаловой кислоты (N-ацетил-нейраминовая кислота) по $\alpha 2-3$ или

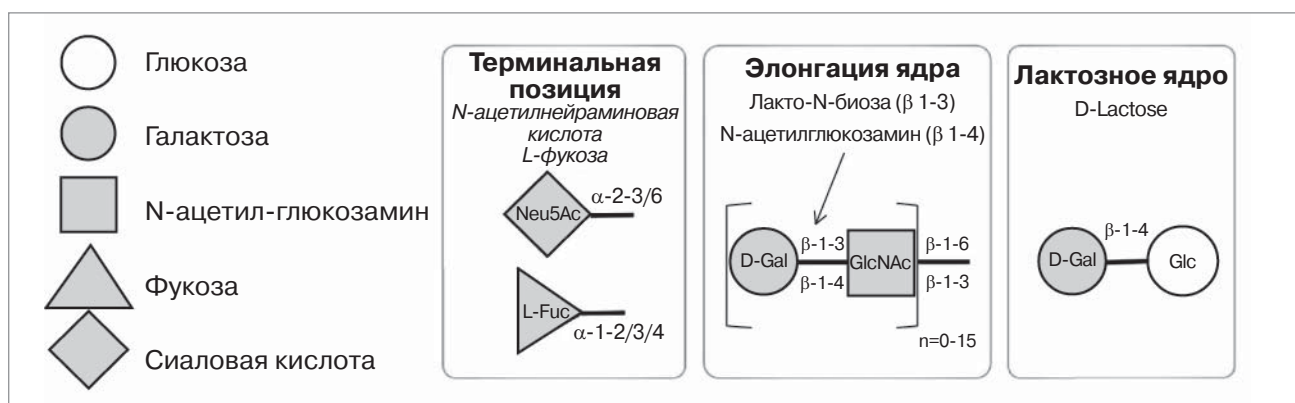


Рис. 1. Общие структурные особенности ОГМ

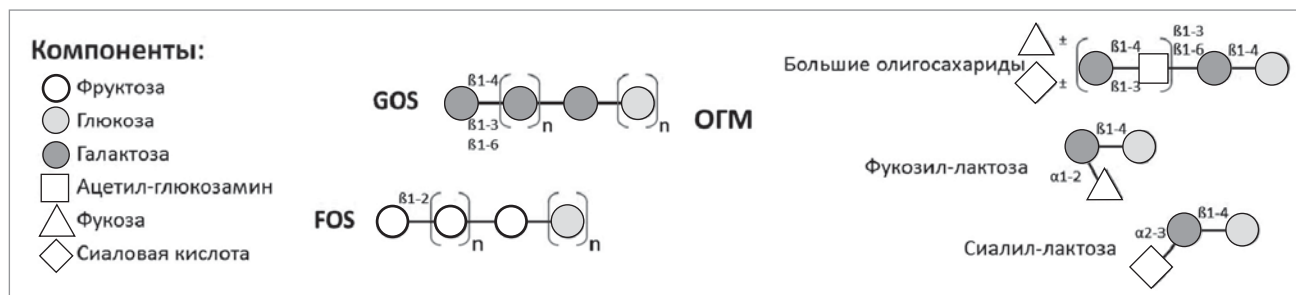


Рис. 2. Сравнение структуры ОГМ и GOS/FOS

α 2–6 связи [5]. Подобное разнообразие позволяет предположить, что функции ОГМ являются структурно-специфичными — олигосахариды разных групп выполняют разные функции либо взаимно дополняют друг друга. Количество разных ОГМ потенциально может исчисляться тысячами, к настоящему времени описана структура более 200 из них.

Все ОГМ соответственно их химической структуре можно разделить на три группы: нейтральные фуколизированные (например, 2-FL), нейтральные нефуколизированные (например, лакто-N-неотетраоза (LNnT)), кислые сиализированные (например, 3-SL). Пропорции содержания нейтральных фуколизированных, нейтральных нефуколизированных и сиализированных ОГМ в зрелом молоке при доношенной беременности составляют 35–50%, 42–55% и 12–14% соответственно. Таким образом, нейтральные ОГМ составляют около 75% от всех олигосахаридов [6]. Несмотря на большое разнообразие, 80% всех ОГМ представлены 12 наиболее часто встречающимися олигосахаридами. Среди них 2-FL является наиболее распространенным, его доля составляет около 30%. LNnT входит в десятку наиболее распространенных и составляет 2–3% от всех ОГМ, в связи с чем именно эти два олигосахарида являются наиболее привлекательными с точки зрения введения их в состав детских молочных смесей, а также учитывая разную направленность и механизмы их благоприятного действия [6,7].

Коровье молоко содержит фактически следовые количества олигосахаридов, представленных в основном кислыми и нейтральными нефуколизированными олигосахаридами, которые отличаются отсутствием N-ацетилглюкозамина, входящего в состав структуры многих ОГМ [8]. Это является еще одной причиной, по которой применение коровьего молока в питании детей первых месяцев жизни является недопустимым.

Галакто-олигосахариды (GOS) и фрукто-олигосахариды (FOS), традиционно применяемые в качестве пребиотиков в детских молочных смесях, не являются структурными аналогами ОГМ и, соответственно, не могут полностью повторять функции последних (рис. 2). GOS и FOS имеют простую структуру (FOS — цепочки фукозы с молекулой глюкозы на терминальном окончании, GOS — цепочки галактозы с молекулой глюкозы на терминальном окончании), при этом возможность наличия различных пространственных конформаций GOS не делает их аналогичными ОГМ, поскольку биоактивные эффекты ОГМ связаны не только с их стереоскопической изомеризацией, но и с наличием в их составе фукозы, сиаловой кислоты или N-ацетилглюкозамина, которые в GOS отсутствуют [9].

Вариабельность содержания ОГМ

Состав и разнообразие ОГМ у разных матерей варьируют и зависят от гестационного возраста, продолжительности лактации, нутритивного статуса матери, приема медикаментов и других факторов. Молоко женщин, родивших преждевременно, отличается более высоким уровнем ОГМ в сравнении с женщинами, родившими в срок [10]. На протяжении лактации отмечается изменение содержания ОГМ в сторону снижения. Концентрации ОГМ в молозиве существенно выше, чем в зрелом молоке, в первые месяцы лактации их содержание в зрелом молоке выше, чем в последующие. Так, в работе Austin (2016) был проведен анализ 446 образцов ГМ женщин из трех разных городов Китая. Медиана уровня 2'FL в первый месяц лактации составила 2 г/л, далее отмечалось снижение до 1,3 г/л в 2–4 месяца и 1,2 г/л в 4–8 месяцев лактации. Медиана уровня LNnT составила в первый месяц 110–210 мг/л и снижалась в дальнейшем до 50–100 мг/л к 4 месяцам лактации [11]. Таким образом, минимальное содержание

2'FL в ГМ составляет около 1 г на литр, а минимальное содержание LNPt — около 0,05 г в литре.

Наиболее значимые вариации в составе ОГМ связаны с секреторным статусом матери и группами крови по системе Льюиса (Lewis). Фермент фукозилтрансфераза 2 (FUT2) отвечает за присоединение фукозы в положении $\alpha 1-2$, как в ОГМ FUT2 активно экспрессируется более чем у 70% женщин в европейской популяции (их относят к секреторному типу). В молоке этих женщин отмечается высокое содержание $\alpha 1-2$ -фукозилированных ОГМ, например, 2'-фукозиллактозы (2-FL). Несекреторный тип характеризуется отсутствием экспрессии фермента FUT2, в ГМ у таких женщин отмечается сниженное содержание либо отсутствие $\alpha 1-2$ -фукозиллактозы (2-FL).

Другой фермент, фукозилтрансфераза 3 (FUT3), катализирующий присоединение фукозы по связи $\alpha 1-3/4$, также может быть неактивен у части популяции (Льюис негативный тип) [3]. В ГМ этих женщин снижено содержание $\alpha 1-3/4$ -фукозилированных ОГМ (3-FL). В зависимости от активности экспрессии ферментов FUT2 и FUT3 женщины могут быть разделены на 4 группы, имеющие существенные различия в содержании и композиции ОГМ: Льюис позитивный секреторный тип (FUT2 активен, FUT3 активен), Льюис негативный секреторный тип (FUT2 активен, FUT3 инактивирован), Льюис позитивный несекреторный тип (FUT2 инактивирован, FUT3 активен), Льюис негативный несекреторный тип (FUT2 инактивирован, FUT3 инактивирован).

В процесс образования кислых ОГМ вовлечено несколько сиалилтрансфераз, катализирующих присоединение сиаловой кислоты. Полного отсутствия ферментов или кислых ОГМ в настоящее время не описано. Однако вариации в композиции кислых ОГМ у разных женщин позволяют предположить существенные индивидуальные отличия в активности экспрессии этих ферментов [5].

Метаболизм ОГМ

Устойчивость ОГМ к низким значениям рН желудка, панкреатическим и кишечным ферментам первоначально была установлена еще *in vitro* [12, 13]. В дальнейшем эта гипотеза получила подтверждение на основании данных клинических исследований, проведенных в 1980–1990 гг., в которых было показано, что ОГМ достигают дистальных отделов кишечника и обнаруживаются в стуле младенцев в интактном виде [17].

Более поздние работы, с применением более новых и точных методов исследования, позволили, с одной стороны, подтвердить, а, с другой стороны, уточнить эти данные. Была выдвинута теория о многоэтапном процессинге ОГМ, который зависит от возраста ребенка, группы крови и режима вскармливания [18–20]. На первом этапе, который наблюдается от рождения до 2 месяцев жизни, в стуле ребенка обнаруживаются как сиализированные, так и несиализированные ОГМ, которые сходны, но не идентичны тем, что есть в ГМ в это время. Это, вероятно, говорит о том, что ОГМ в этот период утилизируется КМБ в минимальном объеме, а основной функцией ОГМ является защитная. На втором этапе стул младенцев содержит большое количество продуктов деградации ОГМ, которые значительно отличаются от олигосахаров в образцах ГМ этого периода, что может свидетельствовать о высокой степени процессинга и деградации ОГМ представителями микробиоты. На третьем этапе, который начинается с момента введения прикорма, ОГМ не обнаруживаются в стуле детей, что, по-видимому, связано с их полной утилизацией [20].

Еще более интересные данные были получены в 2016 г. в работе Dotz et al. Авторы изучали профиль нейтральных олигосахаридов в стуле у младенцев на различных видах вскармливания (ГВ, ИВ, смешанное вскармливание — СВ) в возрасте 2 и 7 месяцев. В возрасте 2 месяцев в зависимости от представленности ОГМ и их метаболитов в стуле детей на ГВ были выделены 3 группы: 1) высокое разнообразие с присутствием до 30 ОГМ-подобных структур; 2) доминирование одного или нескольких ОГМ и их метаболитов; 3) отсутствие ОГМ и метаболитов. Наиболее многочисленной была первая группа. В возрасте 7 месяцев ОГМ-подобные структуры не обнаруживались в стуле у детей как на ИВ, так и на ГВ [21]. Вероятно, наблюдаемые паттерны экскреции ОГМ и их метаболитов отражают процесс утилизации этих соединений представителями микробного сообщества кишечника и, соответственно, сам процесс становления КМБ в индивидуальном аспекте.

Однако особый интерес исследователей вызвала публикация Rudloff et al. (1996), которыми впервые было показано наличие интактных ОГМ в моче недоношенных детей, находящихся на ГВ. Эти результаты позволили предположить, что ОГМ могут абсорбировать-

ся из кишечника и поступать в системный кровоток. Эта гипотеза была подтверждена в ходе дальнейших исследований. Кормящим матерям орально вводился болюс ^{13}C -меченной галактозой, которая включалась в биосинтез ОГМ. В дальнейшем 1% введенной меченной галактозы обнаруживался в моче младенцев [22–24].

Таким образом, результаты проведенных клинических исследований позволяют предположить наличие у ОГМ, помимо местных (на уровне кишечника), системных эффектов, которые еще только предстоит изучить.

Защитные функции ОГМ

К настоящему времени появилось много доказательств влияния ОГМ на иммунные функции. Влияние ОГМ может быть косвенным — посредством улучшения состава КМБ; также есть многочисленные данные о прямом влиянии ОГМ на иммунитет.

Известно, что у детей, находящихся на ГВ, в КМБ доминируют бифидобактерии (БФ). Доминирование БФ в кишечнике младенца, получающего ГМ, устанавливается в течение первых дней/недель после рождения и важную роль в этом процессе играют ОГМ, которые способствуют росту БФ [25]. БФ обладают ферментами гликозид-гидролазами для наиболее полной утилизации ОГМ: α -фукозидазы, α -сиалидазы, β -галактозидазы, β -N-гексозаминидазы.

БФ влияют на иммунные функции несколькими способами: способствуют продукции противовоспалительных цитокинов, сохраняют целостность кишечной стенки, продуцируют бактериоцины и метаболиты, снижающие рН и влияющие на экспрессию генов [26]. В отличие от патогенов и других комменсальных бактерий, именно БФ наиболее активны в переключении поляризации Th-клеток из направления Th2, характерного для внутриутробного периода, в направление Th1, обеспечивающего «сбалансированность» иммунного ответа [27].

Прямое действие ОГМ включает несколько направлений, обеспечивающих максимальную защиту новорожденного:

- антиадгезивные и антимикробные свойства в отношении целого ряда патогенов;
- сохранение целостности кишечного барьера;
- снижение продукции провоспалительных цитокинов;
- прямое иммуномодулирующее влияние;
- действие на иммунные клетки посредством лигандов;
- влияние на экспрессию генов.

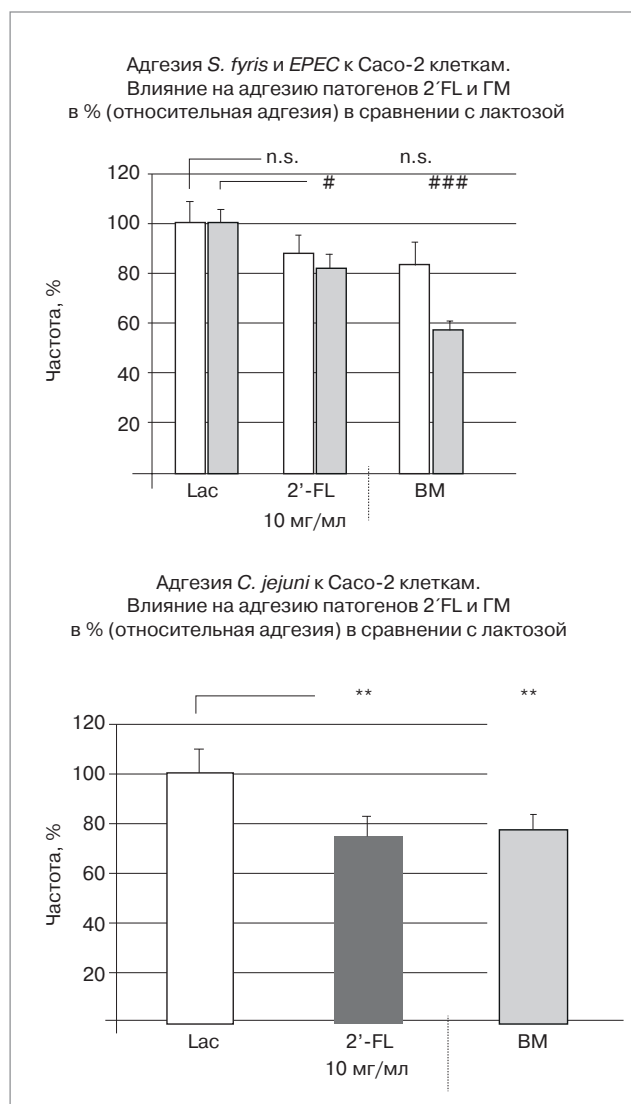


Рис. 3. 2'FL ингибирует адгезию патогенов к клеткам кишечника *in vitro*

По данным Weichert et al. Nutr. Res., 2013; BM=human milk; Caco-2 cells=human intestinal cell line; Lac=lactose; *S. (Salmonella) typhimurium*, *EPEC* (*Enteropathogenic E. coli*), *C. (Campylobacter) jejuni*; 2'FL ингибирует адгезию *Campylobacter (C.) jejuni*, *enteropathogenic Escherichia coli (EPEC)* и *Salmonella typhimurium* к клеткам кишечника (снижение на 26, 18 и 12% соответственно), первый шаг к колонизации и последующей инфекционной диарее; □ — *Salmonella typhimurium*, ■ — *EPEC*.

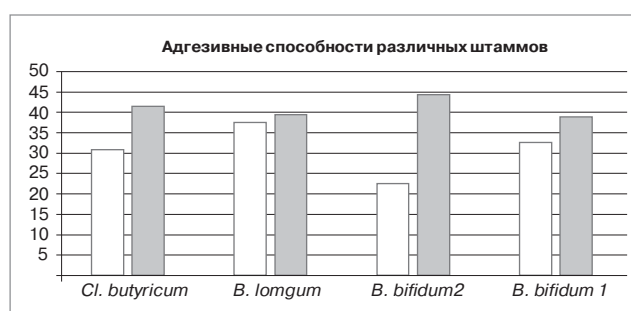


Рис. 4. Способность исследуемых штаммов к адгезии при наличии или отсутствии ОГМ.

По данным S. Musilova, 2017.

□ — наличие ОГМ, ■ — отсутствие ОГМ.

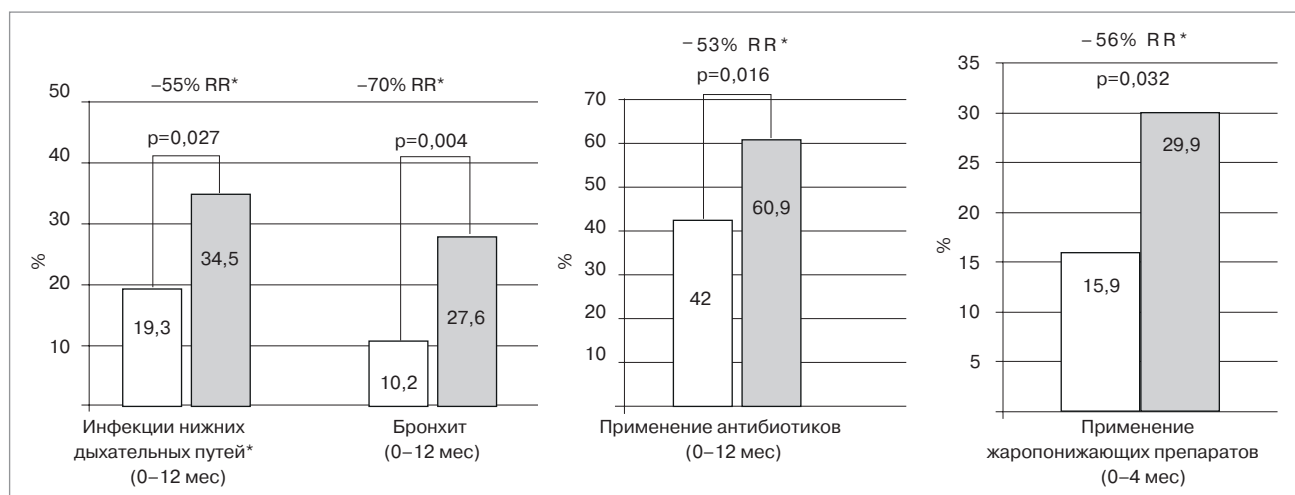


Рис. 5. Заболеваемость и применение медикаментов

Дети, получающие смесь с ОГМ (в сравнении с CF), по данным отчета, достоверно реже страдали бронхитом, инфекциями нижних дыхательных путей, реже использовали антибиотики до 12 месяцев жизни и жаропонижающие препараты в первые 4 месяца жизни. Это демонстрация протективного эффекта смеси с двумя ОГМ (2 FL и LNnT) после 6-месячного приема смеси. По данным Ruscio et al. 2017.

□ — смесь Nestle с 2'FL и LNnT, ■ — смесь Nestle без 2'FL и LNnT

*RR — снижение риска; *AE (нежелательное явление) — кластер.

Антиадгезивное и антимикробное действие

ОГМ, особенно фукозилированные, близки по структуре к клеточным рецепторам и могут предупреждать адгезию патогенов. ОГС могут связываться с клеточным рецептором на поверхности эпителиоцитов, и в результате это место связи будет защищено от адгезии патогенов. Второй механизм действия ОГМ состоит в соединении ОГМ с рецепторами на самих бактериях или вирусах [28]. К настоящему времени доказано ингибирующее действие ОГМ на целый ряд патогенов: *E. coli*, *Vibrio cholera*, *Salmonella fytis* [29] (рис. 3). Частота инфекционных гастроэнтеритов достоверно ниже у детей на ГВ, более того, снижение уровня ОГМ увеличивает частоту заболеваемости грудных детей — в частности, острыми кишечными инфекциями [30]. ОГМ ингибируют рост стрептококка группы В и адгезию *Campilobacter jejuni* [9]. Появились данные экспериментальных исследований по противовирусному действию ОГМ. В работах S. Hester (2015) было показано, что ОГМ снижают экспрессию вирусной репликазы (белок NSP4) и таким образом останавливают развитие вирусной инфекции [31]. Противомикробное действие ОГМ касается, в основном, условно-патогенных микробов и патогенов. На рис. 4 показан рост БФ разных штаммов в сравнении с ростом клостридий [32]. По данным S. Weichert и соавт., ОГМ ингибируют адгезию *Ps. aeroginosa* и кишечных патогенов к интестинальным

и респираторным клеткам [33]. Важно отметить, что использование ОГМ или смесей, включающих в свой состав отдельные олигосахариды — 2-фукозиллактозу (2FL) и лактоN-неотетраозу (LNnT), снижают частоту и риск развития инфекционных заболеваний у детей грудного возраста (см. таблицу), а также снижают частоту использования различных медикаментов, в т.ч. антибиотиков (рис. 5) [34].

Антимикробное действие ОГМ обусловлено особенностями их строения — как структурного, так и благодаря наличию в их составе фукозы, сиаловой кислоты или N-ацетилглюкозамина.

ОГМ и барьерная функция кишечника

У новорожденных детей, получающих ГВ, более полноценно формируется целостность кишечного барьера по сравнению с детьми, не получающими ГМ. Во многом это явление связано с характером КМБ, так как комменсальная микробиота и, в частности, БФ увеличивают экспрессию генов, ответственных за продукцию белков плотных сочленений. ГВ обеспечивает благоприятный состав КМБ с доминированием БФ. В ГМ много компонентов, влияющих на состав КМБ, и одним из важнейших являются ОГМ.

Экспериментальные исследования действия ОГМ на созревание кишечной стенки проводились на культуре клеток кишечника. Инкубирование клеток кишечника с отдельными олигосахаридами (2 FL) и/или LNnT) увеличива-

ло дифференциацию клеток кишечника, активность ферментов (сахаразы) [35]. Активность каспазы (показатель апоптоза) в этом исследовании также увеличивалась, что свидетельствует об активности процессов роста и обновления энтероцитов. Параметры трансэпителиальной резистентности при инкубации клеток с лакто-N-неотетраозой показали большую плотность кишечного барьера (меньшую проницаемость кишечного барьера). Высокие дозы отдельных олигосахаридов или комбинации различных ОГМ увеличивали дифференциацию клеток кишечника [36]. Дополнительным фактором созревания кишечной стенки является наличие транскрипционной активности у ОГМ [37]. Этот процесс изучался на культуре клеток кишечника, где транскриптом оценивался до и после инкубации клеток с ОГМ. Выявлено изменение экспрессии генов нескольких биологических процессов, включая ответ клеток на стимулы, клеточные сигналы, а также созревание кишечной стенки и сигналы иммунной системы. Транскрипционная активность ОГМ также влияет на экспрессию генов гликопротеинов эпителиальных клеток. Модуляция гликанов клетки хозяина может быть одним из механизмов для предотвращения адгезии патогенов к клетке-хозяину, повышения устойчивости к инфекции. Это эффект является структурно-специфичным и не показан для других видов олигосахаридов, таких как GOS/FOS.

Изменение продукции про- и противовоспалительных цитокинов

Говоря об изменении продукции цитокинов под действием ОГМ, следует отметить благоприятное влияние увеличения числа БФ, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, бутират, пропионат). Эти кислоты влияют на экспрессию генов и способны подавлять продукцию провоспалительных цитокинов и снижать активность воспаления [38]. Есть прямые доказательства влияния БФ на экспрессию генов. В экспериментальном исследовании на культуре клеток кишечника изучался транскриптом клеток при инкубации с БФ. В работе было показано, что действие БФ зависит от среды, на которой они росли. Максимальное действие отмечено при использовании БФ, выращенных на ОГМ. Транскриптом клеток, инкубируемых с этими БФ, отличался от транскриптома клеток, инкубируемых с БФ, выращенных на других средах [39]. Были продемонстрированы снижение

активности генов, связанных с продукцией хемокинов, миграции лейкоцитов, а также повышение экспрессии генов, влияющих на клеточные процессы, апоптоз.

Интерес представляют исследования цитокинов у детей, получающих разные виды вскармливания с использованием отдельных пребиотиков или ОГМ. В работе К. Goehring под наблюдением были 3 группы детей: дети находились на ГВ или получали смесь с добавлением GOS (контроль) или экспериментальную смесь с добавлением 2FL. Результаты исследования показали, что ГВ и смесь с 2FL на 28% снижали уровень провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, TNF α) в плазме крови по сравнению с контролем. В исследовании лимфоцитов после стимуляции клеток с RSV *in vitro* значения цитокинов детей, получавших ГВ, не отличались от детей, получавших смесь с 2FL, при этом уровень TNF α был на 31%, IFN γ — на 54% ниже по сравнению с контролем [40]. В этой работе выявлен дозозависимый эффект: действие 2FL появлялось после увеличения его концентрации не менее 50 мкг/мл.

Механизмы действия ОГМ анализируются в работе У. Не. По данным исследования, ОГМ снижают экспрессию CD14, а также экспрессию генов, контролирующих ядерный фактор κB , ответственный за продукцию провоспалительных цитокинов [41].

Иммуномодулирующая роль ОГМ

Иммуномодулирующие свойства ОГМ реализуются посредством их связи с лигандами — лектинами.

Лектины обладают способностью высокоспецифично связывать остатки углеводов на поверхности клеток, в частности, вызывая их агрегацию. Лектины нередко участвуют в клеточном распознавании, например, некоторые патогенные микроорганизмы используют лектины для прикрепления к клеткам пораженного организма. В зависимости от их связи с молекулами углеводов они делятся на несколько видов:

- С-лектины (селектины) — их рецепторы расположены на поверхности дендритных клеток, определяют индукцию толерантности или активацию лимфоцитов, имеют CRD (углевод-распознающий домен), специфичный для фукозы. Экспрессируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) младенцев;
- Siglecs — лектины, связывающие сиаловую кислоту, находятся на поверхности иммунных клеток (16 видов);

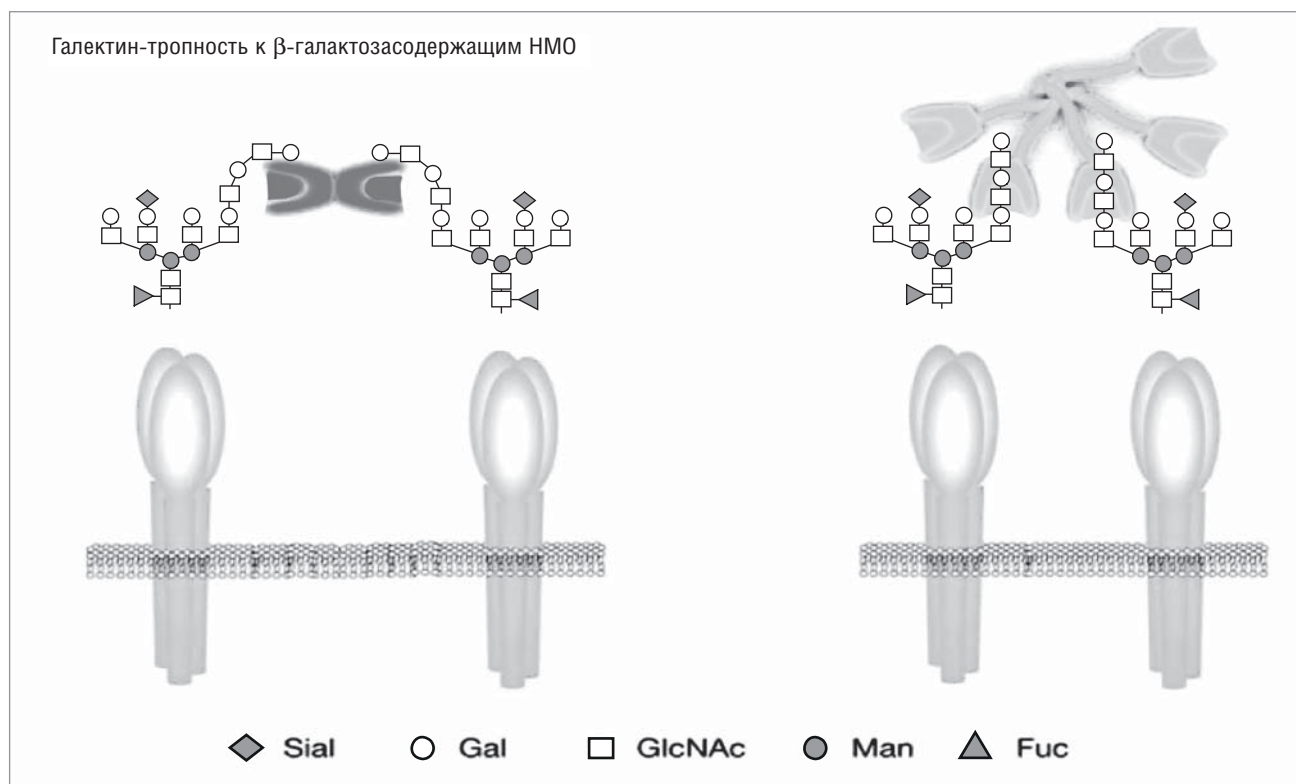


Рис. 6. ОГМ – лиганды лектинов (углевод-узнающие белки). По данным N. Kamili, 2018.

- галектины — β -галактозид связывающие лектины (15 галектинов), экспрессируются в эпителиальных клетках кишечника;
- F-типе лектины — специфичны для фукозы.

Не все виды лектинов описаны и изучены, но для нас особый интерес представляют галектины. Галектины являются рецепторами ОГМ, так они обладают тропностью к β -галактозасодержащим ОГМ. Галектины продуцируются эпителиальными клетками кишечника и имеют 1, 2 или несколько углевод-распознающих доменов (рис. 6). Оценка связи различных галектинов с ОГМ проводилась в оригинальном исследовании A. Noll (2016). Практически все галектины способны связываться с ОГМ в разных отделах ЖКТ ребенка, причем галектины экспрессируются анатомически в тех участках ЖКТ, где они могут лучше контактировать с ОГМ [42].

Каждый галектин выполняет свою функцию и имеет свое влияние на иммунную систему. Галектин 1 влияет на врожденный и приобретенный иммунитет:

- индуцирует толерогенные дендритные клетки;
- подавляет процессы воспаления;
- ингибирует дегрануляцию тучных клеток;
- снижает активность макрофагов;

- индуцирует апоптоз Т-клеток;
- ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов;
- селективно удаляет Th1/Th17.

Таким образом, галектин 1 обладает способностью снижать активность воспаления и формировать толерогенное направление иммунного ответа. Галектин 1 стимулирует секрецию факторов роста и противовоспалительных цитокинов клетками эпителия [43].

Галектин 3 также влияет на врожденный и приобретенный иммунитет, но действие его противоположно действию галектина 1 [44]. Галектин 3 увеличивает процессы воспаления, активирует транспорт нейтрофилов и дегрануляцию тучных клеток, а также увеличивает секрецию провоспалительных цитокинов. Есть галектины, выполняющие разные роли при связи с различными олигосахарами, однако в настоящее время нет возможности оценить все свойства галектинов и направлять их действие в нужную сторону.

Учитывая важную роль ОГМ в создании здоровой КМБ и модуляции иммунитета, в 80-х годах прошлого века были созданы пребиотики (GOS и FOS), которые, как предполагалось, способны селективно стимулировать рост БФ и, возможно, влиять на иммунные функции.

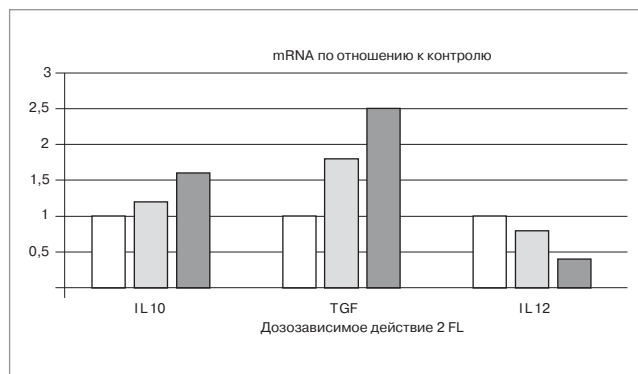


Рис. 7. Экспрессия mRNA про- и противовоспалительных цитокинов

По данным Xiao, 2018

□ — контроль, ■ — 0,5% 2FL, ■ — 1% 2FL.

Возникает закономерный вопрос: могут ли пребиотики (GOS/FOS) в детских смесях полностью имитировать защитные свойства ОГМ? Пребиотики, как и ОГМ, стимулируют рост БФ, однако, в отличие от ОГМ, пребиотики способны стимулировать рост и других бактерий [45]. В частности, GOS/FOS стимулируют рост различных бактерий из семейства фирмикутов, бактероидов, также клостридии IV и XVI кластеров. Сравнение защитного действия пребиотиков и ОГМ в отношении вирусной инфекции в экспериментальных условиях показало, что 2'FL достоверно снижает вирусную нагрузку Respiratory Syncytial Virus (RSV) в эпителиальных клетках дыхательных путей при концентрации 50 g/mL, но GOS таким действием не обладает. По-видимому, GOS/FOS, имея относительно простую структуру, мало способны выполнять роль рецепторов, защищающих эпителий кишечника, а их

селективность в отношении стимуляции роста БФ выражена в сравнении с ОГМ в гораздо меньшей степени [46].

ОГМ представляют собой еще один уникальный компонент ГМ. Разные группы ОГМ, благодаря особенностям строения, оказывают различное влияние на формирование здоровья ребенка. ОГМ являются тонкими модуляторами иммунного ответа, способными стимулировать иммунную систему ребенка, улучшать состояние КМБ, защищать от бактериальных и вирусных инфекций, снижать уровень провоспалительных цитокинов. Следует особо отметить наличие дозозависимого действия ОГМ: более высокая дозировка увеличивала благоприятное действие ОГМ (2FL) [47] (рис. 7). Сложность строения, вариабельность состава и структурное разнообразие не позволяют на сегодняшний день полностью воспроизвести состав ОГМ в детских молочных смесях. Тем не менее достигнутые успехи в области технологии производства ингредиентов позволили создать два ОГМ, структурно полностью идентичные тем, что есть в ГМ. Включение в состав современной детской молочной смеси комплекса из двух олигосахаридов (2-фукозиллактоза и лакто-N-неотетраоза) — представителей двух разных групп этих компонентов ГМ в концентрациях, приближенных к их реальному содержанию в ГМ, — можно расценивать как реальный шаг вперед на пути дальнейшего совершенствования состава смесей для ИВ детей — шаг, преследующий цель обеспечения формирования здоровья ребенка в условиях отсутствия ГМ.

Конфликт интересов: авторы статьи являются сотрудниками компании Нестле.

ЛИТЕРАТУРА

- Weirich A, Hoffmann GF. Ernst Moro (1874—1951) — A great pediatric career started at the rise of university-based pediatric research but was curtailed in the shadows of Nazi laws. *Eur. J. Pediatr.* 2005; 164: 599—606. DOI: 10.1007/s00431—005-1703-2.
- Clemens Kunz. Historical Aspects of Human Milk Oligosaccharides. *Adv. Nutr.* 2012; 3 (3): 430S-439S. doi: 10.3945/an.111.001776.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012; 22 (9): 1147—1162. doi: 10.1093/glycob/cws074.
- Kunz C, Kuntz S, Rudloff S. Bioactivity of human milk oligosaccharides. In: Moreno FM, Sanz ML, eds. *Food Oligosaccharides: Production, Analysis and Bioactivity*. 1st ed. John Wiley & Sons, Ltd., 2014.
- Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum. Dev.* 2015; 91 (11): 619—622. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.09.001.
- Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Freeman SL. Breast milk oligosaccharides: structure-function relationships in the neonate. *Annu. Rev. Nutr.* 2014; 34: 143—169. doi: 10.1146/annurev-nutr-071813-105721.
- Donovan SM, Comstock SS. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann. Nutr. Metab.* 2016; 69 (Suppl. 2): 42—51. doi: 10.1159/000452818.
- Urashima T, Saito T, Nakamura T, Messer M. Oligosaccharides of milk and colostrum in non-human mammals. *Glycoconj. J.* 2001; 18 (5): 357-371. PMID: 11925504.
- Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr. Rev.* 2009; 67 (Suppl. 2): S183-191. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00239.x.
- Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Padella L, Santoro L, Peila C, Giuliani F, Bertin E, Fabris C, Coppa GV. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics.* 2011; 128: e1520-1531. doi: 10.1542/peds.2011-1206.
- Sean Austin, Carlos A. De Castro, Thierry B net, Yangfeng Hou, Henan Sun, Sagar K. Thakkar, Gerard Vinyes-Pares, Yumei Zhang, Peiyu Wang. Temporal Change of the Content of 10 Oligosaccharides in the Milk of Chinese Urban Mothers. *Nutrients.* 2016; 8: 346. doi: 10.3390/nu8060346.
- Gnoth MJ, Kunz C, Kinne-Saffran E, Rudloff S. Human milk oligosaccharides are minimally digested in vitro. *J. Nutr.* 2000; 130: 3014-3020. DOI: 10.1093/jn/130.12.3014.
- Engfer MB, Stahl B, Finke B, Sawatzki G, Daniel H. Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 1589-1596. DOI: 10.1093/ajcn/71.6.1589.

14. Sabharwal H, Nilsson B, Gronberg G, Chester MA, Dakour J, Sjoblad S, Lundblad A. Oligosaccharides from feces of preterm infants fed on breast milk. *Arch. Biochem. Biophys.* 1988; 265: 390-406. doi.org/10.1016/0003-9861(88)90142-7.
15. Sabharwal H, Sjoblad S, Lundblad A. Sialylated Oligosaccharides in Human Milk and Feces of Preterm, Full-Term, and Weaning Infants. *Article in Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 1991; 12 (4): 480-484. DOI: 10.1097/00005176-199105000-00012.
16. Chaturvedi P, Warren CD, Buescher CR, Pickering LK, Newburg DS. Survival of human milk oligosaccharides in the intestine of infants. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001; 501: 315-323. PMID: 11787697.
17. Coppa GV, Pierani P, Zampini L, Bruni S, Carloni I, Gabrielli O. Characterization of oligosaccharides in milk and feces of breast-fed infants by high-performance anion-exchange chromatography. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2001; 501: 307-314. PMID: 11787695.
18. Albrecht S, Schols HA, van den Heuvel EG, Voragen AG, Gruppen H. CE-LIF-MS n profiling of oligosaccharides in human milk and feces of breast-fed babies. *Electrophoresis.* 2010; 31: 1264-1273. doi: 10.1002/elps.200900646.
19. Albrecht S, Schols HA, van den Heuvel EG, Voragen AG, Gruppen H. Occurrence of oligosaccharides in feces of breastfed babies in their first six months of life and the corresponding breast milk. *Carbohydr. Res.* 2011; 346: 2540-2550. doi: 10.1016/j.carres.2011.08.009.
20. Albrecht S, Schols HA, van Zoeren D, van Lingen RA, Groot Jebbink LJ, van den Heuvel EG, Voragen AG, Gruppen H. Oligosaccharides in feces of breast- and formula-fed babies. *Carbohydr. Res.* 2011; 346: 2173-2181. doi: 10.1016/j.carres.2011.06.034.
21. Dotz V, Adam R, Lochnit G, Schroten H, Kunz C. Neutral oligosaccharides in feces of breastfed and formula-fed infants at different ages. *Glycobiology.* 2016; 26 (12): 1308-1316. DOI: 10.1093/glycob/cww087.
22. Obermeier S, Rudloff S, Pohlentz G, Lentze MJ, Kunz C. Secretion of 13C-labelled oligosaccharides into human milk and infant's urine after an oral [13C] galactose load. *Isotopes Environ Health Stud.* 1999; 35: 119-125. DOI: 10.1080/10256019908234084.
23. Rudloff S, Obermeier S, Borsch C, Pohlentz G, Hartmann R, Brosicke H, Lentze MJ, Kunz C. Incorporation of orally applied (13)C-galactose into milk lactose and oligosaccharides. *Glycobiology.* 2006; 16: 477-487. doi.org/10.1093/glycob/cwj092.
24. Rudloff S, Pohlentz G, Borsch C, Lentze MJ, Kunz C. Urinary excretion of in vivo 13C-labelled milk oligosaccharides in breastfed infants. *Br. J. Nutr.* 2011; 107: 957-963. doi: 10.3945/an.111.001594.
25. Sjogren Y, Tomicic S, Lundber A, Bottcher M, Bjorksten B, Svermark-Ekstrom E, Jenmalm M. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clinical and Experimental Allergy.* 2009; 39: 1842-1851. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03326.x
26. Sarkar A, Mandal S. Bifidobacteria - insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action. *Microbiological. Res.* 2016; 192: 159-171. Dx.doi.org/10.1016/j.micres.2016.07.001
27. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial. Microbes.* 2010; 1 (4): 367-382. DOI: 10.3920/BM2010.0027
28. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj P. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of infant microbiota and immunity. *Frontiers in Immunology.* 2018; 9: article 361. DOI: 3389/fimmu.2018.00361
29. Coppa G, Zampini L, Galeazzi T, Facinelli B, Ferrante L, Carpetti R, Grazio G. Human milk oligosaccharides inhibit the adhesion to Caco-2 cells of diarrheal pathogens: *E. coli*, *V. cholerae*, and *Salmonella typhi*. *Ped. Res.* 2006; 59 (3): 377-381. doi: 10.1203/01.pdr.000020080.45593.17
30. Morrow A, Ruiz-Palacios G, Jiang X, Newburg D. Human milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. *J. Nutr.* 2005; 135: 1304-1307.
31. Hester S, Chen X, Li M, Mpnaco M, Comstock S, Kuhlenschmidt M, Donovan S. Human milk oligosaccharides inhibit rotavirus infectivity in vitro and in acutely infected piglets. *Br. J. of Nutrition.* 2015; 110: 1233-1242. doi: 10.1017/S00071145130000391
32. Musilova S, Modrackova N, Doskocil I, Sveistil R. Influence of human milk oligosaccharides on adherence of bifidobacteria and clostridia to cell lines. *Acta Microbiol. And Immunologica Hungaria.* 2017; 64 (4): 415-422. doi: 10.1556/030.64.2017.029
33. Weichert S, Jennewien S, Hufner E, Weiss C, Borkowski J, Putze J, Schroten H. Bioengineered 2-fucosyllactose and 3-fucosyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell line. *Nutr. Res.* 2013; 33 (10): 831-838. dx.doi.org/10.1016/j.nutr.2013.07.009
34. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Jansses E, Coresello G, Sprenger N, Wernimont S, Egli D, Gosoni L, Steenhaut P. Effect of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *JPGN.* 2017; 64 (4): 624-630. doi: 10.1097/mpg.0000000000001520
35. Holscher H, Davis S, Tappenden A. Human milk oligosaccharides influence maturation of human intestinal Caco2Bbe and HT-29 cell lines. *J. of Nutrition.* 2014; 144: 586-591. doi: 10.3945/n.113.189704
36. Holscher H, Bode L, Tappenden A. Human milk oligosaccharides influence intestinal epithelia; cell maturation in vitro. *JPGN.* 2017; 64 (2): 296-301. Doi: 10.1097/MPG.0000000000001274
37. Lane J, O'Callaghan J, Carrington S, Hickey R. Transcriptional response of HT-29 intestinal epithelial cells to human and bovine milk oligosaccharides. *Br. J. of Nutrition.* 2013; 110: 2127-2137. Doi: 10.1017/S0007114513001591.
38. Hung T, Suzuki T. Short-chain fatty acids suppress inflammatory reaction in Caco-2 cells and mouse colons. *J. Agric. Food Chem.* 2018; 66: 108-117. DOI: 10.1021/acs.jaf.7b04233
39. Wickramasinghe S, Pacheco A, Lemay D, Mills D. Bifidobacteria grown on human milk oligosaccharides downregulate the expression of inflammation-related genes in Caco-2 cells. *BMC Microbiology.* 2015; 15: 172-184. DOI: 10.1186/s12866-015-0508-3
40. Goering K, Mattiaghe B, Oliver J, Wilder J, Barrett E, Buck R. Similar to those who breastfed infants fed a formula containing 2-Fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in randomized controlled trial. *J. of Nutr.* 2016; 146: 2559-2566. Doi: 10.3945/n.116.236919
41. He Y, Liu S, Kling D, Leone S, Lawlor N, Huang Y, Feinberg S, Hill D, Newburg D. The human milk oligosaccharide 2-fucosyllactose modulate CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Gut.* 2016; 55: 33-46. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307544
42. Noll A, Courdine J, Yu Y, Lasanajak Y, Smith D, Cummings R. Galectins are human milk glycan receptors. *Glycobiology.* 2016; 28: 655-669. doi: 10.1093/glycob/cww002
43. De Leila S, Sundblad V, Cerliani J, Guardia C, Estrin D, Vasta G, Rabinovich G. When galectins recognize glycan: from biochemistry to physiology and back again. *Biochemistry.* 2011; 50 (27): 7842-7857. Doi: 10.1021/bi201121m
44. Sundblad V, Quintar A, Morosi L, Niveloni S, Cabanne A, Smecuol E, Maurino E, Marino K, Bai J, Maldonado C, Rabinovich G. Galectines in intestinal inflammation: Galectin-1 expression delineates response to treatment in celiac disease patients. *Frontier in Immunology.* 2018; 9: article 379.
45. Dewulf E, Cani P, Sandrine P Claus, Susana Fuentes, Philippe GB Puylaert, Audrey M Neyrinck, Laure B Bindels, Willem M de Vos, Glenn R Gibson, Jean-Paul Thissen, Nathalie M Delzenne. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut.* 2013; 62 (8): 1112-1121. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303304
46. Kulnich A, Liu L. Human milk oligosaccharides: the role in the fine-tuning of innate immune responses. *Carboh. Res.* 2016; 432: 62-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carres.2016.07.009>
47. Ling Xiao, Thea Leusink-Muis, Nienke Kettelaar, Ingrid van Ark, Bernadet Blijenberg Nienke A. Hesen, Bernd Stahl, Saskia A. Overbeek, Johan Garssen, Gert Folkerts, Belinda van't Land. Human. Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose Improves Innate and Adaptive Immunity in an Influenza-Specific Murine Vaccination Model. *Front. Immunol.* 2018; 9: 452. Published online 2018 Mar 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.00452

ІДЕАЛЬНОЮ ЇЖЕЮ ДЛЯ ГРУДНОЇ ДИТИНИ Є МОЛОКО МАТЕРІ

МИ СТВОРИЛИ СУМІШ ЗАНОВО*

ПЕРША ТА ЄДИНА СУМІШ* З КОМПЛЕКСОМ ДВОХ
ОЛІГОСАХАРИДІВ, СТРУКТУРНО ІДЕНТИЧНИХ
ОЛІГОСАХАРИДАМ ГРУДНОГО МОЛОКА



HM-O

HM-O —
комплекс олігосахаридів,
структурно ідентичних
Олігосахаридам
Грудного Молока

ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ: Оптимальне харчування для матерів та їх дітей протягом перших 1000 днів є основоположним для здоров'я на все життя. Ми вважаємо, що найкращий спосіб годувати дитину - це годувати грудьми. Грудне молоко забезпечує ідеально збалансоване харчування і захист від хвороб для немовлят. Здоровий раціон матері під час вагітності і після пологів допомагає створювати депо поживних речовин, необхідних для здорової вагітності, а також для підготовки і підтримки лактації. Повернутися до грудного вигодовування після його скасування важко, така відмова має соціальні та фінансові наслідки. Необгрунтоване введення часткового годування з пляшечки або інших продуктів і напоїв негативно впливає на годування грудьми. Якщо мати приймає рішення про відмову від грудного вигодовування, важливо навести їй викладені вище аргументи і проінструктувати, як правильно готувати суміш, роблячи особливий акцент на тому, що некип'ячена вода, нестерилізовані пляшки або неправильне розведення суміші можуть призвести до захворювання дитини. Рекомендований вік, з якого дозволяється споживання продуктів, дивитись на індивідуальних етикетках.

* В лінійці продукції компанії Nestlé. ©Власник торговельних марок: Сосьєте де Продюї Нестле С.А., Веве, Швейцарія.

ТІЛЬКИ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

УДК 616.21-053.8

Ю.В. Марушко, А.О. Асонов

Засоби місцевої терапії при гострих запальних захворюваннях ротоглотки у дітей

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):98-102; doi 10.15574/SP.2018.94.98

Респіраторні захворювання залишаються найпоширенішою патологією людини. У дітей причиною частих респіраторних інфекцій є незрілість імунної системи, зокрема місцевого імунітету, знижена здатність організму до вироблення інтерферону, знижений вміст IgA, лізоциму. Застосування лізоцимвмісного препарату «Лісобакт»® та препарату «Стоматидин»® є ефективним засобом місцевої терапії гострих запальних захворювань ротоглотки різної етіології у дітей, що часто хворіють.

Ключові слова: діти, гострі респіраторні захворювання, лізоцим, Лісобакт, Стоматидин.

Drugs for topical therapy in acute inflammatory diseases of the oropharynx in children

Yu.V. Marushko, A.O. Asonov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Respiratory diseases remain the most common pathology of a person. In children, the cause of frequent respiratory infections is the immaturity of the immune system in general and, in particular, local immunity, reduced ability of the body to produce interferon, reduced IgA content, lysozyme. Addition of lysozyme-containing drug Liosobact® and Stomatidine® is an effective remedy for local therapy of acute inflammatory diseases of the oropharynx of various etiologies in frequently-infrequent children.

Key words: acute respiratory diseases, children, lysozyme, Liosobact, Stomatidine.

Средства местной терапии при острых воспалительных заболеваниях ротоглотки у детей

Ю.В. Марушко, А.А. Асонов

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Респіраторні захворювання остаточною найпоширенішою патологією людини. У дітей причиною частих респіраторних інфекцій є незрілість імунної системи, зокрема місцевого імунітету, знижена здатність організму до вироблення інтерферону, знижений вміст IgA, лізоциму. Застосування лізоцимвмісного препарату «Лісобакт»® та препарату «Стоматидин»® є ефективним засобом місцевої терапії гострих запальних захворювань ротоглотки різної етіології у дітей, що часто хворіють.

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, лизоцим, Лисобакт, Стоматидин.

Вступ

Респіраторні захворювання залишаються найпоширенішою патологією людини. Їх постійне зростання реєструється у багатьох країнах світу, незалежно від кліматогеографічної зони і рівня соціально-економічного розвитку країни. Глобалізація посилює ризик поширення цих захворювань, сприяє виникненню нових інфекцій, які швидко передаються і погано піддаються традиційній терапії [6]. За даними ВООЗ, щорічно на гострі респіраторні інфекційні захворювання хворіє кожен третій житель планети. Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) на 76–82% визначають патологію дитячого віку [3,9]. Незважаючи на те, що у більшості випадків ГРЗ мають легкий перебіг, вони залишаються однією з причин дитячої смертності, щорічно забираючи життя близько 2 млн дітей, що становить 10–20% усіх випадків дитячої смертності у світі [18].

Необхідність виділення дітей з повторними респіраторними захворюваннями в окрему групу диспансерного спостереження була обґрунтована на початку 80-х років ХХ століття А.А. Барановим та В.Ю. Альбицьким [1]. Розроблені авторами критерії включення дітей у групу, що часто хворіють (ЧХД), відповідно

до віку і частоти ГРЗ на рік використовуються і сьогодні.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, у групу ДЧХ включають дітей з п'ятьма і більше ГРЗ на рік. У медичній практиці Великобританії і США виділяють дітей з повторними респіраторними захворюваннями (RRTI — recurrent respiratory tract infections) при частоті ГРЗ дев'ять і більше епізодів на рік [10,13,14].

Неухильне зростання захворюваності, пов'язане з респіраторними інфекціями, зумовлене багатьма причинами, у тому числі відсутністю адекватної масової імунопрофілактики та імунореабілітації, зниженням природної резистентності населення до інфекцій під впливом чинників, які несприятливо впливають на фізіологічні, адаптаційні можливості організму та на імунну систему [6].

Незважаючи на складну організацію і досконалість слизових оболонок, бактеріальні та вірусні патогени нерідко успішно долають усі бар'єри, проникають у внутрішнє середовище організму і викликають захворювання. У дітей причиною частих респіраторних інфекцій є незрілість імунної системи у цілому і, зокрема, місцевого імунітету, знижена здат-

ність організму до вироблення інтерферону, знижений вміст sIgA, лізоциму [6].

Мета роботи — узагальнити дані літератури щодо клінічної ефективності препаратів лізоциму і гексетидину та їх впливу на стан місцевого імунітету ротоглотки при ГРЗ у дітей.

Місцевий імунітет не ототожнюється із секреторним імунітетом, але в якості його центральної ланки розглядається В-клітинна відповідь лімфоїдної тканини слизових оболонок за участю залозистого епітелію, який постачає секреторний компонент. За останні роки поняття місцевого імунітету значно розширилося і в даний час включає сукупність реагування всіх клітин лімфоїдного ряду, що заселяють слизові оболонки, в кооперації з макрофагами, нейтрофілами, еозинофільними гранулоцитами, тучними клітинами та іншими клітинами сполучної тканини й епітелію. Специфічні захисні механізми слизових оболонок, які формують бар'єр і оберігають макроорганізм від хвороботворного впливу різної патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, отримали назву «імунної системи слизових», що включає імунокомпетентні і допоміжні клітини, імуноглобуліни різних класів, у тому числі секреторні, цитокіни [5,12].

Верхні дихальні шляхи — ніс, носова порожнина, глотка — являють собою самоочисний аерозольний фільтр, який забезпечує звільнення вдихуваного повітря від значної частини зважених у ньому частинок.

У системі «зовнішніх бар'єрів» слизова оболонка верхніх дихальних шляхів є першою лінією захисту організму проти різноманітних патогенних факторів навколишнього середовища, таких як бактеріальні, грибові, вірусні, промислові хімічні подразники і забруднення. У слизу дихальних шляхів містяться різні речовини, що мають важливе значення у неспецифічній стійкості до бактеріальних і вірусних інфекцій, у тому числі залізовмісні білки, глікопротеїни, лізоцим тощо. У місцевому захисті від інфекції важливе місце належить також епітеліальним клітинам. Вони виробляють ряд протеїнів і глікопротеїнів, що володіють антимікробною активністю [10,12].

Стійкість слизових оболонок до мікробного зараження є «першим ешелонам імунітету» і забезпечується, зокрема, механізмом колонізаційної резистентності, що перешкоджає закріпленню бактерій та інших збудників на поверхні слизових оболонок і шкіри. Колонізаційна резистентність включає комплекс специ-

фічних факторів місцевого імунітету, до яких належать інгібітори мікробної адгезії, біоцидні і біостатичні продукти секретів, нормальна мікрофлора, механічні фактори (миготливий епітелій), антитіла.

Одним з головних вузлів кооперації у системі протиінфекційного захисту є стикування механізмів колонізаційної резистентності слизових оболонок і шкіри з факторами, що стабілізують внутрішнє середовище. Ослаблення антиколонізаційних ресурсів відкриває шлях агресивним агентам, змушуючи до підключення наступні ешелони захисту [5,6,12].

«Другу лінію захисту» утворюють системи нейтрофілів і фагоцитів, лімфоїдна імунокомпетентна система, що функціонують взаємопов'язано з гуморальними факторами захисту. Другий, найбільш загальний, рівень протиінфекційного захисту визначається реакціями на впровадження збудника і його токсинів у внутрішнє середовище, межі якого окреслені покривним епітелієм.

Захист дихальних шляхів є високоінтегрованою системою, у якій виділяють фізичні та хімічні механізми дії. До фізичних захисних чинників відносять рефлекс дихальних шляхів — кашель, чхання, мукоциліарний транспорт, секрецію слизу.

Підвищена стійкість організму до повторного зараження одним і тим самим збудником пояснюється приєднанням до природної стійкості набутого імунітету. Матеріальним субстратом специфічного гуморального та клітинного імунітету є, як відомо, лімфоїдна система. У дихальній системі різні лімфоїдні утворення представлені надзвичайно ясно. Субепітеліальний шар власної тканини слизової оболонки дихальних шляхів містить переважно лімфоїдні клітини, тому в носовій порожнині його іноді називають «лімфоїдним шаром».

Таким чином, дихальна система володіє комплексом захисних пристосувань, у якому гармонійно поєднуються і доповнюють один одного механізми природної стійкості і набутого імунітету [10,12].

Одним із факторів несприятливого перебігу та наслідків ГРЗ у дітей є неадекватна терапія, зокрема необґрунтоване застосування антибіотиків. Необхідність зміни тактики ведення боротьби з респіраторними інфекціями очевидна. На даний час домінують уявлення, згідно з якими без адекватної імунокорекції неможливо досягти успіху в лікуванні респіраторних інфекцій. Відомо, що лізоцим (ендогенний

та аліментарний) є одним із найдавніших факторів неспецифічного захисту організму.

Лізоцим (мурамідаза; з грец. *Lysis* — розчинення, розпад і *zyme* — закваска) — фермент класу гідролаз, один з найдавніших факторів неспецифічного захисту організму, який бере активну участь у процесах регуляції місцевого імунітету. Лізоцим був випадково відкритий Флемінгом у 1922 році.

Подальші дослідження показали, що лізоцим — фізіологічний компонент неспецифічного імунітету. Його продукція організмом посилюється у відповідь на вплив мікробних чинників. Лізоцим міститься насамперед у місцях зіткнення організму з навколишнім середовищем — у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, слізній рідині, грудному молоці, слині, слизу носоглотки і тощо. У великих кількостях лізоцим міститься в слині, чим пояснюються її антибактеріальні властивості. У грудному молоці людини концентрація лізоциму досить висока — близько 400 мг/л. Це набагато більше, ніж у коров'ячому. При цьому концентрація лізоциму у грудному молоці не знижується з часом, через півроку після народження дитини вона починає зростати [16,17].

У медичній практиці застосовують лізоцим, виділений з білка курячого яйця — найбагатшого джерела даного ферменту. Схожість фізико-хімічних властивостей і антигенних структур екзогенного та ендогенного (людського) лізоциму визначає єдині механізми регуляції їх рівня в організмі.

Лізоцим, будучи гідролітичним ензимом секретів слизу, здатний руйнувати пептидоглікановий шар клітинної стінки бактерій. Лізоцим продукується макрофагами і клітинами епітелію слизових оболонок і має бактерицидну активність, спрямовану, головним чином, проти грампозитивних стрептококів і стафілококів. Під дією лізоциму відбувається руйнування лізис клітинної стінки грампозитивних мікроорганізмів. При контакті з антитілами і комплементом лізоцим може ініціювати лізис бактерій, які вже мають стійкість до інших впливів [15].

Лізоцим гідролізує зв'язку між N-ацетилмураміною кислотою і N-ацетилглюкозаміном гігантських полімерів у пептидогліканів. При цьому в організм хворого виділяється мурамід-дипептид — потужний природний стимулятор імунітету. У результаті відбувається не тільки знищення самих збудників застудних

захворювань, але й активація імунної системи людини, що перешкоджає розмноженню вірусів. За даними А. Ленінджера, у слині саме лізоцим поряд із секреторною формою IgA є одним з головних факторів неспецифічної резистентності [7].

У шлунково-кишковому тракті ендогенний лізоцим поряд з іншими ферментами входить до складу травних соків. Відносно умовно-патогенних мікроорганізмів, постійно присутніх у вмісті шлунково-кишкового тракту, лізоцим має антибактеріальну активність, що посилюється у взаємодії з іншими факторами неспецифічного захисту (імуноглобулінами, лактоферином, травними ферментами). Доведено, що дефіцит лізоциму в травному тракті призводить до зниження антиадгезивних і біфідогенних властивостей травних секретів, порушень процесу травлення. Це створює умови для активації умовно-патогенних мікроорганізмів, їх «прориву» через фізіологічні бар'єри організму з розвитком ендогенної інфекції у дітей з вторинними імунodefіцитами і зниженою протиінфекційною резистентністю. Низький рівень лізоциму в травному тракті призводить до хронізації хвороб травної системи та алергізації дітей.

Лізоцим і лізоцимвмісні препарати застосовуються для заповнення дефіциту ендогенного лізоциму. Вони мають широкий спектр фармакологічної активності та біологічної дії. Доведено імуномодулюючий механізм дії лізоциму, що полягає у нормалізації функцій нейтрофілів і макрофагів, клітинних і ряду гуморальних факторів імунітету. Препарат підвищує адаптаційні можливості організму, його протиінфекційну та антитоксичну резистентність.

За останні роки накопичені переконливі дані про успішне застосування лізоциму у лікуванні респіраторних інфекцій і запальних захворювань ЛОР-органів у дітей. Одним із препаратів лізоциму, який пройшов широку клінічну апробацію, є «Лісобакт»® (АТ «Босна-лек», Боснія і Герцеговина).

У ході проспективного рандомізованого контрольованого дослідження за участю 60 дітей віком від 3 до 7 років було встановлено, що включення препарату «Лісобакт»® у комплексну терапію ГРЗ з явищами ринофарингіту (n=30) сприяло більш ранньому купіруванню лихоманки (на $3,8 \pm 1,2$ і $4,96 \pm 1,1$ добу відповідно, $p < 0,001$), млявості ($2,3 \pm 1,2$ і $3,9 \pm 1,1$ добу відповідно, $p < 0,001$), зниження апетиту

($2,8 \pm 0,9$ і $4,3 \pm 1,3$ добу відповідно, $p < 0,001$). На тлі застосування препарату усунення катаральних явищ спостерігалось в середньому на два дні раніше порівняно зі стандартною терапією (жарознижувальні засоби, деконгестанти, муколітичні засоби). Серед пацієнтів, які отримували Лісобакт®, достовірно рідше відзначена генералізація інфекції, розвиток бактеріальних ускладнень і потреба в антибактеріальній терапії — у 6 (20%) проти 19 (63%) пацієнтів [4].

На тлі застосування препарату «Лісобакт»® спостерігались позитивні зміни мікробіоценозу ротоглотки, що виражаються у підвищенні чисельності та активності облигатної мікрофлори, зниженні активності факультативних та залишкових мікроорганізмів, нормалізації балансу аеробно/анаеробних популяцій мікроорганізмів і відновленні процесів протеолізу та муциноутворення [11].

За даними С.В. Кузнецова та співавт. (2002), призначення дітям з гострим гнійним тонзилітом віком від 3 до 5 років на тлі базисної терапії препарату «Лісобакт»® у віковому дозуванні прискорило позитивну динаміку клінічної симптоматики та нормалізації гематологічних показників, а також збільшувало вміст секреторного імуноглобуліну А у слині [2]. Подібні результати спостерігав також Є.І. Юліш (2007) при лікуванні пневмоній [2].

У роботі О.О. Погорєлової та співавт. (2017) представлені дані щодо можливостей комплексної терапії ГРЗ у ДЧХ з використанням препаратів «Лісобакт»® та «Стоматидин»® (гексетидин). Згідно зі схемою, у гострому періоді захворювання додатково до основної терапії у якості протизапального та антибактеріального препарату призначається Стоматидин® протягом 7 днів; у подальшому, з метою підвищення неспецифічної резистентності і мукозального імунітету, корекції мікрофлори ротової порожнини та профілактики ранніх рецидивів протягом 7–10 днів застосовується Лісобакт®.

Гексетидин (Стоматидин®) — топічний антисептичний засіб з протизапальним та легким знеболювальним ефектом. Бактерицидний ефект препарату «Стоматидин»® обумовлений пригніченням утворення тіаміну, необхідного для росту і розмноження патогенних мікроорганізмів. Спектр дії гексетидину включає *Candida albicans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sangius*, *Streptococcus pyogenes group A*, *Streptococcus*

pneumoniae, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacteroides melamogenicus*, *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*.

Під час дослідження були обстежені 60 дітей віком від 3 до 14 років з ГРЗ, з них 39 пацієнтів належали до категорії ЧХД, а 21 мав супутні хронічні захворювання ЛОР-органів (хронічний тонзиліт). У 38,3% пацієнтів ГРЗ перебігало за типом ларинготрахеїту, у 41,7% — гострого бронхіту, у 15% — фолікулярної ангіни, у 8,3% — лакунарної ангіни. У 78,37% дітей вищевказані варіанти ГРЗ поєднувалися із симптомами ринофарингіту.

Основну групу склали 30 хворих, які крім традиційної терапії (жарознижувальні препарати, муколітики, судинозвужувальні краплі в ніс) отримували Стоматидин® (7 днів), потім Лісобакт® (7–10 днів). До групи порівняння увійшли 30 дітей, які отримували тільки традиційну терапію.

За результатами дослідження авторами було встановлено, що включення препарату «Стоматидин»® у комплексну терапію ГРЗ супроводжувалося скороченням термінів купірування більшості симптомів захворювання. Так, тривалість симптомів інтоксикації була на $0,7–1,1$ добу меншою, ніж на тлі використання традиційної терапії.

Крім того, відзначено зниження термінів зникнення гіперемії слизової оболонки ротоглотки ($p < 0,01$), нашарувань на мигдаликах ($p < 0,01$), їх збільшення ($p < 0,01$), болю у горлі ($p < 0,01$). Скорочення тривалості основних симптомів вело до скорочення тривалості стаціонарного лікування — $6,43 \pm 1,45$ проти $8,0 \pm 1,9$ доби ($p < 0,05$) у групі порівняння.

Для оцінки ефективності проведеного лікування, а також ступеня відновлення мукозального імунітету ротоглотки вивчали динаміку вмісту sIgA в слині. Авторами встановлено, що в основній групі в гострому періоді захворювання рівень sIgA був вищим за нормативні показники, у той час як в групі порівняння залишався в межах фізіологічної норми. Динаміка рівня sIgA у слині продемонструвала дворазове його підвищення на тлі традиційної терапії, що дозволило дослідникам зробити висновок про наростання імунологічних порушень, пролонгацію запальних змін у ротоглотці, а також посилення мікроекологічних змін у даному епітопі. Водночас послідовне використання препаратів «Стоматидин»® (у гострому періоді ГРЗ) і «Лісобакт»® (у періоді ранньої

реконвалесценції) чинило протизапальну дію, забезпечуючи зниження і нормалізацію рівня sIgA.

Оцінюючи стан мікрофлори ротоглотки у двох групах, авторами було проведено дослідження вмісту коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) у слині на тлі терапії. У процесі лікування у хворих основної групи відзначено статистично достовірне відновлення функціональної активності і чисельності мікрофлори (абсолютний вміст КЖК зріс до $0,69 \pm 0,12$ мг/г). У групі порівняння відзначена лише тенденція до підвищення концентрації КЖК [8].

Таким чином, використання у терапії гострих респіраторних захворювань у дітей

препаратів «Лісобакт»® та «Стоматидин»® є ефективним та безпечним засобом місцевої терапії.

Висновки

1. Гострі респіраторні захворювання є актуальною проблемою педіатричної практики.
2. Лізоцим — фермент класу гідролаз, один із найдавніших факторів неспецифічного захисту організму, який бере активну участь у процесах регуляції місцевого імунітету.
3. Застосування лізоцимвмісного препарату «Лісобакт»® та препарату «Стоматидин»® є ефективним засобом місцевої терапії гострих запальних захворювань ротоглотки різної етіології у ДЧХ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альбицкий ВЮ, Баранов АА, Камаев ИА, Огнева МЛ. (2003). Часто болеющие дети. Н Новгород: Изд-во НГМА:180.
2. Бурмак ЮГ, Карецкая ИГ, Черепахина ЛП и др. (2003). Опыт применения Лисобакта в комплексе лечения острых респираторно-вирусных заболеваний у детей. Применение лисобакта во врачебной практике. Киев: 23—25.
3. Ершова ИБ, Ширина ТВ. (2008). Проблема часто и длительно болеющих детей и методы оптимизации их лечения. Здоровье ребенка. 2 (11):59—61.
4. Кузнецов СВ, Белецкая АА, Копейченко ТС, Мушенко ЛВ, Роженова АС, Хамхидько НЛ, Глебова ЛН. (2003). Эффективность использования препарата Лисобакт в комплексной терапии детей, больных острыми тонзиллитами. Применение лисобакта во врачебной практике. Киев: 19—22.
5. Марушко ЮВ, Мован ОС, Марушко ТВ. (2014). Функціонування системи місцевого імунітету та її особливості в дітей, які часто хворіють на респіраторні інфекції. Український медичний часопис. 1 (99):41—45.
6. Погорелова ОО, Горелов АВ, Усенко ДВ, Плоскирева АА. (2015). Опыт применения метаболитического пребиотика в лечении острых респираторных заболеваний у детей. Вопросы практической педиатрии. 10; 4:61—65.
7. Погорелова ОО, Усенко ДВ, Ардатская МД, Дикая АВ, Горелов АВ. (2009). Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей. Инфекционные болезни. 7(1):69—72.
8. Погорелова ОО. (2017). Обоснование и эффективность новых методов патогенетической терапии острых респираторных инфекций у детей. Москва.
9. Романцов МГ. (2008). Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей. Санкт-Петербург:76.
10. Чернишова ЛІ, Якимович СА, Донської БВ, Глазюк ЛВ. (2012). Захисна роль місцевого імунітету у профілактиці захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей. Современная педиатрия. 4 (44): 104—107.
11. Юлиш ЕИ. (2009). Хронический тонзиллит у детей. Здоровье ребенка. 6 (21): 58—66.
12. Юлиш ЕИ. (2010). Факторы местного иммунитета при респираторных инфекциях и методы их активации. Здоровья дитини. 5.
13. Aghamohammadi A, Abolhassani H, Mohammadinejad P, Rezaei N. (2012). The approach to children with recurrent infections. Iran J Allergy Asthma Immunol. 11 (2):89—109.
14. Bene MC, Faure GC. (2003). Ribosomal immunotherapy for recurrent respiratory tract infections in children. Paediatr Drugs. 5 (4):223—228.
15. Chernyshov AV, Melnicov OF. (1992). Tonsillar lymphocyte subsets in tonsillitis and hyperplasia. 7th Internat Congress of Mucosal Immunology. Prague, Czechoslovakia, August 16—20, 1992. Abstr. Prague: 41.
16. Dajani R, Zove S, Taft P. (2005). Lysozyme secretion by submucosal glands protects the airway from bacterial. Ann J Res Cell Mol Biol. 32 (6): 548—52.
17. Rogan M, Geraghty P, Greene C. (2006). Antimicrobial proteins and polypeptides in pulmonary innate defense. Respir Res. 7 (1): 29.
18. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce C, Dye C. (2002). Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. Lancet. Infect. Dis. 2: 25—32.

Сведения об авторах:

Марушко Юрий Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-91-96.

Асонов Антон Алексеевич — ассистент каф. педиатрии Института последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.

Адрес: г. Киев, ул. Мельникова, 18, тел. (044) 483-37-09.

Статья поступила в редакцию 21.03.2018 г., принята к печати 08.10.2018 г.

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

О.Л. Цимбаліста, З.В. Вовк

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

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

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

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

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

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

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

O.L. Tsybalista, Z.V. Vovk

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ukraine

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

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

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

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

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

О.Л. Цимбаліста, З.В. Вовк

ГВУУ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина

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

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

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

Лечение синдрома Швахмана—Даймонда является синдромальным. Синдром мальасимильации: диета, заместительная ферментотерапия как при муковисцидозе.

Нейтропения: для лечения используют препараты гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора. По показаниям — противовирусные, противомикробные препараты. Противопоказаны антибиотики, которые приводят к миелосупрессии. При тяжелой нейтропении противопоказаны пробиотики. Дискуссионной является проблема трансплантации стволовых клеток костного мозга.

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

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

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

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

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

Ураження шлунково-кишкового тракту

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

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

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

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

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

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

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

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

Система крові

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

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

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

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

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

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

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

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

Аномалії кісткового скелету [1,8,15]

Найчастіше спостерігається відставання кісткового від паспортного віку.

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

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

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

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

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

Діагностика захворювання проводиться на підставі аналізу клініко-лабораторних,

інструментальних і генетичних методів дослідження.

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

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

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

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

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

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

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

Нейтропенія $<0,5 \times 10^9$ /л (або стабільно число нейтрофілів $<1,0 \times 10^9$ /л), яка супроводжується бактеріальними, грибковими інфекціями, є показанням для лікування препаратами комбінованого людського гранулоцитарно-колонієстимулюючого фактора (філгастим, граноцит, нейпоген, філстим). При досягненні кількості сегментоядерних нейтрофілів у периферійній крові $\geq 1,0 \times 10^9$ /л дозу гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору зменшують. Загальний аналіз крові рекомендовано проводити 1–2 рази на місяць під час лікування гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором, через 18–24 години після останнього введення препарату. Дослідження мієлограми (цитологічне, морфологічне) необхідно проводити щороку [5,6,16].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Висновки

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

ЛІТЕРАТУРА

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

Сведения об авторах:

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

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

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

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

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

Правила подачи и оформления статей

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

Статьи принимаются на украинском, русском или английском языках.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Необходимо предоставлять два варианта списка литературы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редколлегия



Від **45** кг¹



Від **15** кг²



Від **5** до **15** кг³



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

АЗИМЕД®

**Інфекції долає просто,
незалежно від зросту**

Азимед®, таблетки^{1,2}

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

Лікарська форма. Таблетки, акрилі півковою оболонкою.

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

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:
• інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
• інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
• інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні підерматози, лікування нетяжких форм Акне вульгаріс;
• інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

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

Побічні реакції. Свербіж, висипання; нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу)⁴.

1 Азимед® 500 мг №3 від 45 кг.

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

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

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

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

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

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

► Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу⁴

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

Азимед®, порошок для оральної суспензії^{2,3,5}

Склад. Діюча речовина: азитроміцин (azithromycin).

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

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

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

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

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

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:
• інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
• інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
• інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні підерматози.

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

Побічні реакції. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, органів слуху, серцево-судинної системи, системні порушення; нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу)⁶.

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

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

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

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

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 **ARTERIUM**

ЛІСОБАКТ®

ДЛЯ ДОРОСЛИХ
І ДІТЕЙ
ВІД 3-Х РОКІВ

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



Малюку і тату Горло лікувати!

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

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

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

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

 **BOSNALIJEK**