

СУЧАСНА

ISSN 2663-7553

ПЕДІАТРІЯ

УКРАЇНА

5(117)/2021
Передплатний індекс 09850

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE



СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

КИЇВ 2021

IV МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
13–14 листопада 2021 on-line

Antibiotic resistance STOP!

Стійкість до антибіотиків зростає до загрозово високих рівнів у всьому світі. Нові механізми стійкості з'являються і поширюються всюди, створюючи перешкоди для лікування розповсюджених інфекційних захворювань

- World Health Organization

ANTIBIOTIC RESISTANCE



Розвиток нових антибіотиків має надзвичайне значення, оскільки еволюція мікробів продовжуватиметься безперервно, а резистентність до лікарських засобів зростає.

Проблема антибіотикорезистентності стала глобальним викликом сьогодення. Головною його причиною вважають нераціональне застосування антибактеріальної терапії.

Тож під час Всесвітнього тижня поінформованості про антибіотики, в Україні традиційно буде проведено

IV міжнародний конгрес «Antibiotic resistance STOP!»,
який об'єднає провідних спеціалістів медичної галузі для розробки стратегії контролю розвитку антибіотикорезистентності

antibiotic-congress.com

НОВИЙ РІВЕНЬ ЗАХИСТУ В РОДИНІ

ХЬЮМЕР

**ЗАСТУДА?
ГРИП?**



СТОП ВІРУС

- Створює бар'єр для вірусів
- Допомагає їх елімінувати
- Захищає та зволожує слизову оболонку носа

 **ПРОФІЛАКТИКА**

Утворює водну плівку на слизовій оболонці носа, яка немов «щит» захищає від вірусів, що спричиняють застуду та грип

 **ВІД ПЕРШИХ СИМПТОМІВ ЗАСТУДИ ЧИ ГРИПУ**

Уловлює віруси та допомагає організму їх позбутися

* Відповідно до методології стандарту NF EN 14476.

Інформація про медичний виріб Хьюмер Стоп Вірус. Виробник «Лабораторізі УРГО», Франція. Є протипоказання. DMUA.HUM.21.08.07.

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

Emeritus Editor

Berezhniy V.V., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Editor-in-Chief

Chernyshova L.I., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Valiulis A., 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), Vilnius, Lithuania

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 named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Deputy Editor-in-Chief

Mamenco M.E., Doctor of Medical Science, Professor of Pediatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

Scientific Editor

Marushko R.V., Doctor of Medical Sciences, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Project Director D.O. Bakhtiyarova

Executive Editor I.O. Sheiko

Layout and design V.S. Scherbatykh

EDITORIAL BOARD

Abaturov A.E. (Dnipro, Ukraine)
Aryayev M.L. (Odessa, Ukraine)
Banadyga N.V. (Ternopil, Ukraine)
Beketova G.V. (Kyiv, Ukraine)
Bogmat L.F. (Kharkiv, Ukraine)
Vaideliene L. (Kauno, Lithuania)
Veres Gabor (Budapest, Hungary)
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)
Geppe N.A. (Moscow, Russia)
Gorovenko N.G. (Kyiv, Ukraine)
Hubertus von Voss (Munich, Germany)
Dudnik V.M. (Vinnytsia, Ukraine)
Yemets I.M. (Kyiv, Ukraine)
Zaychenko A.V. (Kyiv, Ukraine)
Zvolinska D. (Wroclaw, Poland)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
Yspaeva Zh.B. (Almaty, Kazakhstan)
Kvashnina L.V. (Kyiv, Ukraine)
Kozlov R.S. (Smolensk, Russia)

Kozhyavkin V.I. (Kyiv, Ukraine)
Kosakovskiy A.L. (Kyiv, Ukraine)
Kramarev S.A. (Kyiv, Ukraine)
Curteanu A.M. (Chisinau, Moldova)
Labbe A. (Clermont-Ferrand, France)
Livi P. (Florence, Italy)
Linne T. (Stockholm, Sweden)
Mazur A. (Warsaw, Poland)
Marushko Yu.V. (Kyiv, Ukraine)
Mizernitckiy Yu.L. (Moscow, Russia)
Moiseenko R.O. (Kyiv, Ukraine)
Nakonechna A. (Liverpool, Great Britain)
Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Osidak L.V. (St. Petersburg, Russia)
Okhotnikova E.N. (Kyiv, Ukraine)
Pagava K.I. (Tbilisi, Georgia)
Pilossoff V. (Sofia, Bulgaria)
Pochinok T.V. (Kyiv, Ukraine)

Prodanchuk M.G. (Kyiv, Ukraine)
Puzievicz-Zmonarska A. (Wroclaw, Poland)
Rosenthal M. (London, Great Britain)
Simanis R. (Riga, Latvia)
Slabkiy G.A. (Uzhhorod, Ukraine)
Smiyan A.I. (Sumy, Ukraine)
Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)
Urbonas V. (Vilnius, Lithuania)
Usonis V. (Vilnius, Lithuania)
Hadjipanayis A. (Nicosia, Cyprus)
Husain S. (London, Great Britain)
Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)
Shadrin O.G. (Kyiv, Ukraine)
Soder O. (Stockholm, Sweden)
Shyshko G.O. (Minsk, Belarus)
Shun'ko E.E. (Kyiv, Ukraine)
Yankovskiy D.S. (Kyiv, Ukraine)

PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC

Certificate of state registration KB 23879-13719 ПП from 15.03.2019, the Published since December 2003

Published with the scientific support of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Science of Ukraine»
Publishing frequency – 8 Times/Year

By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 612 from May 7, 2019 and No. 1301 from October 15, 2019, the journal «Modern Pediatrics. Ukraine» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, **category B**.

Recommended by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Protocol No.7 from 08.09.2021

Passed for printing 25.09.2021

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT,
«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»
p/b 80, Kyiv, 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. No.26.09/01 from 26.09.2021
Printed from the final films
in the «Aurora-print» printing house,
Prichalnaya Str. 5, Kyiv, tel. (044) 550-52-44
Certificate A00No.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 Healthcare University of Ukraine, 2021
© Bakhtiyarova D.O., 2021

«MODERN PEDIATRICS. UKRAINE» Journal was indexed and/or presented in: Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), DOAJ, EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, Ukrainian abstract journal «Dzherelo»

**Attention! Subscribe to «MODERN PEDIATRICS. UKRAINE»
journal at all post offices of Ukraine
Subscription index 09850**

Kyiv 2021

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

Шеф-редактор

Бережний В.В., доктор мед. наук, професор, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Головний редактор

Чернышова Л.Л., доктор мед. наук, професор, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Валуліс А., професор, Генеральний директор клініки астми, алергії та хронічних захворювань легень, Генеральний директор EduCom (післядипломна освіта), Член Виконавчого комітету та скарбник Європейської академії педіатрії (EAP/UEMS-SP), м. Вільнюс, Литва

Головний науковий консультант

Антипкін Ю.Г., академік НАМН України, директор ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Заступник головного редактора

Маменко М.Є., доктор мед. наук, професор НУОЗ України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Науковий редактор

Марушко Р.В., доктор мед. наук, ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Директор проекту Д.О. Бахтіярова

Відповідальний редактор І.О. Шейко

Верстка та дизайн В.С. Щербатих

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Абатуров О.Є. (Дніпро, Україна)
Аряев М.Л. (Одеса, Україна)
Банадига Н.В. (Тернопіль, Україна)
Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)
Вайделіене Л. (Каунас, Литва)
Вереш Габор (Будапешт, Угорщина)
Волоха А.П. (Київ, Україна)
Геппе Н.А. (Москва, Росія)
Горovenko Н.Г. (Київ, Україна)
Губертус фон Фосс (Мюнхен, Німеччина)
Дуднік В.М. (Вінниця, Україна)
Ємець І.М. (Київ, Україна)
Зайченко Г.В. (Київ, Україна)
Зволінська Д. (Вроцлав, Польща)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Іспаєва Ж.Б. (Алмати, Казахстан)
Квашніна Л.В. (Київ, Україна)
Козлов Р.С. (Смоленськ, Росія)

Козьявкін В.І. (Київ, Україна)
Косаковський А.Л. (Київ, Україна)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
Куртлану А.М. (Кишинів, Молдова)
Лаббе Андре (Клермонт-Ферранд, Франція)
Ліві П. (Флоренція, Італія)
Лінне Т. (Стокгольм, Швеція)
Мазур А. (Варшава, Польща)
Марушко Ю.В. (Київ, Україна)
Мізерницький Ю.Л. (Москва, Росія)
Моїсеєнко Р.О. (Київ, Україна)
Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Няньковський С.Л. (Львів, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Осідак Л.В. (С.-Петербург, Росія)
Охотнікова О.М. (Київ, Україна)
Пагава К.І. (Тбілісі, Грузія)
Пилософф В. (Софія, Болгарія)
Починков Т.В. (Київ, Україна)

Проданчук М.Г. (Київ, Україна)
Пузієвич-Змонарська А. (Вроцлав, Польща)
Розенталь М. (Лондон, Велика Британія)
Сіманіс Р. (Рига, Латвія)
Слабкий Г.О. (Ужгород, Україна)
Сміян А.І. (Суми, Україна)
Уманець Т.Р. (Київ, Україна)
Урбонас В. (Вільнюс, Литва)
Усоніс В. (Вільнюс, Литва)
Хаджипаніс А. (Нікосія, Кіпр)
Хусаїн Ш. (Лондон, Велика Британія)
Чернишов В.П. (Київ, Україна)
Шадрін О.Г. (Київ, Україна)
Шедер О. (Стокгольм, Швеція)
Шишко Г.А. (Мінськ, Білорусь)
Шуцько Є.Є. (Київ, Україна)
Янковський Д.С. (Київ, Україна)

ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕД ЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію СМІ КВ № 23879-13719 ПР від 15.03.2019

Видається за наукової підтримки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Видається з грудня 2003 р.

Періодичність виходу — 8 разів на рік

Наказами МОН України від 07.05.2019 № 612 та від 15.10.2019 № 1301 журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до категорії Б Переліку спеціалізованих наукових видань України в галузі медичних наук. У виданні можуть бути опубліковані основні результати дисертаційних робіт

Затверджено вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 08.09.2021, протокол №07

Підписано до друку 25.09.2021

Адреса для листування:

ТОВ «Група компаній Мед Експерт»,
«Сучасна педіатрія. Україна»
а/с 80, м.Київ-211, Україна, 04211,
Тел./факс: +38 044 498-08-80
E-mail: pediatr@med-expert.com.ua
<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60x90/8. Папір офсетний.
Ум. др. арк. 17. Уч.-вид. арк. 13,95.
Загальний наклад 8 000 прим.
Зам. № 26.09/01 від 26.09.2021
Надруковано з готових фотоформ у типографії
«Аврора-прінт», м. Київ, вул. Причальна, 5,
тел. (044) 550-52-44
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
A00 № 777897 від 06.07.2009 р.

Всі статті рецензовані. Повний або частковий передрук та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих в цьому виданні, допускається тільки за письмового дозволу редакції.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 2021

© Бахтіярова Д.О., 2021

Журнал «Сучасна педіатрія. Україна» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), DOAJ, EuroPub, BASE, WordCat, Google Scholar, CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Sherpa Romeo, «Джерело».

Статтям журналу «Сучасна педіатрія. Україна» надається DOI

**Увага! Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна»
Ви можете у всіх відділеннях зв'язку України.
Передплатний індекс 09850**

Київ 2021

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМЕНИ П.Л. ШУПИКА

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION

СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА

Науково-практичний педіатричний журнал

СОВРЕМЕННАЯ ПЕДИАТРИЯ. УКРАИНА

Научно-практический педиатрический журнал

MODERN PEDIATRICS. UKRAINE

Scientific and Practical Journal

5(117)/2021

ЗМІСТ

CONTENT

ЮВІЛЕЇ

6

ANNIVERSARIES

ПОДІЇ

EVENTS

I Український конгрес керівників дитячих обласних лікарень «Актуальні питання організації педіатричної служби провідних багатопрофільних лікарень» з міжнародною участю

8

The First Ukrainian Congress of Heads of Children's Regional Hospitals «Topical Issues of Organization of Pediatric Services in Leading Multidisciplinary Hospitals» with international participation

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL ARTICLES

Колоскова О.К., Косаковський А.Л., Білоус Т.М., Горбатюк І.Б., Романчук Л.І.
Досвід у лікуванні та профілактиці рецидивних респіраторних захворювань у дітей із застосуванням фітотерапевтичного комплексу «Альпікол»: feedback лікарів України

12

Koloskova O.K., Kosakovskiy A.L., Bilous T.M., Horbatiuk I.B., Romanchuk L.I.
Experience in treatment and prevention of respiratory diseases relapses in children with the use of the phytotherapeutic complex «Alpicol»: feedback of doctors in Ukraine

Березенко В.С., Михайлюк Х.З., Диба М.Б., Ткалик О.М., Крат В.В., Кречко Я.В.
Забезпеченість вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом B

23

Berezenko V.S., Mykhailiuk H.Z., Dyba M.B., Tkalik O.M., Krat V.V., Krechko Y.V.
Vitamin D supply in children with chronic viral hepatitis B

Сорокман Т.В., Лозюк І.Я.
Харчова поведінка та характеристика харчування дітей дошкільного віку

29

Sorokman T.V., Lozyuk I.Ya.
Eating behavior and nutrition characteristics of preschool children

Страшок Л.А., Бузницька О.В.
Антропометрична характеристика підлітків з ознаками метаболічного синдрому

35

Strashok L.A., Buznytska O.V.
Anthropometric characteristics of adolescents with signs of metabolic syndrome

Лісецька І.С., Рожко М.М.
Поширеність шкідливої звички паління серед осіб підліткового та юнацького віку

41

Lisetska I.S., Rozhko M.M.
Prevalence of harmful smoking habit among teenagers and young adults

ОГЛЯДИ

Колоскова О.К., Шахова О.О.,
Тарнавська С.І., Власова О.В.
**Механізми формування
гіперреактивності бронхів з урахуванням
фенотипової неоднорідності
та клінічної девіації бронхіальної астми
в підлітковому віці (огляд літератури)**

Цимбаліста О.Л.
**Характеристика захворювань у дітей при
спадковому дефіциті α -1-антитрипсину**

Волоха А.П.
**Нейтропенії в дітей:
набуті нейтропенії**

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Россоха З.І.,
Медведєва Н.Л., Попова О.Ф.
**Клінічний випадок
тяжкої коронавірусної інфекції
в дитини 6-місячного віку**

Усачова О.В., Сіліна Є.А., Пахольчук Т.М.,
Конакова О.В., Дралова О.А., Курочкіна Т.І.,
Денисенко І.Г., Шевченко Р.Л.
**Труднощі добору специфічної терапії
при тяжких формах вродженої
цитомегаловірусної інфекції:
погляд крізь час**

ШКОЛА ЛІКАРЯ-ПРАКТИКА

Маменко М.Є.
**Ібупрофен як жарознижувальний
та знеболювальний препарат
у педіатричній практиці
(літературний огляд)**

Maya–Barrios A., Lira–Hernandez K.,
Jimenez–Escobar I., Hernandez L.,
Ortiz–Hernandez A., Jimenez–Gutierrez C.,
Lopez–Velazquez G.
and Gutierrez–Castrellon P.
**БіоГая Продентіс
рекомендовано при лікуванні фарингіту
та тонзиліту у дітей.
Рандомізоване контрольоване
дослідження, 2021 р.**

REVIEWS

47 *Koloskova O.K., Shakhova O.O.,
Tarnavska S.I., Vlasova O.V.*
**Mechanisms of formation
of airway hyperreactivity
in view of phenotypical heterogeneity
and clinical deviation of bronchial asthma
in adolescents (literature review)**

55 *Tsymbalista O.L.*
**Characteristics of diseases in children
with inherited α -1 antitrypsin deficiency**

66 *Volokha A.P.*
**Neutropenia in children:
acquired neutropenia**

CLINICAL CASE

77 *Pokhilko V.I., Chernyavska Yu.I., Rossokha Z.I.,
Medvedeva N.L., Popova O.F.*
**Clinical case
of severe coronavirus infection
in a 6-month-old child**

82 *Usachova E.V., Silina E.A., Pakholchuk T.N.,
Konakova O.V., Dralova A.A., Kurochkina T.I.,
Denisenko I.G., Shevchenko R.L.*
**Difficulties in selecting specific therapy
in severe forms of congenital
cytomegalovirus infection:
view through time**

PRACTICAL DOCTOR SCHOOL

90 *Mamenco M.E.*
**Ibuprofen as an antipyretic
and analgesic drug
in pediatric practice
(a literature review)**

104 *Maya–Barrios A., Lira–Hernandez K.,
Jimenez–Escobar I., Hernandez L.,
Ortiz–Hernandez A., Jimenez–Gutierrez C.,
Lopez–Velazquez G.
and Gutierrez–Castrellon P.*
***Limosilactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289
and DSM 17938 as adjuvants
to improve evolution
of pharyngitis/tonsillitis
in children: randomised controlled trial**

Вітаємо з 65-річчям Олександра Євгенійовича АБАТУРОВА!



Тридцять першого липня 2021 року виповнилося 65 років відомому вченому-педіатру, завідувачу кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету, доктору медичних наук, професору, Заслуженому діячу науки і техніки України Олександрові Євгенійовичу Абатурову.

Професор Абатуров О.Є. відомий в Україні та за кордоном спеціаліст і науковець у галузі педіатрії, який має різнопланові наукові дослідження щодо стану здоров'я дітей різних вікових груп, зокрема підліткового віку. Наукову, педагогічну і лікувальну роботу професор Абатуров О.Є. поєднує з активною громадською діяльністю. Він протягом тривалого часу забезпечує на рівні держави вищий рівень атестації

наукових кадрів, працюючи членом експертної ради з клінічної медицини МОН України.

Професор Абатуров О.Є. має індекс Гірша за Google Scholar 19, є автором 862 наукових робіт, серед яких 38 монографій, співредатор і співавтор Національного підручника з педіатрії (з виданням українською, англійською, російською мовами), співавтор підручника «Неонатологія», 15 навчальних

посібників, 7 навчально-методичних посібників. Наукові розробки професора Абатурова О.Є. широко впроваджені у практичну охорону здоров'я. Він є автором 4 патентів на винахід, 2 патентів на корисну модель, 4 нововведень.

Під науковим консультуванням і керівництвом професора Абатурова О.Є. підготовлено 3 доктори та 7 кандидатів медичних наук, 1 доктора філософії, виконується 2 дисертації на здобуття ступеня доктора медичних наук та 2 дисертації на здобуття ступеня доктора філософії.

Професор Абатуров О.Є. — член експертної ради з клінічної медицини ДАК МОН України, член персонального складу мультидисциплінарної робочої групи з розробки галузевих стандартів медичної допомоги за напрямком «Педіатрія та неонатологія», член вченої ради Дніпровського державного

медичного університету, голова проблемної комісії з педіатрії Дніпровського державного медичного університету, голова Асоціації дитячих гастроентерологів Дніпропетровської області, заступник голови Асоціації педіатрів Дніпропетровської області, головний редактор журналу «Здоров'я дитини», член редакційної ради фахових журналів «Сучасна педіатрія. Україна», «Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології», «Pediatrics. Eastern Europe».

У 2018 р. Олександрові Євгенійовичу присвоєно почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України». За різнопланову діяльність професор Абатуров О.Є. нагороджений Почесною грамотою МОЗ України (2016 р.), Подякою Міністра охорони здоров'я України (2007 р., 2011 р.), Почесною відзнакою Голови Дніпропетровської обласної ради (2016 р.) та іншими.

Колектив кафедри педіатрії 1 та медичної генетики щиро вітає Олександра Євгенійовича з ювілеєм! Від усієї душі бажаємо Вам незгасаючих сил і бадьорості душі, творчої наснаги і нових звершень!

I Український конгрес керівників дитячих обласних лікарень «Актуальні питання організації педіатричної служби провідних багатопрофільних лікарень» з міжнародною участю

20–21 травня 2021 року у м. Києві відбувся I Український конгрес керівників дитячих обласних лікарень «Актуальні питання організації педіатричної служби провідних багатопрофільних лікарень». Подія була міжнародною, адже в ній взяли участь закордонні делегації: до України завітали Міністр охорони здоров'я Республіки Каракалпастан, делегації з Казахстану, Узбекистану та Киргизстану.

Захід проводили у змішаному форматі (онлайн і офлайн), завдяки чому вдалося організувати доповіді для іноземних фахівців — на конгресі виступили спеціалісти Ізраїлю, Сполучених Штатів Америки, Норвегії.

Організатором події була Національна дитяча спеціалізована лікарня ОХМАТДИТ

МОЗ України за підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, ГО «Асоціації анестезіологів України».

На конгрес зареєструвалися 196 учасників з усіх областей України. Серед них: керівники обласних та міських дитячих закладів охорони здоров'я, вчені-педіатри — представники академічної науки, лікарі-педіатри та спеціалісти стаціонарних закладів. Щоб охопити якомога більше зацікавлених представників медичної спільноти, організатори транслювали подію в соцмережі «Фейсбук» — відеотрансляція зібрала понад 2500 переглядів.

У привітальному слові Президент конгресу, заслужений лікар України, доктор



Фото 1. Заступник глави місії посольства Ізраїлю в Україні Йоав Бистрицьки, генеральний директор НДСЛ ОХМАТДИТ МОЗ України В.А. Жовнір, Посол Республіки Узбекистан в Україні А.А. Курманов



Фото 2. Заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії №2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Бережний В.В.

медичних наук Жовнір В.А. наголосив: «Конгрес має на меті стати актом демонстрації результатів і досягнень педіатричної служби України». На його думку, в умовах реформування галузі охорони здоров'я надзвичайно важливо створити сприятливі умови для надання якісної високотехнологічної медичної допомоги дітям. Для цього потрібно підвищувати престиж лікарської справи, зміцнювати науковий потенціал, покращувати міжнародні зв'язки для обміну інформацією та досвідом і навчатися нових методів лікування й використовувати всі можливості технологічного прогресу (фото 1).

Відомий український вчений, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 2 Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика Бережний В.В., який був головним педіатром України та куратором обласних дитячих лікарень упродовж чверті віку, у вступній промові підкреслив важливість конгресу (фото 2). Він зазначив, що це перший з часів незалежності України конгрес керівників обласних та міських спеціалізованих дитячих лікарень, який буде вкрай корисним особливо для вторинного та третинного рівнів надання медичної допомоги. Підкреслив, що ця подія зібрала керівників дитячих медичних закладів України для відвертої розмови для вирішення нагальних потреб педіатричної галузі. Виказав бажання та надію, що подібні зустрічі стануть щорічними, на них також проводитимуть аналіз діяльності закладів, враховуючи набрання статусів некомерційних підприємств (самостійності) та з метою поліпшення медичної допомоги дітям в умовах реформування галузі.

У програмній доповіді генеральний директор НДСЛ ОХМАТДИТ МОЗ України Жовнір В.А. розповів про інноваційні методи медичної допомоги, що надається в Україні, зокрема в НДСЛ ОХМАТДИТ, та роль лікарні в українській педіатрії (фото 3).

У перший день конгресу представлені: доповідь Міністра охорони здоров'я Мурада

Курбанова щодо ролі первинної ланки в охороні материнства та дитинства Республіки Каракалпакстан (фото 4); доповідь Голови Правління АО «Науковий центр педіатрії та дитячої хірургії» Республіки Казахстан, доктора медичних наук Боранбаєвої Р.З., присвячена пріоритетним напрямом охорони здоров'я дитини в Республіці Казахстан (фото 5). Вона звернула увагу на рівень дитячої смертності в Казахстані – 10‰ (в Україні – 7‰), проблемні питання галузі. Великий інтерес у присутніх викликала доповідь проректора з науково-педагогічної та лікувальної роботи Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, доктора медичних наук, професора, заслуженого лікаря України Моїсєєнко Р.О., присвячена підготовці кадрів та безперервному професійному розвитку медичного персоналу в умовах змін у системі охорони здоров'я. В обговореннях доповідей першого дня конгресу, крім присутніх у залі, взяли участь у режимі онлайн колеги з Ізраїлю, Норвегії, Казахстану, Киргизії.

Програма другого дня була також насичена цікавими доповідями, присвяченими новітнім методикам ендоскопічних операцій у дітей, впроваджених у клініці ОХМАТДИТ, організації високотехнологічної мультидисциплінарної медичної допомоги новонародженим. Завідувач кафедри неонатології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України Шунько Є.Є. розповіла присутнім про організацію високотехнологічної мультидисциплінарної медичної допомоги новонародженим у НДСЛ ОХМАТДИТ. Також були доповіді, присвячені новим аспектам діагностики та лікування дитячих і підліткових гінекологічних захворювань. Представлені результати трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин дітям з онкогематологічною патологією, органної трансплантації.

У межах дводенної зустрічі вдалося обговорити багато важливих і проблемних



Фото 3. Генеральний директор НДСЛ ОХМАТДИТ МОЗ України В.А. Жовнір



Фото 4. Міністр охорони здоров'я Каракалпакстан Мурад Курбанов



Фото 5. Генеральний директор НДСЛ ОХМАТДИТ МОЗ України В.А. Жовнір та Голова Правління АО «Науковий центр педіатрії та дитячої хірургії» Республіки Казахстан Р.З. Боранбаєва



Фото 6. Учасники конгресу

питань педіатричної служби не лише України, але й світової медичної спільноти. Зокрема, приділено увагу необхідності забезпечення високої якості медичної допомоги дітям на всіх рівнях. Обговорено питання організації діагностики та лікування рідкісних захворювань, сучасний підхід у терапії COVID-19 і його ускладнень, зокрема, мультизапального синдрому. Активно обмінювалися думками щодо проблеми формування здорового способу життя в сучасних соціально-економічних умовах. Вчені та лікарі-практики у своїх доповідях висвітлили сучасні досягнення в лікуванні складної патології в дітей. Зокрема, продемонстрували визначні результати організації високотехнологічної мультидисциплінарної медичної допомоги пацієнтам за різними напрямками в НДСЛ ОХМАТДИТ МОЗ України. Серед питань зустрічі були й інформатизація охорони здоров'я, організація й безпека медичної діяльності, український та іноземний досвід щодо системи управління якістю медичної допомоги (фото 6).

На конгресі визначили: стан здоров'я дітей залежить від впливу багатьох факторів ризику, соціально-економічних умов та ставлення самого суспільства. Збереження, відновлення здоров'я кожної дитини — це пріоритетне завдання держави.

Після доповідей та обговорень учасники I Українського конгресу керівників дитячих обласних лікарень «Актуальні питання організації педіатричної служби провідних багатопрофільних лікарень» з міжнародною участю констатували: в Україні зараз напру-

жена економічна та соціальна ситуація. Це ускладнює діяльність галузі охорони здоров'я, зокрема, через погіршення фінансування і матеріальне-технічне забезпечення, дефіцит медичних кадрів, складну демографічну ситуацію (скорочення дитячого населення). Також на конгресі з'ясували: останнім часом зросла кількість пацієнтів, що надходять до НДСЛ ОХМАТДИТ у край тяжкому стані. Відбувається це через затягування термінів лікування на рівнях надання первинної та вторинної медичної допомоги. Водночас, незважаючи на усі згадані труднощі, педіатрична служба України продовжує забезпечувати медичну спеціалізовану допомогу дитячому населенню на сучасному світовому рівні, впроваджує в практику нові діагностичні та лікувальні методи, які базуються на принципах доказової медицини.

Фінальним акордом конгресу стали реальні дії, спрямовані на вирішення виявлених проблем. У рамках конгресу підписано меморандуми між лікарнею та Міністерством охорони здоров'я Республіки Каракалпакстан; між НДСЛ ОХМАТДИТ МОЗ України та АО «Науковий Центр педіатрії та дитячої хірургії» Республіки Казахстан.

З метою вдосконалення спеціалізованої медичної допомоги, поліпшення діагностики та лікування поширених та соціально-важливих захворювань, збереження здоров'я дитячого населення України, а також підвищення рівня професіоналізму, наукових та медичних знань спеціалістів-прак-

тиків, учасники конгресу ухвалили **резолюцію**:

1. Вважаючи необхідним збереження і розвиток фундаментальних основ педіатрії, профілактичних принципів охорони здоров'я дітей та підлітків, впроваджувати в практичну діяльність міжнародні протоколи з лікування та профілактики захворювань у дітей.

2. Головним спеціалістам (експертам) Департаментів (управлінь) охорони здоров'я обласних/міських держадміністрацій посилити контроль щодо якості та своєчасності надання спеціалізованої медичної допомоги дітям та своєчасності переведення важкохворих пацієнтів за наявності показань щодо надання високоспеціалізованої медичної допомоги.

3. Розробити та надати на затвердження до Міністерства охорони здоров'я України «Алгоритм взаємодії НДСЛ ОХМАТДИТ-МОЗ України з іншими медичними закладами та установами».

4. З метою координації спеціалізованої медичної допомоги дітям України, сприяння розвитку та впровадженню сучасних методів роботи, створити Асоціацію дитячих лікарень України.

5. Продовжити практику проведення науково-практичних конференцій, симпозіумів, конгресів із метою обміну найкращим досвідом щодо лікування дітей, прийняття узгодженої клінічної тактики діагностики та лікування захворювань у дітей, комунікації спеціалістів провідних дитячих лікарень України, наукових закладів.

УДК 616.2-002.193-022-053.2-085.28

**О.К. Колоскова¹, А.Л. Косаковський²,
Т.М. Білоус¹, І.Б. Горбатюк¹, Л.І. Романчук¹**

Досвід у лікуванні та профілактиці рецидивних респіраторних захворювань у дітей із застосуванням фітотерапевтичного комплексу «Альпікол»: feedback лікарів України

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 12-22. doi 10.15574/SP.2021.117.12

For citation: Koloskova OK, Kosakovskiy AL, Bilous TM, Horbatiuk IB, Romanchuk LI. (2021). Experience in treatment and prevention of respiratory diseases relapses in children with the use of the phytotherapeutic complex «Alpicol»: feedback of doctors in Ukraine. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 12-22. doi 10.15574/SP.2021.117.12

Інфекційно-запальні хвороби органів дихання в дітей є «лідерами» серед усієї патології дитячого віку. Актуальним завданням сучасної педіатрії та отоларингології залишаються оптимізація лікувально-профілактичних підходів при інфекційно-запальній патології респіраторної системи шляхом зменшення частоти необґрунтованої антибіотикотерапії та усунення поліпрагмазії. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, сучасні стандартизовані рослинні препарати за ефективністю не поступаються синтетичним.

Мета — вивчити оцінку лікарями профілактичної та терапевтичної ефективності препарату «Альпікол» на основі анкетування, а також клінічного обстеження пацієнтів перед застосуванням препарату і після завершення курсу лікування.

Матеріали та методи. Переваги «Альпіколу» вивчено шляхом анкетування дітей лікарями першого контакту для отримання зворотного зв'язку щодо оцінки профілактичної та лікувальної ефективності цього препарату. Залучено спеціалістів з 9 областей України, проаналізовано 6093 анкети дітей різного віку.

Результати. Частота реєстрації вираженого хворобливого стану дитини (3 бали) під впливом препарату «Альпікол» статистично значуще зменшилася у 23,7 раза, середньотяжкого прояву хвороби (2 бали) — у 17 разів, водночас легкі прояви хворобливого стану дітей залишилися на попередньому рівні. Пацієнти з коморбідним перебігом патології респіраторної системи у вигляді рецидивного ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів під час 2-го візиту отримували оцінку 0 балів (відсутність симптому) вірогідно рідше, ніж діти з патологією виключно верхніх дихальних шляхів, що відповідно становило 62,6% випадків проти 72,2% спостережень ($p < 0,05$).

Під впливом застосування курсом препарату «Альпікол» досягнуто статистично значущого зменшення вираженості катарального симптомокомплексу, оскільки частка перебігу, оціненого максимальною кількістю балів, зменшилася у 29,6 раза, середньотяжкого (оцінка 2 бали) — у 13,3 раза, а оцінку 0 балів лікарі виставляли у 5,7 раза частіше. При цьому частка хворих з легким перебігом катару практично не змінилася.

Висновки. Препарат «Альпікол» має багатовекторну ефективність щодо симптомокомплексів, які супроводжують інфекційно-запальні загострення рецидивних захворювань респіраторних органів. Це проявляється зменшенням тяжкості клінічних проявів захворювання, а також зростанням випадків клінічної стабілізації стану пацієнтів, що показує лікувально-профілактичний вплив препарату «Альпікол» на перебіг рецидивних респіраторних захворювань у дітей.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: рецидивні респіраторні захворювання, лікування та профілактика, діти, фітокомплекс.

Experience in treatment and prevention of respiratory diseases relapses in children with the use of the phytotherapeutic complex «Alpicol»: feedback of doctors in Ukraine

O.K. Koloskova¹, A.L. Kosakovskiy², T.M. Bilous¹, I.B. Horbatiuk¹, L.I. Romanchuk¹

¹Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract in children are the «leaders» among all pathologies of childhood. Optimization of therapeutic and prophylactic approaches for infectious and inflammatory pathologies of the respiratory system by reducing the frequency of unreasonable antibiotic therapy and eliminating polypragmatic use is a relevant problem of modern pediatrics and otolaryngology. According to WHO guidelines, modern standardized herbal medicines are not inferior in efficiency to synthetic ones.

The aim — to analyze the results of assessment by doctors of the preventive and therapeutic efficacy of the remedy «Alpicol» on the basis of a questionnaire, as well as clinical examination of patients before using the medication and after completion of the course of treatment.

Materials and methods. The advantages of «Alpicol» were analyzed through a questionnaire offered by first contact practitioners to children in order to receive feedback on the assessment of the preventive and therapeutic efficacy of this medication. Doctors from 9 regions of Ukraine were involved, and 6,093 questionnaires of children of different ages were analyzed.

Results. The frequency of registration of a pronounced paediatric pain (3 scores) with the use of the «Alpicol» medication significantly decreased (23.7 times), a moderate manifestation of the disease (2 scores), was 17 times less at the same time, mild manifestations of paediatric pain remained at the same level. Patients with a comorbid pathology of the respiratory tract in the form of recurrent lesions of the upper and lower airways during the 2nd visit received a zero score (no symptoms) significantly less frequently than children with pathology of the upper respiratory tract with 62.6% of cases versus 72.2% of observations, respectively ($p < 0.05$).

As a result of the use of the course of «Alpicol» medication, a statistically significant decrease in the severity of the catarrhal symptom complex was achieved, since the proportion of the course of disease, assessed by the maximum number of scores, decreased by 29.6 times, moderate (score 2) — 13.3 times, and zero scores appeared 5.7 times more often. At the same time, the proportion of patients with a mild course of catarrh practically did not change.

Conclusions. «Alpicol» has a multi-vector efficacy against the complex of symptoms that accompany infectious and inflammatory exacerbations of recurrent respiratory diseases. This is manifested by a decrease in the severity of clinical manifestations of the disease, as well as in an increase in cases of clinical stabilization of the patient's condition, which demonstrates the therapeutic and prophylactic effect of the drug «Alpicol» on the course of recurrent respiratory diseases in children.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was adopted by the Local Ethics Committee of all institutions indicated in this research. The informed consent of parents and children was obtained.

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Key words: recurrent respiratory diseases, treatment and prevention, children, phytocomplexes.

Опыт в лечении и профилактике рецидивных респираторных заболеваний у детей с применением фитотерапевтического комплекса «Альпикол»: feedback врачей Украины

О.К. Колоскова¹, А.Л. Косаковский², Т.М. Билоус¹, И.Б. Горбатьюк¹, Л.И. Романчук¹

¹Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

²Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

Инфекционно-воспалительные болезни органов дыхания у детей являются «лидерами» среди всей патологии детского возраста. Актуальной задачей современной педиатрии и отоларингологии остается оптимизация лечебно-профилактических подходов при инфекционно-воспалительной патологии респираторной системы путем уменьшения частоты необоснованной антибиотикотерапии и устранения полипрагмазии. Согласно рекомендациям ВОЗ, современные стандартизированные растительные препараты по эффективности не уступают синтетическим.

Цель — изучить оценку врачами профилактической и терапевтической эффективности препарата «Альпикол» на основе анкетирования, а также клинического обследования пациентов перед применением препарата и после окончания курса лечения.

Материалы и методы. Преимущества «Альпикола» изучены путем анкетирования детей врачами первого контакта для получения обратной связи относительно оценки профилактической и терапевтической эффективности данного препарата. Привлечены специалисты из 9 областей Украины, проанализированы 6093 анкеты детей разного возраста.

Результаты. Частота регистрации выраженного болезненного состояния ребенка (3 балла) под воздействием препарата «Альпикол» статистически значительно уменьшилась в 23,7 раза, среднетяжелого проявления болезни (2 балла) — в 17 раз, в то же время легкие проявления болезненного состояния детей остались на предыдущем уровне. Пациенты с коморбидным течением патологии респираторной системы в виде рецидивного поражения верхних и нижних дыхательных путей во время 2-го визита получали оценку 0 баллов (отсутствие симптома) достоверно реже, чем дети с патологией исключительно верхних дыхательных путей, что соответственно представляло 62,6% случаев против 72,2% наблюдений ($p < 0,05$).

Под воздействием применения курсом препарата «Альпикол» достигнуто статистически значимого уменьшения выразительности катарального симптомокомплекса, поскольку доля течения, оцененного максимальным количеством баллов, уменьшилась в 29,6 раза, среднетяжелого (оценка 2 балла) — в 13,3 раза, а оценку 0 баллов врачи выставляли в 5,7 раза чаще. При этом доля больных с легким течением катара практически не изменилась.

Выводы. Препарат «Альпикол» имеет многовекторную эффективность относительно симптомокомплексов, сопровождающих инфекционно-зажигательные обострения рецидивных заболеваний респираторных органов. Это проявляется уменьшением тяжести клинических проявлений заболевания, а также увеличением количества случаев клинической стабилизации состояния пациентов, что демонстрирует лечебно-профилактическое влияние препарата «Альпикол» на течение рецидивных респираторных заболеваний у детей.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: рецидивирующие респираторные заболевания, лечение и профилактика, дети, фитокомплексы.

Вступ

Інфекційно-запальні хвороби органів дихання в дітей є «лідерами» серед усієї патології дитячого віку. Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є одними з найпоширеніших інфекцій, які є відповідальними за майже 120 млн років життя з урахуванням інвалідності. А це в сучасних умовах пандемії коронавірусної хвороби, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, є надзвичайно актуальним [15,18]. Інфекції нижніх дихальних шляхів сягають понад 90% усіх захворювань на ГРВІ, причому приблизно 35% випадків ГРВІ трапляються в дітей віком до 5 років. Зокрема, гострий бронхіт є однією з найпоширеніших патологій дитячого віку. Так, у когорті немовлят першого року життя частка захворюваності на гострий бронхіт становить 75% у структурі захворюваності, у подальшому її рівень серед дітей віком до 3 років сягає 250 випадків на 1000 дітей відповідного віку на рік, а від 3 років — 100 на 1000. На рецидивний бронхіт хворіє 2,3% дітей віком до 3 років, 7,1% осіб дошкільного віку, 2,6% школярів [3]. Натомість наразі не маємо

чітких діагностичних процедур або специфічної противірусної терапії (за невеликим винятком), що призводить до застосування різноманітних ліків, передусім неналежного та непотрібного призначення антибіотиків.

Хворі з рецидивним характером перебігу таких захворювань, частими респіраторними епізодами в цьому аспекті є особливо вразливими, оскільки кожний повторний епізод захворювання розцінюють як підставу для стартового застосування антимікробних засобів та ескалації обсягу терапії в цілому. При цьому переважно не досягають ерадикації збудника, натомість відбуваються несприятливі зрушення у мікробіомі хворих, посилюється астеничний синдром унаслідок токсичного впливу як етіотропного фактора, так і недоцільно збільшеного обсягу лікарських засобів, а також трапляються порушення основних ланок метаболізму, спричинені власне захворюванням та ятрогенією [1]. Попри доволі нестабільну тенденцію до зниження рівня захворюваності на патологію респіраторної системи, актуальним завданням сучасної педиатрії та отоларин-

гології залишається оптимізація лікувально-профілактичних підходів при інфекційно-запальній патології респіраторної системи шляхом зменшення частоти необгрунтованої антибіотикотерапії та усунення поліпрагмазії.

З огляду на це перспективною й актуальною є оптимізація лікувальних підходів при рецидивній патології органів респіраторної системи в дітей шляхом комплексного впливу на етіологічний компонент, імунна відповідь організму та оптимізація цитопротекторного захисту. Зважаючи на комплексний характер проблеми, доцільно вести пошук засобів комплексного впливу, що дадуть змогу уникнути нераціональної антибіотикотерапії та поліпрагмазії, а також зменшити видатки на лікування. Таким вимогам повною мірою відповідають фітотерапевтичні засоби, представлені складними ансамблями хімічних сполук і компонентів, які дозволяють досягти багатовекторної ефективності завдяки поєднанню та потенціюванню клінічних ефектів.

Фітотерапевтичний комплекс «Альпікол», що є дієтичною добавкою, у цьому розумінні є особливо перспективним, оскільки поєднує основні терапевтичні тактики завдяки потенціюванню лікувальних властивостей складових компонентів: екстракту плодів бузини чорної (*Sambucus nigra*); Yestimun® бета-глюкану з екстракту дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*; екстракту кореня пеларгонії африканської (*Pelargonium sidoides*).

«Альпікол» є натуральним протизастудним комплексом нового покоління для захисту від респіраторних інфекцій та для зміцнення опірності організму, створений методом наукового моделювання. За деякими даними [29] показано, що завдяки активному складу «Альпікол» підвищує функціональні можливості імунної системи при рецидивних респіраторних інфекціях.

Основні компоненти препарату «Альпікол» (стислі літературні дані). Бузина чорна (*Sambucus nigra*) — одна з найвідоміших культур, що володіє лікувальними властивостями. Зокрема, у народній медицині її застосовують як потогінний і сечогінний засіб, при застуді, кашлі, для інгаляції та полоскань, а лікарські препарати — при ларингітах, бронхітах, грипі, захворюванні нирок і сечового міхура, при невралгіях. За результатами досліджень [8], екстракт *Sambucus nigra* може інгібувати коронавірус бронхіту людини на ранній стадії зараження, знижуючи його патогенність, авто-

ри припускають, що подальші дослідження із застосуванням екстракту *Sambucus nigra* для лікування або профілактики коронавірусу бронхіту чи інших коронавірусів є виправданими. Це узгоджується з даними інших п'яти останніх клінічних досліджень [14] за участю 936 дорослих; доведено, що препарати *Sambucus nigra*, прийняті протягом 48 год від початку гострої респіраторної вірусної інфекції, можуть зменшити тривалість і тяжкість симптомів застуди та грипу, зокрема лихоманку, головний біль, закладеність носа та слизові виділення з носа. Більше того, протягом 2–4 днів лікування *Sambucus nigra* в більшості дорослих учасників значно зменшилися симптоми в середньому на 50%.

Sambucus nigra містить алкалоїд самбунігрин, альдегіди, ефірну олію, вітамін С (близько 280 мг%), каротин (14–50 мг%), у корі — ефірні олії, холін, фітостерин, цукри, кислоти, пектинові й дубильні речовини. Екстракт плодів бузини чорної стимулює НК-клітини, поліпшує захист від внутрішньоклітинних інфекцій, посилює вивільнення й активність цитокінів і проліферацію імункомпетентних клітин та їх міграцію. У складі «Альпіколу» екстракт бузини чорної стандартизований до 10% поліфенольних сполук.

Yestimun® бета-глюкан — ключовий інгредієнт у поліпшенні функцій імунної системи шляхом впливу на відновлення механізму клітинного захисту [2,4,24]. Імуномодулятори — це біоактивні речовини, які можуть відігравати певну роль або впливати на регуляцію імунної системи, що є першим бар'єром проти інфекційних захворювань [26]. Клінічно імуномодулятори зазвичай класифікуються на три категорії на основі їх відповідної діяльності: 1) зменшення стимуляції імунної системи або зниження ефективності імунної системи (імунодепресанти); 2) сприяння реакції вродженої імунної системи (імуностимулятори); 3) підвищення ефективності вакцин для стимулювання імунітету (імуноад'юванти) [11,19]. Відомо, що багато препаратів володіють імуномодулюючими властивостями, оскільки мають значну клінічну ефективність для зміни реакцій господаря під час терапії вірусних і бактеріальних інфекцій [13,17,20,30]. Основним імуномодулюючим ефектом діючих речовин, отриманих з грибів, є стимулювання імунних ефекторних клітин, таких як Т-клітини, цитотоксичні Т-лімфоцити, дендритні клітини, лімфоцити, макрофаги та клітини природних

кілерів (NK), що призводить до експресії цитокинів, та секреція, що включає інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини альфа та інтерферон-гамма [21,22].

Yestimun® бета-глюкан є похідним *Saccharomyces cerevisiae* (хлібопекарських дріжджів), який широко застосовується для профілактики захворювань. Нещодавні дослідження свідчать, що цей мікроб може бути чудовою і безпечною системою, яка перешкоджає доставці РНК [9], а це має особливе значення при вірусних інфекціях у дітей.

Бета-глюкани, що є структурними компонентами дріжджів, беруть участь в ініціюванні імунної відповіді, оскільки рецептори бета-глюканів експресуються на дендритних клітинах, макрофагах, нейтрофілах і моноцитах [6]. Зв'язування бета-глюканів призводить до передачі сигналу, який, своєю чергою, активує Т-клітини, мітоген-активовані протеїнкінази та ядерний фактор каппа В (NF- κ B), що призводить до вироблення цитокинів [28]. Він активує синтез інтерлейкіну-12, синтез Т helper-1 інтерферону- γ і Т helper-2 – інтерлейкіну-4 та -10 [25], а також має антибактеріальний ефект [10].

Бета-глюкани активують макрофаги, NK-клітини і нейтрофіли за рахунок TRIM, індукованого бета-глюканом. А це може сприяти ефективнішим початковим реакціям на інфекцію, посилювати Т- та В-клітинні реакції проти SARS-CoV-2, а також знижувати рівень захворюваності, загальної тривалості й тяжкості симптомів при COVID-19. Бета-глюкани зменшують запальні реакції, пов'язані з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ARDS) *in vitro*, що передбачає зниження вироблення цитокинів, окислювального стресу, некрозу та апоптозу, вказуючи на потенціал для поліпшення стану SARS-CoV-2 через роль у запобіганні бурі цитокинів [12].

Інші автори [5] вказують, що продукти життєдіяльності дріжджів, зокрема складні полісахариди, білки, що виділяються з дріжджів, є імуногенними. Це одноклітинні мікроорганізми, що мають клітинну стінку, яка переважно складається з глюканів, маннопротеїнів і низької кількості хітину (здавна вважалося, що клітинна стінка діє як потужний бар'єр для молекул з $M_r > 700$), а також мають систему детоксикації шляхом ковалентного кон'югування ксенобіотиків із глутатионом [27]. У препараті «Альпікол» цей компонент стандартизований до 85% 1,3/1,6 D бета-глюкану.

Екстракт з коренів південноафриканської пеларгонії (*Pelargonium sidoides*) чинить антиоксидантний і цитопротекторний ефект [23]. Так, EPs 7630 *in vitro* залежно від концентрації суттєво збільшував виживання клітин бронхіального епітелію пацієнтів із тяжкою астмою, хронічними обструктивними захворюваннями легень, а також здорових добровольців після інфікування риновірусом. Італійські вчені [7] показують, що раннє призначення екстракту пеларгонії в разі появи перших ознак гострого респіраторного захворювання в дітей суттєво зменшує або взагалі усуває симптоми хвороби, швидко зменшує ризик бактеріальної суперінфекції, сприяє швидкому функціональному відновленню і зменшує потребу в застосуванні інших препаратів (парацетамол, антибіотики). Інші автори [16] зазначають, що численні рандомізовані контрольовані дослідження та мета-аналізи, зокрема Cochrane, Collaboration, переконливо свідчать, що екстракт *пеларгонії сидойдес* (EPs®7630) виявляє високу ефективність у лікуванні гострих інфекцій дихальних шляхів в усіх вікових групах. На підставі узагальнення результатів 8 досліджень і систематичних оглядів за період до червня 2017 року отримано дані, які доводять ефективність та безпечність екстракту пеларгонії очіркової (EPs®7630) при гострому бронхіті, гострому тонзилофарингіті та інфекціях верхніх дихальних шляхів у контексті хронічних передумов. Дослідження EP 7630 у хворих на бронхіальну астму дітей та підлітків з респіраторними інфекціями дихальних шляхів продемонструвало значний ефект EPs®7630 у вигляді полегшення симптомів гострого респіраторного захворювання і зменшення нападів астми, а в дітей зі скомпрометованим імунним захистом на тлі гострих інфекцій дихальних шляхів показано пом'якшувальну дію EPs®7630 на перебіг процесу. Показано властиву екстракту пеларгонії здатність блокувати індуковане ліпополісахаридами бактерій запалення, яке спричиняє індукцію медіаторів запалення, експресію генів та презентацію поверхневого антигенів на поверхні епітеліоцитів при інфекційних процесах. У складі препарату «Альпікол» екстракт пеларгонії міститься в кількості 3 мг/мл (оптимальна концентрація для підвищення стійкості слизової оболонки до проникнення вірусів).

Отже, композиція наведених вище компонентів препарату «Альпікол» чинить багаторівневий вплив, діючи як на збудників респіраторних інфекцій, так і на організм господаря.

Таблиця

ПІБ лікаря	Медична установа
Карнадуд Юлія Миколаївна	Дніпропетровський ЦПМСД №8. м. Дніпро, вул. Софії Ковалевської, 53А
Олексієнко Катерина Ігорівна	
Чернишук Ірина Олександрівна	Дніпропетровський ЦПМСД №11. м. Дніпро, вул. Висоцького, 2А
Гомон Віталіна Анатоліївна	Дніпропетровський ЦПМСД №9. м. Дніпро, пров. Фестивальний, 1
Макеєва Ольга Іванівна	
Петриченко Юлія Віталіївна	
Загребельна Катерина Василівна	Дніпропетровський ЦПМСД №10. м. Дніпро, вул. 20 років Перемоги, 12
Герашенко Ірина Ігорівна	
Рубаннікова Лариса Петрівна	КНП «Дніпровський ЦПМСД №5» Дніпропетровської міської ради
Майзерова Лариса Аркадіївна	КНП «Дніпровський ЦПМСД №5» Дніпропетровської міської ради
Свириденко Анастасія Олександрівна	КНП «ЦПМСД №6» м. Запоріжжя
Забавка Інна Віталіївна	
Колосова Ніна Володимирівна	
Кравченко Тетяна Станіславівна	
Максименко Ганна Леонідівна	
Мартинюк Тарас Володимирович	
Домченко Надія Василівна	
Самченко Анжеліка Григорівна	
Львутіна Ольга Олексіївна	КНП «ЦПМСД №2» м. Запоріжжя
Болдар Тетяна Василівна	
Сафонова Оксана Костянтинівна	
Слюсаренко Наталя Юріївна	
Бардадим Тамара Миколаївна	
Гавриленко Марина Василівна	КНП «ЦПМСД №8» м. Запоріжжя
Заремба Валентина Миколаївна	КНП «ЦПМСД №10» Амбулаторія ЗПСМ №7, м. Запоріжжя, вул. Л. Жаботинського, 32
Бобешко Світлана Володимирівна	КНП «ЦПМСД №10» Амбулаторія ЗПСМ №9, м. Запоріжжя, вул. Перемоги, 91
Лукаш Олена Леонідівна	
Потапенко Світлана Миколаївна	КНП «Запорізький ЦПМСД №5» Амбулаторія №7, м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28
Саламаха Ольга Іванівна	КНП «ЦПМСД №4» Амбулаторія №6, м. Запоріжжя
Любарська—Лисовець Наталя Костянтинівна	Багатопрофільний медичний центр VITACENTER®, м. Запоріжжя, вул. Седова, 3
Шейко Вікторія Михайлівна	
Жевакіна Наталя Василівна	КНП «Міська дитяча лікарня 1» Запорізької міської ради
Лисова Тетяна Андріївна	КНП МЦРЛ МРР ЗО. м. Мелітополь, Запорізька обл.
Єчина Наталя Вікторівна	КНП «ТМО БЛІМЛ та ШМД» ММРЗО .м. Мелітополь, Запорізька обл.
Ходанич Наталя Олександрівна	Медичний центр «Гіпократ». м. Мелітополь, Запорізька обл.
Губко Алла Георгіївна	КНП Кам'янської міської ради «ЦПМСД №3». м. Кам'янське, Дніпропетровська обл.
Слабоус Костянтин Якович	
Родоманова Тетяна Вікторівна	
Сорокіна Олена Вадимівна	
Криловецька Валентина Сергіївна	КНП Кам'янської міської ради «ЦПМСД №1». м. Кам'янське, Дніпропетровська обл.
Тюрина Жанна Борисівна	
Яковенко Наталя Миколаївна	КНП «ЦПМСД №3». м. Кременчук
Шиш Олена Борисівна	Приватний кабінет Шиш О.Б. м. Кременчук
Мостова Дарина Юріївна	ЦПМСД №6 Амбулаторія №5. м. Кривий Ріг, вул. П. Мирного, 18
Колесник Вікторія Семенівна	ЦПМСД №6 Амбулаторія №1. м. Кривий Ріг, пл. Визволення, 2/1
Чех Ольга Сергіївна	ЦПМСД №5 Амбулаторія №2. м. Кривий Ріг, вул. Революційна, 71
Логінова Наталя Михайлівна	ЦПМСД №4 Амбулаторія №4. м. Кривий Ріг, вул. Володимира Великого, 33
Хорольська Валентина Леонідівна	ЦПМСД №4 Амбулаторія №1. м. Кривий Ріг, вул. Володимира Великого, 42
Казимирова Оксана Олександрівна	ЦПМСД Амбулаторія №5. м. Кривий Ріг, вул. Поперачна, 1А
Захарова Марина Петрівна	ЦПМСД Амбулаторія №1. м. Кривий Ріг, вул. Мусорського, 32А
Кутова Олена Віталіївна	Новомосковська центральна міська лікарня. м. Новомосковськ, вул. Українська, 12 А
Репна Олена Русланівна	Міська лікарня №1. м. Павлоград, вул. Шевченко, 63
Єрмаков Геннадій Олександрович	
Мороховець Юлія Олександрівна	
Кірьяненко Валентина Михайлівна	
Прилипко Серафіма Олександрівна	

Продовження таблиці

ПІБ лікаря	Медична установа
Собкова Лідія Петрівна	ЦПМСД №1. м. Павлоград, вул. Нова, 1А
Штанько Уляна Ігорівна	
Деміденко Юлія Вікторівна	
Багач Людмила Вікторівна	
Заболотько Юлія Геннадіївна	Міська лікарня №1, ДПО №2. м. Павлоград, вул. Челюскінцев, 23
Осанкіна Вікторія Олександрівна	Медико-санітарна частина №15. м. Павлоград, пров. Больничний, 1
Литвиненко Тамара Володимирівна	КП «ЦПМСД №2 Полтавської міської ради»
Семенова Каріне Вікторівна	
Ступар Наталія Миколаївна	
Бровар Ірина Мартинівна	
Пономаренко Вадим Васильович	
Рогозіна Лариса Анатоліївна	КП «ЦПМСД №3 Полтавської міської ради»
Колодяжна Наталія Василівна	КП «Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради»
Мамішева Зейнаб Ельдарівна	КНП «Люботинська міська лікарня» Харківська область
Заярна Наталія Петрівна	ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» м. Харків
Мурза Тетяна Володимирівна	
Костюрина Наталія Олександрівна	КНП «Міська дитяча поліклініка №23» Харківської міської ради
Трубникова Лариса Миколаївна	
Пульнова Валентина Іванівна	
Яцик Наталія Олексіївна	
Куцан Олена Олександрівна	
Зайченко Світлана Михайлівна	
Васильєва Ірина Борисівна	
Харченко Ірина Сергіївна	
Безрук Ніна Сергіївна	
Клочко Галина Єгорівна	
Тимофєєва Наталія Леонідівна	
Безрук Ніна Сергіївна	
Винокурова Олена Дмитрівна	
Сапожнікова Ірина Миколаївна	
Лаптева Любов Вікторівна	
Улько Світлана Степанівна	
Булавінова Олена Вікторівна	
Попова Вікторія Леонідівна	
Пасько Наталія Олександрівна	
Маєвська Аліна Ігорівна	
Краснікова Марина Володимирівна	КНП «Міська дитяча поліклініка №1» Харківської міської ради
Лашченкова Єлизавета Юріївна	
Гонтарь Олеся Миколаївна	
Резнікова Лідія Павлівна	КНП «Міська дитяча поліклініка №2» Харківської міської ради
Добрунов Сергій Леонідович	
Майдич Єліканіда Юліївна	
Навозенко Валентина Валеріївна	
Семеряк Олена Владиславівна	КНП «Міська дитяча клінічна лікарня №19» Харківської міської ради
Гармаш Тетяна Семенівна	
Вяткіна Людмила Василівна	
Соколова Наталія Михайлівна	КНП «Міська поліклініка №26» Харківської міської ради
Косякова Тетяна Петрівна	Харківська обласна дитяча клінічна лікарня №1
Золіна Людмила Анатоліївна	Чугуївський міський ЦПМСД. Амбулаторія ЗПСМ №7, Харківська обл.

Примітка: КНП – комунальне некомерційне підприємство; ЦПМСД – центр первинної медико-санітарної допомоги; ЗПСМ – загальна практика – сімейна медицина.

Це поліпшує не лише функціональну здатність імунного бар'єру дитячого організму та показники здоров'я, але й впливає на активність і обсяги іншого медикаментозного лікування інфекційно-запальних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів, що зменшує ятро-

генне навантаження на дітей з рецидивним перебігом гострого респіраторного захворювання.

Мета дослідження – вивчити оцінку лікарями профілактичної та терапевтичної ефективності препарату «Альпікол» на основі

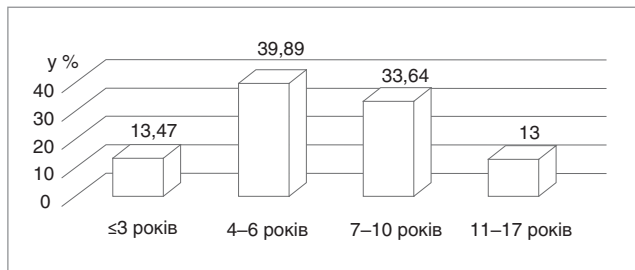


Рис. 1. Віковий розподіл пацієнтів, які отримували «Альпікол»

анкетування, а також клінічного обстеження пацієнтів перед застосуванням препарату і після завершення курсу лікування.

Матеріали та методи дослідження

Переваги препарату «Альпікол» визначено шляхом анкетування дітей лікарями першого контакту для отримання зворотного зв'язку щодо оцінки профілактичної та лікувальної ефективності цього препарату. Залучено спеціалістів з 9 областей України, що у співвідношенні становило: Волинська – 5,9%, Дніпропетровська – 12,5%, Запорізька – 8,9%, Київська – 14,3%, Миколаївська – 5,4%, Одеська – 8,9%, Рівненська – 5,6%, Ужгородська – 1,9%, Харківська – 35,7% (табл.). Проаналізовано 6093 анкети дітей різного віку. Середній вік пацієнтів становив $7,3 \pm 3,3$ року (стандартна похибка – 0,04; mode – 4 роки; min – 1 рік, max – 17 років). У цій вибірці частка хлопчиків практично співпадала з відсотком дівчаток і становила 48,2% проти 51,8% відповідно ($p > 0,05$). Дитячі дошкільні навчальні заклади відвідували 36,4% пацієнтів, частка школярів становила 49,9%, а решту становили учні інших навчальних закладів.

Метою призначення «Альпіколу» лікарями були: профілактика захворювань на грип або ГРВІ; скорочення тривалості ГРВІ; зменшення частоти рецидивів захворювань верхніх дихальних шляхів, причому для конкретного пацієнта було на меті досягнути одного (43,9%), одночасно двох (35,4%) або трьох клінічних ефектів (20,7%). Серед усієї когорти дітей лише 20,2% становили здорові пацієнти, яким «Альпікол» призначали виключно з профілактичною метою. Решта 79,8% пацієнтів хворіли на повторні епізоди гострих респіраторних захворювань, що перебігали у вигляді ринофарингіту, фарингіту, тонзиліту, отиту, риносинуситу, ларингіту, ларинготрахеїту, обструктивного бронхіту або без уточнення локалізації повторних епізодів гострих респіраторних захворювань. Таким чином, до інфек-

ційно-запального процесу в дітей були залучені як верхні, так і нижні дихальні шляхи.

Препарат «Альпікол» призначали згідно з інструкцією у вікових дозах: дітям до 5 років – по 5 мл 2 рази на добу, дітям від 5 до 12 років – по 15 мл 1 раз на добу, а від 12 років – як у дорослих. Середній курс призначення сягав $18,2 \pm 9,4$ доби.

Оцінку терапевтичної ефективності «Альпіколу» проводили лікарі на основі клінічного обстеження пацієнтів перед застосуванням препарату і після завершення курсу лікування. До уваги брали чотири критерії: 1) наскільки хворою почувається дитина на момент огляду; 2) вираженість катарального синдрому; 3) вираженість лихоманки; 4) вираженість інтоксикаційного синдрому. Використовували бальну оцінку, згідно з якою: 0 – відсутність ознаки; 1 – легка вираженість ознаки; 2 – середньотяжкі прояви; 3 – виражені прояви ознаки, тобто у міру посилення тяжкості клінічних порушень бальна оцінка зростала.

Крім того, вивчали суб'єктивну оцінку лікарем ефективності препарату «Альпікол» з точки зору змін щодо: 1) впливу на інтенсивність провідних клінічних симптомів порівняно з попередніми епізодами загострення; 2) впливу на тривалість загострення захворювання порівняно з попереднім епізодом. У цьому разі застосовували якісні категорії: від «дуже добре» до «ефект відсутній».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 1 наведено розподіл за віком дітей, які отримували препарат «Альпікол».

Наведений розподіл залучених до дослідження пацієнтів повністю відповідав особливостям захворюваності дітей із піковими значеннями в дошкільнят і молодших школярів, коли на тлі ще не сформованих механізмів імунного захисту діти починають відвідувати організовані колективи, де контактують з хворими однолітками.

Доволі незначною виявилася в обстежених дітей частота реєстрації монопатології та нозологічних станів, які б не характеризувалися коморбідним перебігом з іншими рецидивними захворюваннями органів респіраторного тракту, оскільки у 76,48% спостережень відмічалися ознаки поєднаної рецидивної патології верхніх

і/або нижніх дихальних шляхів. Зважаючи на це, слід визнати, що терапевтична тактика щодо зменшення тяжкості і частоти рецидивів захворювань респіраторної системи потребує комплексного підходу, який повною мірою здатний забезпечити фітотерапевтичні композиції, виготовлені за усіма вимогами належної клінічної практики, представником яких є препарат «Альпікол».

Пацієнти, які мали ознаки персистування інфекційно-запальних процесів у вигляді монопатології, розподілялися так: частка дітей, яким з приводу рецидивів ринофарингіту призначали «Альпікол», становила 0,67%, частка хворих на ринофаринготрахеїт — 2,65%, фарингіт — 2,84%, хронічний тонзиліт — 4,45%, повторні ларинготрахеїти — 1,0% хворих, рекурентні отити — 1,6% пацієнтів, обструктивний бронхіт — 3,92% дітей, риносинусит — 3,03% хворих, персистуючий риніт — 0,36%, назофарингіт — 3,0% дітей.

Пацієнтам з коморбідними захворюваннями органів респіраторного тракту призначали «Альпікол» для профілактики захворювання на грип або ГРВІ у 47,92% випадків, для скорочення тривалості епізодів гострих респіраторних захворювань — у 54,57%, для зменшення частоти рецидивів захворювань — у 66,02%. У більшості випадків лікар мав на меті декілька завдань у призначенні препарату «Альпікол», що пояснювалося частотою рецидивів захворювань респіраторної системи, які повторювалися частіше трьох разів на рік у майже 70% дітей (рис. 2).

У переважній більшості (85,18%) дітей епізоди загострень мали середньотяжкий, у 6,27% — тяжкий, у 5,8% — ускладнений перебіг. У 2,75% анкет лікарі не визначилися з оцінкою тяжкості перебігу загострень гострих респіраторних захворювань.

Під час обстеження пацієнтів на 1 і 2-му візитах лікарі опитували батьків щодо того, наскільки хворою є (почувається) дитина. Цей критерій мав узагальнюючий характер та оцінювався за допомогою бальної шкали: від 0 балів (відсутній) до 3 балів (максимально виражений). Проведений аналіз частоти розподілу бальної оцінки цього критерію на 1-му візиті показав, що середня вираженість критерію переважала (47,6%), у кожного п'ятого (21,3%) пацієнта відмічався найвищий бал, що свідчив про хворобливий стан дитини, натомість не було жодних ознак хвороби у 12,6% пацієнтів, а у решти (18,5%) дітей хворобливий стан був

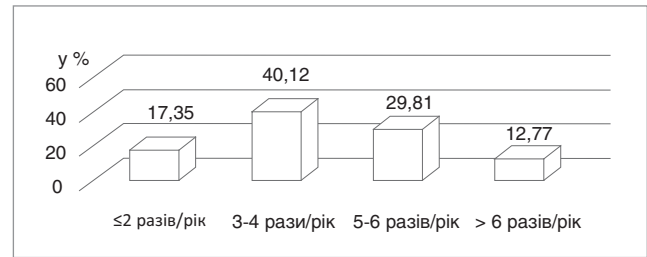


Рис. 2. Розподіл когорти дітей за частотою рецидивів гострих захворювань органів респіраторного тракту

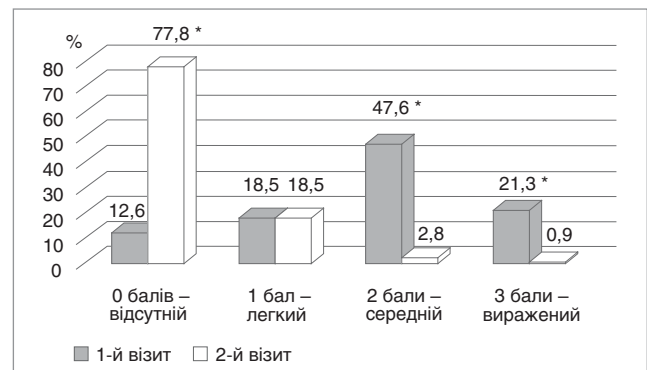


Рис. 3. Розподіл бальної оцінки хворобливого стану дітей у динаміці візитів, * $p < 0,05$

виражений незначно. Після курсу застосування препарату «Альпікол» лікарі проводили обстеження пацієнтів на 2-му візиті, яке передбачало повторну оцінку стану дитини за цим критерієм. На рис. 3 наведено порівняльні результати бальної оцінки хворобливого стану дитини за критерієм «наскільки почувається хворою дитина».

Отже, частота вираженого хворобливого стану дитини (оцінка 3 бали) на тлі застосування препарату «Альпікол» статистично вірогідно зменшилася у 23,7 раза, середньотяжкого прояву хвороби (оцінка 2 бали) — у 17 разів, проте частка асимптомних за цим критерієм пацієнтів зростає у 6,2 раза. Водночас легкі прояви хворобливого стану дітей залишилися на попередньому рівні.

Слід зазначити, що пацієнти з коморбідним перебігом патології респіраторної системи у вигляді рецидивного ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів, під час 2-го візиту отримували оцінку 0 балів (відсутність симптому) вірогідно рідше, ніж діти з патологією виключно верхніх дихальних шляхів — відповідно 62,6% і 72,2% спостережень ($p < 0,05$).

Аналогічну бальну оцінку лікарі проводили, визначаючи вираженість провідних клінічних симптомомокомплексів, що супроводжують загострення рецидивних захворювань органів дихання в дітей. Так, на рисунках 4–6 наведено порівняльний розподіл бальної оцінки лікаря-

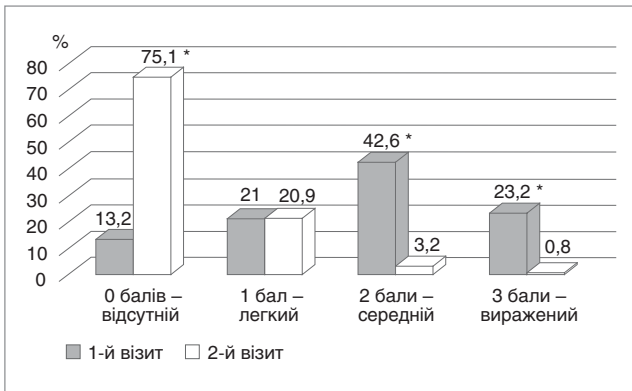


Рис. 4. Розподіл бальної оцінки катарального синдрому в дітей у динаміці візитів, * $p < 0,05$

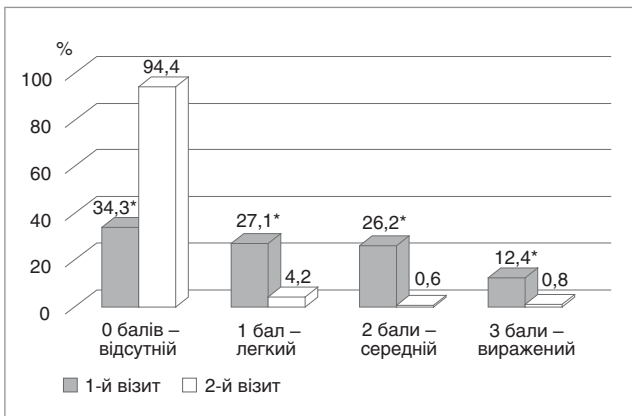


Рис. 5. Розподіл бальної оцінки вираженості лихоманки в дітей у динаміці візитів, * $p < 0,05$

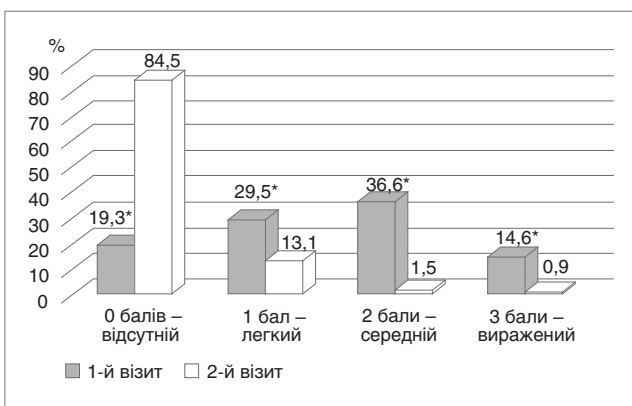


Рис. 6. Розподіл бальної оцінки вираженості інтоксикаційного синдрому в дітей у динаміці візитів, * $p < 0,05$

ми основних клінічних симптомокомплексів (зокрема, катарального, інтоксикаційного та лихоманки) при загостреннях, викликаних гострими респіраторними захворюваннями, у пацієнтів на 1 і 2-му візитах.

За даними рис. 4, подібно до змін, наведених на рис. 3, під впливом препарату «Альпікол», який застосували курсом, досягнуто статистично значущого зменшення вираженості катарального симптомокомплексу, оскільки частка перебігу, оціненого максимальною кількістю балів, зменшилася у 29,6 раза, середньотяжкого

(оцінка 2 бали) – у 13,3 раза, а оцінку 0 балів лікарі виставляли у 5,7 раза частіше. При цьому частка хворих з легким перебігом катару практично не змінилася.

Слід зазначити, що при коморбідному перебігу захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів лікарі під час обстеження на 2-му візиті вірогідно рідше зазначали зникнення цього симптому в дітей порівняно з пацієнтами з рецидивними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Так, оцінка 0 балів під час повторного обстеження після застосування курсом препарату «Альпікол» у першому випадку відмічалася у 48,8% спостережень проти 70,38% випадків у пацієнтів без коморбідності ($p < 0,01$). Отже, у хворих з коморбідними захворюваннями органів респіраторної системи порівняно з однолітками без коморбідності зберігався ризик збереження катарального симптомокомплексу: відношення шансів – 2,8 (95% ДІ 1,5–5,1), відносний ризик – 1,6 (95% ДІ 1,2–2,3), атрибутивний ризик – 0,24.

Лихоманка, як відомо, є чітким орієнтиром для лікарів і батьків хворих щодо результатів лікування запальних процесів респіраторної системи, тому особливо важливим слід визнати ефект, досягнутий за допомогою препарату «Альпікол», під впливом якого лихоманка не реєструвалася у 94,4% дітей, що достовірно переважало у 2,8 раза вихідні дані. Виражені тяжкі та середньотяжкі прояви лихоманки в дітей після лікування за частотою реєстрації вже не досягали навіть 1% пролікованих пацієнтів, оскільки їх статистично вірогідне зменшення становило відповідно 15,5 і 43,7 раза. На відміну від попередніх даних, навіть низька оцінка цього симптому (1 бал), яка свідчила про легкі прояви лихоманки, спостерігалася під впливом препарату «Альпікол» достовірно у 6,5 раза рідше. У цілому слід відмітити високий протизапальний ефект «Альпіколу» у разі його застосування курсом. Це проявляється зменшенням тяжкості не лише катару дихальних шляхів, але й запальної відповіді організму на інфекцію незалежно від наявності чи відсутності поєднаної патології верхніх і нижніх дихальних шляхів, оскільки статистично значущих відмінностей за даною ознакою на 2-му візиті пацієнтів не отримано.

Найскладнішим щодо оцінки вираженості є симптомокомплекс інтоксикації, який має низьку клінічних проявів і найтяжче піддається формалізації у вигляді бальної оцінки. Проте, як наведено на рис. 6, після застосування курсом

сом препарату «Альпікол» не виявлено інтоксикації у 84,5% дітей, що вірогідно перевищувало (у 4,4 раза) вихідні дані на 1-му візиті пацієнтів. При цьому статистично вірогідне зменшення досягнуто щодо частки тяжких проявів інтоксикації (у 16,2 раза менше), середньотяжких (у 34,4 раза менше) і легких її ознак (у 2,3 раза менше). Розподіл бальної оцінки інтоксикаційного симптомокомплексу в дітей з коморбідністю респіраторних захворювань та без такої на 2-му візиті в цілому збігався.

Отже, частка асимптомних пацієнтів (оцінка 0) вірогідно збільшувалася за усіма чотирма критеріями, причому за найбільш суб'єктивним критерієм (хворобливий стан) це зростання було максимальним, а за найбільш формалізованим (лихоманка) — мінімальним. Зменшення частки легких проявів (оцінка 1 бал) стосувалося лише лихоманки та інтоксикації, а най-

виразнішого зменшення досягнуто в когорті пацієнтів із середньотяжким перебігом лихоманки (2 бали) і тяжкими проявами (3 бали) катарального симптомокомплексу.

Висновки

Призначення препарату «Альпікол» має багатовекторну ефективність щодо симптомокомплексів, які супроводжують інфекційно-запальні загострення рецидивних захворювань респіраторних органів. Це проявляється зменшенням тяжкості клінічних проявів захворювання передусім у дітей із більшою вираженістю таких симптомів, а також зростанням випадків клінічної стабілізації стану пацієнтів, що показує лікувально-профілактичний вплив препарату «Альпікол» на перебіг рецидивних респіраторних захворювань у дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abaturov Ole, Rusakova OO. (2012). Klinichni osoblyvosti perebihu ta stan mistsevoho imunitetu v ditei rannoho viku, yakі khvoriut na hostryi obstruktyvnyi bronkhіt. *Perynatolohiya u pedyatriya*. 1: 106–108. [Абатуров ОЕ, Русакова ОО. (2012). Клінічні особливості перебігу та стан місцевого імунітету в дітей раннього віку, які хворіють на гострий обструктивний бронхіт. *Перинатологія і педіатрія*. 1: 106–108].
- Adachi Y, Okazaki M, Ohno N, Yadomae T. (1994). Enhancement of cytokine production by macrophages stimulated with (1→3)-β-D-glucan, grifolan (GRN), isolated from *Grifola frondosa*. *Biologic. Pharma. Bul.* 17: 1554–1560. doi: 10.1248/bpb.17.1554.
- Antypkin YuH, Arabska LP, Smirnova OA et al. (2003). Suchasni pidkhydy do diahnozyky, profilyaktyky retsydyvuyuchykh i khronichnykh bronkhіt u ditei. *Kyiv: 122*. [Антипкін ЮГ, Арабська ЛП, Смірнова ОА та ін. (2003). Сучасні підходи до діагностики, профілактики рецидивуючих і хронічних бронхітів у дітей. *Київ: 122*].
- Ayeka PA. (2018, Apr 22). Potential of Mushroom Compounds as Immunomodulators in Cancer Immunotherapy: A Review. *Evid Based Complement Alternat Med: 7271509*. doi: 10.1155/2018/7271509. PMID: 29849725; PMCID: PMC5937616.
- Botstein D, Fink GR. (2011, Nov). Yeast: an experimental organism for 21st Century biology. *Genetics*. 189 (3): 695–704. doi: 10.1534/genetics.111.130765. PMID: 22084421; PMCID: PMC3213361.
- Brown GD, Gordon S Nature. (2001, Sep 6). Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. 413 (6851): 36–37.
- Careddu D, Pettenazzo A. (2018, Mar 8). *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *Int J Gen Med*. 11: 91–98. doi: 10.2147/IJGM.S154198. PMID: 29563828; PMCID: PMC5849386.
- Chen C, Zuckerman DM, Brantley S, Sharpe M, Childress K, Hoiczky E, Pendleton AR. (2014, Jan 16). *Sambucus nigra* extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. *BMC Vet Res*. 10: 24. doi: 10.1186/1746-6148-10-24. PMID: 24433341; PMCID: PMC3899428.
- Duman-Scheel M. (2019). *Saccharomyces cerevisiae* (Baker's Yeast) as an Interfering RNA Expression and Delivery System. *Curr Drug Targets*. 20 (9): 942–952. doi: 10.2174/1389450120666181126123538. PMID: 30474529; PMCID: PMC6700756.
- Elder MJ, Webster SJ, Chee R, Williams DL, Hill Gaston JS, Goodall JC. (2017). β-Glucan Size Controls Dectin-1-Mediated Immune Responses in Human Dendritic Cells by Regulating IL-1β Production. *Front Immunol*. 8: 791. doi: 10.3389/fimmu.2017.00791.
- Enshasy H, Hatti-Kaul R. (2013). Mushroom immunomodulators: unique molecules with unlimited applications. *Trends Biotechnol*. 31: 668–677. doi: 10.1016/j.tibtech.2013.09.003.
- Geller A, Yan J. (2020, Jul 14). Could the Induction of Trained Immunity by β-Glucan Serve as a Defense Against COVID-19? 1782. doi: 10.3389/fimmu.2020.01782.
- Gonzalez-Navajas JM, Lee J, David M, Raz E. (2012). Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol*. 12: 125–135. doi: 10.1038/nri3133.
- Harnett J, Oakes K, Care J, Leach M, Brown D, Cramer H, Pinder TA, Steel A, Anheyer D. (2020, Dec). The effects of *Sambucus nigra* berry on acute respiratory viral infections: A rapid review of clinical studies. *Adv Integr Med*. 7 (4): 240–246. doi: 10.1016/j.aimed.2020.08.001. Epub 2020 Aug 22. PMID: 32864330; PMCID: PMC7443157.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395: 497–506.
- Jekabsone A, Sile I, Cochis A, Makrecka-Kuka M, Laucaityte G, Makarova E, Rimondini L, Bernotiene R, Raudone L, Vedlugaite E, Baniene R, Smalinskiene A, Savickiene N, Dambrova M. (2019, Nov 19). Investigation of Antibacterial and Antiinflammatory Activities of Proanthocyanidins from *Pelargonium sidoides* DC Root Extract. *Nutrients*. 11 (11): 2829. doi: 10.3390/nu11112829. PMID: 31752295; PMCID: PMC6893413.
- Kak V, Sundareshan V, Modi J, Khardori NM. (2012). Immunotherapies in infectious diseases. *Med Clin North Am*. 96: 455–474. doi: 10.1016/j.mcna.2012.04.002.
- Kramarov S, Koloskova O, Bilous T, Ivanova L, Kaminska T, Nezhoda I, Storieva T, Kharchenko Y, Garas M, Yevtushenko V, Seriakova I, Stanislavchuk L, Lobortas Y. (2021). Peculiarities of the course of coronavirus disease COVID-19 in children of various ages in certain regions of Ukraine. *Medical Science*. 25 (110): 985–998.
- Kumar D, Arya V, Kaur R, Bhat ZA, Gupta VK, Kumar V. (2012). A review of immunomodulators in the Indian traditional health care system. *J Microbiol Immunol Infect*. 45: 165–184. doi: 10.1016/j.jmii.2011.09.030.

20. Labro MT. (2012). Immunomodulatory effects of antimicrobial agents. Part I: antibacterial and antiviral agents. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 10: 319–340. doi: 10.1586/eri.12.11.
21. Lull C, Wichers HJ, Savelkoul H. (2005). Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediat Inflamm.* 63–80. doi: 10.1155/MI.2005.63.
22. Moradali MF, Mostafavi H, Ghods S, Hedjaroude GA. (2007). Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi (macrofungi). *Int Immunopharmacol.* 7: 701–724. doi: 10.1016/j.intimp.2007.01.008.
23. Roth M, Fang L, Stolz D, Tamm M. (2019, Feb 1). Pelargonium sidoides radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. *PLoS One.* 14 (2): e0210702. doi: 10.1371/journal.pone.0210702. PMID: 30707726; PMCID: PMC6358071.
24. Seo YR, Patel DK, Shin WC, Sim WS, Lee OH, Lim KT. (2019). Structural elucidation and immune-enhancing effects of novel polysaccharide from *Grifola frondosa*. *Biomed Res Int.* 1–7. doi: 10.1155/2019/7528609/00.
25. Seo YR, Patel DK, Shin WC, Sim WS, Lee OH, Lim KT. (2019, Apr 16). Structural Elucidation and Immune-Enhancing Effects of Novel Polysaccharide from *Grifola frondosa*. *Biomed Res Int.* 7528609. doi: 10.1155/2019/7528609. PMID: 31139649; PMCID: PMC6500627.
26. Suwannarach N, Kumla J, Sujarit K, Pattananandecha T, Saenjum C, Lumyong S. (2020, Apr 14). Natural Bioactive Compounds from Fungi as Potential Candidates for Protease Inhibitors and Immunomodulators to Apply for Coronaviruses. *Molecules.* 25 (8): 1800. doi: 10.3390/molecules25081800. PMID: 32295300; PMCID: PMC7221821.
27. Ubiyovok VM, Blazhenko OV, Gigot D, Penninckx M, Sibirny AA. (2006, Aug). Role of gamma-glutamyltranspeptidase in detoxification of xenobiotics in the yeasts *Hansenula polymorpha* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Biol Int.* 30 (8): 665–671.
28. Xu S, Huo J, Lee KG, Kurosaki T, Lam KPJ *Biol Chem.* (2009, Mar 13). Phospholipase C gamma 2 is critical for Dectin-1-mediated Ca²⁺ flux and cytokine production in dendritic cells. 284 (11): 7038–7046.
29. Zakay-Rones Z, Thom E, Wollan T, Wadstein J. (2004, Mar–Apr). Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Int Med Res.* 32 (2): 132–140. doi: 10.1177/147323000403200205. PMID: 15080016.
30. Zapater P, Gonzalez-Navajas JM, Such J, Frances R. (2015). Immunomodulating effects of antibiotics used in the prophylaxis of bacterial infections in advanced cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 21: 11493–11501. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11493.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Косаковський Анатолій Лук'янович — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої оториноларингології, аудіології та фоніатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: +38(044) 236-94-48. <https://orcid.org/0000-0001-7194-420X>.

Білоус Тетяна Михайлівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А.

Горбатюк Інна Борисівна — асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А.

Романчук Леся Іванівна — асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А.

Стаття надійшла до редакції 21.07.2021 р., прийнята до друку 08.09.2021 р.

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 summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «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 616.36-002-036.12-053.2:577.161.2

**В.С. Березенко^{1,2}, Х.З. Михайлюк^{1,2},
М.Б. Дыба^{1,2}, О.М. Ткалик¹, В.В. Крат¹, Я.В. Кречко^{1,2}**

Забезпеченість вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом В

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 23-28. doi 10.15574/SP.2021.117.23

For citation: Berezenko VS, Mykhailiuk HZ, Dyba MB, Tkalic OM et al. (2021). Vitamin D supply in children with chronic viral hepatitis B. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 23–28. doi 10.15574/SP.2021.117.23**Мета** — вивчити забезпеченість вітаміном D у дітей з хронічним вірусним гепатитом В (ХГВ) залежно від активності гепатиту та стадії фіброзу печінки.**Матеріали та методи.** Обстежено 50 дітей, хворих на ХГВ. Усім дітям проведено комплексне обстеження відповідно до протоколу та еластографію зсувної хвилі паренхіми печінки для визначення стадії фіброзу. Для верифікації діагнозу дефіциту і недостатності вітаміну D визначено концентрацію 25(OH)D у сироватці крові. Оцінено особливості забезпеченості вітаміном D дітей, хворих на ХГВ, залежно від статі, віку, активності гепатиту та стадії фіброзу печінки. До дослідження залучено дітей, які не отримували препаратів кальцію та вітаміну D протягом 6 місяців.**Результати.** Серед обстежених переважали діти старшого шкільного віку. ХГВ частіше реєструвався у хлопчиків — 66,0% (n=33), тоді як у дівчаток — лише 34,0% (n=17) ($\chi^2=10,24$; $p=0,01$). Серед обстежених дітей достовірно частіше (66,0%, n=33) виявлявся HBeAg-позитивний хронічний гепатит, у 18,0% (n=9) дітей діагностувалася HBeAg-позитивна хронічна інфекція, у 14,0% (n=7) дітей — HBeAg-негативна хронічна інфекція. У переважній більшості (70,0%) хворих дітей з ХГВ концентрація вітаміну D у сироватці крові була знижена ($\chi^2=16,0$; $p=0,01$). Середній показник концентрації 25(OH)D становив 59,85 [13,4–181] нмоль/л і був у зоні недостатності. Оптимальна концентрація 25(OH)D встановлена у 30,0% (n=15) дітей, недостатність — у 42,0% (n=21), дефіцит вітаміну D — у 14 (28,0%) дітей. Стать, вік і біохімічна активність гепатиту не впливали на рівень вітаміну D в обстежених дітей з ХГВ ($p>0,05$). Аналіз забезпеченості вітаміном D залежно від стадії фіброзу не виявив відмінностей в медіані концентрації 25(OH)D між групами дітей, однак у всіх групах переважала кількість хворих зі зниженою концентрацією вітаміну D.**Висновки.** ХГВ у дітей характеризується переважно хронічним перебігом, з превалюванням парентерального шляху інфікування. У більшості хворих із ХГВ концентрація 25(OH)D у сироватці крові знижена. Не виявлено статистично значущої різниці між показниками забезпеченості вітаміном D дітей з ХГВ залежно від статі, віку та біохімічної активності гепатиту. Усі діти з цирозом печінки мали дефіцит вітаміну D.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит В, діти, вітамін D, активність гепатиту, стадія фіброзу.

Vitamin D supply in children with chronic viral hepatitis B

V.S. Berezenko^{1,2}, H.Z. Mykhailiuk^{1,2}, M.B. Dyba^{1,2}, O.M. Tkalic¹, V.V. Krat¹, Y.V. Krechko^{1,2}¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**Purpose** — to investigate the vitamin D supply in children with chronic viral hepatitis B (HBV) depending on the activity of hepatitis and the stage of liver fibrosis.**Materials and methods.** Fifty children with HBV were examined. All children underwent a comprehensive examination according to the recommendation and elastography of the shear wave of the liver parenchyma to determine the stage of fibrosis. Serum 25(OH)D concentration was determined to verify the diagnosis of vitamin D deficiency. The peculiarities of vitamin D supply in children with HBV, depending on gender, age, hepatitis activity and stage of liver fibrosis, were evaluated. The study included children who did not receive calcium and vitamin D for 6 months.**Results.** Children of senior school age predominated among the surveyed. HBV was more often registered in boys 66.0% (n=33), while in girls — only 34.0% (n=17) ($\chi^2=10.24$; $p=0.01$). Among the examined children significantly more often 66.0% (n=33) we observed HBeAg-positive chronic hepatitis, 18.0% (n=9) children were diagnosed with HBeAg-positive chronic infection, HBeAg-negative chronic infection were determined in 14.0% (n=7) of children. In the vast majority (70.0%) of patients with HBV, the concentration of vitamin D in the serum was reduced ($\chi^2=16.0$; $p=0.01$). The average concentration of 25(OH)D was 59.85 [13.4–181] nmol/l and was in the zone of insufficiency. The optimal concentration of 25(OH)D was found in 30.0% (n=15) of children, insufficiency in 42.0% (n=21), vitamin D deficiency was diagnosed in 14 children (28.0%). Gender, age and biochemical activity of hepatitis do not affect the level of vitamin D in the examined children with HBV ($p>0.05$). The analysis of vitamin D supply depending on the stage of fibrosis did not reveal differences in the median concentration of 25(OH)D between groups of children, but in all groups the number of patients with low concentrations of vitamin D prevailed.**Conclusions.** HBV in children is characterized mainly by a chronic course, with a predominance of the parenteral route of infection. In most patients with HBV, the concentration of 25(OH)D in the serum is reduced. There was no statistically significant difference between the levels of vitamin D in children with HBV depending on gender, age, and biochemical activity of hepatitis. All children with cirrhosis of the liver were deficient in vitamin D.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local ethics committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: chronic viral hepatitis B, children, vitamin D, hepatitis activity, stage of fibrosis.

Обеспеченность витамином D детей с хроническим вирусным гепатитом В

В.С. Березенко^{1,2}, Х.З. Михайлюк^{1,2}, М.Б. Дыба^{1,2}, А.Н. Ткалик¹, В.В. Крат¹, Я.В. Кречко^{1,2}¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина**Цель** — изучить обеспеченность витамином D детей с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) в зависимости от активности гепатита и стадии фиброза печени.**Материалы и методы.** Обследованы 50 детей, больных ХГВ. Всем детям проведены комплексное обследование в соответствии с протоколом и эластография сдвиговой волны паренхимы печени для определения стадии фиброза. Для верификации диагноза дефицита и недостаточности витамина D определена концентрация 25(OH)D в сыворотке крови. Оценены особенности обеспеченности витамином D детей, больных ХГВ,

в зависимости от пола, возраста, активности гепатита и стадии фиброза печени. В исследование включены дети, не получавшие препараты кальция и витамина D в течение 6 месяцев.

Результаты. Среди обследованных преобладали дети старшего школьного возраста. ХГВ чаще регистрировался у мальчиков — 66,0% (n=33), в то время как у девочек — только 34,0% (n=17) ($\chi^2=10,24$; $p=0,01$). Среди обследованных детей достоверно чаще (66,0%, n=33) имел место HBeAg-позитивный хронический гепатит, в 18,0% (n=9) детей диагностировалась HBeAg-позитивная хроническая инфекция, у 14,0% (n=7) детей — HBeAg-негативная хроническая инфекция. У большинства (70,0%) больных детей с ХГВ концентрация витамина D в сыворотке крови была снижена ($\chi^2=16,0$; $p=0,01$). Средний показатель концентрации 25(OH)D составлял 59,85 [13,4–181] нмоль/л и находился в зоне недостаточности. Оптимальная концентрация 25(OH)D установлена у 30,0% (n=15) детей, недостаточность — у 42,0% (n=21), дефицит витамина D — у 14 (28,0%) детей. Пол, возраст и биохимическая активность гепатита не влияли на уровень витамина D у обследованных детей с ХГВ ($p>0,05$). Анализ обеспеченности витамином D в зависимости от стадии фиброза не выявил различий в медиане концентрации 25(OH)D между группами детей, однако во всех группах преобладало количество больных со сниженной концентрацией витамина D.

Выводы. ХГВ у детей характеризуется преимущественно хроническим течением, с превалированием парентерального пути инфицирования. У большинства больных с ХГВ концентрация 25(OH)D в сыворотке крови снижена. Не выявлено статистически значимой разницы между показателями обеспеченности витамином D детей с ХГВ в зависимости от пола, возраста, биохимической активности гепатита. Все дети с циррозом печени имели дефицит витамина D.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, дети, витамин D, активность гепатита, стадия

Вступ

Хронічні вірусні гепатити, викликані гепатотропними вірусами В і С, у структурі захворювань печінки посідають одне з чільних місць. У дітей частота хронізації з вірусних гепатитів корелює з віком та є максимальною (70–90,0%) на першому році життя та в ранньому дитинстві. Швидкість прогресування захворювання в дітей визначається особливостями фіброгенезу в печінці, темпи якого є індивідуальними і пов'язані як з факторами хазяїна, так і вірусу [4,5,15,23].

Поширеність вірусу гепатиту В та ускладнень після перенесеної інфекції залишається глобальною проблемою. Захворюваність на вірусний гепатит В різко скоротилася в ряді країн, завдяки впровадженню імунізації рекомендованих ВООЗ у 1991 р. і скринінгу донорів крові, але, незважаючи на це, щороку реєструється значна кількість нових випадків інфікування. Ризик хронізації вірусного гепатиту В визначається віком дитини і є максимальним — 90% у новонароджених, та у дітей віком до 5 років (25–30,0%). Вакцинація є найефективнішим способом запобігання передачі гепатиту. Слід зазначити, що 5–10,0% мають слабку відповідь на щеплення і залишаються вразливими до інфекції в дорослому віці. Інфікування вірусом гепатиту В при народженні зазвичай не супроводжується клінічною симптоматикою та характеризується тривалою імунотолерантною фазою. Однак, незважаючи на досить сприятливий перебіг хронічного гепатиту В у дитинстві, у 3–5% хронічних носіїв розвивається цироз печінки, а у 0,01–0,03% — гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) до настання повноліття [13,15,20,22,24].

Метою противірусної терапії хронічного вірусного гепатиту В (ХГВ) є поліпшення яко-

сті життя, зниження ризику прогресування захворювання до цирозу печінки і ГЦК. Лікування дітей з ХГВ потребує зваженого підходу до вибору препарату та визначення найбільш сприятливого часу початку терапії [13,20,22,24].

На сучасному етапі остаточно не вивчені предиктори та механізми розвитку фіброзу печінки, а також фактори прогресування ХГВ у дітей [5,23]. Наукові дослідження щодо пошуку методів антифібротичної дії спрямовані на три основні фактори прогресування хронічного гепатиту в цироз печінки — це вплив на запалення, пригнічення активації зірчастих клітин та індукція їх апоптозу [6]. Проблема елімінації вірусу гепатиту В залишається невирішеною, ефективність препаратів противірусної дії є низькою (<40,0%), а ризик прогресування фіброзу печінки — високим. Противірусне лікування значно знижує ризик прогресування фіброзу та ГЦК у пацієнтів із ХГВ, однак недавні дослідження повідомляють про постійний ризик і необхідність скринінгу таких пацієнтів на ГЦК [17]. Таким чином, незважаючи на проведення етіологічної, патогенетичної терапії ХГВ, ризик прогресування фіброзу печінки з формуванням цирозу та ГЦК у таких пацієнтів все ще високий.

Ідеальна антифібротична терапія має бути безпечною за умови тривалого застосування, специфічно впливати на фіброз печінки та ефективно зменшувати депонування колагену без порушення нормального синтезу молекул екстрацелюлярного колагенового матриксу. Проведені останніми роками дослідження щодо впливу вітаміну D на перебіг і прогресування хронічних захворювань, зокрема і вірусних гепатитів, спрямовані на виокремлення предикторів прогресування захворювання та удосконалення методів їх профілактики

та лікування. Результати численних досліджень доводять позитивний вплив вітаміну D на запалення та фіброз у печінці [1,10,12,16,18]. За даними ряду досліджень, сприятливий вплив вітаміну D на перебіг хронічних гепатитів зумовлений його можливістю активувати і регулювати вроджений та адаптивний імунітет [3,14], стимулюючи механізми, пов'язані з ліквідацією патогенів через секрецію кателіцидину і бета-дефензинів, хемотаксис і фагоцитоз макрофагів [21]. Майже 90% тканинних макрофагів знаходиться в печінці, тому синтез активного вітаміну D у печінці впливає на перебіг хронічних захворювань печінки. Крім того, рецептори вітаміну D (VDR) експресуються як на макрофагах, так і на інших непаренхіматозних клітинах печінки і епітеліальних клітинах жовчних ходів [9]. Після активації ці клітини збільшують експресію кателіцидину (протимікробний пептид з активністю проти ендотоксину [20]) і пригнічується синтез жовчних кислот, тим самим захищаючи гепатоцити [11]. У науковій літературі сьогодні недостатньо інформації щодо особливостей забезпеченості вітаміном D дітей з ХГВ з урахуванням активності гепатиту та стадії фіброзу печінки, що й стало аргументом для проведення цього наукового дослідження.

Мета дослідження — вивчити забезпеченість вітаміном D у дітей із ХГВ залежно від активності гепатиту та стадії фіброзу печінки.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене у відділенні дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» у 2018–2021 рр. Обстежено 50 дітей з хронічним вірусним гепатитом В віком від 1 до 18 років. Вірусна етіологія ХГВ підтверджена наявністю маркерів HBV (HBsAg, HBeAg, anti-HBsAg, anti-HBeAg, DNA HBV). Усі хворі обстежені на маркери HAV (IgM, IgG, RNA HAV), HCV (anti-HCV, RNA HCV) та HDV (RNA HDV, IgM, IgG HDV) методом імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції. За рекомендаціями (EASL, 2017), обстежені діти з ХГВ поділені на групи: HBeAg-позитивна хронічна інфекція (імунотолерантна фаза), HBeAg-позитивний хронічний гепатит (імуноактивна фаза), HBeAg-негативна хронічна інфекція (неактивний носій), HBeAg-негативний хронічний гепатит, HBsAg-негативна фаза (окультна HBV-інфекція).

Активність гепатиту оцінена за показниками трансаміназ відповідно до референтних значень локальної лабораторії. Підвищеними вважалися рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) >40 ОД/л, аспартатамінотрансферази (АСТ) >41 ОД/л. Мінімальна активність характеризувалася підвищенням АЛТ до 3 норм, низька — до 5 норм, помірна — 5–10 норм, висока — понад 10 норм [16]. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та визначення стадії фіброзу печінки методом еластографії зсувної хвилі проведене на ультразвуковому апараті Aplio 800 фірми Canon. Еластографія зсувної хвилі виконана в ділянці правих міжреберних проміжків за допомогою трансабдомінального низькочастотного датчика та високочастотного датчика для поверхневих структур. Медіанне значення отриманих вимірів характеризувало жорсткість паренхіми печінки, а результат виражався у кПа. Показник щільності паренхіми печінки $\leq 6,1$ – $6,9$ кПа свідчив про стадію фіброзу F2 за METAVIR; $8,6$ кПа — про стадію фіброзу F3–F4, $\geq 11,5$ кПа — про стадію фіброзу F4 (цироз печінки). Стадія фіброзу печінки <F1 діагностувалася при значеннях показника жорсткості $\leq 6,1$ кПа [2,7,19].

Концентрація 25(OH)D у сироватці крові визначена на електрохемилюмінесцентному аналізаторі фірми «Abbott Architect» (Abbott Laboratories, США) тест-системами «Cobas e 411». Сироваткові концентрації загального 25(OH)D, за цим методом, знаходяться в межах 12,5–375 нмоль/л, коефіцієнт варіації — у межах 3,0%. Відповідно до рекомендацій Інституту медицини (Institute of Medicine) та Комітету ендокринологів зі створення клінічних настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Commite) 2011 року, дефіцит вітаміну D у дітей характеризується концентрацією 25(OH)D у сироватці крові (<20 нг/мл, або 50 нмоль/л). Концентрація 25(OH)D у сироватці крові 21 нг/мл — 29 нг/мл (50,1 нмоль/л — 74,9 нмоль/л) свідчить про недостатність вітаміну D. Достатньою концентрацією вітаміну D (оптимальний рівень) вважається показник 25(OH)D у сироватці крові понад 30 нг/мл (75 нмоль/л).

Отримані дані статистично опрацьовані з використанням пакету програм «Statistica 6.1». Обчислено медіану (Me) та інтерквартильні інтервали (UQ–LQ). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховано за допомогою критерію Фішера (двосторонній); відмінності

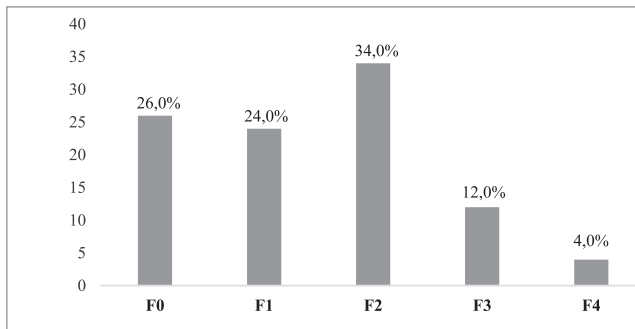


Рис. 1. Стадія фіброзу в дітей з хронічним вірусним гепатитом В методом еластографії зсувної хвилі

вважалися статистично достовірними при $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами дослідження, серед обстежених переважали діти старшого шкільного віку: 20,0% ($n=10$) хворих були віком 1–4 роки, 32,0% ($n=16$) — 5–9 років, а 48,0% ($n=24$) — 10–17 років. ХГВ частіше реєструвався у хлопчиків (66,0%, $n=33$), тоді як у дівчаток — лише 34,0% ($n=17$) ($\chi^2=10,24$; $p=0,01$). Парентеральний шлях інфікування достовірно переважав над вертикальним механізмом передачі (68,0%, $n=34$ проти 32,0%, $n=16$) ($\chi^2=12,96$; $p=0,01$). Варто зазначити, що 46,0% ($n=24$) дітей в анамнезі мали онкологічні захворювання та, найімовірніше, інфікувалися під час гемотрасфузій. Ці хворі не були вакцинованими.

Серед обстежених дітей достовірно частіше (66,0%, $n=33$) реєструвався HBeAg-позитивний хронічний гепатит (імуноактивна фаза), який характеризувався: HBsAg+, HBeAg+, DNA HBV >2000 МО/мл, відсутністю anti-HBeAg та підвищеним рівнем АЛТ. Лише у 18,0% ($n=9$) дітей діагностувалася HBeAg-позитивна хронічна інфекція (імунотолерантна фаза) (HBsAg+, HBeAg+, DNA HBV >200000 МО/мл, anti-HBeAg негативний, нормальний або мінімально підвищений рівень АЛТ) ($\chi^2=23,64$; $p < 0,01$ між групами дітей з HBeAg-позитивною хронічною інфекцією та дітьми із HBeAg-позитивним хронічним гепатитом). В 1 (2,0%) дитини спостерігався HBeAg-негативний хронічний гепатит (уникнення імунної відповіді), що вірусологічно підтверджено наявністю: HBsAg+, HBeAg-, anti-HBeAg-,

DNA HBV >20000 МО/мл, підвищений рівень АЛТ. HBeAg-негативна хронічна інфекція (фаза імунного контролю) відмічалася у 14,0% ($n=7$) дітей, для яких характерним було: HBsAg+, HBeAg-, anti-HBeAg+, DNA HBV <2000 МО/мл, стійкий нормальний рівень АЛТ.

Підвищення показників трансаміназ вище верхньої межі норми (ВМН) реєструвалося у 72,0% дітей. У 44,0% ($n=22$) пацієнтів діагностувалася мінімальна активність гепатиту, низька — у 16,0% ($n=8$) ($\chi^2=9,33$; $p=0,01$; між групою дітей з мінімальною та низькою активністю). Лише у 12,0% ($n=6$) обстежених ХГВ перебігав із помірною активністю ($\chi^2=12,69$; $p=0,01$; між групою дітей з мінімальною і помірною активністю). У 28,0% ($n=14$) хворих показники печінкових проб були в межах норми ($\chi^2=10,39$; $p=0,01$; між групою дітей з підвищеними та нормальними показниками печінкових проб).

За результатами еластографії зсувної хвилі, стадія фіброзу печінки F0 діагностувалася у 26,0% ($n=13$) хворих; стадія фіброзу F1 — у 24,0% ($n=12$) обстежених, а стадія фіброзу F2 — у 34,0% ($n=17$) обстежених. Виразний фіброз печінки — F3 за METAVIR відмічався у 12,0% ($n=6$) хворих; а 4,0% ($n=2$) дітей, за даними еластографії, мали цироз печінки (рис. 1).

Проведене дослідження 25(OH)D у сироватці крові дітей з ХГВ показало, що середній показник його концентрації в обстежених хворих становив 59,85 [13,4–181] нмоль/л і був у зоні недостатності.

Оптимальна концентрація 25(OH)D відмічалася у 30,0% ($n=15$) дітей, недостатність — у 42,0% ($n=21$), дефіцит вітаміну D — у 28,0% ($n=14$) дітей. Таким чином, у переважної більшості (70,0%) хворих дітей з ХГВ концентрація вітаміну D у сироватці крові була знижена ($\chi^2=16,0$ порівняно з хворими з оптимальним рівнем забезпеченості вітаміном D; $p=0,01$).

Аналіз забезпеченості вітаміном D дітей з ХГВ залежно від віку показав, що найбільша частка дітей з дефіцитом вітаміну D (43,0%, $n=10$) була віком від 10 років, недостатність вітаміну D у цій групі хворих мали 35,0% ($n=8$) дітей, а оптимальний рівень — лише 22,0% ($n=5$) обстежених. У групі хворих віком 1–5 років частіше реєструвалася недостатність вітаміну D — 76,0% ($n=10$), а оптимальний рівень — 24,0% ($n=3$). Варто зазначити, що в жодного хворого цієї вікової категорії не діагностовано дефіциту вітаміну D,

Таблиця
Концентрація 25(ОН)D у дітей з хронічним вірусним гепатитом В залежно від стадії фіброзу

Стадія фіброзу	Концентрація 25(ОН)D, нмоль/л
F0 (n=13)	57,8 [34,5–97,9]
F1–2 (n=29)	61,9 [13,4–167]
F3–4(n=8)	60,7 [14,6–181]

що може бути пов'язано з регулярнішим профілактичним застосуванням вітаміну D у цій віковій групі.

Найбільша частка дітей з оптимальним рівнем вітаміну D (50,0%, n=7) була у віковій групі 5–10 років, тоді як недостатність і дефіцит у них діагностувався практично з однаковою частотою – відповідно 22,0% (n=3) і 28,0% (n=4). У дослідженні не встановлено достовірної відмінності в забезпеченості вітаміном D у дітей різного вікового періоду (p>0,05 в усіх випадках), що може бути пов'язано з нечисельними групами обстежених.

Під час дослідження не виявлено залежності забезпеченості вітаміном D у дітей з ХГВ від статі. Так, у хлопчиків середня концентрація 25(ОН)D у сироватці крові становила 58,6 [13,4–181,0] нмоль/л, у дівчаток – 70,0 [18,8–167] нмоль/л (p>0,05).

Аналіз забезпеченості вітаміном D залежно від активності гепатиту показав, що в групі дітей з нормальними показниками трансаминаз концентрація вітаміну D дорівнювала 51,6 [13,4–97,9] нмоль/л, з мінімальною активністю – 61,65 [22,3–84,4] нмоль/л, а низькою – 61,85 [22,3–84,4] нмоль/л, а у хворих із помірною активністю гепатиту середній показник концентрації 25(ОН)D був 60,7 [27,65–167,0] нмоль/л. Таким чином, не виявлено взаємозв'язку між

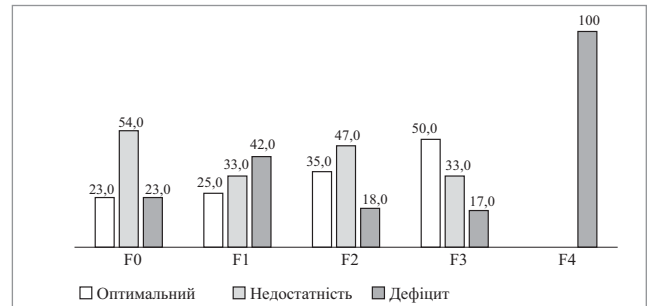


Рис. 2. Забезпеченість вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом В залежно від стадії фіброзу (нмоль/л)

рівнем забезпеченості вітаміном D і біохімічною активністю гепатиту (p>0,05).

Аналіз забезпеченості вітаміном D у хворих із різною стадією фіброзу не дав змоги виявити відмінності в медіані концентрації 25(ОН)D між групами дітей з різною стадією фіброзу (p>0,05), (табл., рис. 2).

Слід зазначити, що у всіх досліджуваних групах переважувала кількість хворих із порушенням забезпеченості вітаміном D у сироватці крові незалежно від стадії фіброзу (p>0,05). А у хворих зі стадією фіброзу F4 відмічався дефіцит вітаміну D (рис. 2).

Висновки

Хронічний вірусний гепатит В у дітей характеризується переважно хронічним перебігом, з переважанням парентерального шляху інфікування. У більшості хворих із ХГВ концентрація 25(ОН)D у сироватці крові знижена.

Усі діти з цирозом печінки характеризувалися дефіцитом вітаміну D. Не встановлено статистично значущої різниці між показниками забезпеченості вітаміном D дітей з ХГВ залежно від статі, віку, активності гепатиту, що може бути пов'язано з невеликою чисельністю обстежених і потребує проведення подальших досліджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abramovitch S, Dahan—Bachar L, Sharvit E, Weisman Y, Ben Tov A, Brazowski E, Reif S. (2011, Dec). Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut*. 60 (12): 1728–1737.
2. 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): 389–399. doi: 10.1097/MPG.0000000000001171.
3. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. (2010, Aug). Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 10 (4): 482–496.
4. Berezenko VS, Tkalyk OM, Dyba MB, Krat VV, Mykhayluk KZ. (2018). Features of vitamin D status in children with chronic hepatitis C. *Perinatologiya i pediatriya*. 3 (75): 76–81. [Березенко ВС, Ткалик ОМ, Діба МБ, Крат ВВ, Михайлюк ХЗ. (2018). Особливості забезпеченості вітаміном D дітей з хронічним вірусним гепатитом С. *Перинатологія і педіатрія*. 3 (75): 76–81]. doi 10.15574/PP.2018.75.76.
5. Berezenko VS. (2007). *Kliniko-patohenetichni osoblyvosti fibrohenezu pechinky pry khronichnykh hepatytakh u ditei ta shliakhy yoho medykamentoznoi korektsii. Dysertatsiia na здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології АМН України. Київ. [Березенко ВС. (2007). Клініко-патогенетичні особливості*

- фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології АМН України. Київ].
6. Campana L, Iredale PJ. (2017). Regression of Liver Fibrosis. *Semin Liver Dis.* 37: 1–10.
 7. Castera L. (2015). Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Dig Dis.* 33: 498–503. doi: org/10.1159/000374097.
 8. D'Aldebert E, Biyeeyeme Bi Mve M J, Mergey M, Wendum D, Firrincieli D, Coilly A, Fouassier L, Corpechot C, Poupon R, Housset C, Chignard N. (2009, Apr). Bile salts control the antimicrobial peptide cathelicidin through nuclear receptors in the human biliary epithelium. *Gastroenterology.* 136 (4): 1435–1443.
 9. Gascon-Barre M, Demers C, Mirshahi A, Neron S, Zalzal S, Nanci A. (2003, May). The normal liver harbors the vitamin D nuclear receptor in nonparenchymal and biliary epithelial cells. *Hepatology.* 37 (5): 1034–1042.
 10. Grossmann RE, Zughaier SM, Liu S, Lyles RH, Tangpricha V. (2012, Sep). Impact of vitamin D supplementation on markers of inflammation in adults with cystic fibrosis hospitalized for a pulmonary exacerbation *Eur J Clin Nutr.* 66 (9): 1072–1074. doi: 10.1038/ejcn.2012.82.
 11. Han S, Li T, Ellis E, Strom S, Chiang JY. (2010, Jun). A novel bile acid-activated vitamin D receptor signaling in human hepatocytes. *Mol Endocrinol.* 24 (6): 1151–1164.
 12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96 (7): 1911–1930.
 13. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HL, Papatheodoridis G, Tacke F. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology.* 67 (2): 370–398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
 14. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. (2008, Sep). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 8 (9): 685–698.
 15. MOZ Ukrainy. (2021). Standarty medychnoi dopomohy Virusnyi hepatyt B u ditei. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.01.2021 № 48.* [МОЗ України. (2021). Стандарти медичної допомоги Вірусний гепатит В у дітей. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 № 48].
 16. Neeman R, Abramovitch S, Sharvit E, Elad-Sfadia G, Haklai R, Kloog Y, Reif S. (2014, Oct). Vitamin D and S-farnesylthiosalicylic acid have a synergistic effect on hepatic stellate cells proliferation. *Dig Dis Sci.* 59 (10): 2462–1469.
 17. Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. (2015). Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol.* 62 (4): 956–967.
 18. Petta S, Camma C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, Cabibi D, Licata G, Porcasi R, Marchesini G, Craxi A. (2010, Apr). Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* 51 (4): 1158–1167.
 19. Ragazzo GT, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR. (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.
 20. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Kao JH. (2015). Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. *Hepatology International.* 10 (1): 1–98. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4.
 21. Tacke F, Zimmermann HW. (2014). Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol.* 60: 1090–1096.
 22. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang K, Hwang JP, Jonas MM, Wong JB. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 67 (4): 1560–1599. doi: 10.1002/hep.29800.
 23. Tsarova OV. (2017). Kliniko-diahnostychni kryterii prohresuvannia khronichnykh virusnykh hepatytiv V ta S u ditei. *Avtoreferat dysertatsii na zdobuttia naukovoho stupenia kandydata medychnykh nauk.* Kyiv. [Царьова ОВ. (2017). Клініко-діагностичні критерії прогресування хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Київ].
 24. WHO. (2019, Feb 19). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. URL: <https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.

Відомості про авторів:

Березенко Валентина Сергіївна — д.мед.н., проф., учений секретар, керівник Центру дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. Зав. каф. педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 465-17-89. <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>.

Михайлюк Христина Зиновіївна — к.мед.н., лікар ординатор відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-6720-6674>.

Диба Марина Борисівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55.

Ткалик Олена Миколаївна — к.мед.н. науковий співробітник відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-5449-8399>.

Крат Вікторія Василівна — м.н.с. відділення дитячої гепатології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55. <https://orcid.org/0000-0002-8389-1405>.

Кречко Ярослава Валеріївна — лікар педіатр педіатричного відділення для дітей старшого віку ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України», асистент кафедри педіатрії №1 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-07-55.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2021 р., прийнята до друку 07.09.2021 р.

УДК 613.2-053

Т.В. Сорокман, І.Я. Лозюк

Харчова поведінка та характеристика харчування дітей дошкільного віку

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 29-34. doi 10.15574/SP.2021.117.29

For citation: Sorokman TV, Lozyuk IYa. (2021). Eating behavior and nutrition characteristics of preschool children. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 29-34. doi 10.15574/SP.2021.117.29

Відповідно до сучасних уявлень, харчування в ранньому віці не тільки забезпечує нормальне функціонування всіх органів і систем, фізичний ріст, психо-емоційний розвиток і здоров'я дитини, але й формує стан метаболізму, що визначає здоров'я в наступні роки.

Мета — дослідити стан харчування та особливості харчової поведінки дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на базі дитячих дошкільних установ м. Чернівці впродовж 2019–2020 рр. На першому етапі проведено анкетування 109 дітей (51 дівчинка та 58 хлопчиків) віком 4–6 років. Проаналізовано харчові щоденники, які вели батьки дітей. На другому етапі дослідження методом випадкової вибірки з генеральної сукупності відібрано 48 дітей (28 хлопчиків і 20 дівчаток) для детальнішого дослідження харчового раціону. Середньодобовий показник харчування обчислено за допомогою комп'ютерної програми «АСКОН-харчування» з аналізом по 38 інгредієнтах і енергетичній цінності.

Результати. Встановлено, що на грудному вигодовуванні перебувало 72 (66,1%) дитини. Перехід на штучне вигодовування до 3-місячного віку виявлено у третини (32,1%) дітей; від 3 до 6 місяців — ще у третини (31,2%) дітей. Серед матерів 21,4% вказали на раннє введення прикорму, ще майже така ж кількість — на пізнє введення прикорму. У 25,6% випадків зареєстровано модель «чистої тарілки», у 19,3% — модель «чим більше, тим краще», у 10,1% — модель «позбавлення негативних переживань і фізичного болю», у 33,1% — модель «маніпулювання». Виявлено зв'язок між мотивацією батьків ($r=0,67$), особливо матері ($r=0,79$) до вживання корисної їжі і різноманітністю смакових уподобань їхніх дітей. У більшості дітей встановлено незбалансований раціон, що призвело до дефіциту макро- і мікронутрієнтів (вітамінів B1, B2, A, PP) і мікроелементів (йод, кальцій, залізо, цинк). Відзначено дефіцит ліноленової і лінолевої кислот та калорійності.

Висновки. Деадаптивні харчові раціони негативно впливають на смакові звички і харчову поведінку, спричиняють розвиток дефіциту мінеральних речовин і вітамінів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінкської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: харчування дітей дошкільного віку, харчова поведінка.

Eating behavior and nutrition characteristics of preschool children

T.V. Sorokman, I.Ya. Lozyuk

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

According to modern ideas, nutrition at an early age not only ensures the normal functioning of all organs and systems, physical growth, psycho-emotional development and health of the child, but also forms a state of metabolism that determines health in the coming years.

Purpose — to investigate the state of nutrition and peculiarities of eating behavior of preschool children.

Materials and methods. The research was conducted on the basis of children's preschool institutions in Chernivtsi during 2019–2020. At the first stage, a survey of 109 children aged 4–6 years was conducted. The average daily nutrition was calculated using a computer program «ASCON-nutrition» with analysis of 38 ingredients and energy value.

Results. It was found that 72 children (66.1%) were breastfed. The transition to artificial feeding before 3 months of age was registered in one third of children (32.1%); from 3 to 6 months — in another third of children (31.2%). 21.4% of mothers indicated early introduction of supplementary feeding, almost the same number — for late introduction of supplementary feeding. In 25.6% of cases the model of «clean plate» was registered, in 19.3% — the model «the more the better», in 10.1% — the model of «getting rid of negative feelings and physical pain», in 33.1% — model of «manipulation». The connection between the motivation of parents ($r=0.67$), especially mothers ($r=0.79$) to eat healthy food and the variety of taste preferences of their children was revealed. In most children, unbalanced diets were registered, which led to a deficiency of macro- and micronutrients (vitamins B1, B2, A, PP) and trace elements (iodine, calcium, iron, zinc). Deficiency of linolenic and linoleic acids and caloric content is noted.

Conclusions. Disadaptive diets negatively affect taste habits and eating behavior, contribute to the development of deficiency of minerals and vitamins.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: nutrition of preschool children, eating behavior.

Пищевое поведение и характеристика питания детей дошкольного возраста

Т.В. Сорокман, И.Я. Лозюк

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Согласно современным представлениям, питание в раннем возрасте не только обеспечивает нормальное функционирование всех органов и систем, физический рост, психоэмоциональное развитие и здоровье ребенка, но и формирует состояние метаболизма, определяющее здоровье в последующие годы.

Цель — исследовать состояние питания и особенности пищевого поведения детей дошкольного возраста.

Материалы и методы. Исследования проведены на базе детских дошкольных учреждений г. Черновцы в течение 2019–2020 гг. На первом этапе проведено анкетирование 109 детей (51 девочка и 58 мальчиков) в возрасте 4–6 лет. Проанализированы пищевые дневники, которые вели родители детей. На вто-

ром етапе дослідження методом випадкової вибірки з генеральної сукупності обрано 48 дітей (28 хлопчиків і 20 дівчаток) для більш детального дослідження харчового раціону. Середньодобовий показник харчування вивчено за допомогою комп'ютерної програми «АСКОН-питание» з аналізом по 38 інгредієнтам і енергетичній цінності.

Результати. Установлено, що на грудному вигодовуванні перебувало 72 (66,1%) дитина. Перехід на штучне вигодовування до 3-місячного віку зареєстровано у третини (32,1%) дітей; у третини (31,2%) дітей. Серед матерів 21,4% відзначили раннє введення прикорму, ще майже таке ж кількість — пізніше введення прикорму. В 25,6% випадків виявлено модель «чистої тарілки», в 19,3% — модель «чим більше, тим краще», в 10,1% — модель «визволення від негативних переживань і фізичної болю», в 33,1% — модель «маніпулювання». Виявлено зв'язок між мотивацією батьків ($r=0,67$), особливо матері ($r=0,79$), до прийому корисної їжі і різноманітністю смакових уподобань їх дітей. У більшості дітей встановлено несбалансований раціон, що призвело до дефіциту макро- і мікроелементів (вітамінів В₁, В₂, А, РР) і мікроелементів (йод, кальцій, залізо, цинк). Відзначено дефіцит ліноленової і лінолевої кислот і калорійності.

Висновки. Несбалансовані харчові раціони негативно впливають на смакові звички і харчове поведінку, призводять до розвитку дефіциту мінеральних речовин і вітамінів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Хельсінкської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом всіх учасників закладу. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: харчування дітей дошкільного віку, харчове поведінку.

Відомий психолог Абрахам Маслоу відносив харчову поведінку до категорії «істинних», або первинних, потреб (фізіологічних потреб) людини, задоволення яких необхідно для формування потреб більш високого рівня [7]. Харчова потреба є одним із базових життєвих потреб усіх живих істот, вона спрямована на підтримку внутрішнього гомеостазу організму [3]. Їжа забезпечує живий організм необхідними запасами енергії, сприяє будівництву нових клітин і створенню складних хімічних зв'язків, необхідних для повноцінного функціонування організму. Харчова поведінка людини розглядається як складний біопсихосоціальний феномен, пов'язаний не тільки із задоволенням життєвої потреби, але й виконує ряд інших, соціальних за своєю природою, функцій. Формування харчової поведінки розглядають як складний динамічний процес, що починається з народження і триває все життя [2]. З огляду на те, що харчові звички закладаються в дитинстві, варто знати причинні фактори з метою розробки ефективних освітніх стратегій з формування здорової харчової поведінки. Останніми можуть бути порушення в системі взаємин «мати—дитя» на перших роках життя; психологічні проблеми в сім'ї, незвичні для малюка смакові якості їжі і її консистенція, неприйнятні для дитини в ранньому дитинстві способи вживання їжі, різкі зміни харчового раціону, переведення до іншого дитячого дошкільного закладу або тривала відсутність матері [8,12]. Дослідження практики харчування та фізіологічних особливостей дітей дошкільного віку не такі численні, розрізнені і не дають повної картини проблем, пов'язаних із харчуванням і станом здоров'я дитини. Тим часом, діти дошкільного віку характеризуються високою

швидкістю росту і відносно високими потребами в харчових інгредієнтах [4]. У цей період у дітей формується харчова поведінка і регуляція апетиту, дозріває шлунково-кишковий тракт. Нераціональне, неадаптоване до потреб дітей цього вікового періоду харчування нерідко призводить до хронічного дефіциту есенціальних нутрієнтів, що, своєю чергою, може негативно впливати на інтелектуальний розвиток, стійкість до несприятливих факторів зовнішнього середовища та розвиток функціональних порушень шлунково-кишкового тракту [5,6]. У МКХ-10 розлади харчової поведінки кодуються в межах F50—F59: F50 — розлади харчової поведінки; F50.0 — нервова анорексія; F50.1 — атипова нервова анорексія; F50.2 — нервова булімія; F50.3 — атипова нервова булімія; F50.4 — переїдання, пов'язане з іншими психогенними порушеннями; F50.5 — блювання, асоційоване з іншими психогенними розладами; F50.8 — інші розлади харчової поведінки; F50.9 — розлади харчової поведінки не уточнені. Відповідно до сучасних уявлень, харчування в ранньому віці не тільки забезпечує нормальне функціонування всіх органів і систем, фізичний ріст, психоемоційний розвиток і здоров'я дитини, але й формує стан метаболізму, що визначає здоров'я в наступні роки [1,10].

Мета дослідження — вивчити стан харчування й особливості харчової поведінки дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі дитячих дошкільних установ м. Чернівці впродовж 2019—2020 рр. На першому етапі проведено анкетування 109 дітей (51 дівчинка та 58 хлопчиків) віком 4—6 років. Проаналізовано харчові щоденники, які вели батьки дітей. На другому

Таблиця 1

Добова потреба дітей дошкільного віку в харчових інгредієнтах [11]

Нутрієнти	Вік (роки)	
	3–4	5–6
Макронутрієнти		
Калорії, ккал	1000	1500
Білки, г	13	19
Вуглеводи, г	130	130
Клітковина	14	17
Жири, г		
Мікронутрієнти		
Кальцій, мг	1,300	1,300
Залізо, мг	27	27
Магній, мг	400	400
Цинк, мг	12	12
Йод, мкг	220	220
Калій, мг	2,600	2,600
Натрій, мг	2,300	2,300
Фосфор	1,250	1,250
Вітаміни		
Вітамін А, мкг	750	750
Вітамін D, МО	600	600
Вітамін Е, мг	15	15

етапі дослідження методом випадкової вибірки з генеральної сукупності відібрано 48 дітей (28 хлопчиків і 20 дівчаток) для детальнішого дослідження харчового раціону.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Аналіз раціону складався з оцінки фактичного харчування і оцінки забезпеченості харчовими речовинами [14]. Реєстрацію спожитих дитиною продуктів проведено за допомогою кольорових альбомів із фотографіями порцій страв і продуктів у натуральну величину [13], раціон зареєстровано за 7 днів (5 робочих і 2 вихідних). Середньодобовий показник харчування обчислено за допомогою комп'ютерної програми «АСКОН-харчування» з аналізом по 38 інгредієнтах і енергетичній цінності. Вивчено споживання білка, жиру (загального, тваринного, рослинного, у тому числі лінолевої, ліноленової кислот), вуглеводів (моно- і дисахаридів, клітковини), основних мінеральних речовин (заліза, калію, кальцію, магнію, марганцю, натрію, фосфору, фтору, хлору, цинку, йоду, міді, селену, хрому), вітамінів (біотину, В₁, В₂, В₆, В₁₂, С, D, Е, РР, А (РЕТ. Екв.), К, пантотенову і фолієву кислоти). Порівняльну оцінку проведено за стандартом [9]. Для речовин, які не включені в цей стандарт, оцінку здійснено за рекомендаціями (табл. 1). Отриманий цифровий матеріал оброблено методом варіаційної статистики з використанням програм «Excel» і «Statistica 6,0» із визначенням $M \pm m$, достовірність різниці визначено за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

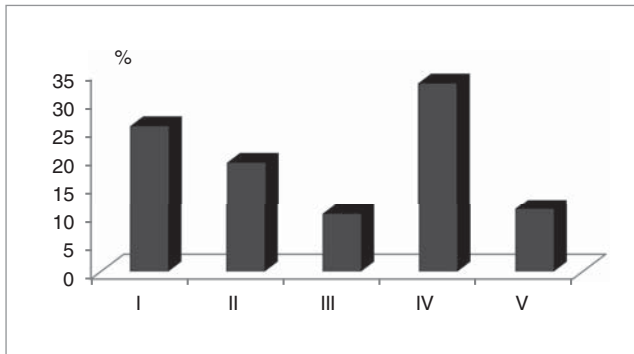
Оскільки в період грудного вигодовування дитина набуває досвіду розпізнавання почуття

голоду і насичення, розвиває регуляторні здатності, а взаємодія з матір'ю під час цього процесу сприяє формуванню прихильності і базової довіри немовляти до світу, проведено аналіз частоти грудного вигодовування в дітей досліджуваної групи. Встановлено, що на грудному вигодовуванні перебували 72 (66,1%) дитини. Перехід на штучне вигодовування до 3-місячного віку зареєстровано у третини дітей (32,1%); від 3 до 6 місяців – ще у третини (31,2%) дітей. Материнська депривація призводить до внутрішньої роздвоєності у свідомості дитини. Амбівалентність почуттів зумовлює різні вегетативні реакції, дезадаптивні за своєю природою. Нехтування потребами новонародженого може призводити до різних порушень поведінкових реакцій (різкі зміни епізодів тривалого плачу, апатія тощо). Емоційне спілку-

Таблиця 2

Можливі наслідки несвоєчасного введення прикорму

Раннє введення прикорму	Пізнє введення прикорму
Ризик інвагінації кишечника	Затримка формування навичок жування та ковтання
Підвищена частота алергічних реакцій та функціональних розладів шлунково-кишкового тракту, біліарних дисфункцій	Розвиток дефіцитних станів внаслідок недоотримання мінеральних речовин, затримка розвитку
Риск розвитку в подальшому метаболічного синдрому, цукрового діабету, ожиріння	Функціональні порушення шлунково-кишкового тракту через необхідність одночасно вводити більше продуктів прикорму
Зниження імунологічного захисту внаслідок недоотримання захисних складових материнського молока	Порушення процесів формування харчових та смакових звичок
Рання маніфестація целиакії, дисахаридазної недостатності	Дитина може відмовлятися від вживання твердої їжі



Моделі харчової поведінки: I – «чистої тарілки», II – «чим більше, тим краще», III – «позбавлення негативних переживань і фізичного болю», IV – «маніпулювання», V – адекватна

Рис. 1. Розподіл дітей дошкільного віку за моделями харчової поведінки в ранньому дитячому віці

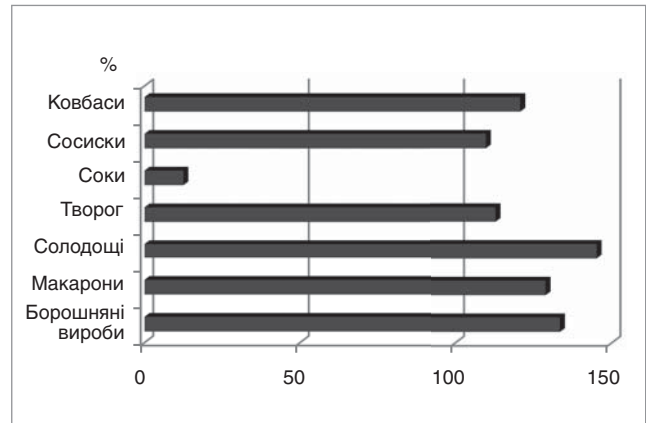


Рис. 3. Перелік надлишкових продуктів харчування у відсотках до потреби

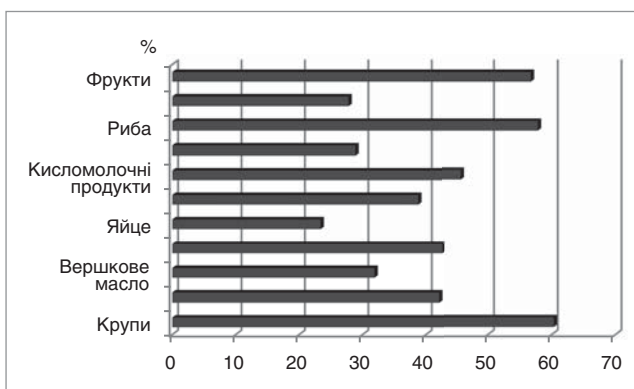


Рис. 2. Перелік дефіцитних продуктів харчування у відсотках до потреби

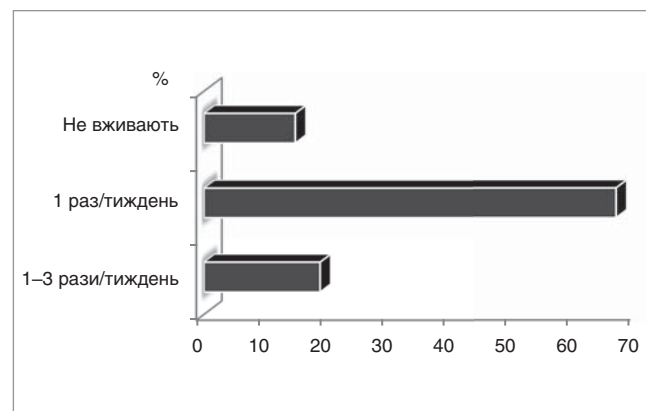


Рис. 4. Частота вживання риби

вання матері з малюком, надання йому свободи в регуляції власних фізіологічних потреб і беззастережне прийняття дитини є головними механізмами формування адекватних харчових стратегій у дитячому віці. Велике значення надається і своєчасному введенню прикорму дитині на першому році життя. Цей віковий період також визначається як «критичне вікно» для формування харчової толерантності. Несвоєчасне чи пізні введення прикорму може призвести до ряду небажаних наслідків (табл. 2). За результатами проведеного дослідження, 21,4% матерів вказують на раннє введення прикорму, ще майже така ж кількість – на пізні введення прикорму.

Харчова поведінка в ранньому віці багато в чому визначається особливостями виховання. Батьки істотно впливають на формування харчових установок дітей через власну харчову поведінку і ставлення до їжі. Проаналізовано частоту окремих моделей харчової поведінки в дітей раннього віку (рис. 1). Зокрема, у 25,6% випадків відмічено модель «чистої тарілки», коли

мама займає авторитарну позицію щодо харчування і вважає, що дитина повинна з'їсти все, що лежить на тарілці. Така тактика поведінки цілком з'ясовна з позиції еволюції: нестача їжі в усі часи вважається головною загрозою для здоров'я і розвитку дітей. Така модель харчування призводить до того, що дитина не навчається розрізняти голод і почуття насичення. Інша модель харчової поведінки, на яку вказали 19,3% матерів, це – «чим більше, тим краще», що також може призвести до переїдання та розвитку ожиріння в майбутньому.

Модель харчової поведінки за типом «позбавлення негативних переживань і фізичного болю», коли будь-який дискомфорт дитини мама заміщає їжею, виявлена в 10,1% випадків. У підлітковому віці така дитина буде часто вдаватися до механізму заїдання стресу, що може призвести до розвитку ожиріння, нервової булімії, епізодів компульсивного переїдання. Однак найпоширенішою моделлю харчової поведінки обстежених дітей у ранньому віці (33,1%) визначена модель «маніпулювання»,

коли дитина використовує харчування в своїх цілях, витягуючи при цьому вторинну вигоду, наприклад «я з'їм, якщо купиш нову іграшку»). Далі протестні голодування в підлітковому віці можуть з мети перетворитися в самостійний мотив і, як наслідок, ризик розвитку обмежувальної харчової поведінки зросте.

Харчова поведінка дітей дошкільного віку характеризується певними особливостями. Для дошкільнят характерно повільне переживання; невмотивоване занепокоєння і відмова від вживання їжі, пов'язане з нестійкістю уваги, відбувається подальша соціалізація харчової потреби. У цьому віці формування харчових переваг має здійснюватися в контексті сімейних традицій і звичаїв, а батьки повинні зайняти активну позицію «вихователя харчових звичок». Установлено зв'язок між мотивацією батьків ($r=0,67$), особливо матері ($r=0,79$), до вживання корисної їжі і різноманітністю смакових уподобань їхніх дітей. Аналіз моделей харчової поведінки в дітей дошкільного віку виявив таке. Більшість матерів обмежують дітей від вживання напівфабрикатів, шкідливої їжі, а також загальної кількості споживаної їжі, ще третина змушують вживати в їжу виключно здорові продукти, і лише чверть матерів використовує комбіновані стратегії контролю.

Дослідження раціонів харчування дітей дошкільного віку виявило виражений дисбаланс у споживанні окремих груп продуктів (рис. 2, 3). Дефіцитними були крупи (переважно рис і вівсянка), кисломолочні продукти (переважно солодкі йогурти), риба (майже відсутня морська), натуральне м'ясо, фрукти, вершкове масло та частково яйце. Частота вживання риби наведена на рис. 4. При загальній достатній кількості овочів їх асортимент дуже обмежений (білокачанна капуста, морква, буряк), відсутні також овочеві соки, а фруктові соки одноманітні. Рослинна олія представлена тільки соняшниковою, інші різновиди – відсутні. У раціоні дітей переважали кондитерські (мармелад, пастила, варення, цукерки), борошняні (млинці, оладки, а також часто печиво, вафлі, пряники) вироби, сосиски, ковбаси. Такі незбалансовані раціони однозначно призвели до дефіциту макро- і мікронутрієнтів та калорійності (табл. 3).

До групи лідерів можна віднести дефіцити надходження вітамінів B₁, B₂, A, PP і мікроелементів (йод, кальцій, залізо, цинк), менш виражені дефіцити вітамінів E, D, C. Найчастіші дефіцити відрізнялися і найглибшими рівнями

Таблиця 3
Характеристика харчових інгредієнтів у раціоні дітей дошкільного віку (n=48)

Нутрієнти	Кількість дітей, у яких виявлено дефіцит	Середній рівень дефіциту (%)
<i>Вітаміни</i>		
E	8,3	87,9
PP	43,7	44,4
A	37,5	65,8
B ₁	39,5	82,4
B ₂	39,5	77,7
D	27,1	45,6
C	16,6	69,3
Пантотенова кислота	10,4	88,2
Біотин	8,3	69,5
Фолацин	8,3	78,8
<i>Мікроелементи</i>		
Йод	64,5	86,4
Залізо	22,9	85,4
Кальцій	16,6	56,6
Магній	10,4	67,8
Хром	10,4	77,2
Селен	34,5	56,6
Цинк	27,1	68,9
<i>Жири</i>		
Ліноленова кислота	87,5	23,8
Ліолева кислота	83,3	49,9
Калорійність	27,1	45,6

заборгованості. Відзначено дефіцит ліноленової і ліолевої кислот та калорійності.

При цьому режим харчування в більшості (98%) випадків порушувався частими перекусами між основними прийомами їжі. А це, як відомо, призводить до зниження апетиту, витіснення з раціону дитини важливих продуктів і страв. Дезадаптивні харчові раціони, сформовані в дошкільному віці, можуть призводити до формування порушень харчової поведінки в подальшому.

Висновки

Формування харчових звичок у дошкільному віці тісно пов'язане з особливостями харчової поведінки і ставлення до їжі батьків.

Дезадаптивні харчові раціони негативно впливають на смакові звички і харчову пове-

дінку, сприяють розвитку дефіциту мінеральних речовин і вітамінів.

З огляду на важливість збалансованого харчування, його безпосередній вплив на діяльність організму дітей, а також на збереження здоров'я в дорослому житті, необхідні епідеміологічні спостережні дослідження, що дають змогу всебічно оцінити характер і особливості харчування дітей дошкільного віку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Стаття раніше не була опублікована та не знаходиться на розгляді в іншій редакції.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Baturin AK, Keshabyants EE, Safronova AM, Netrobenko OK. (2013). Programirovaniye pitaniem: Pitanie detey starshe goda. *Pediatrics*. 92 (2): 91–99. [Батурін АК, Кешабянц ЭЭ, Сафронова АМ, Нетребенко ОК. (2013). Программирование питания: Питание детей старше года. *Педиатрия*. 92 (2): 91–99].
- Derks I, Sijbrands E, Wake M et al. (2018). Eating behavior and body composition across childhood: a prospective cohort study. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 15 (1): 96. URL: <https://doi.org/10.1186/s12966-018-0725-x>.
- Durneva MYu. (2015). Formirovaniye pischevogo povedeniya: put ot mladenchestva do podrostka. *Obzor zarubezhnykh issledovaniy. Klinicheskaya i spetsialnaya psihologiya*. 4 (3): 1–19. [Дурнева МЮ. (2015). Формирование пищевого поведения: путь от младенчества до подростка. Обзор зарубежных исследований. *Клиническая и специальная психология*. 4 (3): 1–19].
- Ek A, Sorjonen K, Eli K et al. (2016). Associations between Parental Concerns about Preschoolers' Weight and Eating and Parental Feeding Practices: Results from Analyses of the Child Eating Behavior Questionnaire, the Child Feeding Questionnaire, and the Lifestyle Behavior Checklist. *PLoS one*. 11 (1): e0147257. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147257>.
- Hughes SO, Power TG, O'Connor TM et al. (2021). Maternal feeding style and child weight status among Hispanic families with low-income levels: a longitudinal study of the direction of effects. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 18 (1): 30. URL: <https://doi.org/10.1186/s12966-021-01094-y>.
- Lopez NV, Schembre S, Belcher BR et al. (2018). Parenting styles, food-related parenting practices, and children's healthy eating: A mediation analysis to examine relationships between parenting and child diet. *Appetite*. 128: 205–213. URL: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.06.021>.
- Maslow A. (1999). *Motivatsiya i lichnost. SPb.: Evraziya: 338*. [Маслоу А. (1999). *Мотивация и личность*. СПб.: Евразия: 338].
- Modjadji P, Molokwane D, Ukegbu PO. (2020). Dietary Diversity and Nutritional Status of Preschool Children in North West Province, South Africa: A Cross Sectional Study. *Children (Basel, Switzerland)*. 7 (10): 174. URL: <https://doi.org/10.3390/children7100174>.
- MOZ. (2017). Pro zatverdzhennia norm fiziologichnykh potreb naselennia Ukrainy v osnovnykh kharchovykh rечovynakh i enerhii. *Nakaz MOZ № 1073 vid 03.09.2017*. [МОЗ. (2017). Про затвердження норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії. *Наказ МОЗ № 1073 від 03.09.2017*]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17>.
- Thomas R, Siliquini, R, Hillegers MH, Jansen PW. (2020). The association of adverse life events with children's emotional overeating and restrained eating in a population-based cohort. *The International journal of eating disorders*. 53 (10): 1709–1718. URL: <https://doi.org/10.1002/eat.23351>.
- US. (2020). Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025*. 9th Edition. [DietaryGuidelines.gov](https://www.dietaryguidelines.gov).
- Zaharova IN, Dmitrieva YuA, Gordeeva EA. (2012). Ot chego zavisit formirovaniye vkusovykh predpochteniy u mladentsev. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 11 (6): 69–74. [Захарова ИН, Дмитриева ЮА, Гордеева ЕА. (2012). От чего зависит формирование вкусовых предпочтений у младенцев. *Вопросы современной педиатрии*. 11 (6): 69–74].
- Zaychenko AI, Volgarev MN, Bondarev GI i dr. (1984). *Metodicheskie rekomendatsii po voprosam izucheniya fakticheskogo pitaniya i sostoyaniya zdorovya naseleniya v svyazi s harakterom pitaniya*. M: 113. [Зайченко АИ, Волгарев МН, Бондарев ГИ и др. (1984). *Методические рекомендации по вопросам изучения фактического питания и состояния здоровья населения в связи с характером питания*. М: 113].
- Zdobnov OI, Tsiganenko VO, Pereslchniy MI. (2002). *Zblnrnik retseptur strav ta kullnarnih viroblv dlya pldpriEmstv gromadskogo harchuvannya*. K.: A.S.K: 656. [Здобнов ОИ, Циганенко ВО, Пересічний МІ. (2002). *Збірник рецептур страв та кулінарних виробів для підприємств громадського харчування*. К.: А.С.К: 656].

Відомості про авторів:

Сорокман Таміла Василівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2. <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

Лозюк Ірина Ярославівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна площа, 2.

Стаття надійшла до редакції 19.04.2021 р., прийнята до друку 05.09.2021 р.

УДК 616.36-004-008.847.9-07

Л.А. Страшок², О.В. Бузницька¹

Антропометрична характеристика підлітків з ознаками метаболічного синдрому

¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна² харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 35-40. doi 10.15574/SP.2021.117.35

For citation: Strashok LA, Buznytska OV. (2021). Anthropometric characteristics of adolescents with signs of metabolic syndrome. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 35-40. doi 10.15574/SP.2021.117.35

Аналіз даних останніх світових наукових досліджень щодо поширеності ожиріння та його наслідків, зокрема метаболічного синдрому (МС), серед підлітків викликає суттєве занепокоєння. Такі ж несприятливі тенденції спостерігаються на теренах України в сучасній молоді. Тому наразі вкрай необхідна ефективна стратегія виявлення і подальшого моніторингу підлітків для своєчасного лікування ожиріння й профілактики загрозливих ускладнень.

Мета — проаналізувати та узагальнити антропометричні показники в підлітків з ознаками МС для вдосконалення менеджменту цієї категорії хворих.

Матеріали та методи. В умовах клініки ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» обстежено 200 підлітків з ожирінням (віком 16 років: 100 юнаків і 100 дівчат). Контрольну групу склали 30 здорових дітей такої ж вікової категорії. Використано критерії діагностики МС у дітей, запропоновані Міжнародною діабетичною федерацією [IDF, 2007], які дали змогу розподілити хворих на дві підгрупи: 1 — з ознаками МС (50,0%) та 2 — без ознак МС (50,0%), до кожної з яких увійшли по 100 хворих. Пацієнтам проведено антропометричне обстеження з розрахунком таких показників: індекс маси тіла (ІМТ), співвідношення обхвату талії до зросту (ОТ/зріст) та обхвату талії до обхвату стегон (ОТ/ОС). Також детально досліджено ліпідний профіль крові, як маркер атерогегенезу, вуглеводний обмін (глюкоза сироватки крові натще, рівень імунореактивного інсуліну з розрахунком показника інсулінорезистентності НОМА).

Результати. Проведений антропометричний аналіз показав, що в підлітків з МС основні показники (ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, ОТ/зріст, ІМТ), ступінь абдомінального ожиріння були статистично значуще вищими ($p < 0,05$). При порівнянні результатів за статтю виявлено вірогідні відмінності між юнаками та дівчатами: показники маси тіла, ОТ, ОТ/ОС, які були статистично значуще вищими в юнаків ($p < 0,05$). Характеристика ліпідного обміну в обстежених мала ознаки атерогегенної дисліпідемії, що проявлялися у вигляді підвищення рівнів холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, коефіцієнта атерогегенності, вмісту тригліцеридів і тенденції до зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності, з достовірним переважанням серед обстежених із МС ($p < 0,05$). Також рівні β -ліпопротеїнів у підлітків були вищими за норму з достовірним переважанням в осіб із МС ($p < 0,05$).

Висновки. Перспективний ретельний антропометричний моніторинг підлітків зі встановленим ожирінням дасть змогу виявляти та прогнозувати тенденції розвитку захворювання, ризику ускладнень, що сприятиме підвищенню ефективності профілактичних заходів щодо МС.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: підлітки, метаболічний синдром, антропометрія, діагностика, дисліпідемія.

Anthropometric characteristics of adolescents with signs of metabolic syndrome

L.A. Strashok², O.V. Buznytska¹²V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

An analysis of recent global research on the prevalence of obesity and its consequences, including metabolic syndrome, among adolescents is a matter of considerable concern. The same unfavorable tendencies are observed in Ukraine among modern youth. Therefore, an effective strategy for the detection and follow-up of adolescents is urgently needed for the timely treatment of obesity and the prevention of threatening complications.

Purpose — to analyze and generalize anthropometrical indicators in adolescents with signs of metabolic syndrome to improve the management of this category of patients.

Materials and methods. 200 obese adolescents (aged 16 years: 100 boys and 100 girls) were examined in the clinic of the Institute of Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The control group consisted of 30 healthy children of the same age category. The criteria for the diagnosis of metabolic syndrome (MS) in children, proposed by the International Diabetes Federation [IDF, 2007], were used, which allowed to divide patients into two groups: 1 — with signs of MS (50.0%) and 2 — without signs of MS (50.0%), each of which included 100 patients. Patients underwent an anthropometric examination with the calculation of the following indicators: body mass index (BMI), the waist-to-growth ratio (WC/height) and waist circumference to hip circumference ratio (WC/HC). Blood lipid profile as a marker of atherogenesis, carbohydrate metabolism (fasting serum glucose, the level of immunoreactive insulin with the calculation of insulin resistance index HOMA) were also studied in detail.

Results. The anthropometric analysis showed that in adolescents with MS the main indicators (BMI, WC/height, WC/HC), the degree of abdominal obesity were statistically significantly higher ($p < 0.05$). When comparing the results by gender, probable differences were found between boys and girls: indicators of body weight, waist circumference, WC/HC, which were statistically significantly higher in boys ($p < 0.05$). Characterization of lipid metabolism in the patients showed signs of atherogenic dyslipidemia (increased cholesterol levels, low and very low density lipoproteins, atherogenic factor, triglycerides, β -lipoproteins levels and tendencies to lower the levels of high density lipoproteins) with a significant predominance among those surveyed with MS ($p < 0.05$).

Conclusions. Promising careful anthropometric monitoring of obese adolescents will identify and predict trends in the disease, the risk of complications, which will increase the effectiveness of preventive measures for metabolic syndrome.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: adolescents, metabolic syndrome, anthropometry, diagnostics, dyslipidemia.

Антропометрическая характеристика подростков с признаками метаболического синдромаЛ.А. Страшок², Е.В. Бузницкая¹²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Анализ данных последних мировых научных исследований по распространенности ожирения и его последствий, в частности метаболического синдрома (МС), среди подростков вызывает существенное беспокойство. Такие же неблагоприятные тенденции наблюдаются на территории Украины у современной молодежи. Поэтому сейчас крайне необходима эффективная стратегия выявления и дальнейшего мониторинга подростков для своевременного лечения ожирения и профилактики угрожающих осложнений.

Цель — проанализировать и обобщить антропометрические показатели у подростков с признаками МС для усовершенствования менеджмента данной категории больных.

Материалы и методы. В условиях клиники ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» обследованы 200 подростков с ожирением (в возрасте 16 лет, 100 юношей и 100 девушек). Контрольную группу составили 30 здоровых детей такого же возраста. Использованы критерии диагностики МС у детей, предложенные Международной диабетической федерацией [IDF, 2007], позволившие распределить больных на две подгруппы: 1 — с признаками МС (50,0%) и 2 — без признаков МС (50,0%), в каждую из которых вошли по 100 больных. Пациентам проведено антропометрическое обследование с расчетом следующих показателей: индекс массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии к росту (ОТ/рост) и окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Также подробно исследован липидный профиль крови, как маркер атерогенеза, углеводный обмен (глюкоза сыворотки крови натощак, уровень иммунореактивного инсулина с расчетом показателя инсулинорезистентности НОМА).

Результаты. Проведенный антропометрический анализ показал, что у подростков с МС основные показатели (ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, ОТ/рост, ИМТ), степень абдоминального ожирения были статистически значимо выше ($p < 0,05$). При сравнении результатов по полу обнаружены достоверные различия между юношами и девушками: показатели массы тела, ОТ, ОТ/ОБ были статистически значимо выше у юношей ($p < 0,05$). Характеристика липидного обмена у больных имела признаки атерогенной дислипидемии, проявляющиеся в виде повышения уровней холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности, коэффициента атерогенности, содержания триглицеридов и тенденций к снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, с достоверным преобладанием среди обследованных с МС ($p < 0,05$). Также уровни β -липопротеинов у подростков находились выше нормы, с достоверным преобладанием у лиц с МС ($p < 0,05$).

Выводы. Перспективный тщательный антропометрический мониторинг подростков с ожирением позволит выявлять и прогнозировать тенденции развития заболевания, риски осложнений, а это будет способствовать повышению эффективности профилактических мероприятий МС.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: подростки, метаболический синдром, антропометрия, диагностика, дислипидемия.

Вступ

За останні десятиріччя зайва вага та ожиріння стали глобальною масштабною соціально значущою проблемою, яка охоплює понад 650 млн людей у всьому світі. Приблизно 2 млрд осіб віком від 18 років мають надлишкову масу тіла [4,12,15]. Особливу тривогу викликає поширеність ожиріння серед дитячого населення, кількість якого кожні три десятиріччя зростає вдвічі. Щорічно в Україні серед підлітків фіксують щонайменше 20 тис. нових випадків ожиріння. Серед підлітків віком 15–17 років захворюваність становить 3–3,7%, поширеність — 15,6% на 1000 осіб відповідного населення [5]. У більшості випадків ожиріння в дітей та для підлітків із віком продовжує прогресувати, що призводить до розвитку серйозних ускладнень у майбутньому, які об'єднуються в поняття «метаболічний синдром» (МС) [6,8,10]. Основою всіх патологічних процесів при МС є інсулінорезистентність (ІР) [1,15]. Критерії діагностики МС у дітей розроблені Міжнародною діабетичною федерацією у 2007 р. [International Diabetes Federation, 2007]. На жаль, досі немає офіційної статистики поширеності МС серед дитячого контингенту, зокрема української молоді, та немає стратегій його менеджменту [16].

Діагностика надмірної маси тіла та ожиріння проводиться переважно клінічними методами та ґрунтується на антропометричних вимірах. Основними нормативними документами під час проведення індивідуальних вимірювань є рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я — ВООЗ [3,13], які враховують лише основні параметри (зріст, маса тіла, індекс маси тіла — ІМТ). Для визначення характеру жировідкладення та детальної оцінки пропорцій тіла доцільно проводити вимірювання його обводів та розрахунок співвідношень. Крім того, сучасні дослідження припускають, що розподіл жиру на талії і стегнах та їх співвідношення дають змогу глибше оцінити метаболічні та серцево-судинні ризики, а також прогнозувати ризики розвитку захворювань, пов'язані з підвищенням вмісту жиру в організмі, ніж сам лише ІМТ [2,14]. Тому детальне антропометричне обстеження дозволяє не лише об'єктивно оцінити трофологічний статус дитини, її фізичний розвиток, але й прогнозувати ризики ускладнень.

Мета дослідження — проаналізувати та узагальнити антропометричні показники в підлітків з ознаками МС для вдосконалення менеджменту цієї категорії хворих.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано в умовах клініки ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків

НАМН України»; у межах НДР кафедри педіатрії Харківської медичної академії післядипломної освіти «Роль модифікуючих факторів у прогностичній оцінці бронхолегеневої, кардіоваскулярної та ревматичної патології у дітей» №0117U000596.

Основна група складалася із підлітків з ожирінням у кількості 200 осіб (віком 16 років: 100 юнаків і 100 дівчат). Контрольну групу становили 30 здорових дітей такої ж вікової категорії. Для підтвердження діагнозу ожиріння у хворих основної групи було обчислено ІМТ за формулою (маса тіла (кг)/зріст² (м²)) з оцінкою даних за перцентильними таблицями, рекомендованими ВООЗ. У всіх обстежених ІМТ перевищував 95-й перцентиль. Тип жировідкладення проаналізовано за допомогою співвідношення обхвату талії до зросту – ОТ/зріст (у разі перевищення значення 0,5 діагностовано абдомінальний його тип); обхвату талії до обхвату стегон – ОТ/ОС, за яким абдомінальний тип ожиріння у підлітків діагностовано при його значенні $\geq 0,9$ для юнаків, $\geq 0,8$ для дівчат. Пороговою точкою діагностики абдомінального ожиріння в дітей були значення ОТ >90-го перцентиля розподілу відповідно до віку та статі. Граничними точками артеріальної гіпертензії були значення артеріального тиску 130/85 мм рт. ст., гіпертригліцеридемії – 1,7 ммоль/л, гіперглікемії натще – 5,6 ммоль/л, низьких значень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – 1,03 ммоль/л для юнаків та 1,29 ммоль/л для дівчат віком від 16 років. Усім пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження. Визначення ліпідів у сироватці крові (рівень загального холестерину (ЗХС, ммоль/л), тригліцеридів (ТГ, ммоль/л), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ, ммоль/л)) виконано уніфікованими методами відповідно до рекомендацій ІФСС на напівавтоматичному фотометрі «Сорма Multi» за допомогою стандартних наборів «Сорма» (Польща). Рівень β -ліпопротеїнів у сироватці крові (β -ЛП, норма для дорослих осіб та підлітків – 3,5–6,6 г/л), що являє собою сумарну кількість ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ та вимірюється у (г/л), визначено турбідиметричним методом М. Бурштейна і Ф. Самайла. Розрахунок ліпідних фракцій проведено за формулами W.T. Friedewald et al.: рівень ХС ЛПНЩ (ммоль/л): ЗХС – (ХС ЛПВЩ – (0,45×ТГ)); рівень ХС ЛПДНЩ (ммоль/л): ТГ/2,2. Коефіцієнт атерогенності (КА, Од):

(ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ. Критерієм ІР слугувала гомеостатична модель НОМА – IR (Homeostasis model assessment of Insulin Resistance, Matthews D.R., 1985). Розрахунок виконано за формулою: НОМА=($G_0 \times \text{Inso}$)/22,5; де G_0 – рівень глюкози сироватки крові натще, ммоль/л; Inso – вміст імунореактивного інсуліну в сироватці крові натще, мкОД/мл. Результат $\geq 3,5$ од. свідчив про наявність ІР.

На основі проведених досліджень і критеріїв IDF (2007) підлітки з основної групи були розподілені на дві підгрупи: 1-ша – з ознаками МС (МС+ 50,0%) та 2-га – без ознак МС (МС- 50,0%), до кожної з яких увійшли по 100 хворих. Етичні норми на всіх етапах обстеження дотримано. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Локальним етичним комітетом для всіх учасників. Пацієнтів та їхніх батьків інформовано щодо методів та обсягу досліджень, підписано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Створення бази даних і статистичну обробку результатів проведено на IBM-Pentium III з використанням пакетів прикладних програм «Stadia-6» (серійний номер ліцензійного паспорта 1218 від 24.05.2000 р., версія «Prof»), «Microsoft Access», «Excel». Для оцінки вірогідності відмінностей використано t-критерій Стьюдента (р), Фішера (ф), тест Манн–Уїтні U; також застосовано кореляційний аналіз.

Результати дослідження та їх обговорення

При антропометричному дослідженні хворих 1-ї підгрупи (МС+) значення ІМТ були статистично значуще вищим, ніж в осіб 2-ї підгрупи (МС-) – відповідно $36,25 \pm 1,45$ кг/м² та $28,0 \pm 1,73$ кг/м², $p < 0,01$). Перша підгрупа характеризувалася статистично значуще вищими показниками відношення ОТ/зріст порівняно з пацієнтами 2-ї підгрупи ($0,69 \pm 0,07$ Од та $0,59 \pm 0,04$ Од відповідно, $p < 0,05$). Параметри відношення ОТ/ОС у підлітків з ожирінням також свідчили на користь абдомінального типу ожиріння, але статистично значуще не різнилися у підгрупах ($p > 0,05$). Таким чином, показник ОТ/зріст виявився більш об'єктивним щодо встановлення типу розподілу жирової тканини в підлітковому віці. Проведено порівняльну характеристику ступеня ожиріння підлітків залежно від наявності ознак МС за допомогою тесту Манн–Уїтні U. Як показав аналіз, у хворих 1-ї підгрупи в середньому відзначався вищий ступінь ожиріння порівня-

Таблиця 1

Характеристика антропометричних показників у підлітків (M±m)

Показник	МС+	МС-	МС+	МС-	Статистична значущість за статтю
	юнаки		дівчата		
	(n=52)	(n=51)	(n=48)	(n=49)	
Маса тіла, кг	114,4±1,4*	98,4±1,6	89,3±1,7	80,1±1,05	(p<0,05)
ІМТ, кг/м ²	36,1±1,2*	30,08±1,7	33,0±1,3	29,9±1,6	(p>0,05)
Зріст, см	178,3±0,9	176,9±0,8	166,6±1,9	165,4±1,1	(p>0,05)
ОТ, см	109,83±1,7*	97,42±1,1	91,3±1,4	87,6±1,6	(p<0,05)
ОС, см	111,4±1,3	109,0±1,1	109,1±1,3	107,09±1,2	(p>0,05)
ОТ/ОС, ум. од.	1,02±0,05	0,9±0,07	0,84±0,08	0,82±0,05	(p<0,05)
ОТ/зріст, ум. од.	0,69±0,04*	0,56±0,04	0,62±0,05*	0,52±0,04	(p>0,05)

Примітка: * – статистично значуща різниця між підгрупами МС+ та МС- (p<0,05).

Таблиця 2

Ліпідний спектр крові підлітків (M±φ)

Група хворих	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	КА, Од
МС+	4,12±0,08*	1,84±0,07*,**	1,02±0,03*	3,67±0,12*	0,58±0,03*,**	3,18±0,18*
МС-	4,17±0,08*	1,66±0,07*	1,11±0,03*	3,50±0,12*	0,41±0,03*	3,01±0,16*
Контрольна	3,7±0,03	0,84±0,04	1,4±0,03	2,2±0,01	0,17±0,01	1,4±0,03

Примітки: * – статистична значущість між основною (МС+ та МС-) і контрольною групами (p<0,05); ** – статистична значущість різниці між підгрупами МС+ та МС- (p<0,05).

но з хворими 2-ї підгрупи (p<0,01). Причому така тенденція зберігалася незалежно від статі. Також підлітки з МС демонстрували пограничні та підвищені показники артеріального тиску (≥130/85 мм рт. ст.), а в підгрупі підлітків без МС цей показник був у межах вікової норми.

Під час аналізу антропометричних показників у підлітків (табл. 1) простежено статистично значущу різницю між 1 та 2-ю підгрупами. Тобто основні параметри, які відображають абдомінальний тип ожиріння, були достовірно вищими в підлітків із МС. Під час порівняння результатів за статтю виявлено деякі вірогідні відмінності між юнаками та дівчатами. Це стосується показників маси тіла, ОТ, ОТ/ОС, які були статистично значуще вищими в юнаків (p<0,05).

Характеристика показників ліпідограми хворих показала (табл. 2), що в обстежених відзначались ознаки атерогенної дисліпідемії, що проявлялися у вигляді підвищення рівнів ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, підвищення вмісту ТГ і тенденції до зниження рівня ХС ЛПВЩ, більш вираженими серед обстежених із МС (p<0,05). Що саме і було одним із критеріїв розподілу хворих на підгрупи. Статистично значущої різниці залежно від статі в показниках ліпідограми не встановлено (p≥0,05). За результатами Helsinki Heart Study [13], зазначені зміни незалежно асоціюються з високим проатерогенним потенціалом, тому відсутність високих значень ЗХС в обстеженого контингенту не може бути маркером «атерогенної безпеки».

Слід зазначити, що середні значення рівня β-ліпопротеїнів у підлітків були вищими за норму (3,5–6,6 г/л), причому статистично значуще були вищими в 1-й підгрупі підлітків (7,57±0,05) г/л, ніж в осіб 2-ї підгрупи (6,97±0,08) г/л, (p<0,05). Таким чином, цей показник виявився дуже інформативним і достовірним щодо визначення небезпечних фракцій ліпідів і може бути рекомендованим як ранній діагностичний критерій атерогенної дисліпідемії в складі МС у підлітків.

Водночас виразність відхилень у ліпідограмі, встановлених у підлітків, була значно нижчою за типові порушення ліпідного обміну в дорослих з ожирінням [4], а також не мала достовірних відмінностей за статтю. Таким чином, усі підлітки 1 та 2-ї підгруп показали ознаки помірної дисліпідемії, більш вираженої в обстежених із МС. Це підтверджує, що для хворих із МС найхарактернішим є гіпертригліцеридемія, підвищення ХС ЛПНЩ, зниження ХС ЛПВЩ, водночас гіперхолестеринемія є непостійною ознакою порушень ліпідного обміну і тому не включена до критеріїв МС, згідно з консенсусом IDF (2007) [16]. Дослідження Bogalusa Heart Study, проведене серед дітей і підлітків, також показало, що атеросклеротичний процес, підтверджений підвищеними рівнями ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, на тлі нормальних значень ЗХС, починається в дитинстві, розвивається протягом підліткового періоду та молодості і з плином часу призводить до кардіоваскулярної патології в зрілому та похилому віці [9].

Для вирішення додаткових питань щодо зв'язку між показниками ліпідного профілю та специфічними антропометричними характеристиками в підлітків проведено кореляційний аналіз, який виявив, що в дітей з МС і без МС існують різні взаємозв'язки між означеними параметрами. Звертає на себе увагу прямий слабкий кореляційний зв'язок, але статистично значущий, відношення ОТ/ОС із рівнем β -ліпопротеїнів ($r=0,270$; $p<0,001$) у підлітків із МС і без МС ($r=0,211$; $p<0,05$). Також в обстежених із МС простежено прямі слабкі кореляційні зв'язки ОТ/ОС із вмістом ЗХС ($r=0,189$; $p<0,05$); ОТ/зросту з рівнем β -ліпопротеїнів ($r=0,238$; $p<0,05$), з ХС ЛПНЩ ($r=0,279$; $p<0,05$), з ХС ЛПДНЩ ($r=0,253$; $p<0,05$) та з ТГ ($r=0,250$; $p<0,05$), але статистично значущі.

В обстежених пацієнтів встановлено прямі слабкої сили кореляційні зв'язки ІМТ з ХС ЛПДНЩ (підгрупа з МС $r=0,246$; $p<0,05$; підгрупа без МС $r=0,249$; $p<0,05$) та з рівнем ТГ (підгрупа з МС $r=0,255$; $p<0,05$; підгрупа без МС $r=0,252$; $p<0,05$). Також у підгрупі підлітків без МС виявлено зворотну слабку, але статистично значущу кореляцію між ІМТ і вмістом ХС ЛПВЩ ($r=-0,266$; $p<0,05$).

Кореляційний аналіз також виявив прямий слабкий, але статистично значущий зв'язок ожиріння з показником імунореактивного інсуліну (підгрупа з МС $r=0,241$; $p<0,001$; підгрупа без МС $r=0,239$; $p<0,05$), і прямий слабкий статистично значущий зв'язок ожиріння з індексом НОМА (підгрупа з МС $r=0,297$; $p<0,05$; підгрупа без МС $r=0,267$; $p<0,05$).

За даними кореляційного аналізу, зв'язків між показниками глікемії та антропометричними параметрами (ІМТ, відношень ОТ/ОС і ОТ/зріст) не знайдено. Тобто проведений кореляційний аналіз показав, що існує залежність між антропометричними вимірами та реальними ризиками МС, зокрема, наявність абдомінального типу асоціюється з ранніми атерогенними змінами ліпідограми крові, що слід враховувати для прогнозування перебігу захворювання та розроблення стратегій моніторингу.

Питання профілактики МС і боротьби з основними його причинами потребує комплексного підходу [7,11]. На рівні первинної медико-санітарної допомоги необхідно надавати рекомендації з харчування і здорового способу життя для підтримки оптимальної маси тіла. Для ранньої діагностики ожиріння серед

підлітків доцільно проводити детальне антропометричне обстеження в структурі профілактичних оглядів. Перспективний ретельний моніторинг підлітків зі встановленим ожирінням дасть змогу виявляти та прогнозувати тенденції розвитку захворювання, ризики ускладнень, що сприятиме підвищенню ефективності профілактичних заходів щодо МС.

Висновки

Проведений антропометричний аналіз показав, що у підлітків з ознаками МС основні показники (ОТ, ОС, ОТ/ОС, ОТ/зріст, ІМТ), ступінь абдомінального ожиріння були статистично значуще вищими ($p<0,05$), ніж у підлітків без ознак МС. При порівнянні результатів за статтю виявлено вірогідні відмінності між юнаками та дівчатами: показники маси тіла, ОТ, ОТ/ОС, які були статистично значуще вищими в юнаків ($p<0,05$).

До комплексу антропометричних вимірів для визначення абдомінального ожиріння доцільно включити показник ОТ/зросту, який у підлітковому віці більш чутливий та відповідно виявився досить інформативним.

Характеристика ліпідного обміну в обстежених мала ознаки атерогенної дисліпідемії, що проявлялися у вигляді підвищення рівнів ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, підвищення вмісту ТГ та тенденції до зниження рівня ХС ЛПВЩ, більш виражених серед обстежених із МС ($p<0,05$). Також рівні β -ліпопротеїнів у підлітків були вищими за норму, зі статистично значущим переважанням в осіб із МС ($p<0,05$), що дає змогу рекомендувати застосування саме цього показника для уточнення характеру дисліпідемії.

Проведений кореляційний аналіз показав статистично значущі зв'язки між антропометричними показниками та ліпідними фракціями крові. Тобто зі збільшенням ІМТ, індексів абдомінальності пропорційно зростає ризик атерогенних змін ліпідного обміну.

Перспективою подальших досліджень буде продовження вивчення антропометричних показників на великих вибірках підліткового контингенту для модифікації, адаптації існуючих міжнародних настанов до слов'янської нації, з перспективою розроблення нових антропометричних критеріїв для українських підлітків.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Al-Hamad Dania, Raman V. (2017). Metabolic syndrome in children and adolescents. *Translational Pediatrics*. 6 (4): 397–407. URL: <https://doi.org/10.21037/tp.2017.10.02>.
- Buznytska OV. (2019). Diagnostic significance of biochemical indicators of liver fibrogenesis in adolescents with obesity. *UBJ*. 91 (1): 74–79. URL: <https://doi.org/10.15407/ubj91.01.074>.
- Campbell MK. (2016). Biological, environmental, and social influences on childhood obesity. *Pediatr Res*. 79 (1–2): 205–211. URL: <https://doi.org/10.1038/pr.2015.208>.
- Fang Y, Ma Y, Mo D et al. (2019). Methodology of an exercise intervention program using social incentives and gamification for obese children. *BMC Public Health*. 19 (1): 686–692. URL: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6992-x>.
- Gromnatska N, Cherkas A, Lemishko B, Kulya O. (2019). The pattern of metabolic syndrome in children with abdominal obesity. *Georgian Med News*. 289: 68–72.
- Hemmingson E. (2018). Early childhood obesity risk factors: socioeconomic adversity, family dysfunction, offspring distress, and junk food self-medication. *Curr. Obes. Rep*. 7 (2): 204–209. URL: <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0310-2>.
- Huang JY, Qi SJ. (2015). Childhood obesity. *World J Pediatr*. 11 (2): 101–107. URL: <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0018-2>.
- Kawada T. (2019). Socioeconomic status and childhood metabolic syndrome. *Int J Cardiol*. 283: 189–195. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.106>.
- Marty L, Chamberon S, Nicklaus S, Monnery-Patris S. (2018). Learned pleasure from eating: An opportunity to promote healthy eating in children? *Appetite*. 1 (120): 265–274. URL: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.09.006>.
- O'Neill S, L O'Driscoll. (2015). Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity Reviews*. 16 (1): 1–12. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12229>.
- Schoentgen B, Lancelot C, Le Gall D. (2017). Eating behavior in pediatric obesity: Of the advantages of combining the neurobiological and neuropsychological approaches. *Arch Pediatr*. 24 (3): 273–279. URL: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.12.004>.
- Seo SH, Shim YS. (2019). Association of Sleep Duration with Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents: A Population-Based Study. *Sci Rep*. 9 (1): 9463. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45951-0>.
- Spreghini N, Cianfarani S, Spreghini MR et al. (2019). Oral glucose effectiveness and metabolic risk in obese children and adolescents. *Acta Diabetol*. 56 (8): 955–962. doi: [10.1007/s00592-019-01303-y](https://doi.org/10.1007/s00592-019-01303-y).
- Strashok LA, Buznytska OV. (2020). Indicators of lipid metabolism disorders in the blood serum of adolescents with metabolic syndrome. *UBJ*. 92 (6): 137–142. URL: <https://doi.org/10.15407/ubj92.06.137>.
- Tagi VM, Giannini C, Chiarelli F. (2019). Insulin Resistance in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 10: 342–348. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00342>.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman FT et al. (2007). IDF Consensus. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 5: 299–306.

Відомості про авторів:

Страшок Лариса Анатоліївна — д.мед.н., професор, проф. каф. підліткової медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти. Адреса: м. Харків, вул. Амосова, 58. e-mail: lkr_las@rambler.ru. <http://orcid.org/0000-0002-9683-4776>.

Бузницька Олена Вікторівна — к.мед.н., доцент, доц. каф. педіатрії №2 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: майдан Свободи, 4. e-mail: elena.buznytska@gmail.com; ebuznickaa@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0001-6293-1933>.

Стаття надійшла до редакції 22.05.2021 р., прийнята до друку 08.09.2021 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-adress.

УДК 616-058.8+613.84+613.96

I.S. Лисецька, М.М. Рожко

Поширеність шкідливої звички паління серед осіб підліткового та юнацького віку

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 41-46. doi 10.15574/SP.2021.117.41

For citation: Lisetska IS, Rozhko MM. (2021). Prevalence of harmful smoking habit among teenagers and young adults. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 41-46. doi 10.15574/SP.2021.117.41

Шкідлива звичка паління протягом багатьох років залишається глобальною проблемою людства. Актуальність цієї проблеми обумовлена тим, що паління поширене практично серед усіх верств населення. Крім того, паління чинить шкідливий вплив на весь організм людини, доведено зв'язок цієї звички більш ніж із 40 захворюваннями, втратою працездатності та передчасною смертю, яким людство здатне запобігти. За споживанням сигарет Україна посідає 17-те місце у світі. До цієї шкідливої звички щорічно долучаються понад 500 тис. молоді. За останні десятиліття, крім традиційних сигарет, популярності набувають, особливо серед підлітків та осіб юнацького віку, альтернативні види паління, зокрема, електронні сигарети (Е-сигарети, вейпи), пристрої для нагрівання тютюну (IQOSs), а подекуди — вироби зі зниженим вмістом тютюну (нюхальний, жувальний тютюн тощо). Крім того, серед молоді модним і подекуди престижним залишається кальян, який також чинить шкідливий вплив на організм людини.

Мета — визначити поширеність шкідливої звички паління серед осіб підліткового та юнацького віку для розробки й впровадження в подальшому програми профілактичних заходів.

Матеріали та методи. За допомогою спеціально розробленої анкети проведено опитування 136 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років у конфіденційних умовах. Анкета включала 16 питань, що стосувалися виявлення факту наявності шкідливої звички паління; виду, початку і тривалості паління; мотивації до початку та відмови від паління; обізнаності про шкідливість паління для здоров'я; скарг із боку ротової порожнини, пов'язаних із наявністю шкідливої звички, тощо.

Результати. Встановлено, що ця шкідлива звичка зустрічається як серед осіб підліткового, так і серед респондентів юнацького віку. Серед усіх респондентів 32,4±1,5% визнали себе щоденними курцями. Показано, що рівень поширеності паління зростає зі збільшенням віку анкетованих. Так, поширеність паління серед підлітків становила 26,3±1,8%, тоді як серед осіб юнацького віку цей показник збільшувався і становив 38,5±2,4%. Серед опитаних респондентів більшість курців вказали, що палять традиційні сигарети, — 49,7±1,9%, про використання сучасних (альтернативних) видів паління зазначили 41,9±2,2%, а також 8,4±0,6% палять кальян. Середній вік початку паління становив 13,2±0,5 року, що є негативним фактором впливу на формування здоров'я цього контингенту.

Висновки. Отримані дані вказують на необхідність посилення профілактичних заходів щодо попередження втягнення осіб підліткового та юнацького віку в коло курців, а також на важливість розроблення ефективних програм щодо допомоги кинути палити. Результати є підґрунтям для планування профілактичних заходів із метою збереження та зміцнення здоров'я.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: паління, шкідлива звичка, підлітки, юнаки.

Prevalence of harmful smoking habit among teenagers and young adults

I.S. Lisetska, M.M. Rozhko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Harmful smoking habit — for many years remains a global problem of mankind. The urgency of this problem is due to the fact that smoking is widespread among almost all segments of the population. In addition, smoking has a detrimental effect on the whole human body, the connection of this habit with more than 40 diseases, disability and premature death, which humanity can prevent. Ukraine ranks 17th in the world in terms of cigarette consumption. More than 500,000 young people join this bad habit every year. In recent decades, in addition to traditional cigarettes, alternative types of smoking have become popular, especially among adolescents and young people, namely electronic cigarettes (E-cigarettes, vapes), tobacco heating devices (IQOSs), and in some cases — products with reduced tobacco content (snuff, chewing tobacco, etc.). In addition, hookah remains fashionable and sometimes prestigious among young people, which also has a detrimental effect on the human body.

Purpose — to determine the prevalence of harmful smoking habits among adolescents and young people.

Materials and methods. To achieve this goal, a survey was conducted using a specially designed questionnaire of 136 adolescents and young people aged 15 to 24 in confidential conditions. The questionnaire included 16 questions related to identifying the fact of having a bad smoking habit; type, onset and duration of smoking; motivation to start and quit smoking; awareness of the harmful effects of smoking on health; complaints from the oral cavity related to the presence of a bad habit etc.

Results. The results of the study showed that this bad habit occurs both among adolescents and adolescents. Among all respondents, 32.4±1.5% identified themselves as daily smokers. It was found that the prevalence of smoking increases with age of the respondents. Thus, the prevalence of smoking among adolescents was 26.3±1.8%, while among adolescents this figure increases and is — 38.5±2.4%. Among the respondents, most smokers indicated that they smoke cigarette traditions — 49.7±1.9%, the use of modern (alternative) types of smoking indicated 41.9±2.2%, and 8.4±0.6% of smokers hookah. The mean age of onset of smoking was 13.2±0.5 years, which is a negative factor influencing the formation of the health of this contingent.

Conclusions. The data obtained indicate the need to strengthen preventive measures to prevent adolescents and young people from becoming smokers, as well as to develop effective programs to help quit smoking. The results are the basis for planning preventive measures to maintain and promote health.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: smoking, bad habit, teenagers, young men.

Распространенность вредной привычки курения среди лиц подросткового и юношеского возраста

I.S. Лисецька, М.М. Рожко

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Вредная привычка курения в течение многих лет остается глобальной проблемой человечества. Актуальность данной проблемы обусловлена тем, что курение распространено практически среди всех слоев населения. Кроме того, курение имеет вредное воздействие на весь организм человека, доказана связь данной привычки более чем с 40 заболеваниями, потерей трудоспособности и преждевременной смертью, которые человечество способно предотвратить. По потреблению сигарет Украина занимает 17-е место в мире. К этой вредной привычке ежегодно присоединяются более 500 тыс.

молодежи. За последнее десятилетие, кроме традиционных сигарет, популярность приобретают, особенно среди подростков и лиц юношеского возраста, альтернативные виды курения, а именно, электронные сигареты (Е-сигареты, вейпы), устройства для нагревания табака (IQOSs), а иногда — изделия с пониженным содержанием табака (нюхательный, жевательный табак и т.д.). Кроме того, среди молодежи модным и даже престижным остается кальян, который также оказывает вредное воздействие на организм человека.

Цель — определить распространенность вредной привычки курения среди лиц подросткового и юношеского возраста для разработки и внедрения в дальнейшем программы профилактических мероприятий.

Материалы и методы. С помощью специально разработанной анкеты проведен опрос 136 лиц подросткового и юношеского возраста от 15 до 24 лет в конфиденциальных условиях. Анкета включала 16 вопросов, касающихся выявления факта наличия вредной привычки курения; вида, начала и продолжительности курения; мотивации к началу и отказа от курения; осведомленность о вреде курения для здоровья; жалобы со стороны ротовой полости, связанные с наличием вредной привычки, и т.п.

Результаты. Установлено, что данная вредная привычка встречается как среди лиц подросткового, так и юношеского возраста. Среди всех респондентов 32,4±1,5% признали себя ежедневными курильщиками. Показано, что уровень распространенности курения повышается с увеличением возраста анкетированных. Так, распространенность курения среди подростков составляла 26,3±1,8%, тогда как среди лиц юношеского возраста этот показатель увеличился и составлял 38,5±2,4%. Среди опрошенных респондентов большинство курильщиков указали, что курят традиционные сигареты, — 49,7±1,9%, об использовании современных (альтернативных) видов курения указали 41,9±2,2%, а также 8,4±0,6% курят кальян. Средний возраст начала курения составлял 13,2±0,5 года, что является негативным фактором влияния на формирование здоровья данного контингента.

Выводы. Полученные данные указывают на необходимость усиления профилактических мероприятий по предупреждению вовлечения лиц подросткового и юношеского возраста в круг курильщиков, а также на важность разработки эффективных программ для помощи бросить курить. Результаты являются основой для планирования профилактических мероприятий с целью сохранения и укрепления здоровья.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом всех участвующих учреждений. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: курение, вредная привычка, подростки, юноши.

Паління є однією з актуальних соціальних і медичних проблем сучасності, доведеною причиною багатьох тяжких захворювань (онкологічних, серцево-судинних, респіраторних, стоматологічних та ін.), втрати працездатності та передчасної смерті, яким людство здатне запобігти [1,5,7,10,21]. За даними наукових досліджень доказано, що сигарети є наркотиками, які викликають залежність організму від нікотину і розвиток найпоширенішого виду побутової наркоманії [20]. Крім того, ще у 2002 р. тютюновий дим офіційно оголошено канцерогеном, який не має безпечного рівня навантаження ним. За даними звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), від вживання тютюну щороку гине понад 5 млн людей; очікується, що до 2030 р. ця кількість зросте до 8 млн щорічно [23,25].

Статистичні дані останнього десятиріччя вказують на те, що найпоширеніша у світі шкідлива звичка — паління впевнено набула характеру епідемії та широко поширена серед чоловіків, жінок і дитячого контингенту [14,23,24]. В Україні ситуація з палінням оцінюється експертами ВООЗ як критична, оскільки кількість осіб, що палять, становить 40% населення, з кожним роком цей показник стрімко зростає. За споживанням сигарет Україна посідає 17-те місце у світі. За даними інформаційного центру з проблем алкоголю, паління і наркотиків, в Україні палять сигарети 19 млн осіб віком від 15 років (з них 34% палять щодня, 6% — час від часу), що є найвищим показником серед країн Європи. До цієї шкідливої звички щорічно долучаються понад 500 тис. молоді [11,26,27].

Викликає занепокоєння, що ця шкідлива звичка є дуже поширеною серед підлітків, адже підлітковий вік є вирішальним із точки зору формування світогляду, життєвих цінностей, ставлення до шкідливих звичок, зокрема до тютюнопаління. Відомо, що чим молодший вік початку паління, тим більш згубний вплив воно чинить на здоров'я та тим динамічніше розвивається епідемія. Крім того, цей контингент досить швидко звикає до нікотину: кожний третій підліток віком 12–14 років і кожний другий підліток від 15 років палять сигарети. Близько 80% людей починають палити сигарети у віці до 18 років [4,12,16,18,20].

У результаті дослідження в рамках Глобальної системи контролю над тютюнопалінням (Global Tobacco Surveillance System, GTSS) установлено, що рівень поширеності тютюнопаління серед учнів 7–9-х класів загальноосвітніх навчальних закладів України становить 16,6%. Виявлено негативні тенденції поширеності тютюнопаління серед підлітків, зокрема, кожна третя дитина починає палити у віці до 10 років; 3,7% юних курців мають певні ознаки тютюнової залежності (переважно хлопці); половина підлітків-некурців готові запалити наступного року (переважно дівчата — 61,4%); понад 50% 15–17-річних підлітків в Україні палять електронні сигарети; 7,5% пробували системи для нагрівання тютюну [7,13,15,20,22].

Водночас останніми роками в Україні спостерігається позитивна тенденція до зниження рівня поширеності паління традиційних сигарет серед підлітків та молоді, але водночас зростає популярність альтернативних видів паління, зокрема, електронних сигарет (Е-сигарети,

вейпи), пристроїв для нагрівання тютюну (IQOSi), а подекуди — виробів зі зниженим вмістом тютюну (нюхальний, жувальний тютюн тощо). Так, наприклад, кількість вейперів швидко зростає: якщо у 2013 р. їх було 2,8 млн осіб, то у 2015 р. — уже 5,1 млн. Частка підлітків, що палили електронні сигарети, становила 18,4% (хлопці — 22,6%, дівчата — 14,0%, $p < 0,05$), що у 2 рази перевищує частку щоденних курців традиційних сигарет — 9,2% опитаних (10,8% хлопців і 7,7% дівчат) [2,3,7].

Отже, питання поширеності шкідливої звички паління, особливо серед осіб підліткового та юнацького віку, залишається актуальним, адже здоров'я підростаючого покоління є одним із вагомих показників, що визначає здоров'я нації [17,19].

Мета дослідження — визначити поширеність шкідливої звички паління серед осіб підліткового та юнацького віку для розробки і впровадження в подальшому програми профілактичних заходів.

Матеріали та методи дослідження

За допомогою спеціально розробленої анкети проведено опитування 136 осіб підліткового (від 15 до 18 років) та юнацького (від 18 до 24 років) віку у конфіденційних умовах (класифікація вікової періодизації запропонована ООН 1982 року — Provisional Guidelines on Standard International Age Classifications). Анкета включала 16 питань, що стосувалися виявлення факту наявності шкідливої звички паління; виду, початку і тривалості паління; мотивації до початку та відмови паління; обізнаність про шкідливість паління для здоров'я; скарги з боку ротової порожнини, пов'язані з наявністю шкідливої звички тощо.

Для визначення статусу паління застосовано рекомендації проекту ENSP, відповідно до якого, щоденний курець — це особа, яка курить на щоденній основі, принаймні протягом трьох місяців, колишній курець — це особа, яка кинула курити, принаймні шість місяців тому [8]. Перед анкетуванням надано роз'яснення.

Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», в якій матеріали групувалися за контингентом вивчення (розрахунок відносних і середніх величин, їхніх похибок, t -тесту). Частина завдань розробки даних виконано з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» і «Statistica 12.0», зокрема, програм описової

статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення [6,9].

Дослідження проведено з дотриманням основних положень ГСР (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), наказів МОЗ України від 23.09.2009 № 690, від 03.08.2012 № 616. Протокол проведення клініко-лабораторних досліджень схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 119/21 від 24.02.2021).

Це дослідження є фрагментом планової НДР: «Комплексне морфо-функціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування та профілактики стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0121U109242.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведеного дослідження показали, що ця шкідлива звичка зустрічається як серед осіб підліткового, так і юнацького віку. Серед усіх респондентів $32,4 \pm 1,5\%$ визнали себе щоденними курцями. Встановлено, що рівень поширеності паління зростає зі збільшенням віку анкетованих. Так, поширеність паління серед підлітків становила $26,3 \pm 1,8\%$, тоді як серед осіб юнацького віку цей показник збільшувався і становив $38,5 \pm 2,4\%$. Крім того, тих, хто хоч раз робив спробу палити було в 1,4 раза більше — відповідно $46,7 \pm 2,1\%$. Привертає увагу, що серед близького оточення в родинах у $42,8 \pm 2,6\%$ респондентів є щоденні курці зі значним стажем, а це, своєю чергою, може підвищувати ризик пасивного паління.

Серед опитаних респондентів більшість курців вказали, що палять традиційні сигарети — $49,7 \pm 1,9\%$, про використання сучасних (альтернативних) видів паління зазначили $41,9 \pm 2,2\%$, а також $8,4 \pm 0,6\%$ палять кальян. Аналіз відповідей показав, що в підлітковому віці респонденти надають перевагу сучасним видам паління — $58,4 \pm 2,1\%$, що в 1,4 раза більше, ніж традиційним сигаретам, — відповідно $41,6\%$ ($p < 0,01$). В юнацькому віці респонденти надають перевагу традиційним сигаретам — $62,2 \pm 2,4\%$, що в 1,6 раза більше, ніж сучасним видам паління, — $37,8 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$). Цю тенденцію можна пояснити тим, що підлітки швидше за інших

хочуть використовувати нові технології, тим самим швидше розвиваються залежності від альтернативних видів паління, легше піддаються рекламним маніпуляціям виробників, які свідчать про нешкідливість такого типу паління, а також моді на нові гаджети [13]. Крім того, $8,4 \pm 0,8\%$ вказали, що змінювали вид паління: серед них $75,3 \pm 2,5\%$ перейшли з традиційних сигарет на альтернативні види паління і, навпаки, $24,7 \pm 1,3\%$ з альтернативних видів паління перейшли на традиційні сигарети.

Середній вік початку паління становив $13,2 \pm 0,5$ року, що є негативним фактором впливу на формування здоров'я цього контингенту, а також швидкого виникнення звикання, формування стійкої залежності від нікотину й підвищення частоти паління осіб працездатного віку в майбутньому [13,20]. Крім того, вік початку паління приходить на навчання в середніх класах ліцею, саме тоді, коли підлітки повною мірою ще не можуть оцінити ризик, пов'язаний з палінням. Аналіз відповідей показав, що $13,4 \pm 0,9\%$ почали палити у віці до 12 років, $56,7 \pm 3,1\%$ — від 12 до 15 років, $25,1 \pm 1,2\%$ — від 15 до 18 років і $4,8 \pm 0,4\%$ — у віці від 18 років. Отримані результати опитування свідчать про необхідність проведення регулярних профілактичних заходів саме з середніх класів навчальних закладів.

Установлено, що в середньому респонденти палять 7,8 сигарети на добу. Причому в підлітковому віці переважно палять до 5 сигарет на добу $75,7 \pm 2,8\%$ опитаних, а в юнацькому віці переважно палять від 10 до 15 сигарет на добу $63,8 \pm 2,2\%$ опитаних. Слід відмітити, що серед опитаних жоден не відмітив про паління 20 та більше сигарет на добу. Крім того, значна кількість респондентів вказали, що з часом кількість викурених сигарет за добу збільшується — $65,9 \pm 2,5\%$. Викликає занепокоєння, що більшість опитаних-курців відчувають залежність від сигарет — $87,6 \pm 3,4\%$.

Серед причин, що спонукали почати палити, були такі: відчуття новизни — $24,5 \pm 1,2\%$, стресові ситуації — $28,8 \pm 1,4\%$, приклади в родині — $26,7 \pm 1,3\%$, вплив компанії — $16,3 \pm 0,8\%$, інші — $3,7 \pm 0,2\%$. Причому в підлітковому віці домінуючі позиції посідає причина відчуття новизни та приклади в родині, а в юнацькому віці — стресові ситуації та вплив компанії. Крім того, незалежно від причини початку паління, $61,3 \pm 2,4\%$ респондентів вказують, що в подальшому палять, тому що звикли.

Практично всі респонденти вказали, що усвідомлюють негативні наслідки паління для

організму — $98,7 \pm 2,9\%$. Мають бажання позбутися шкідливої звички паління $76,9 \pm 2,8\%$ опитаних. Однак не всі з них виявили бажання позбутися шкідливої звички найближчим часом: пізніше планують кинути палити $17,3 \pm 0,9\%$, не знають, чи мають бажання позбутися шкідливої звички, — $5,8 \pm 0,3\%$ респондентів. Як правило, невдалі спроби або небажання позбутися шкідливої звички зафіксовані серед осіб юнацького віку та пов'язані з наявністю сформованої тютюнової залежності. Крім того, під час бесіди-лекції про шкідливість паління більшість респондентів, що палять, відмітили необхідність застосування одночасно декількох різних заходів для боротьби з тютюнопалінням.

Щодо скарг, пов'язаних із наявністю шкідливої звички паління, більшість респондентів вказали про виникнення неприємного запаху з рота (галітозу) та кровоточивості ясен, а також погіршення гігієни ротової порожнини. Так, про наявність галітозу вказали $38,5 \pm 2,4\%$ респондентів зі шкідливою звичкою, що в 2,2 раза більше, ніж вказали респонденти, які не палять, — відповідно $17,4 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$). Про погіршення гігієни ротової порожнини зазначали в 2,5 раза частіше респонденти, що палять, порівняно з респондентами без шкідливої звички, — відповідно $39,7 \pm 2,6\%$ і $16,1 \pm 1,7\%$ ($p < 0,01$). На наявність кровоточивості ясен скаржилися в 1,9 раза частіше респонденти, що палять, — $41,8 \pm 2,8\%$, проти опитаних без шкідливої звички — відповідно $22,3 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$).

Висновки

Поширеність шкідливої звички серед опитаних становить $32,4 \pm 1,5\%$, що є несприятливою прогностичною ознакою з точки зору формування та збереження здоров'я цього контингенту. Простежується тенденція до зростання вживання сучасних (альтернативних) видів паління, що відбувається на тлі зниження рівня паління традиційних сигарет серед підлітків. Несприятливим для профілактики паління є оточення, яке палить, і становить $42,8 \pm 2,6\%$. Викликає занепокоєння, що більшість респондентів-курців відчувають залежність від сигарет — $87,6 \pm 3,4\%$ та з часом збільшується кількість викурених сигарет за добу. Отримані результати дослідження свідчать про необхідність регулярного проведення мотиваційних бесід про шкідливість паління та необхідність полишити палити, а також одночасного застосування декількох різних заходів для боротьби з тютюнопалінням. Крім

того, у профілактичну роботу з паління обов'язково необхідно включити заходи з підвищення мотивації осіб підліткового та юнацького віку щодо здорового способу життя і цінностей здоров'я.

Перспективи подальших досліджень полягають у науковому обґрунтуванні підходів до розроблення та впровадження в подальшому про-

грами профілактичних заходів для формування стійкої мотивації відмови від паління, збереження і зміцнення здоров'я серед осіб підліткового та юнацького віку.

Дослідження проведено без участі фармацевтичних компаній.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antonov NS, Sakharova GM, Donitova VV, Kotov AA, Berezhnova IA, Latif E. (2014). Electronic cigarettes: safety and health risk assessment. *Pulmonology*. 3: 122–127. [Антонов НС, Сахарова ГМ, Донитова ВВ, Котов АА, Бережнова ІА, Латиф Е. (2014). Електронні сигарети: оцінка безпеки та ризиків для здоров'я. *Ппульмонологія*. 3: 122–127].
- Centers for Disease Control and Prevention. (2019). Tobacco use by Youth is rising: E-cigarettes are the main reason. *CDC Vital Signs*. Retrieved from Accessed February 24, 2019. URL: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/youth-tobacco-use/>.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020). About Electronic Cigarettes (E-Cigarettes). URL: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/about-e-cigarettes.html.
- Chaplyak AP, Romanov OP, Nagy BYa. (2018). Problems of tobacco prevention among adolescents. *Economics and health law*. 2 (8): 142–143. [Чапляк АП, Романів ОП, Надь БЯ. (2018). Проблеми профілактики тютюнопаління серед підлітків. *Економіка і право охорони здоров'я*. 2 (8): 142–143].
- Chumakova YuG, Kosenko KN, Vishnevskaya AA. (2012). Smoking – as a risk factor for periodontal disease (literature review). *Bulletin of dentistry*. 6 (79): 86–95. [Чумакова ЮГ, Косенко КН, Вишневська АА. (2012). Курення – як фактор ризику захворювань пародонта (обзор літератури). *Вісник стоматології*. 6 (79): 86–95].
- Decik OZ. (2011). Methodical approaches to generalization of scientific research results. *Galician Medical Bulletin*. 18 (2): 5–8. [Децик ОЗ. (2011). Методичні підходи до узагальнення результатів наукових досліджень. *Галицький лікарський вісник*. 18 (2): 5–8].
- Dobryanskaya OV. (2018). Smoking e-cigarettes as a risk factor for the health of modern adolescents. *Child health*. 5 (13): 456–461. [Добрянська ОВ. (2018). Куріння електронних сигарет як чинник ризику для здоров'я сучасних підлітків. *Здоров'я ребенка*. 5 (13): 456–461].
- ENSP. (2015). A guide to the treatment of tobacco dependence instead of a guide to smoking cessation. *European Network for Smoking Prevention and Tobacco Use*. II edition: 195. [ENSP. (2015). Посібник з лікування тютюнової залежності замість посібника з припинення тютюнопаління. *Європейська мережа з профілактики куріння та вживання тютюну*. II видання: 195]. URL: http://tobaccocontrol.org.ua/uploads/elfinder/news/ttdg_ua_otto.pdf.
- Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. (2007). *Biostatistics: A Guide to Design, Biostatistics. Analysis and Discovery*. Amsterdam, etc. Elsevier Academic Press: 502.
- Horbas IM. (2011). Risk factors for cardiovascular disease: smoking. *Practical angiology*. 7–8: 46–47. [Горбась ІМ. (2011). Фактори ризику серцево-судинних захворювань: куріння. *Практична ангіологія*. 7–8: 46–47]. URL: <https://angiology.com.ua/ua/archive/2011/7-8%2846-47%29/article-439/faktori-riziku-sercevo-sudinnih-zahvoryuvan-kurinnya>.
- Korolyova ND, Chorna VV, Humeniuk NI, Angelska VU, Khlestova SS. (2019). Prevalence of smoking among medical students. *Environment and Health*. 3: 28–30. [Корольова НД, Чорна ВВ, Гуменюк НІ, Ангельська ВЮ, Хлестова СС. (2019). Поширеність паління серед студентів-медиків. *Environment and Health*. 3: 28–30].
- Krivenko LS, Tishchenko OV, Lepilina KM. (2020). Influence of alternative smoking methods on the features of objective and subjective indicators of oral health. *Problems of continuing medical education and science*. 2 (38): 20–23. [Кривенко ЛС, Тіщенко ОВ, Лепіліна КМ. (2020). Вплив альтернативних методів паління на особливості об'єктивних та суб'єктивних показників здоров'я ротової порожнини. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2 (38): 20–23].
- Latina GO, Zaikina GL, Zavadskaya MM. (2014). The problem of smoking among modern adolescents. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 3,1 (110): 193–196. [Латіна ГО, Заїкіна ГЛ, Завадська ММ. (2014). Проблема тютюнопаління серед сучасних підлітків. *Вісник проблем біології і медицини*. 3,1 (110): 193–196]. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2014_3%281%29_42.
- Mamadov FYU, Safarov DA, Alekserova SM. (2017). Pathogenetic aspects of the influence of smoking on the condition of organs and tissues of the oral cavity. *Visnik problem biology i meditsini*. 2 (136): 367–372. [Мамедов ФЮ, Сафаров ДА, Алексєрова СМ. (2017). Патогенетичкі аспекти впливу куріння на стан органів і тканин порожнини рота. *Вісник проблем біології і медицини*. 2 (136): 367–372].
- McMillen RC, Gottlieb MA, Shaefer RM. (2015). Trends in electronic cigarette use among U. S. Adults: Use is increasing in both smokers and non-smokers. *Nicotine & Tobacco Research*. 10 (17): 1195–1202.
- Miech R, Johnston L, O'Malley MP, Bachman GJ. (2019). Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019. *N Engl J Med*. 381: 1490–1491.
- Ministry of Health of Ukraine. (2021). Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia – holovna prychna smerti ukraintiv. *Vysnovky z doslidzhennia globalnogo tiaharia khvorob u 2019 rotsi*. [МОЗ України. (2021). Центр громадського здоров'я МОЗ України. Серцево-судинні захворювання – головна причина смерті українців. *Висновки з дослідження глобального тягаря хвороб у 2019 році*]. URL: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukraintiv-visnovky-z-doslidzhennia-globalnogo-tiaharia-khvorob-u-2019-rotsi>.
- Nadezhdin AV, Tetenova EY, Sharova EV. (2016). Nicotine addiction: diagnosis and treatment. *Journal of Medicine*. 3: 164–189. [Надеждин АВ, Тетенова ЕЮ, Шарова ЕВ. (2016). Зависимость от никотина: диагностика и лечение. *Журнал «Медицина»*. 3: 164–189].
- Peresyupkina TV. (2014). Health status and prognosis of diseases among adolescents in Ukraine. *Child health*. 8 (59): 12–15. [Пересипкіна ТВ. (2014). Стан здоров'я та прогноз поширеності захворювань серед підлітків України. *Здоров'я ребенка*. 8 (59): 12–15].
- Picas OB. (2015). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 1 (126): 48–52. [Пікас ОБ. (2015). Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань. *Вісник проблем біології і медицини*. 1 (126): 48–52].
- Romanova YUG, Zolotukhina OL. (2018). Influence of exogenous factor – smoking and concomitant pathology of the stomach on the condition of periodontal tissues (literature review). *Experimental and clinical dentistry*. 1 (2): 14–17. [Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. (2018). Вплив екзогенного фактору – тютюнопаління та супутньої патології шлунка на стан тканин пародонта (огляд літератури). *Експериментальна та клінічна стоматологія*. 1 (2): 14–17].
- Scott LT, Christopher HF, Connolly GN. (2015). Electronic cigarettes. The tobacco industry's latest threat to oral health. *JaDa*. 9 (146): 651–653.
- Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). *Clinical dentistry*. 2: 27–33. [Щерба ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2: 27–33].
- Tabachnikov SI, Ritkis IS, Vasilieva AY, Gurkova OV. (2013). Prevalence of smoking and tobacco dependence in different countries. *New approaches to prevention, psychotherapy and correction. Modern drugs and technologies*. 7 (103): 35–41. [Табачников СІ, Риткіс ІС, Васильєва АЮ, Гуркова ОВ. (2013). Поширеність тютюнопаління та тютюнової залежності

- в різних країнах світу. Нові підходи до профілактики, психотерапії та корекції. Сучасні препарати та технології. 7 (103): 35–41].
25. Vankhanova TO. (2019). Passive smoking during pregnancy and its consequences for the newborn. The current state of the problem (literature review). *Modern pediatrics. Ukraine*. 4 (100): 53–59. [Ванханова Т.О. (2019). Пасивне паління під час вагітності та його наслідки для новонародженої дитини. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна*. 4 (100): 53–59]. doi 10.15574/SP.2019.100.53
26. WHO. (2021). Prevalence of tobacco smoking. Global Health Observatory (GHO) data. URL: <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.
27. Zhadko SI, Gerasimenko FI, Kolyuchkina EA, Kolbasin PN, Severinova IV, Mironova IV. (2012). Influence of chronic nicotine intoxication on the condition of the oral mucosa. *Taurian Medical and Biological Bulletin*. 1 (57): 80–83. [Жадько СИ, Герасименко ФІ, Колючкіна ЕА, Колбасин ПН, Северинова ІВ, Миронова ІВ. (2012). Влияние хронической никотиновой интоксикации на состояние слизистой оболочки полости рта. *Таврический медико-биологический вестник*. 1 (57): 80–83].

Відомості про авторів:

Лісецька Ірина Сергіївна — к.мед.н., доц. каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.

Рожко Микола Михайлович — д.мед.н., проф. каф. стоматології ПО, Засл. діяч науки і техніки України, ректор Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-6876-2533>.

Стаття надійшла до редакції 08.04.2021 р., прийнята до друку 06.09.2021 р.

Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіренням круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Приймаються оригінали супровідних документів з примірником рукопису, підписаного автором(ами), надіслані поштою, або скановані копії вищезазначених документів і першої (титольної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (*.pdf), надіслані на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською, російською або англійською мовами.

Структура матеріалу: вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, російською та англійською мовами.

Реферат є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг не повинен бути менше 300–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості, що сприятиме індексуванню статті в інформаційно-пошукових системах. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

Оформлення статті. На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

Наприклад: «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)».

«Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті відразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Необхідно подавати два варіанти списку літератури.

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за алфавітом. Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела на українській та російській мовах подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на російській та українській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Приклади оформлення літературних джерел:

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишаються незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Приклад: «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів» або «Матеріал підготовлений за підтримки компанії...»

Стаття закінчується відомостями про усіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса з поштовим індексом, робочий телефон і адреса електронної пошти; ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефона. Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.

Редколегія

УДК 616.233-007.271-02:616.248]-053.6-07-092

О.К. Колоскова, О.О. Шахова, С.І. Тарнавська, О.В. Власова

Механізми формування гіперреактивності бронхів з урахуванням фенотипової неоднорідності та клінічної девіації бронхіальної астми в підлітковому віці (огляд літератури)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 47-54. doi 10.15574/SP.2021.117.47

For citation: Koloskova OK, Shakhova OO, Tarnavska SI, Vlasova OV. (2021). Mechanisms of formation of airway hyperreactivity in view of phenotypical heterogeneity and clinical deviation of bronchial asthma in adolescents (literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 47-54. doi 10.15574/SP.2021.117.47

Бронхіальна астма — захворювання, що характеризується повторними епізодами варіабельної обструкції бронхів, їх хронічним запаленням, гіперсприйнятливостю і ремодуляцією. Саме на ці ланки патогенезу спрямована сучасна терапія захворювання, яка постулювала необхідність тривалого застосування протизапальних препаратів і передусім топічних інгалаційних кортикостероїдів. Проте слід визнати, що струнка запальна теорія на цей час потребує ревізії та нового осмислення або ж заміни на нову теорію, що, розглядаючи вказані характеристики захворювання як епіфеномен, слугуватиме основою для нових підходів у лікуванні та профілактиці.

Мета — на основі даних наукових джерел проаналізувати механізми формування гіперреактивності бронхів з урахуванням фенотипової неоднорідності та клінічної девіації бронхіальної астми в підлітковому віці.

Надзвичайно важливо визначити в підлітковому віці ризик переходу бронхіальної астми в дорослий період життя, коли формуються хронічні обструктивні захворювання легень. Серед основних предикторів реалізації такого ризику можна виокремити: вік, ожиріння або ранній початок пубертату, масу тіла при народженні та в періоді новонародженості, стать. Так, одні автори асоціюють ризик персистенції захворювання з його початком у ранньому дитячому віці, а інші — у віці від 6 років. Високий індекс маси тіла і ранній початок пубертату розглядаються як предиктори персистенції бронхіальної астми. Відмічено, що народження недоношених дітей з низькою і вкрай низькою масою тіла або швидкий набутток у масі тіла в періоді новонародженості асоціюються зі зниженням вентиляційної функції легень і ризиком персистенції астми в подальшому. Вважають, що бронхіальна астма в дитячому віці частіше трапляється в хлопчиків, ніж у дівчаток, на противагу цьому, у пубертатному періоді алергічні захворювання і астма частіше виявляються в дівчат.

Висновки. Наведені дані літератури дають підстави вважати, що, попри досягнуті успіхи в науковому розумінні патогенезу основних характеристик бронхіальної астми, існують великі труднощі у використанні їх на практиці. Більше того, запальна парадигма бронхіальної астми наразі потребує перегляду, оскільки, перетворюючись на догму, з клінічної точки зору, стає малопродуктивною.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: астма, підлітки, гіперреактивність, ремісія.

Mechanisms of formation of airway hyperreactivity in view of phenotypical heterogeneity and clinical deviation of bronchial asthma in adolescents (literature review)

O.K. Koloskova, O.O. Shakhova, S.I. Tarnavska, O.V. Vlasova

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Bronchial asthma is a disease characterized by recurrent episodes of variable bronchial obstruction, chronic bronchial inflammation, bronchial hypersensitivity and remodulation. Modern therapy of the disease was aimed at these links of pathogenesis, and this concept postulated the need for long-term use of anti-inflammatory drugs and, above all, topical inhaled corticosteroids. However, it should be recognized that the coherent inflammatory theory currently requires revision and new understanding, or even replacement with a new theory, which, considering these characteristics of the disease as an epiphenomenon, will serve as a basis for new approaches in treatment and prevention.

The aim of our work — to analyze the mechanisms of formation of bronchial hyperreactivity, taking into account the phenotypic heterogeneity and clinical deviation of bronchial asthma in adolescence (based on the analysis of scientific sources).

It is extremely important to determine the risk of transition of the adolescents' bronchial asthma into adulthood, when chronic obstructive pulmonary diseases might develop. Among the main predictors of this risk such factors as age, obesity, early puberty, body weight at birth and in the newborn period and sex can be distinguished. Thus, some authors associate the risk of persistence of the disease with its onset in early childhood, and others — at the age of 6 years old. High body mass index and early onset of puberty are considered to be the predictors of persistent bronchial asthma. It is noted that low and extremely low birth weight of premature infants or rapid weight gain in the neonatal period are associated with a decrease in lung ventilation and the risk of persistent asthma in the future. It is believed that bronchial asthma in children is more common in boys than in girls, in contrast, during puberty, allergic diseases and asthma are more common in girls.

Conclusions. The above mentioned literature data give reason to believe that, despite advances in the scientific understanding of the pathogenesis of the main characteristics of bronchial asthma, there are great difficulties in using them in practice. Moreover, current inflammatory paradigm of bronchial asthma needs to be revised because it being a dogma becomes unproductive from a clinical point of view.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: asthma, adolescents, hyperreactivity, remission.

Механизмы формирования гиперреактивности бронхов с учетом фенотипической неоднородности и клинической девииции бронхиальной астмы в подростковом возрасте (обзор литературы)

Е.К. Колоскова, О.А. Шахова, С.И. Тарнавская, Е.В. Власова

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Бронхиальная астма — заболевание, характеризующееся повторными эпизодами вариабельной обструкции бронхов, их хроническим воспалением, гипервосприимчивостью и ремодуляцией. Именно на эти звенья патогенеза направлена современная терапия заболевания, которая постулирует необходимость длительного использования противовоспалительных препаратов и, прежде всего, топических ингаляционных кортикостероидов. Однако следует признать, что воспалительная теория в настоящее время требует ревидии и нового переосмысления, а может быть и замены на новую теорию, рассматривая указанные характеристики заболевания как эпифеномен, будет служить основой для новых подходов в лечении и профилактики.

Цель — на основании данных научных источников проанализировать механизмы формирования гиперреактивности бронхов с учетом фенотипической неоднородности и клинической девииции бронхиальной астмы в подростковом возрасте.

Очень важно определить в подростковом возрасте риск перехода бронхиальной астмы во взрослый период жизни, когда формируются хронические обструктивные заболевания легких. Среди основных предикторов реализации такого риска можно выделить: возраст, ожирение или раннее начало пубертата, массу тела при рождении и в периоде новорожденности, а также пол ребенка. Так, одни авторы ассоциируют риск персистенции заболевания с его началом в раннем детском возрасте, а другие — в возрасте от 6 лет. Высокий индекс массы тела и раннее начало пубертата рассматривается как предикторы персистенции бронхиальной астмы. Отмечено, что рождение недоношенных детей с низкой и критически низкой массой тела, быстрый прирост массы тела в периоде новорожденности ассоциируются со снижением вентиляционной функции легких и риском персистенции астмы в дальнейшем. Считается, что бронхиальная астма в детском возрасте чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, в противоположность этому, в пубертатном периоде аллергические заболевания и астма чаще оказываются у девочек.

Выводы. Приведенные данные литературы дают основания полагать, что, несмотря на достигнутые успехи в научном понимании патогенеза основных характеристик бронхиальной астмы, существуют большие трудности в их использовании на практике. Более того, воспалительная парадигма бронхиальной астмы пока нуждается в пересмотре, поскольку, превращаясь в догму, с клинической точки зрения, становится малопродуктивной.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: астма, подростки, гиперреактивность, ремиссия.

Бронхіальна астма (БА) належить до числа найпоширеніших хронічних захворювань дитячого віку, які значною мірою формують захворюваність, поширеність патології та інвалідність дітей. Досягнення хворими на БА підліткового віку характеризується легшими клінічними проявами захворювання, частими і тривалими ремісіями, переважанням серед пацієнтів представниць жіночої статі, а також скороченням частки дітей із персистувальним перебігом захворювання [2,15]. Так, стійка ремісія БА в підлітків трапляється у 16–52% випадків, а легший перебіг захворювання визначається в кожній другій дитині [6,7]. Це дає підстави для припущення щодо можливості спонтанного видужання або досягнення повної ремісії захворювання [1,20]. Водночас у цьому віці в кожного другого підлітка визначаються симптоми захворювання, які персистують у дорослий період життя або рецидивують після періоду клінічної ремісії у 40–70% хворих [3,16]. Попри легший перебіг БА у підлітків, смертність внаслідок цього захворювання у віці 10–14 років у 90-х роках ХХ століття була втричі вищою, ніж у 5–9 річних хворих, а у віковій групі 15–19 років — у 6 разів вищою, ніж у 5–9-річних [7].

Мета роботи — на підставі аналізу даних наукових джерел проаналізувати механізми формування гіперреактивності бронхів з урахуванням фенотипової неоднорідності та клінічної девіації бронхіальної астми в підлітковому віці.

Більш легкий та інтермітуючий перебіг БА в підлітків створює ряд проблем, що зменшують ефективність лікування і вірогідність досягнення стійкої ремісії в подальшому. Так, за наявності симптомів захворювання діагноз БА у віці 15–18 років реєструють лише у 1/3 випадків, лише кожний п'ятий підліток отримує базисну терапію та обізнаний щодо відмінностей у препаратах невідкладної допо-

моги та засобах, які контролюють перебіг захворювання [11].

З практичної точки зору, надзвичайно важливо визначити в підлітковому віці ризик переходу БА у дорослий період життя, коли формуються хронічні обструктивні захворювання легень. Серед основних предикторів реалізації такого ризику можна відокремити такі.

1. Вік початку захворювання. Вплив віку, коли виникли перші симптоми БА, на її вихід характеризується суперечливими даними, можливо, зумовленими «помилкою пам'яті». Так, одні автори асоціюють ризик персистенції захворювання з його початком у ранньому дитячому віці, а інші — у віці від 6 років [7,14].

2. Ожиріння або ранній початок пубертату. Високий індекс маси тіла (понад 85 перцентилу стандартизації за віком і статтю) і ранній початок пубертату (до 12 років) розглядаються як предиктори персистенції БА в підлітків. Так, надлишкова маса у віці 11 років підвищує такий ризик утричі, а ранній дебют пубертату — удвічі. Це пояснюється як асоціацією ожиріння з такими ризик-факторами, як ендокринні порушення, вплив дієти і психологічних особливостей, а також такими біологічними феноменами, як вплив менструального циклу, зниження активності бета2-рецепторів і підвищена продукція Th2-подібних цитокінів [5].

3. Маса тіла при народженні та в періоді новонародженості. Відмічено, що народження недоношених дітей з низькою (до 2500 г) і вкрай низькою масою тіла (до 1500 г) або швидкий набутток у масі тіла в періоді новонародженості асоціюються зі зниженням вентиляційної функції легень і ризиком персистенції БА в підлітковому віці [4,22].

4. Стать. Вважають, що БА в дитячому віці частіше трапляється в хлопчиків, ніж у дівчаток. Це пояснюється меншим діаметром бронхів відносно об'єму легень (дисанапсис) і проявами синдрому Yentl, що відображує тенден-

цію до недостатнього рівня діагностики та лікування в жінок доти, доки в них не виникають виразні прояви «типового захворювання» [24]. На противагу цьому, у пубертатному періоді алергічні захворювання і БА частіше виявляються в дівчат. Так, при обстеженні 8571 підлітка віком 13–19 років астма-подібні симптоми частіше траплялися в дівчат, проте ця різниця не була суттєвою (СШ 0,82, 95% ДІ: 0,68–0,98) після обстеження спеціалістами, хоча при цьому відмічали, що гіперсприйнятливості бронхів (ГСБ) частіше спостерігалася в дівчат [15]. Показано, що дівчата рідше порівняно зі своїми однолітками чоловічої статі звертаються до лікарів з приводу астма-подібних симптомів, через це їм рідше встановлюють діагноз БА [13]. Можливо, через це БА в дівчат підліткового віку перебігає тяжче, що проявляється їх частою госпіталізацією та активнішим лікуванням [19,24]. Імовірно, цьому сприяє також більша схильність дівчат до сенсibiliзації та реалізації спадкової гіперчутливості до atopічних захворювань, особливо за наявності в них надлишкової маси тіла в дитячому і підлітковому віці [1,6]. За деякими даними [16], наявність у таких хворих еозинофілії крові розглядається як предиктор персистенції БА (СШ 4,3; 95% ДІ: 1,1–16,9) і виразної гіперсприйнятливості дихальних шляхів (СШ 3,7; 95% ДІ: 1,1–12,3). У підлітків жіночої статі частіше спостерігається ГСБ, можливо, за рахунок наявності на тучних клітинах верхніх дихальних шляхів рецепторів до естрогенів і прогестерону, а також такої модифікації імунної відповіді, яка спричиняє розвиток алергічних і аутоімунних захворювань [12,19].

Попередня частота і виразність астма-подібних симптомів прямо корелює з імовірністю їх персистенції в підлітковому віці, особливо в дітей зі зниженою функцією легень. Це стосується як мультитригерного варіанта повторних епізодів обструкції бронхів, так і хворих з ознаками atopії або ж за їх відсутності [20].

Спадкова схильність до atopії, а також її реалізація під впливом несприятливих факторів зовнішнього середовища, розглядаються як один з основних факторів ризику БА та її персистувального перебігу [15]. Доведено, що ризик захворювання є вищим, якщо успадковується схильність до таких генетично асоційованих станів, як БА, ГСБ і atopія за материнським родоводом [7].

Тригерні фактори навколишнього середовища можуть чинити біполярний ефект на вини-

кнення, перебіг і наслідки БА. За «гігієнічною теорією», вони можуть або спричиняти розвиток БА та інших алергічних захворювань, або володіти профілактичним ефектом за рахунок посилення чи пригнічення імунної відповіді за Th₂-шляхом. Так, розвиток дитини в надміру оптимальних гігієнічних умовах, коли зменшується мікробна експозиція, може викликати чи посилювати atopічну (Th₂-) імунну відповідь у внутрішньоутробному і неонатальному періодах розвитку дитини. Всупереч цьому, ранній контакт із мікробними компонентами може перемикає імунітет на протиінфекційний (Th₁-) шлях, зменшуючи таким чином розвиток atopічних захворювань [2,8]. Розвиткові та персистенції atopічної і неatopічної БА сприяють вестернізація сучасного життя і зростаюча урбанізація населення [10].

Сенсibiliзація організму переважно до інгалаційних алергенів та їх тригерний вплив відіграють значну роль у розвитку БА та її персистенції за рахунок хронічного запалення бронхів та їх структурної перебудови [16]. Поряд із такою ключовою роллю алергенів у патогенезі БА їм можуть викликати і підтримувати численні неспецифічні фактори. Серед них останнім часом суттєве значення відводиться пасивному й активному тютюнокурінню [27]. Пасивне тютюнокуріння особливо небезпечне, коли його джерелом є матір, з якою в дитини в ранньому віці найбільш тісний і постійний контакт [9]. У дорослішому віці такий вплив є менш вагомим, оскільки дитина більше часу проводить за межами домівки. Відмічено, що хворі на БА, які є пасивними курцями, у 4,5 рази частіше пропускають заняття у школах унаслідок респіраторних захворювань, ніж їхні однолітки з сімей, в яких батьки не курять. У цих хворих БА зазвичай перебігає тяжче і частіше асоціюється з порушенням функції зовнішнього дихання, у них частіше трапляються тяжкі загострення захворювання, а також знижується ефективність лікування глюкокортикостероїдами за рахунок зменшення вмісту в дихальних шляхах еозинофільних лейкоцитів і зростання вмісту нейтрофілів та CD8-лімфоцитів.

Розвитку і тяжчому перебігу БА сприяє також забруднення повітря всередині приміщень діоксидом нітрогену [9,11], виховання дитини в родині з низьким соціальним рівнем [13], а також частий вплив на неї стресової ситуації [10]. Розглядаючи наведені фактори ризику, слід пам'ятати, що вони чинять пато-

генний вплив у взаємодії між собою і багатьма іншими факторами схильності. З огляду на це для оцінки їх значущості в розвитку БА та варіантів її перебігу ці фактори зазвичай представляють у вигляді багатофакторної математичної моделі [17].

Реалізація факторів ризику призводить до формування таких фундаментальних взаємопов'язаних подій, як хронічне запалення бронхів, їх ремоделювання і підвищена сприйнятливості до специфічних і неспецифічних стимулів. Залежно від співвідношення характеру і виразності даних базисних характеристик, клінічно БА проявляється різноманітністю характеристик, що потребують індивідуалізованого лікування в тих випадках, коли стандартна терапія є недостатньо ефективною [14]. Так, з урахуванням епідеміологічних особливостей захворювання вирізняють транзиторний, неатопічний, атопічний фенотипи, а також БА раннього менархе в дівчаток із надлишковою вагою [25]. З цієї ж позиції часто визначають транзиторний варіант захворювання (з початком у перші три роки життя і ремітуючий — до 6 років), пізнього початку (симптоми виникають уперше після 6 років), і персистувальний (захворювання починається у перші три роки життя і персистує до 6 років) [12], а також фенотип відповідно до віку початку тютюнокуріння [3,5]. Залежно від виду запалення пропонують вирізнити еозинофільний і нееозинофільний фенотипи захворювання, які майже з однаковою частотою трапляються в дітей [11,17]. Наявність або відсутність у хворих ознак атопії дає змогу говорити про атопічну і неатопічну форму захворювання [15], а врахування характеру загальної запальної відповіді організму — про чотири фенотипи БА [7]. Активність запалення бронхів з урахуванням вмісту монооксиду нітрогену у видихуваному повітрі у хворих із нормальною і надлишковою масою тіла також пропонують використовувати для виділення двох фенотипів захворювання [29].

Застосування кластерного аналізу дало змогу виділити різноманітні фенотипи БА з урахуванням віку початку захворювання, характеру тригерних стимулів, особливості відповіді на лікування, характеру й активності запалення бронхів і результатів функціональних тестів легень [16,26]. Отримані дані дають підстави вважати, що БА не зводиться лише до простої концепції хронічного запалення дихальних шляхів, проте є гетерогенним захво-

рюванням, лікування якого з позицій «один розмір для всіх» є малоефективним [30]. Ці дані вказують на те, що запалення бронхів, їх гіперсприйнятливості і структурні зміни (ремоделювання) — це суперфеномени, в основі яких лежать ще остаточно не вивчені механізми, на які слід спрямовувати пошук лікувальних заходів у майбутньому.

Однією з таких перспективних концепцій патогенезу БА слід вважати уявлення про роль епітеліально-мезенхімальної трофічної одиниці в розвитку запалення дихальних шляхів, ремоделювання бронхів і підвищення їх сприйнятливості до патогенних стимулів навколишнього середовища. Відповідно до цієї концепції, структурні та функціональні дефекти епітелію нижніх дихальних шляхів визначають патогенну відповідь на інгаляційні стимули у вигляді посиленого сигналу між епітелієм і підлеглими структурами. Це створює умови для сенсibiliзації, виникнення різних варіантів запалення зі схильністю до персистування і загострень, а також ремоделювання бронхів зі зниженням їх вентиляційної функції та резистентністю до лікування в дорослішому віці. З огляду на це припущено, що в лікуванні БА в майбутньому краще шукати шляхи з оптимізації резистентності дихальних шляхів до стимулів зовнішнього середовища, ніж концентрувати всі зусилля на пригніченні запалення [19].

Структурні зміни дихальних шляхів, що визначаються як ремоделювання, відіграють значну роль у патофізіології БА, багато в чому визначаючи ефективність лікування [13]. Потовщення епітеліально-ретикулярної базальної мембрани, що є ключовою рисою ремоделювання, відмічається уже в ранні терміни розвитку БА з максимальною величиною у віці від 6 до 16 років. При цьому невідомо, чи передує ремоделювання формуванню БА, чи вона розвивається у процесі захворювання [25]. Більше того, дослідження біоптатів у школярів показало відсутність чіткого взаємозв'язку між потовщенням ретикулярної базальної мембрани з виразністю запалення бронхів, із симптомами захворювання і варіабельністю обструкції бронхів [17]. Все ж у більшості випадків результати досліджень вказують на те, що ремоделювання бронхів формується у процесі їх запалення і супроводжується змінами, які тяжко піддаються зворотному розвитку, зокрема, це субепітеліальний фіброз, гіпертрофія непосмугованої мускулатури, гіперплазія слизових залоз і судин.

Ці структурні порушення призводять до змін вентиляційної функції бронхів, їх гіперсприйнятливості та хронічної обструкції. Респіраторні вірусні інфекції в таких хворих посилюють проліферативну відповідь епітелію, його ушкодження і десквамацію за рахунок посилення проапоптозних факторів (промоутер гибелі клітин — Вах, Bcl-XS, Bak і Bad) і супресії генів виживання (Bcl-2, Bcl-XI і MCL-1). Це призводить до втрати контакту епітеліальних клітин із базальною мембраною та їх апоптозу (аноікіс). Поряд із цим, ураження функції сарко / енодоплазматичного ретикулуму кальцієвого насосу посилюють процес ремоделінгу за рахунок гіпертрофії непосмугової мускулатури і робить їх малочутливими до лікування глюкокортикостероїдами [3]. Збільшення екстрацелюлярного матриксу запобігає швидкому скороченню непосмугової мускулатури бронхів, що проявляється зниженням їх реактивності, проте не чутливості до бронхоспазмогенних стимулів. Це може розглядатися як протекторна роль ремоделінгу у виникненні гіперактивних і життєнебезпечних нападів БА [18].

Таким чином, у хворих на БА формуються і взаємно посилюють один одного такі характерні для цього захворювання феномени, як запалення бронхів, їх ремоделювання та підвищення сприйнятливості дихальних шляхів до специфічних і неспецифічних бронхоспазмогенних стимулів. Усі вони підвищують схильність і зумовлюють хронічний перебіг БА. Водночас майже в кожного другого хворого підліткового віку на тривалий час можуть зникати клінічні симптоми захворювання, навіть за припинення базисної терапії. Цей стан клінічного благополуччя, якщо він триває понад 8–24 місяців, називають ремісією [16]. Водночас показано, що в таких осіб навіть за тривалої ремісії зберігаються і виявляються ознаки запалення бронхів, їх гіперсприйнятливості до неспецифічних стимулів і маркери ремоделювання. Так, [19] показали, що за клінічної ремісії атопічної БА в біоптаті бронхів визначаються активовані еозинофіли, тучні клітини і макрофаги, збільшується концентрація інтерлейкіну-5 і гістохімічних маркерів ремоделювання. Такі зміни вірогідно і прямо корелювали з ГСБ до аденозин-5-монофосфату, вмістом у видихуваному повітрі монооксиду азоту і еозинофілією крові. Виходячи з цього, пропонується клінічну ремісію у хворих на БА розглядати як повну лише в тих випадках, коли поряд із відсутністю клінічних ознак захворю-

вання водночас не визначаються маркери запалення бронхів, їх ремоделювання і гіперсприйнятливості, і часткову — за наявності даних сурогатних показників активності захворювання. При цьому метою лікування для хворого і лікаря зазвичай є досягнення клінічної ремісії, а для спеціаліста і фармакологічних компаній — повна ремісія. Досягнення першої мети несе в собі невизначений ризик загострення БА, а досягнення другої обтяжене високою труднощістю і вартістю.

На думку авторів цієї статті, компромісом між орієнтирами клінічної і повної ремісії може слугувати наразі врахування результатів неінвазивних методів оцінки неспецифічної ГСБ та їх запалення.

Гіперсприйнятливості дихальних шляхів визначається як надмірне зменшення їх просвіту внаслідок надлишкової бронхоспастичної відповіді на різноманітні бронхопровокаційні стимули [20]. Під час аналізу провокаційних спірографічних проб виділяють складові компоненти ГСБ — гіперчутливість (характеризується зсувом дозозалежної кривої ліворуч) і гіперреактивність, яка проявляється крутизною цієї кривої при її зсувах уверх [2,8]. ГСБ може варіювати в часі залежно від сили, характеру і частоти впливів тригерних стимулів, виразності запалення дихальних шляхів, ефективності лікування, тяжкості БА та інших факторів, здатних змінювати відповідь бронхів на спазмогенні стимули. Хронічному перебігу ГСБ сприяє персистуюче запалення дихальних шляхів та їх ремоделювання [21]. ГСБ може перебігати асимптоматично, та її значення як предиктора БА в таких дітей залишається недостатньо вивченим [19].

Гіперсприйнятливості бронхів у хворих на БА може викликатися різноманітними стимулами, які в осіб без цього захворювання не призводять до обструкції бронхів або ж вона проявляється незначними симптомами. До таких стимулів належать: фізичне навантаження, інгаляції гіпо- і гіпертонічних розчинів, вдихання холодного повітря та його полютантів, а також такі хімічні сполуки, як аденозин, брадикінін, нейропептиди, метахолін, гістамін. Традиційно ці бронхоспазмогенні стимули поділяють на прямі і непрямі. Прямі стимули викликають безпосередній спазм бронхіальних м'язів (гістамін, метахолін), а непрямі (фізичне навантаження, холодне повітря, гіпертонічні розчини, аденозин) опосередковано викликають бронхоспазм шляхом активації опасистих

клітин та епітелію судин, виділення медіаторів запалення і вмикання нейрогенних механізмів. Оскільки непрямі стимули викликають бронхоспазм за рахунок базисних механізмів БА, вони краще корелюють із маркерами запалення дихальних шляхів і фенотиповими особливостями захворювання [22]. Водночас у клініці частіше використовують прямі бронхоспазмогенні стимули через їх кращу стандартизацію і зручність виконання бронхопровокаційних проб. При цьому слід пам'ятати, що інгаляційні бронхопровокаційні проби з прямими стимулами добре дають змогу вирізнити хворих на БА в загальній популяції дітей та з астма-подібними захворюваннями, проте є малоефективними у виявленні фенотипів астми.

Наразі серед лікарів-дослідників все ще домінує уявлення щодо провідної ролі запалення у розвитку БА і ГСБ. На користь цього свідчать численні роботи, в яких відмічено чітку пряму залежність між вмістом у зразках біопсії бронхів еозинофілів, опасистих клітин і Т-лімфоцитів у пізню стадію алергічної реакції зі ступенем ГСБ. У разі лікування глюкокортикостероїдами кількість таких клітин зменшувалася, що асоціювалося зі зниженням ГСБ. Проте останнім часом з'явилися роботи, які свідчать, що використання моноклональних антитіл проти CD₁ та інтерлейкіну-5, -4 і IgE призводить до зменшення вмісту наведених клітин у бронхах, проте суттєво не впливає на виразність ГСБ [17]. Це можна пояснити або тим, що ГСБ зумовлюється й іншими стероїдонезалежними механізмами, або тим, що ГСБ визначається низкою прозапальних медіаторів, тому вимикання одного з них суттєво не впливає на сприйнятливості бронхів у цілому. З огляду на перше припущення, необхідний пошук нових лікувальних засобів за неефективності стероїдної терапії, а з урахуванням другого припущення виникає потреба в більш комплексному лікуванні БА з урахуванням її фенотипових особливостей, не розглядаючи її як виключно запальне захворювання [23].

Ремоделювання бронхів визначає їх гіперчутливість і, особливо, гіперреактивність у відповідь на інгаляційні стимули. Цей вплив структурних змін бронхів на ГСБ може відбуватися незалежно від участі клітин у запаленні ДШ за рахунок активації резидентних клітин легень [26]. Тому можна припустити, що в майбутньому перспективним у лікуванні БА буде не лише пошук нових протизапальних препаратів, але й розробка засобів впливу на взаємодію епітелію з підлеглими структурами бронхів.

Одним із таких можливих підходів до корекції підвищеної сприйнятливості бронхів можна вважати пошуки засобів впливу на динаміку скорочення м'язів дихальних шляхів. Слід зазначити, що феномен гіпервентиляції бронхів визначається лише *in vivo* і не може бути відтворений *in vitro*. Так, ізометричне скорочення непосмугованих м'язів бронхів під впливом гістаміну і метахоліну, взятих від загиблих від нападу БА, *in vitro* нічим не відрізняється від їх скорочення у здорових донорів. Це дає підстави припустити, що у хворих на БА здатність м'язів бронхів до гіперскорочення визначається не «поломкою» механізмів скорочення, а скоріше впливом різних медіаторів і/або нейрогуморальними речовинами у стінці бронхів [5,24]. Відмічено, що бронходилатція дихальних шляхів великого калібру під дією бета2-агоністів приводить до поліпшення вентиляції дистальних відділів бронхів за рахунок механізмів взаємодії [27]. Виходячи з цього, у фармакологічній корекції гіперсприйнятливості дихальних шляхів, можливо, перспективним стане створення ліків, які нормалізують мікрооточення непосмугованих м'язів бронхів і зсувають взаємодію їх *in situ* в оптимальний бік.

Одним із пояснень того, чому запалення і ремоделювання бронхів не є окремою чіткою детермінантою гіперсприйнятливості дихальних шляхів, може бути участь нервової системи дихальних шляхів у відповіді, даних механізмах, оскільки ця відповідь медіюється переважно активацією холінергічного рефлексу. Стимулювання такої активації може генеруватися медіаторами запальних клітин, наприклад, основним протеїном еозинофільних лейкоцитів [25]. Це дає підстави припустити, що антагоністи головного основного протеїну або ослаблення функції сенсорних нервів дадуть змогу суттєво зменшити ГСБ.

Гіперсприйнятливості бронхів має генетичну обумовленість, а зовнішні фактори лише відіграють роль пускових тригерів. Успадкування ГСБ відбувається частіше за родоводом батька, а під впливом несприятливих стимулів навколишнього середовища цей феномен чітко формується вже наприкінці грудного віку, переважаючи в препубертатному періоді в дівчат.

Запалення бронхів, їх гіперсприйнятливості і ремоделювання є характерними феноменами чи епіфеноменами БА, які беруть участь у формуванні різних фенотипів цієї патології. Імовірно, тому клінічне значення показників ГСБ у групах хворих із різними фенотипами

БА оцінюється неоднозначно. Все ж у більшості випадків вважають, що наявність неспецифічної ГСБ у грудних дітей або дошкільнят, особливо в асоціації з atopією, зниженням показників вентиляційної функції бронхів і жіночою статтю слід розглядати як предиктор БА в підлітковому та ранньому дорослому віку [18]. Водночас лонгітудинальне десятирічне спостереження за когортою новонароджених показало, що маркери ГСБ мають обмежене значення як предиктори розвитку астми в дорослішому віці. Ці дані, на думку авторів, підтвержені численними епідеміологічними дослідженнями попередніх років [26].

Спроби використати показники ГСБ як маркера ефективності лікування БА кортикостероїдами супроводжувалися в підсумку суперечливих результатів. З одного боку, титрування такого лікування відповідно до показників неспецифічної ГСБ майже вдвічі підвищувало ефективність терапії та вірогідно корелювало з прогнозом відновлення функції легень і ризиком персистенування захворювання в доросле життя [28]. З іншого боку, дослідження з якісним дизайном і глибоким аналізом літератури показали, що вивчення БА, орієнтоване на показники ГСБ, не мало переваг стосовно кількості днів, коли в хворих не виявляли симптомів захворювання [12].

Клінічне значення асимптоматичної ГСБ у підлітків залишається дискусійним, попри численні дослідження, проведені в цьому напрямку наприкінці 90-х років ХХ століття. В аналітичному огляді, присвяченому питанню можливості використання показників асимптоматичної ГСБ, показано, що поки недостатньо даних, на підставі яких підлітки з асимптоматичною ГСБ становлять групу ризику з розвитку БА, через що потребують превентивного лікування [27]. Більше того, відмічено, що наявність асимптоматичної ГСБ недоцільно використовувати для виявлення серед підлітків осіб із ризиком розвитку астми [10]. Так, за даними досліджених, відношення шансів розвитку БА при асимптоматичній ГСБ було недостатнім і становило 2,15 (95% ДІ: 0,67–6,83). Водночас показано, що при асимптоматичній ГСБ у них визначаються ознаки запалення та персистувального ремоделювання [5,29]. Це дає підстави вважати, що наявність ГСБ у підлітків у періоді ремісії БА слід розглядати як показник персистувального запалення дихальних шляхів та як фактор ризику загострень захворювання, особливо при

асоціації його з atopією [19]. У світлі викладеного вище виникає запитання: якщо ГСБ є характерною рисою БА, то чому вона настільки часто трапляється в підлітків, у тому числі під час ремісії захворювання? Мабуть, це можна пояснити тим, що в процесі ремісії зазвичай знижується гіперреактивність, проте не ГСБ, що проявляється збереженням останньої за відсутності чи малої виразності симптомів захворювання. В останньому випадку знижене сприйняття їх може створити ілюзію ремісії. Окрім того, слід пам'ятати, що ГСБ — це двокомпонентний феномен, що визначається як генетичними факторами, так і запаленням. Під впливом базисної терапії зменшується чи зникає запалення бронхів, проте залишається генетично детермінована компонента [18].

Оскільки клінічне значення показників ГСБ у хворих на БА залишається недостатньо вивченим, а одержані результати досліджень — суперечливими, надії лікарів та дослідників звернені на інші, неінвазивні методи оцінки запалення дихальних шляхів. Серед цих методів особливу увагу привертають дослідження клітинного складу мокротиння та вмісту метаболітів монооксиду нітрогена в легеневому експіраті [6]. Такі методи дослідження стандартизовані, відносно доступні та дають у цілому відтворювані результати [16]. Попри чітке обґрунтування взаємозв'язку даних маркерів запалення в лабораторних умовах, у реальному житті, з позицій клінічної значущості, отримані дані ще далекі від «золотого стандарту». Так, підвищений вміст монооксиду нітрогену у видихуваному повітрі зазвичай вказує на еозинофільне запалення бронхів. Проте такий «інфламометр» неефективний при нееозинофільному запаленні, а також у хворих, які лікуються кортикостероїдами або курять. Цей тест не може використовуватися як предиктор ефективності лікування ГКС, хоча відображає ефект від їх використання [4,13]. Ряд дослідників, використовуючи такий тест, особливо в поєднанні з показниками ГСБ, як клінічний орієнтир у процесі лікування БА, досягли вищого рівня контролю при нижчих дозах ГКС [27]. Усупереч цим результатам, існують відомості про те, що орієнтир терапевтичних заходів на вміст метаболітів монооксиду нітрогену в легеневому експіраті не призводить до суттєвого поліпшення контролю над БА або зниження кумулятивної дози кортикостероїдів [30].

Настільки ж суперечливі результати лікування БА з орієнтиром на вміст еозинофільних

лейкоцитів у мокротинні. Тоді як одні дослідники відмічають, що таке лікування є ефективнішим за стандартну терапію [28], інші вважають, що врахування еозинофілів у мокротинні, навіть у поєднанні з визначенням вмісту монооксида нітрогену в легеневому експіраті, не поліпшує прогнозу астми як у дітей, так і в дорослих [16].

Отже, наведені дані літератури дають підстави вважати, що, попри досягнуті успіхи в науковому розумінні патогенезу основних харак-

теристик БА, існують великі труднощі у використанні їх на практиці. Більше того, запальна парадигма БА наразі потребує перегляду, оскільки, перетворюючись на догму, з клінічної точки зору, стає малопродуктивною. Рутинне застосування традиційних «інфламометричних» показників і пов'язаних із ними маркерів ГСБ уже не відповідає потребам клініки і вимагає переосмислення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Backer V, Stensen L, Sverrild A. (2018). Objective confirmation of asthma diagnosis improves medication adherence. *J Asthma*. 55 (11): 1262–1268.
- Benedictis D, Bush A. (2017). Asthma in adolescence: Is there any news? *Pediatrics Pulmonology*. 52 (1): 129–138.
- Borak I J, Lefkowitz RY. (2016). Bronchial hyperresponsiveness. *Occupational Medicine*. 66: 95–105.
- Castro-Rodriguez JA. (2011). The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 11 (3): 157–61.
- Chen Q, Zhong X, Acosta L, Divjan A, Rundle A, Goldstein I, Miller R, Perzanowski M. (2016). Allergic sensitization patterns identified through latent class analysis among children with and without asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 116 (3): 212–218.
- Cockcroft DW. (2015). Methacholine challenge. PD20 versus PC20. *Ann Am Thorac Soc*. 12 (3): 291–292.
- Coskun O, Ercan N, Bostanci I. (2019). Peripheral blood inflammatory patterns in the control levels of asthma in children. *J Asthma*. 58 (3): 1–15.
- Dardouri M, Sahli J, Ajmi T, Miraoui A, Bouguila J, Mallouli M. (2021). Factors associated with acute health care use in children and adolescents with asthma. *Compr. Child Adolesc Nurs*. 44 (2): 122–133. doi: 10.1080/24694193.2020.1742249.
- Dell SD, Bola SS, Foty RG. (2015). Provocative dose of methacholine causing a 20% drop in FEV1 should be used to interpret methacholine challenge tests with modern nebulizers. *Ann Am Thorac Soc*. 12 (3): 357–363.
- Douwes J, Brooks C, Pearce N. (2010). Stress and asthma: Hippocrates revisited. *Epidemiol Community Health*. 64 (7): 561–562.
- Gianfrancesco L, Malheiro APG, Matsunaga NY, Oliveira MS, Grotta MB, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AAC. (2021). Are there differences in the physical activity level and functional capacity among children and adolescents with and without asthma? *J Pediatr (Rio J)*. 97 (3): 295–301. doi: 10.1016/j.jped.2020.04.004.
- Haparkhova ZM, Selyverstova EN, Stroikova TR. (2015). Covremennue predstavleniya o roly henetycheskykh predyktorov pry bronkhialnoi astme u detei. *Astrakhanskyi med. zhurn*. 10 (1): 6–11.
- Hastie AT, Steele C, Dunaway CW. (2018). Complex association patterns for inflammatory mediators in induced sputum from subjects with asthma. *Clin Exp Allergy*. 48 (7): 787–797.
- Helen KR, J Mark Fitz Gerald, Eric D. (2019). Bateman GINA 2019: a fundamental change in asthma management. *European Respiratory Journal*. 53 (6): 1901046.
- Holgate ST. (2010). Has the time come to rethink the pathogenesis of asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 10 (1): 48–53.
- Holgate ST. (2011). Asthma: a simple concept but in reality a complex disease. *Eur J Clin Invest*. 41 (12): 1339–1352.
- Kim S, Lee CH, Jin KN, Cho SH, Kang HR. (2018). Severe asthma phenotypes classified by site of airway involvement and remodeling via chest CT scan. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 28 (5): 312–320.
- Kooijman MN, van Meel ER, Steegers E. (2019). Fetal umbilical, cerebral and pulmonary blood flow patterns in relation to lung function and asthma in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 30 (4): 443–450.
- Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. (2009). Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 64 (6): 476–483. doi: 10.1136/thx.2008.106609.
- Nadif R, Siroux V, Boudier A. (2016). Blood granulocyte patterns as predictors of asthma phenotypes in adults from the EGEA study. *Eur Respir J*. 48 (4): 1040–1051.
- Ortega H, Llanos JP, Lafeuille MH. (2019). Effects of systemic corticosteroids on blood eosinophil counts in asthma: real-world data. *J Asthma*. 56 (8): 808–815.
- Padmaja Subbarao, Pius J Mandhane, Malcolm R Sears. (2009). Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *P Subbarao, PJ Sears*. 181 (9): E181–90. doi: 10.1503/cmaj.080612.
- Passalacqua G, Landi M, Diego G. (2020). Allergen Immunotherapy for Pediatric Asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 20 (2): 162–167.
- Pirogov AB, Gassan DA, Zinov'ev SS. (2019). Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness. *Ter Arkh*. 91 (3): 31–35.
- Rakowski E, Zhao S, Liu M et al. (2019). Variability of blood eosinophils in patients in a clinic for severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 49 (2): 163–170.
- Sousa AW, Cabral ALB, Silva RA, Fonseca AJ, Grindler J, Martins MA, Carvalho CRF. (2021). Physical fitness and quality of life in adolescents with asthma and fixed airflow obstruction. *Pediatr Pulmonol*. 56 (1): 65–73.
- Stapleton M, Howard-Thompson A, George C, Hoover RM, Self TH. (2011). Smoking and Asthma. *J Am Board Fam Med*. 24 (3): 313–322.
- Sullivan PW, Ghushchyan VH, Skoner DP, LeCocq J, Park S, Zeiger RS. (2020, Apr). Complications and health care resource utilization associated with systemic corticosteroids in children and adolescents with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 9 (4): 1541–1551.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.049.
- Teague WG, Lawrence MG, Shirley DT. (2019). Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 7 (6): 1803–1812.e10.
- Waltraud Eder, Markus JE, Erika von Mutius. (2006). The asthma epidemic. *N Engl J Med*. 23; 355 (21): 2226–2235. doi: 10.1056/NEJMr054308.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Шахова Ольга Олександрівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-8201-6473>.

Тарнавська Світлана Іванівна — к.мед.н., доц. кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372)575-660. <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>.

Власова Олена Василівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0003-4253-0731>.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2021 р., прийнята до друку 07.09.2021 р.

УДК 616-071+616-08+616.24+616.36+616.5-005

О.Л. Цимбаліста

Характеристика захворювань у дітей при спадковому дефіциті альфа 1-антитрипсину

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 55-65. doi 10.15574/SP.2021.117.55

For citation: Tsymbalista O.L. (2021). Characteristics of diseases in children with inherited α -1 antitrypsin deficiency. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 55-65. doi 10.15574/SP.2021.117.55

Висвітлено сучасні погляди на генетику, особливості порушень метаболізму, перебіг різних клінічних варіантів маніфестації, критерії діагностики та принцип лікування моногенної ензимопатії — спадкового дефіциту α 1-антитрипсину (ААТ).

Спадковий дефіцит ААТ маніфестує чотирма клінічними синдромами: ураженням дихальної системи (емфіземою легень, хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), бронхіальною астмою, спонтанним пневмотораксом та бронхоектазами); ураженням печінки, судин.

Клініка ураження дихальної системи проявляється у віці 20–40 років. Хронічна емфізема легень є характерною для гомозиготних носіїв PIZZ. Найбільш несприятливим варіантом перебігу є фенотип PISZ: постійний кашель, розвивається ХОЗЛ, бронхіальна астма, пневмонії, поєднання різних респіраторних захворювань зі складними порушеннями в системі зовнішнього дихання. Бронхіальна астма має тяжкий перебіг із торпідним гнійним ендобронхітом, часто неконтрольована базовою терапією. У хворих із ХОЗЛ загострення є частими, перебігають тяжко і тривало. У зв'язку з редукцією судин малого кола кровообігу наростає гіпертензія в ньому, правошлуночкова недостатність. При дефіциті ААТ спостерігається висока частота бронхоектазів, злякисіних новоутворів у легенях.

Ураження печінки маніфестує неонатальним гепатитом, атрезією жовчовивідних шляхів, розвитком цирозу печінки, інфекційних ускладнень. Хронічна форма захворювання характеризується субклінічними змінами біохімічних показників функцій печінки, які в більшості з них (до 70%) нормалізуються до 18 років. У частини пацієнтів захворювання повільно прогресує і призводить до розвитку цирозу печінки до 20 років — 30%, у старших — 30–50%. Доброякісний перебіг ураження печінки може бути у вигляді гепатомегалії.

Геморагічний синдром зумовлений тим, що продукт гена інгібітора протеїнази набуває властивостей антитромбіну.

Ураження судин маніфестує некротичним панікулітом, тяжким перебігом геморагічного васкуліту з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами до протеїнази (C-ANCA) у сироватці крові. Дефіцит ААТ може поєднуватися із системними васкулітами, аневризмами судин, багатьма захворюваннями, а також із розвитком непластичних процесів різної локалізації.

Діагностика спадкового дефіциту ААТ поєднує, крім клінічних проявів, скринінгові програми, інструментальні (рентгенологічні, спірометрію, електрокардіографію, ультразвукові), лабораторні (функція печінки, коагулограма, імунограма, вміст ААТ у сироватці крові), генетичні дослідження, виключення муковісцидозу, вірусних гепатитів та інших захворювань.

Лікування пацієнтів зі спадковою недостатністю ААТ поєднує: адекватне харчування і фізичні навантаження, лікування фонових захворювань, профілактику і своєчасну терапію інфекцій дихальних шляхів, патогенетичну терапію. Патогенетична терапія — замісна (аугментаційна) екзогенним α 1-антитрипсином. Замісна терапія є показаною тільки пацієнтам у віці понад 18 років із фенотипом PIZZ або іншими рідкими фенотипами ААТ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, спадковий дефіцит α 1-антитрипсину, діагностика, терапія.

Characteristics of diseases in children with inherited α -1 antitrypsin deficiency

O.L. Tsymbalista

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The article presents the current views on genetics, features of metabolic disorders, course of various clinical manifestations, diagnostic criteria, and treatment principles for monogenic enzymopathy — an inherited α 1-antitrypsin (AAT) deficiency.

Inherited AAT deficiency manifests itself as four clinical syndromes: respiratory disease (pulmonary emphysema, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma, spontaneous pneumothorax, bronchiectasis); liver disease and blood vessel damage.

Respiratory disease manifests itself between the ages of 20–40 years. Chronic pulmonary emphysema is typical for homozygous PiZZ gene carriers. The most unfavorable clinical course variant including persistent cough, COPD development, bronchial asthma, pneumonia, co-existence of various respiratory diseases and severe disorders of external respiration is the PISZ phenotype. Bronchial asthma has severe clinical course with torpid purulent endobronchitis; is often uncontrolled despite background therapy. In COPD patients, exacerbations are frequent, severe, and prolonged. The reduction in the vessels of the pulmonary circulation results in pulmonary hypertension, right ventricular failure. In AAT deficiency, there is a high incidence of bronchiectasis, lung cancer.

Liver diseases manifest themselves as neonatal hepatitis, biliary atresia, liver cirrhosis, infectious complications. Chronic form is characterized by subclinical changes in the biochemical parameters of liver function most of which (up to 70%) normalize before the age of 18 years. In patients until the age of 20 years, disease slowly progresses and leads to the development of liver cirrhosis in 30% of cases, while older patients develop liver cirrhosis in 30–50% of cases. Some patients have a benign course of liver disease and present with hepatomegaly.

Hemorrhagic syndrome occurs when protease inhibitor gene product acquires the properties of antithrombin.

Vascular disease manifests itself as necrotizing panniculitis, severe hemorrhagic vasculitis with serum antineutrophil cytoplasmic antibodies to proteinase (C-ANCA.) AAT deficiency may coexist with systemic vasculitis, vascular aneurysm, many other diseases, as well as with the development of aplastic processes of various localization.

In addition to clinical manifestations, diagnosis of inherited AAT deficiency includes screening programs, instrumental (X-ray, spirometry, ECG, ultrasound), laboratory (liver function, coagulation profile, immunogram, serum AAT concentration), genetic investigations, exclusion testing for cystic fibrosis, viral hepatitis, and other diseases.

Treatment of patients with inherited AAT deficiency consists in adequate nutrition and physical activity; treatment of pre-existing conditions; prevention and timely therapy for respiratory infections; pathogenetic therapy. Pathogenetic therapy for AAT deficiency is a replacement (augmentation) therapy with exogenous α 1-antitrypsin concentrate. Replacement therapy is indicated only in patients >18 years of age with the PiZZ phenotype or other rare AAT phenotypes.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: children, inherited α 1-antitrypsin deficiency, diagnosis, therapy.

Характеристика захворювань у дітей при наследственном дефіциті альфа 1-антитрипсина**О.Л. Цимбаліста**

Івано-Франківський національний медичинський університет, Україна

Представлені сучасні погляди на генетику, особливості порушень метаболізму, перебіг, маніфестацію, критерії діагностики і принципи лікування моногенної ензимопатії — наследственного дефіцита α 1-антитрипсина (ААТ).

Дефіцит ААТ проявляється такими клінічними синдромами: ураженням дихальної системи (емфіземою легких, хронічним обструктивним захворюванням легких — ХОЗЛ, бронхіальною астмою, спонтанним пневмотораксом і бронхоектазіями); ураженням печінки, судин.

Клініка ураження дихальної системи проявляється в 20–40 років. Хронічна емфізема характерна гомозиготним носителям PIZZ. Найбільш важким варіантом перебігу є фенотип PIZZ: постійний кашель, розвивається ХОЗЛ, бронхіальна астма, пневмонія, поєднання різних респіраторних захворювань зі складними порушеннями в системі зовнішнього дихання. Бронхіальної астми характерно важке перебіг з торpidним гнійним ендобронхітом, часто неконтрольована базисної терапії. У великих ХОЗЛ обострення часті, протікають важко і довго. В зв'язі з редукцією судин малого кола кровообігу розвивається легочна гіпертензія, правожелудочкова недостаточність. При дефіциті ААТ має місце висока частота бронхоектазів, злоякісних новоутворень в легенях.

Ураження печінки проявляється неонатальним гепатитом, атрезією жовчовивідних шляхів, розвитком циррозу печінки, інфекційними ускладненнями. Хронічній формі захворювання характерні субклінічні зміни біохімічних показників функції печінки, які у більшості (до 70%) приходять в норму до 18 років. У частини пацієнтів захворювання повільно прогресує і призводить до розвитку циррозу печінки: до 20 років — 30%, у старших — 30–50%. Доброякісний перебіг ураження печінки може бути в формі гепатомегалії.

При геморагічному синдромі продукт гена інгібітора протеїнази набуває властивості антитромбіна.

Ураження судин проявляється некротизуючим паникулитом, важким перебігом геморагічного васкуліту з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (С-ANCA) в сироватці крові. Дефіцит ААТ може поєднатися з системними васкулітами, аневризмами судин, різними захворюваннями, а також з розвитком неопластичних процесів різної локалізації.

Діагностика наследственного дефіцита ААТ включає також скринінгові програми, інструментальні (рентгенологічні, спірометрія, електрокардіографія, ультразвукові), лабораторні (функція печінки, коагулограма, імунограма, вміст ААТ в сироватці крові), генетичні дослідження, виключення муковісцидозу, вірусних гепатитів і інших захворювань.

Лікування пацієнтів з наследственной недостаточністю ААТ включає: адекватне харчування і фізичні навантаження, лікування фонового захворювання, профілактику і своєчасну терапію інфекцій дихальних шляхів, патогенетичну терапію. Патогенетична терапія — замещаюча (аугментуюча) екзогенним α 1-антитрипсином. Замещаюча терапія показана тільки пацієнтам старше 18 років з фенотипом PIZZ або іншими рідкими фенотипами ААТ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, наследственный дефіцит α 1-антитрипсина, діагностика, терапія.

Недостатність α 1-антитрипсину (ААТ) — поширена генетично детермінована моногенна ензимопатія, що успадковується за автосомно-рецесивним типом із переважним ураженням легень, печінки, судин і шкіри, причиною якої є мутації гена PI — proteinase inhibitor [28,35,36].

Ген, який кодує синтез ААТ, експресований у гепатоцитах, успадковується за автосомно-домінантним типом у двох алелях (по одному від кожного з батьків) і характеризується найбільшим поліморфізмом геному людини. Система генів (SERPIN 1), яка контролює генетичні варіанти ААТ, названа Fogerhold у 1968 р. PI-системою. Остання знаходиться на довгому плечі 14 хромосоми (14q, 32.1). Ідентифіковано понад 100 його варіантів. З усієї сукупності генетичних варіантів ААТ лише приблизно 30 із них викликають патологічні прояви. Нормальні алелі, які є у 90% випадків серед здорової популяції людей, називають PIMM (medium mobility), для яких характерним є нормальний рівень у плазмі ААТ >20 мкмоль/л [10,15,28,36].

Дефіцитні алелі зумовлюють зниження концентрації ААТ у сироватці крові (<20 мкмоль/л). Останні переважно є PIS (експресують майже 50–95% дефіциту ААТ)

і PIZ (експресують 10–20% дефіциту ААТ). У гомозигот PIZZ має місце суттєве зниження вмісту ААТ (5–6 мкмоль/л), а його повна відсутність пов'язана з нульовим алелем (PI). За таких варіантів найвищий ризик розвитку емфіземи легень. Z-ААТ нейтралізує нейтрофільну еластазу повільніше, ніж M-ААТ; S-варіант: у гомозиготному стані вміст у плазмі крові становить майже 60% від нормальних величин [7,27,28].

У гетерозигот (PIMS, PIMZ) активність ААТ є менше зниженою. PIS і PIZ алелі зустрічаються переважно в людей європейської популяції. Кожний десятий житель Європи є гетерозиготним за PIZ або PIS-алелем. Існує думка, що однією з переваг поширених дефіцитних алелей гена PI є підвищена частота багатоплідних вагітностей, висока фертильна здатність матерів — гетерозиготних носіїв [12,13,27,36].

Нульовими (Null-тип) називають алелі, продукти яких не визначаються в сироватці крові. При цьому концентрація ААТ у сироватці крові є значно зниженою в гетерозигот або рівна нулю — у гомозигот і асоціюється з розвитком емфіземи легень і тяжким перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) за відсутності в плазмі крові ААТ або наявності тільки його слідів [5,7,27,35,37].

Одним з алелей зі зміненими властивостями є Pittsburgh — інгібітор протромбіну антитромбіну III: схильність до кровотеч за відсутності ураження [28,36,38].

Синтезується ААТ переважно в гепатоцитах і виділяється в плазму, забезпечуючи 90% усієї антипротеазної її активності. Значно менша продукція ААТ у мононуклеарних фагоцитах, епітеліальних клітинах легень і кишечнику. Отже, найвища концентрація ААТ відмічається в сироватці крові (нормальна концентрація становить 20–50 мкмоль/л). Період піврозпаду останнього дорівнює 4–5 діб. Сироватковий ААТ складає 40% загального вмісту в організмі, решта (60%) — у позаклітинному просторі. У невеликій кількості (10%) ААТ знаходиться в бронхоальвеолярному секреті на поверхні альвеолярних макрофагів (АМ), нейтрофілів і синтезується легневим епітелієм, а також у мононуклеарних фагоцитах, клітинах кишкового епітелію, паренхімі нирок [1,14,23,35–37].

Біологічна роль α 1-антитирсину в організмі людини

ААТ містить амінокислоту серин і всі білки, які містять серин, відносять до сімейства серпінів (serpin — скорочення від *Serine Protease Inhibitor*) і входить до складу α -глобулінової фракції білків сироватки крові. ААТ є основним інгібітором серинових протеаз, має найбільше значення (75% усіх інгібіторів протеаз) і виконує функцію інгібітора протеолітичних ферментів ендogenous і екзогенного походження. В здоровому організмі існує рівновага в системі «протеоліз-антипротеоліз», завдяки якій (підвищена секреція протеаз при бактеріальній інфекції і запаленні) нейтралізується ААТ. При дефіциті ААТ цього немає або є недостатнім, у зв'язку з чим зберігається висока протеазна активність. За нормального вмісту ААТ у сироватці крові відмічається надлишок нейтрофільної еластази, яка продукується активованими нейтрофілами у вогнищі запалення, може бути інактивована адекватним збільшенням продукції ААТ. Усяке нейтрофільне запалення супроводжується збільшенням локального, а в разі вираженого запального процесу — системного рівня нейтрофільної еластази. При дефіциті ААТ ця рівновага порушується в бік збільшення кількості нейтрофільної еластази. При цьому надлишок еластази призводить до непоправної деструкції еластичних волокон, розвитку емфіземи легень і симптомів бронхіальної обструкції. Окрім цього, нейтрофільна еластаза стимулює пнев-

мофіброз, так як її вміст в альвеолах у прямій взаємозалежності з трансформуючими факторами росту α і β . Останні стимулюють фіброз. Розвитку фіброзу сприяє підвищена чутливість ендотелію до впливу нейтрофільної еластази, що зумовлює редуцію мікроциркуляторного русла [1,4,10,15].

До деградації альвеол при емфіземі, крім нейтрофільної еластази, призводять і інші групи протеаз. Передусім це матриксні металопротеїнази (ММР), здатні розщеплювати майже усі складові екстрацелюлярного матриксу. Дія ММР нейтралізується їх тканинними інгібіторами (ТІМР). В основі однієї з гіпотез патогенезу ХОЗЛ є дисбаланс між ММР і ТІМР [3,4,13,17,37].

Отже, розвиток інфекційно-запальних процесів у легенях характеризується збільшенням великої кількості протеаз, які є визначальними в руйнуванні складових еластичного каркасу, перебігу і прогнозу захворювання. Найважливішими інгібіторами протеаз у дихальних шляхах є інгібітор секреторної лейкоцитарної пептидази (SLPI), інгібітор протеїнази 3 (PI3), які продукуються місцево альвеоцитами II типу, епітелієм трахеї і бронхів, клітинами Клара, АМ, моноцитами і нейтрофілами. Таким чином, SLPI, PI3 і ААТ забезпечують основний антипротеазний захист трахеобронхіального дерева. Індукція продукції інгібіторів протеаз, цитокінів сімейства ІЛ-1, кальцій-зв'язуючих білків є початком розвитку запального процесу. Інгібітори протеаз SLPI і PI3 нейтралізують найбільшою мірою нейтрофільну еластазу, а також катепсин G, трипсин нейтрофілів, хімазу, триптазу опасистих клітин, трипсин і хімотрипсин панкреатичних клітин [1,13,24].

Нейтрофільна еластаза і нейтрофільна пептидазна протеїназа 3 (NPM) є основними сериновими протеазами дихальних шляхів, продукція яких різко зростає при захворюваннях органів дихання. При цьому основною мішенню для них є білки екстрацелюлярного матриксу (зокрема колаген, еластин), окремі білки (імунoglobуліни, компоненти комплементу, системи згортання крові, ін.), ендотелій капілярів. У результаті порушується структура паренхіми легень, розвивається емфізема, спостерігається редуція мікроциркуляторного русла легень [5,16,27,29,30]. Окрім цього, сериновим протеазам (нейтрофільній еластазі і NPM) притаманні інші властивості: зумовлюють зниження мукоциліарного кліренсу бронхіального дерева; ремоделювання дихальних шляхів (розви-

ток фіброзу); участь у репарації епітелію слизової оболонки.

SLPI, PIZ беруть участь у регуляції місцевого і системного запалення:

- характерною є прозапальна дія (стимулюють хемотаксис прозапальних клітин, інгібують апоптоз нейтрофілів, стимулюють продукцію прозапальних цитокінів);

- нейтралізація α_1 -дефенсинів, нейтрофілів, лейкотрієну B_4 , IL-8, які є сильними хемоатрактантами нейтрофілів у вогнищі запалення;

- протизапальний ефект інгібіторів серинових протеаз SLPI і PIZ найбільшою мірою зумовлений інгібіцією нейтрофільної еластази і NPM, а також стимуляцією продукції протизапальних цитокінів, пригніченням продукції прозапальних цитокінів, звільнення гістаміну опасистими клітинами;

- тому найбільше серед інгібіторів протеаз функція ААТ полягає в регуляції реакції запалення в організмі людини;

- PIZ сприяє формуванню Th_1 -імунної відповіді;

- ААТ є неспецифічним білком сироватки крові гострої фази запалення, і рівень його при запаленні зростає, а також йому притаманні антиоксидантні властивості.

Важливими характеристиками SLPI, PIZ, ААТ є антибактеріальні властивості:

- стимулюють продукцію антимікробного пептиду β -дефенсину;

- бактерицидний ефект щодо грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*), грамнегативних бактерій (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Branchamella catarrhalis*);

- інактивація *M. tuberculosis* (SLPI);

- уповільнюють реплікацію вірусів, бактерій, у тому числі вірусу імунодефіциту;

- SLPI забезпечує значною мірою природну антифунгальну активність слизових оболонок (фунгіцидний ефект проти *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*) [1,20,24,34].

У країнах Європи гомозиготи із дефіциту ААТ зустрічаються з частотою від 1 на 670 до 1 на 15 097 серед живих новонароджених, гетерозиготи в цій популяції становлять майже 5% випадків. За даними ВООЗ, частота дефіциту ААТ в європейській популяції дорівнює 1:2000–1:7000. Серед населення скандинавських країн найвища поширеність мутацій PIZ і PIS, у країнах Америки — 1–3 на 5000 населення [7,14,20,34,37].

Клініка. Спадковий дефіцит ААТ маніфестує чотирма основними клінічними синдромами:

- ураженням дихальної системи, насамперед емфіземою легень, ХОЗЛ з емфіземою легень, бронхіальною астмою, рідше бронхоектазами;

- ураженням печінки з формуванням цирозу;

- васкулітом, асоційованим з наявністю антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл до протеїнази-3 (С-ANCA);

- ураженням шкіри — некротичним панікулітом [20,27,34].

Ураження дихальної системи

Патогенетичні механізми розвитку ураження дихальної системи

Уперше дефіцит α_1 -глобулінової фракції в пацієнта з емфіземою легень описали у 1963 р. С.В. Laurelli і S. Erikson, які обґрунтували, що в основі деяких обструктивних захворювань легень (зокрема емфіземи легень у молодих людей) є спадковий дефіцит ААТ, який успадковується за автосомно-рецесивним типом (синдром Лаурелла—Еріксона). Вік, в якому починає розвиватись емфізема легень, і швидкість її прогресування залежить від типу мутації гена ААТ.

Класична клінічна картина хронічної емфіземи легень характерна для гомозиготних носіїв PIZZ (70–80%). У гетерозигот ризик появи хронічної емфіземи значно нижчий. Дані про респіраторні симптоми і стан функції зовнішнього дихання в гетерозигот з PIMZ- і PIMS-варіантами є доволі суперечливими [12].

Розвиток панлобулярної емфіземи при дефіциті ААТ пов'язаний з недостатньою інактивацією власних еластаз організму, зокрема лейкоцитарних. Збільшенню продукції протеаз сприяють вплив інфекційних агентів, токсинів, які створюють короткочасний «вибух» протеолітичної активності до моменту пригнічення його інгібіторами (антипротеазами). У результаті руйнується еластичний каркас легеневої тканини, паралельно збільшується тривалість впливу на легеневу тканину. Ризик появи емфіземи зростає при зниженні рівня ААТ у сироватці крові <10 г/л. Підвищена протеолітична активність бронхоальвеолярного секрету не нейтралізується протеазними інгібіторами через дефіцит останніх, що призводить до деструкції еластичних волокон легень, надалі — розвитку пневмофіброзу. При дефіциті ААТ емфізема легень може виникати первинно або на тлі хронічного бронхіту чи іншої форми хронічних захворювань легень [16,37].

Клініка спадкового дефіциту ААТ є найбільше вивченою в дорослих. Симптоми ураження

легень з'являються у віці 20–40 років. На термін появи перших симптомів і подальший перебіг захворювання істотний вплив чинять обтяжений сімейний анамнез із захворювань органів дихання, гіперактивність бронхів, а також навколишнє середовище: повторні респіраторні інфекції, куріння, ступінь забруднення атмосферного повітря різними поллютантами [23,24,35].

У дітей з дефіцитом ААТ клініка емфіземи легень спостерігається рідко. Клінічна маніфестація захворювання звичайно виявляється рецидивним бронхітом, пневмонією, бронхіальною астмою, бронхоектазами, поєднанням патології легень із патологією печінки. При дефіциті ААТ повторні респіраторні захворювання частіше супроводжуються гнійним ендобронхітом, гнійними легеневиими ускладненнями, швидше розвивається хронізація запального процесу за рахунок формування бульозної емфіземи, розвитку пневмофіброзу з подальшою гіпертензією в малому колі кровообігу (МКК), ремоделюванням бронхів і утворенням бронхоектазів [11,28,30].

У більшості хворих із фенотипом ZZ спостерігається хронічна бронхіальна обструкція зі скаргами хворих на напади задухи (76%), постійну задишку (80–90%), оральні хрипи (65–75%), постійний вологий продуктивний кашель, зумовлений бронхоектазами (40%). У частини хворих характерними є прояви атопії і підвищений вміст у сироватці крові загального і специфічного IgE, симптоми бронхіальної астми (35%). Рідше є клініка гіперчутливого пневмоніту з різними варіантами перебігу. Бронхіальна астма при спадковому дефіциті ААТ зазвичай має тяжкий перебіг, мало або неконтрольована препаратами базової терапії. Крім того, для бронхіальної астми характерним є торпідний перебіг гнійного ендобронхіту. Для усіх нозологічних форм притаманним є швидке прогресування гіповентиляції і гіпоперфузії, передусім у нижніх відділах легень. У хворих із ХОЗЛ загострення є частими, перебігають тяжко і тривало [25,28,30,35,36].

В окремих випадках прогресуючий розвиток емфіземи легень має місце і без чітких епізодів респіраторних захворювань. Емфізема легень (як і емфізема легень при ХОЗЛ) є найчастішим фенотиповим проявом спадкової недостатності ААТ. Тяжкий дефіцит ААТ в основі розвитку емфіземи легень є тільки у 1–2% випадків. Доказана роль і інших генетичних факторів у розвитку захворювання. При емфіземі

легень, що супроводжується підвищеною деструкцією білків строми, упродовж певного часу ці патологічні зміни набувають системного характеру. Насамперед у ці процеси втягуються дихальні шляхи, де відбувається ушкодження еластичного каркасу бронхів із порушенням їх функції. Клінічною маніфестацією таких змін є трахеобронхіальна дискінезія. У пацієнтів з емфіземою легень виявлено генетичні маркери дисплазії сполучної тканини (2–5%). На цей час емфізему легень розглядають не тільки як вияв дефіциту ААТ, але і як системний процес дисплазії сполучної тканини з переважним ураженням респіраторного відділу дихальних шляхів та інших органів [20,21].

При цьому найпершою скаргою є прогресуюча задишка, поступове зниження маси тіла пацієнтів, а кашель частіше відсутній або виражений незначно. Як правило, кашель сухий, рідше з виділенням в'язкого гнійного мокротиння. Під час огляду: пацієнти астеничної будови тіла, грудна клітка швидко деформується до бочкоподібної, задишка в спокої, ціаноз з'являється при цьому пізно. Часто пацієнти роблять видих при зімкнутих губах (підвищується внутрішньобронхіальний тиск, що перешкоджає колапсу бронхів). У зв'язку з редукцією судин МКК наростає гіпертензія в ньому, правошлуночкова недостатність [16,21,24,28].

Найбільш несприятливим варіантом перебігу є фенотип PISZ: постійний кашель, розвивається ХОЗЛ, бронхіальна астма, пневмонія, поєднання різних респіраторних захворювань, ознаки гіповентиляції і гіпоперфузії нижніх відділів легень.

Рентгенологічно: зростає прозорість легневих полів, збіднення легеневого малюнка, опущення куполів діафрагми. На комп'ютерній томографії (КТ) виявляють великі множинні булли, бронхоектази. Корені легень є майже не зміненими. Серцева тінь крапельної форми. В описаному варіанті емфіземи легень гіпертензія в МКК розвивається пізно, повільно прогресує. При хронічних гнійних процесах у легнях легенева гіпертензія в умовах глибокого дефіциту ААТ прогресує значно швидше. Метод КТ легень є вирішальним як для діагностики емфіземи легень (переважно в базальних відділах легень і її панацінарний характер на ранніх стадіях захворювання), так і контролю за її прогресуванням, діагностики бронхоектазів, булл. Останні частіше виявляються у верхніх долях [24,28,31,32].

Основним методом оцінки тяжкості захворювань органів дихання, які розвинулися на тлі спадкового дефіциту ААТ, є спірометрія (СПМ). Формування емфіземи легень призводить до зниження еластичної тяги легень і динамічного колапсу неушкоджених дихальних шляхів, які разом зумовлюють розвиток неповної зворотної бронхіальної обструкції [29,31,35,36].

У пацієнтів з емфіземою легень виявляють складні порушення в системі зовнішнього дихання, насамперед діагностують синдром «в'ялої легені»: одразу зростає залишковий об'єм легень при паралельному збільшенні загальної ємності легень і зниженні форсованої життєвої ємності легень. Надалі знижується дихальний об'єм, а резервний об'єм видиху майже не визначається. Об'єм закриття різко зростає, знижується об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВи₁). Різко знижуються показники пікової швидкості, максимальної об'ємної швидкості на рівні 25%, 50% і 75% форсованої життєвої ємності легень (це вказує на клапанний механізм бронхіальної обструкції). Зростає Raw, знижується DLCO.

Прогностично найбільш об'єктивним показником функції зовнішнього дихання є ОФВи₁, який вказує на швидкість прогресування функціональної недостатності легень. У середньому щорічне зниження ОФВи₁ становить 55–100 мл/рік. Паралельно зниженню ОФВи₁ скорочується термін життя пацієнтів: при ОФВи₁ <25% від належних величин медіана виживання дорівнює 6,3 року, ОФВи₁ 25–50% — 10,5 років і ОФВи₁ >50% — 14 років [21,29,30,35].

За звичайного перебігу захворювання впродовж перших двох декад життя функція легень переважно залишається нормальною. Емфізема легень призводить до смерті, зазвичай на 3–4-й декаді життя пацієнтів. Імовірність життя пацієнтів до 50 років є у половини, до 60 років — тільки у 15% випадків серед хворих на синдром Лаурелла—Еріксона. Ризик розвитку останнього є вищим за наявності нульових і дефіцитних алелей, які у гомозиготному стані. Фактори ризику: чоловіча стать, вік від 50 років, куріння, тривалий контакт із димом, пилом [20,23,35].

Одним із варіантів спадкового дефіциту ААТ є спонтанний пневмоторакс (СП). Останній зустрічається також при синдромі Марфана, прогерії, синдромі Елерса—Данлоса. Безпосередньою причиною СП є розрив витончених

стінок субплеврально розташованих булл. Клінічні прояви залежать від ступеня колапсу легені. При повторних епізодах СП м.б. обмеженим завдяки плевральним зрощенням. *Діагностика*: рентгенографія органів грудної клітки. *Лікування*: дренування плевральної порожнини з подальшою активною аспірацією повітря. При частих епізодах СП показане хірургічне лікування з видаленням булл [19,28,34,35].

Родинні випадки СП також є частиною клінічної маніфестації синдрому Birt—Hogg—Dubé, який, окрім СП, поєднує доброякісне ураження волосяних фолікулів і підвищений ризик новоутворень нирок і товстої кишки [14,19,35].

У пацієнтів при дефіциті ААТ відмічається висока частота бронхоектазів (43–45%). Недостатність ААТ спричиняє розвиток злоякісних новоутворень у легенях частіше, ніж серед здорової популяції населення [11,20,35].

Причиною смерті більшості хворих з ураженням дихальної системи при спадковому дефіциті ААТ є: хронічна емфізема, ХОЗЛ, в окремих випадках хворі помирають від пневмотораксу, легенево-серцевої недостатності, емболії гілок легеневої артерії. При автопсії нерідко виявляють субплевральну емфізему, яка прижиттєво немає клінічних проявів, хоча можливі спонтанні пневмоторакси [2,15,18,28,34,35].

Позалегеневі прояви спадкового дефіциту α 1-антитрипсину

Ураження печінки і біліарного тракту найчастіше (18–20%) спостерігається в дітей з генотипом PIZZ, 10% — PISZ, майже 6% — PISS-генотипом. Основною причиною ураження печінки в дітей з недостатністю ААТ є утворення в цитоплазмі включень внаслідок утворення і агрегації аномального ААТ (PIZ-білок), нерозчинного в ендоплазматичному ретикулумі і гепатоцитах. Майже 85% синтезованого Z-білка нездатні покинути гепатоцит. Останнє зумовлює нагромадження його в гепатоцитах, розвиток фіброзу печінки із запальною реакцією в ділянці v.portae, внутрішньопечінкового холестазу, гігантоклітинну трансформацію і проліферацію протоків, закупорку їх жовчю і біліарну атрезію. Ураження печінки може бути діагностовано як у немовлят, так і в дітей та дорослих.

Фактори ризику ураження печінки при спадковому дефіциті ААТ: затяжна гіпербілірубінемія новонароджених, автоімунні процеси, інфікування вірусом гепатиту В, штучне виго-

довування. У грудному молоці є високий рівень ААТ, який частково компенсує його дефіцит. Майже в 10% випадків пацієнти з клінічними симптомами ураження печінки на першому році життя помирають до восьмирічного віку. Недостатність ААТ з атрезією жовчовивідних шляхів є основним показанням до трансплантації печінки [7,20,28,29].

У клінічній картині недостатності ААТ, яка характеризується ураженням печінки, виділяють тяжку неонатальну і хронічну форму ураження печінки.

Тяжка неонатальна форма маніфестує в перші дні життя (перші місяці) синдромом неонатального гепатиту (іктеричністю шкіри, склер, гепатолієнальним синдромом, гіпербілірубінемією), білково-енергетичною недостатністю, затримкою психомоторного розвитку. При обстеженні діагностують картину внутрішньопечінкового холестазу, атрезію жовчовивідних шляхів. Прогресування захворювання призводить до розвитку цирозу печінки, інфекційних ускладнень, сепсису.

Хронічна форма захворювання перебігає більш сприятливо. Більшість новонароджених (до 70%) PIZ-гомозигот мають субклінічні зміни з боку біохімічних показників функції печінки. Прогноз у цій групі пацієнтів є сприятливим: у більшості з них до 18 років нормалізуються показники функції печінки і тільки у 10% випадків із них зберігаються зміни. У частини пацієнтів основним клінічним симптомом є гепатомегалія. Захворювання повільно прогресує і призводить до хронічної печінкової недостатності і за несприятливих умов (інтоксикації, гепатиту В, С, ін.) розвивається цироз печінки. Ризик розвитку цирозу печінки зростає з віком: до 20 років — 30%, у старших — 30–50%. Можливий доброякісний перебіг ураження печінки, за якого єдиним симптомом є гепатомегалія. В біохімічному аналізі крові констатують гіпербілірубінемію, незначно підвищений вміст АСТ, АЛТ. У дітей гетерозигот PIMZ доволі рідко до 5-місячного віку спостерігається підвищення вмісту трансаміназ і ознаки дисфункції печінки, які зникають до дворічного віку. У цей час доказаною є підвищена схильність пацієнтів із дефіцитом ААТ до інфікування вірусом гепатиту С. Від криптогенного цирозу печінки або гепатоцелюлярної карциноми помирає третина хворих на спадковий дефіцит ААТ [20,28,35,36,38].

Геморагічний синдром. P1 (Pittsburg) екзон, що відноситься до групи алелей з особливими

властивостями: згадана мутація в гені P1 змінює його властивості так, що продукт гена набуває властивостей антитромбіну. Це призводить до маніфестації геморагічного синдрому. ААТ і антитромбін III мають спільну структуру, обидва є інгібіторами протеолітичних ферментів. Однак концентрація ААТ змінюється під впливом ендогенних факторів (інфекція, травма), а концентрація антитромбіну залишається стабільною. У відповідь на травму підвищується синтез продукту P1 (Pittsburg), якому притаманні антитромбінові властивості. При цьому настає геморагічний синдром, поглиблюються симптоми геморагічного шоку, зростає ризик смерті при нетяжкій травмі. P1 (Pittsburg) зберігає свої антиеластазні властивості, тому в пацієнтів немає підвищеного ризику емфіземи легень [20,35,36].

Ураження судин

Некротичний панікуліт є доволі рідкісним проявом спадкового дефіциту ААТ (1% на 1000 пацієнтів) при фенотипах ZZ, MZ, SS, MS. Панікуліт характеризується запальними і некротичними змінами на шкірі. При цьому характерними є болючість, гіперемія, гіпертермія шкіри і формування вузликів у ділянці стегон і сідниць із наступним виразкуванням і дренажем стерильної прозорої жовтої маслянистої рідини без запаху [20,24,35].

Тяжкий перебіг геморагічного васкуліту з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами до протеїназ (С-ANCA) у сироватці крові.

Дефіцит ААТ може поєднуватись із гранульоматозом Вегенера, мікроскопічним поліангіїтом, розшаруванням аневризми судин головного мозку, ревматоїдним артритом. Діагностика є можливою при молекулярно-генетичному дослідженні.

Асоціація спадкового дефіциту ААТ з іншими захворюваннями: доведена недостатність ААТ при ідіопатичному ювенільному артриті (ІЮА), виразковому коліті, фіброміалгіях, панкреатиті, передньому увеїті, нефротичному синдромі гломерулонефриту, системній склеродермії і меншою мірою — при системному червоному вовчаку, анкілозуючому спондилоартриті, контактному дерматиті. З дефіцитом ААТ пов'язаний розвиток неопластичних захворювань (лімфоми, раку жовчного міхура, раку сечового міхура) і швидке їх прогресування, що зумовлено надлишком протеаз, і ушкодження останніми тканин [20,35,36].

Діагностика

Насамперед необхідно виділити групи ризику щодо спадкового дефіциту ААТ (особи, які

підлягають визначенню вмісту ААТ у сироватці крові):

- задишка і кашель, які спостерігаються в кількох поколіннях;
- пацієнти з хронічними захворюваннями легень;
- хворі на БА за відсутності ефекту від базової терапії;
- емфізема легень (особливо до 20 років) за відсутності клініки ураження дихальної системи;
- родичі пацієнтів із дефіцитом ААТ;
- доказана недостатність ААТ у членів родини пацієнта;
- сімейний анамнез емфіземи легень, бронхоектатичної хвороби;
- захворювання печінки, особливо в дітей раннього віку неясного генезу;
- знижений вміст $\alpha 1$ -глобулінової фракції протеїнограми;
- переважне збільшення прозорості легеневої тканини в медіальних зонах легень при рентгенологічному обстеженні;
- васкуліт, асоційований з антитілами до цитоплазми нейтрофілів;
- некротичний панікуліт;
- хворі на ідіопатичний ювенільний артрит (ІЮА) [20,35].

Кандидати для визначення фенотипу: особи зі зниженим вмістом ААТ у сироватці крові нижче нормальних величин; кровні родичі осіб із дефіцитом ААТ; подружні пари, які мають 1 або 2 алелі Z (до народження дитини). Генотип визначається за невідповідності низького вмісту ААТ теоретично нормальному фенотипу.

Враховуючи тяжкий перебіг усіх клінічних форм цієї патології, важливе значення мають скринінгові програми. Скринінг на α -1-анти-трипсинову недостатність проводять у трьох варіантах:

- обстеження дорослих загальної популяції;
- обстеження людей з шансами мати патологічні алелі гена ААТ;
- у новонароджених проводять перелометричним методом із використанням зразків сухої плями крові на фільтрувальному папері, і він є альтернативою визначення сироваткового ААТ.

Нормальний вміст ААТ у сироватці крові становить 2,0–4,0 г/л або 20–50 мкМоль/л, 150–350 мг/дл і прийнятий за 100%. Нормальні величини ААТ дорівнюють від 80% до 100%,

при гетерозиготній недостатності — від 15% до 80%, а дефіцитний — <15% нормальних величин. У разі зниженого рівня ААТ показана молекулярно-генетична діагностика.

Інструментальні дослідження:

- рентгенографія органів грудної клітки, у тому числі комп'ютерна томографія (КТ). Остання є вирішальною як для діагностики, так і для контролю за прогресуванням емфіземи легень і є інформативнішою за СПМ;
- моніторинг функції системи зовнішнього дихання СПМ, щоденна пікфлоуметрія, визначення дифузійної здатності легень;
- електрокардіографія, ультразвукове дослідження серця і магістральних судин із визначенням тиску в легеневої артерії (передусім контроль за розвитком легеневої гіпертензії і правошлуночкової недостатності);
- моніторинг газового складу крові;
- за показаннями — бронхоскопія [20,25,31,32,35].

Лабораторні дослідження

- Функція печінки, коагулограма, протеїнограма, імунограма — гуморальна ланка (IgA, M, G, E), клітинна ланка (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19); вміст ААТ у сироватці крові.

На думку експертів ВООЗ, саме по собі зниження вмісту ААТ є недостатнім для діагностики. Особи зі зниженим рівнем ААТ підлягають фенотипуванню. Усі численні сім'ї зі зниженим рівнем ААТ (або з виявленим патологічним геном P1) також підлягають обстеженню.

- Виключення муковісцидозу: пілокарпіновий тест, молекулярна діагностика для виключення мутації гена муковісцидозного трансмембранного регулятора.

- ПЛР для виключення інфікування вірусами гепатиту В і С [20,28,35].

Лікування пацієнтів із недостатністю α -антитрипсину

Лікування спадкової недостатності ААТ є комплексним і поєднує: відмову від куріння; адекватне харчування і фізичні навантаження; лікування фонових захворювань; профілактику і своєчасне лікування інфекцій дихальної системи, патогенетичну терапію.

Патогенетична терапія є замісна — аугментаційна (augmentation — приріст, збільшення) екзогенним α 1-антитрипсином для створення нормального балансу протеазних і антипротеазних компонентів у сироватці крові і в базальних відділах легень. У цей час замісну терапію проводять у чотирьох напрямках: внутрішньовенна замісна терапія препаратами з людської

плазми; замісна інгаляційна терапія; замісна терапія рекомбінантним ААТ; терапія синтетичними інгібіторами протеаз.

Критерії для замісної терапії

Замісна терапія показана тільки пацієнтам із функціонально підтвердженою емфіземою легень, зумовленою дефіцитним тяжким фенотипом PIZZ або іншими рідкісними фенотипами ААТ. Вона не впливає на інші прояви спадкового дефіциту ААТ. При гетерозиготних фенотипах PIMZ або PISZ замісна терапія не показана.

- Вік ≥ 18 років.
- Зниження вмісту ААТ у сироватці крові $< 35\%$ ($< 0,84$ г/л або < 11 ммоль/л) від нормальних величин.
- Фенотипи високого ризику захворювання (PIZZ, Null, Null Null) або рідкі дефектні гени.
- Відмова від куріння в останні 6 місяців.
- Емфізема легень із клінічними проявами, ОФВи₁ – $< 80\%$.
- За безсимптомного перебігу – прогресуюче зниження функції легень упродовж року (ОФВи₁).
- Виключення дефіциту IgA. Визначення Ig сироватки крові зумовлене тим, що при їх дефіциті, зокрема IgA, у крові м.б. циркулюючі антитіла до нього.
- Регулярне обстеження на ВІЛ.

Перед початком замісної терапії рекомендують вакцинацію проти гепатиту А і В.

До початку замісної терапії необхідно зробити такі дослідження: визначення вмісту імуноглобулінів у сироватці крові; проведення спірометрії, визначення дифузійної здатності легень; КТ легень; повний аналіз функції печінки.

Важливим ефектом замісної терапії є її протективний вплив проти респіраторної інфекції, що є дуже важливим, враховуючи високу поширеність бронхоектазів серед цих пацієнтів. Це пояснюється відновленням балансу між протеазами і антипротеазами та зменшенням запалення в дихальних шляхах.

Замісну терапію проводять очищеними препаратами, отриманими з донорської плазми: Prolastin, Prolastin-C (Іспанія), Aralast, Aralast NP (США), Zemaira (Іспанія), Elassia (США), Trupsone (Trupson Іспанія), Alfalastin (Франція), Respicam (Ізраїль) [9,16,20,28,33,35].

Замісна терапія також є ефективною при інгаляційному введенні ААТ завдяки тому, що є безпосереднє введення препарату в легені. Терапевтична концентрація препарату досягається у всіх

хворих. Неінвазивний шлях введення препаратів ААТ не потребує госпіталізації пацієнтів. Перевагою інгаляційної форми замісної терапії є низька доза діючої речовини, що дає змогу проводити лікування в більшості (у 3–4 рази) пацієнтів порівняно з дозою ААТ в ін'єкційній формі. Замісна терапія ААТ також показана при муковісцидозі, бронхоектатичній хворобі [6,20,28].

Синтезовано синтетичний інгібітор нейтрофільної еластази Midesteine.

Патогенетично обґрунтованим є використання інгібіторів протеаз як білкових препаратів з органів і тканин тварин (тразилол, контрикал, салол, гордокс, ін.), так і синтетичних – інгібіторів фібринолізу, плазміну, хемотрипсину і трипсину (ініпрол, амінокапронова кислота, параамінометилбензойна кислота).

Окрім цього, пацієнти отримують терапію залежно від клінічної маски і періоду захворювання (ремісія, загострення) спадкового дефіциту ААТ.

Враховуючи розбалансування системи протеолізу в пацієнтів із недостатністю ААТ, перспективним є застосування антиферментних білкових інгібіторів протеїназ плазми крові донорів, зокрема α_2 -макроглобуліну. Останньому, крім властивостей інгібітора майже всіх відомих протеїназ, притаманні інші біологічні ефекти: один із поліфункціональних білків – регуляторів функції клітин, клітинного метаболізму, транспортування цитокінів, регуляція процесів ендоцитозу, гемостазу, фібринолізу, кооперація різних клітин крові. Вагома роль належить α_2 -макроглобуліну в імунологічних реакціях, клітинному рості, метаболізмі сполучної тканини, модуляції активності різних цитокінів, регуляції синтезу оксиду азоту макрофагами. При SaO₂ $< 90\%$ показана тривала оксигенотерапія за загальноприйнятою методикою [33].

Методом вибору в лікуванні дітей, хворих на ювенільний цироз печінки, є трансплантація печінки. Враховуючи молодий вік пацієнтів з емфіземою легень, в основі якої є спадкова недостатність ААТ, методом вибору є одностороння або білатеральна трансплантація легень, серце-легені [19,20,28,36,38].

Отже, викладені матеріали, дають змогу практичним лікарям удосконалити знання про генетичні аспекти доволі складної спадкової патології як дефіцит альфа 1-антитрипсину, особливості порушень метаболізму, клінічні варіанти перебігу, діагностику, сучасні принципи лікування.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abaturov AE. (2011). Rol mestnykh inhibitorov proteaz v nespetsificheskoy zashchite respiratornogo trakta. *Child's Health*. 4: 117–124. [Абатуров АЕ. (2011). Роль местных ингибиторов протеаз в неспецифической защите респираторного тракта. *Здоровье ребенка*. 4: 117–124].
- Alam S, Li Z, Atkinson C et al. (2014). Alpha 1-antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease. *Am.J.Respir.Crit.Care Med*. 189, 8: 909–931.
- Atkinson JJ, Lutey BA, Suzuki Y et al. (2011). The role of matrix metalloproteinase-9 in cigarette smoke — induced emphysema. *Am.J.Respir.Crit.Care.Med*. 83: 876–884.
- Averyanov AV, Polivanova AE. (2006). Neytrofilnaya elastaza i bolezni organov dykhaniya. *Pulmonologiya*. 5: 74–77. [Аверьянов АВ, Поливанова АЭ. (2006). Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания. *Пульмонология*. 5: 74–77].
- Balbi B, Ferraroti I, Miravittles M. (2015). Efficacy of augmentation therapy for emphysema associated with α 1-antitrypsin deficiency: enough is enough. *European Respiratory Journal*. 47 (1): 35–38. doi: 10.1183/13993003.01145-2015.
- Barrecheguren M, Miravittles M. (2019). Treatment with inhaled α 1-antitrypsin: a square peg in a round hole? *European Respiratory Journal*. 54 (5): 180–1894. doi: 10.1183/13993003.01894-2019.
- Blanco J. (2018). A well-designed/conducted study on alpha-1 antitrypsin epidemiology not quoted. *European Respiratory Journal*. 51; 3. doi: 10.1183/13993003.02662-2017.
- Bowick S, Bowick M. (2019). Living with Alpha-1-antitrypsin Deficiency. Columbia Southern University. 96p. doi: 10.1183/13993003.01894-2019.
- Campos MA, Kupperts F, Stocks JM et al. (2013). Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1-antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study SPARK. *COPD*. 10 (6): 687–695.
- Chuchalin AG. (2014). Sindrom defitsita alfa-1-antitripsina. *Entsiklopediya redkikh zabolevaniy*. Moscow: Littera: 672. [Чучалин АГ. (2014). Синдром дефицита альфа-1-антитрипсина. *Энциклопедия редких заболеваний*. Москва.: Литтера: 672].
- Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF et al. (2000). Distribution of alpha-1-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest*. 117: 415–419.
- Dawwas MF, Davies SE, Griffiths WJ et al. (2013). Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PIZZ-related lung disease. *Am.J.Respir.Crit.Care. Med*. 187 (5): 502–508.
- Didkovsky NA, Zharova MS, Kablashova NA, Malashenkova IK. (2011). A case of multiple genetic lesions in different systems of the lung defense. *Pulmonologiya*. 1: 111–114. [Дидковский НА, Жарова МА, Каблашова НА, Малашенкова ИП. (2011). Случай множественных генетических нарушений в различных системах защиты легких. *Пульмонология*. 1: 111–114]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-1-111-114>.
- Ferrarotti J, Ghun GA, Zorzetto M et al. (2012). Serum levers and genotype distribution of alpha-1-antitrypsin in the general population. *Thorax*. 67 (8): 669–674.
- Greene CM, Hassan, Molloy TK et al. (2011). The role of proteases, endoplasmic reticulum stress and SERPI NA1 heterozygosity in lung disease and α 1-antitrypsin deficiency. *Exp.Rev.Respir.Med*. 5 (3): 395–411.
- Ivchik TV. (2011). About the genetics of pulmonary emphysema. *Pulmonologiya*. 4: 97–108. [Ивчик ТВ. (2011). О генетике эмфиземы легких. *Пульмонология*. 4: 97–108]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-4-97-108>.
- Korytina GF, Akhmadishina LZ, Yanbaeva DG et al. (2008). Association of polymorphic variants of matrix metalloproteinase and antiprotease genes with development and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 1: 33–38. [Корытина ТФ, Ахмадишина ЛЗ, Ямбаева ДГ и др. (2008). Ассоциация полимерных вариантов генов ферментов матричных металлопротеаз и антипротеаз с развитием и тяжестью хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 1: 33–38]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-1-33-38>.
- Lin YC, Chiu WK, Chang H et al. (2008). Spontaneous pneumothorax in flight as first manifestation of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Aviat.Space.Environ.Med*. 79: 704–706.
- Migliazza L, Lopez SM, Murcia J et al. (2000). Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. *J Redial Surg*. 35: 7–8.
- Miravittles M, Dirksen A, Ferraroti I et al. (2017). European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*. 50 (5): 1700610. doi: 10.1183/13993003.00610-2017.
- Nechayev VI. (2001). Emfizema legkikh: sistemnyye proyavleniya bolezni. *Pulmonologiya*. 9: 54–58. [Нечаев ВИ. (2001). Эмфизема легких: системные проявления болезни. *Пульмонология*. 9: 54–58].
- Omesova OYu, Grabovskaya OV, Teplyuk NP et al. (2014). Pannikulit, obuslovlennyy defitsitom α 1-antitripsina. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 3: 32–35. [Омесова ОЮ, Грабовская ОВ, Теплюк НП и др. (2014). Панникулит, обусловленный дефицитом α 1-антитрипсина. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 3: 32–35].
- Ortega V, Pecchiari M. (2017). Understanding at-risk subgroups for lung function impairment in life-long nonsmokers with α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*. 49 (3): 17–114. doi: 10.1183/13993003.01986-2018.
- Ovcharenko SI, Son EA. (2011). Effects of alfa-1-antitripsin deficiency on lung disease. *Pulmonologiya*. 5: 79–86. [Овчаренко СИ, Сон ЕА. (2011). Влияние недостаточности α 1-антитрипсина на поражение легких. *Пульмонология*. 5: 79–86]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-5-79-86>.
- Palamarchuk GF, Akopov AP, Arsenyev AM et al. (2019). Bronkhoskopiya v diagnostike i lecheniyi zabolevaniy organov dykhaniya. SPb: Foliant: 328. [Паламарчук ГФ, Акопов АП, Арсеньев АМ и др. (2019). Бронхоскопия диагностики и лечения заболеваний органов дыхания. СПб.: Фолиант. 328].
- Pini L, Tiberio L, Venkatesan N et al. (2014). The role of bronchial epithelial cells in the pathogenesis of COPD in Z-alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir.Res*. 15 (1): 112.
- Puzyrev VP, Savjuk VYa. (2003). Molekulyarnyye osnovy i klinicheskiye aspekty nedostatochnosti α 1-antitripsina. *Pulmonologiya*. 1: 105–114. [Пузырев ВП, Савюк ВЯ. (2003). Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности α 1-антитрипсина. *Пульмонология*. 1: 105–114].
- Rozinova NN, Mizernitskiy YuL. (2015). Orfannyye zabolevaniya legkikh u detey. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M: 240. [Розина НН, Мизерницкий ЮЛ. (2015). Орфанные заболевания легких у детей. Москва.: ИД МЕДПРАКТИКА-М: 240].
- Solov'eva OG. (2015). α 1-Antitrypsin deficiency in a pulmonologist' practice. *Pulmonologiya*. 25 (4): 505–508. [Соловьева ОГ. (2015). Дефицит α 1-антитрипсина в практике пульмонолога. *Пульмонология*. 25 (4):

- 505–508]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-505-508>.
30. Spichak TV. (2005). Defitsit a1-AT pri boleznyakh legkikh u detey. Russian Pediatric Journal. 4: 30–33. [Спичак ТВ. (2005). Дефицит α 1-АТ при болезнях легких у детей. Российский педиатрический журнал. 4: 30–33].
31. Struchkov PV, Drozdov DV, Lukina OF. (2019). Spirografiya: rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media: 112. [Стручков ПВ, Дроздов ДВ, Лукина ОФ. (2019). Спирография: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа: 112].
32. Troyan VN. (2018). Klinicheskaya interpretatsiya rentgenografiyi: Spravochnik. Darbi M, ed. Moscow: GEOTAR-Media: 216. [Троян ВН. (2018). Клиническая интерпретация рентгенографии легких: Справочник. Под ред. Дарби М; Москва: ГЭОТАР-Медиа: 216].
33. Tymchenko AS. (2009). Perspektyvnist vykorystannia natyvnykh inhibitoriv proteinaaz z plazmy krovi, yak protyzapalnykh ta antyfermentnykh preparativ. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 15 (3): 604–608. [Тимченко АС. (2009). Перспективність використання нативних інгібіторів протеїназ з плазми крові, як протизапальних та антиферментних препаратів. Журнал АМН України. 15 (3): 604–608].
34. Vershinina MV, Nechaeva GI, Grinberg LM, Govorova SE. (2012). Spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: molecular and genetic analysis. Pulmonologiya. 2: 34–39. [Вершинина МВ, Нечаева ГИ, Гринберг ЛМ, Говорова СЕ. (2012). Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: молекулярно-генетические исследования. Пульмонология. 2: 34–39]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-34-39>.
35. Vidal R, Blanco I, Casas F et al. (2008). Guidelines for the diagnosis and management of α 1-antitrypsin deficiency. Pulmonologiya. 1: 14–28. [Видаль Р, Бланко И, Касас Ф и др. (2008). Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1-антитрипсина испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR). Пульмонология. 1: 14–28]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-1-14-28>.
36. Zaynudinov ZM, Zhurkova NV, Kaganov BS. (2009). Nedostatochnost alfa-1-antitripsina u detey. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 4 (4): 67–70. [Зайнудинов ЗМ, Журкова НВ, Каганов БС. (2009). Недостаточность альфа-1-антитрипсина у детей. Вопросы практической педиатрии. 4 (4): 67–70].
37. Zhigaltsova-Kuchinskaya OA, Sivitskaya LN, Danilenko NG et al. (2015). Alpha-1-antitrypsin deficiency: genetic fundamentals, epidemiology, role in the development of bronchopulmonary pathology. Vestnik VGMU. 14: 39–52. [Жигальцова ОА, Кучинская ОА, Савицкая ЛН, Даниленко НТ и др. (2015). Дефицит α 1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхолегочной патологии. Вестник ВМНУ. 14: 39–52].
38. Zhurkova NV, Kondakova OB, Strokov TV et al. (2008). Nedostatochnost a1-antitripsina u detey s patologiyey pecheni. Peditria Journal Named after G.N. Speransky. 87 (3): 138–141. [Журкова НВ, Кондакова ОБ, Строкова ТВ и др. (2008). Недостаточность α 1-антитрипсина у детей с патологией печени. Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. 87, 3: 138–141].

Відомості про авторів:

Цимбаліста Ольга Леонтівна - д.мед.н., проф. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел. (067) 789-40-59. <https://orcid.org/0000-0003-3038-7050>.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2021 р., прийнята до друку 07.09.2021 р.

УВАГА!

Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна» можна в будь-якому відділенні «Укрпошти».

Передплатний індекс журналу «СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА» — **09850**

А.П. Волоха

Нейтропенії в дітей: набуті нейтропенії

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 66-76. doi 10.15574/SP.2021.117.66

For citation: Volokha AP. (2021). Neutropenia in children: acquired neutropenia. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 66-76. doi 10.15574/SP.2021.117.76

Нейтропенія визначається як зменшення абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) менше 1500 клітин/мкл у периферичній крові. Нейтропенія — часта лабораторна знахідка в дітей. Важливо відрізнити транзиторні та доброякісні нейтропенії від тяжких вроджених нейтропеній. За ступенем тяжкості виділяють безсимптомну (легку), помірну і тяжку форму нейтропенії, схильність до інфекцій корелює з кількістю нейтрофілів. Нейтропенія може бути як набутою, так і вродженою. Найпоширенішими є набуті постінфекційні, медикаментозно-індуковані та імунні нейтропенії, вроджені нейтропенії зустрічаються рідко, маніфестують переважно в немовлят та дітей. Транзиторна нейтропенія часто супроводжує вірусні інфекції в дітей, проявляється в періоді гострої вірусемії. Загроза для пацієнта залежить від етіології нейтропенії, абсолютної кількості нейтрофілів та їх запасу в кісткового мозку. Ризик інфекцій суттєво зростає у пацієнтів з АКН менше 500 клітин/мкл. Найчастіші локуси інфекцій включають слизову оболонку ротової порожнини, шкіру, периректальну зону, ділянку промежини. Виразки ротової порожнини та гінгівіт — характерні ознаки клінічно значущої нейтропенії, потребують виключення її вроджених причин. Тяжкі інфекції в пацієнтів із нейтропенією зумовлені піогенними або кишковими бактеріями та різновидами грибів *Candida*.

Дітям раннього віку притаманна аутоімунна нейтропенія (АІН), яка має доброякісний перебіг і сприятливий прогноз. Аутоімунна нейтропенія характеризується зниженням кількості нейтрофілів як результат деструкції нейтрофілів в периферичній крові антинейтрофільними антитілами. Тривалість АІН зазвичай 3–5 років. Це самолімітоване захворювання, яке в більшості випадків не потребує лікування. Попри доброякісний перебіг АІН, можуть виникати загрози інфекції. Лікування колонієстимулюючими факторами слід розпочинати після попередньої біопсії кісткового мозку у дітей з важкими інфекціями або такими, що потребують хірургічного втручання. Високі дози внутрішньовенного імуноглобуліну та кортикостероїдів можуть бути ефективними при лікуванні АІН у пацієнтів із небезпечними для життя інфекціями.

Важливо розрізнити транзиторні та доброякісні форми нейтропенії від тяжкої вродженої нейтропенії, нейтропенії, асоційованої з гематологічними або системними захворюваннями. Уточнення причини нейтропенії є важливим для визначення тактики ведення пацієнта та прогнозу.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: нейтропенія, діти, імунодефіцити, аутоімунна нейтропенія.

Neutropenia in children: acquired neutropenia

A.P. Volokha

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Neutropenia is defined as a reduction in the absolute neutrophil count (ANC) below 1,500 cells/mcl in the blood. Neutropenia is a common laboratory finding in children. It is important to distinguish transient and benign causes from severe congenital neutropenia. Neutropenia can be classified in asymptomatic (mild), moderate, and severe form, the susceptibility to infection depending on ANC. Neutropenia can be either acquired or congenital. Infection, drugs, and immune disorders are the most common acquired causes while congenital causes are rare and confined mostly to infants and children.

Transient neutropenia often accompanies viral infections in children, manifested in the period of acute viremia. Young children are characterized by autoimmune neutropenia (AIN), which has a benign course and a favorable prognosis. Autoimmune neutropenia is characterized by a decrease in the number of neutrophils as a result of the destruction of neutrophils in the peripheral blood by antineutrophil antibodies. The duration of AIN is usually 3–5 years. This is a self-limiting disease that in most cases does not require treatment. Despite the benign course, serious infectious complications can occur. Treatment of myeloid growth factors should be started after a previous bone marrow aspiration biopsy in children with severe infections or requiring surgical intervention. High doses of intravenous immunoglobulin and corticosteroids may be effective in treating AIN in patients with life-threatening infections.

The danger to the patient depends on the etiology, ANC and bone marrow status. The risk of infections is significantly increased in patients with ACN less than 500 cells / μ l. The most common loci of infections include the oral mucosa, skin, perirectal area, perineum. Oral ulcers and gingivitis are characteristic signs of clinically significant neutropenia, requiring the exclusion of its congenital causes. Severe infections in patients with neutropenia are caused by pyogenic or intestinal bacteria and *Candida* species. It is important to distinguish between transient or benign causes and severe congenital neutropenia or neutropenia associated with serious haematological or systemic disease. Clarification of the cause of neutropenia is important for determining management and prognosis.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: neutropenia, children, immunodeficiency, autoimmune neutropenia.

Нейтропении у детей: приобретенные нейтропении

А.П. Волоха

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Нейтропения характеризуется снижением абсолютного количества нейтрофилов (АКН) ниже 1500 клеток/мкл в периферической крови. Нейтропения — частая лабораторная находка у детей. Важно дифференцировать транзиторные и доброкачественные нейтропении от тяжелых врожденных нейтропений. Выделяют бессимптомную (легкую), среднюю и тяжелую формы нейтропении, склонность к инфекциям зависит от количества нейтрофилов. Нейтропения может быть приобретенной или врожденной. Наиболее частые причины нейтропении — инфекции, медикаментозно-индуцированные и иммунные нейтропении, врожденные нейтропении встречаются редко, манифестируют в основном у детей. Транзиторная нейтропения часто сопровождается вирусными инфекциями у детей, проявляется в периоде острой вирусемии. Для детей раннего возраста характерна аутоиммунная нейтропения (АИН), которая имеет доброкачественное течение и благоприятный прогноз. Аутоиммунная нейтропения характеризуется снижением количества нейтрофилов как результат деструкции нейтрофилов в периферической крови антинейтрофильных антителами. Продолжительность АИН обычно 3–5 лет. Это заболевание в большинстве случаев заканчивается полным выздоровлением и не требует лечения. Лечение колоние-стимулирующими факторами

следует начинать после аспирационной биопсии костного мозга у детей с тяжелыми инфекциями или требующих хирургического вмешательства. Высокие дозы внутривенного иммуноглобулина и кортикостероидов могут быть эффективны при лечении АИВ у пациентов с опасными для жизни инфекциями. Угроза для пациента зависит от этиологии нейтропении, абсолютного количества нейтрофилов и их запаса в костном мозге. Риск инфекций существенно возрастает у пациентов с АИВ менее 500 клеток/мкл. Часто локусы инфекций включают слизистую оболочку ротовой полости, кожу, перианальную зону, область промежности. Язвы ротовой полости и гингивит — характерные признаки клинически значимой нейтропении, требуют исключения ее врожденных причин. Тяжелые инфекции у пациентов с нейтропенией обусловлены пиогенными или кишечными бактериями и разновидностями грибов *Candida*. Важно дифференцировать транзиторные и доброкачественные нейтропении и тяжелую врожденную нейтропению или нейтропению, ассоциированную с гематологическими и системными заболеваниями. Уточнение причины нейтропении является важным для определения тактики лечения и прогноза. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: нейтропения, дети, иммунодефицит, аутоиммунная нейтропения.

Роль нейтрофілів в імунному захисті

Нейтрофіли, або поліморфноядерні лейкоцити, забезпечують захист організму від бактеріальних і грибкових інфекцій, беруть участь у гострому запаленні [7]. Нейтрофіли розвиваються з гемопоетичної стовбурової клітини в кістковому мозку, проходячи стадії мієлобласта, промієлоцита, мієлоцита і метамієлоцита. У процесі розвитку нейтрофілів зростає кількість гранул у цитоплазмі клітини, які містять велику кількість мікробіцидних речовин. Частка нейтрофілів у кістковому мозку становить 55–60% усіх інших клітин. В організмі людини утворюється протягом доби $1-1,5 \times 10^{11}$ нейтрофілів, і більшість із них знаходиться у вигляді резерву в кістковому мозку. Це важливий резерв нейтрофілів, які виходять на периферію у великій кількості за потребою в них. Після циркуляції в кровообігу протягом 3–12 год зрілі нейтрофіли надходять до тканин і живуть там 2–3 доби. Лише 2–5% загальної кількості нейтрофілів в організмі циркулює в кровообігу. Частина цих клітин розташована на судинній стінці, взаємодіє з клітинами ендотелію. У місці проникнення збудника в тканини ендотеліальні клітини активують нейтрофіли, які мігрують завдяки адгезії через судинну стінку і прямують на хемотаксичний сигнал. Потрапивши в тканини, нейтрофіли вбивають мікроорганізми мікробіцидними речовинами, що вивільняються з гранул або утворюються при «кисневому вибуху». Після завершення фагоцитозу нейтрофіли гинуть і метаболізуються [3,26].

Загальна характеристика нейтропеній

Нейтропенія — це зменшення абсолютного числа нейтрофілів (сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів) в об'ємі циркулюючої крові. Нейтропенію діагностують як синдром або як первинне захворювання нейтрофілів і/або їх попередників. Нормальна кількість нейтрофілів (паличкоядерні + сегментоядерні) становить від 1500 кл/мкл до 5000 кл/мкл, середній діапазон — у межах 2500–2800 кл/мкл [7,18,21].

Розрахунок абсолютної кількості нейтрофілів проводять за формулою: АИВ (абсолютна кількість нейтрофілів) = кількість лейкоцитів (клітин/мкл) × відсоток нейтрофілів (паличкоядерні + сегментоядерні) / 100.

Критерієм нейтропенії є зменшення АИВ у периферичній крові <1500 кл/мкл (у дітей першого року життя — <1000 кл/мкл). Нейтропенія може бути охарактеризована клінічно за ступенем тяжкості відповідно до АИВ як легка нейтропенія (1500–1000 кл/мкл), помірна нейтропенія (1000–500 кл/мкл) і тяжка нейтропенія (<500 кл/мкл). У дітей першого року життя нормальна кількість нейтрофілів становить >1000 кл/мкл. Загальноприйнятою градацією нейтропеній у світі в дітей віком до 1 року є: легка, зі значеннями АИВ у межах 800–1000 кл/мкл, середня — АИВ у межах 500–800 кл/мкл, тяжка — АИВ <500 кл/мкл [6,15,18].

Нейтропенії розподіляють на вроджені, які розвиваються внаслідок вродженого дефекту проліферації та дозрівання мієлоїдних і стовбурових клітин, і набуті, що виникають унаслідок впливу зовнішніх факторів (табл. 1). До вроджених нейтропеній належать тяжка вроджена нейтропенія з порушенням дозрівання нейтрофілів у кістковому мозку, циклічні нейтропенії та нейтропенія з порушенням виходу гранулоцитів із кісткового мозку (мієлокахексія). Нейтропенія може бути одним із проявів синдромів недостатності кісткового мозку (вроджений дискератоз, синдром гіпоплазії хрящів та волосся), рибосомальних дисфункцій (синдром Швахмана—Даймонда) [4]. Нейтропенія також розвивається в разі порушення виходу нейтрофілів із кісткового мозку при WHIM-синдромі (бородавки, гіпогаммаглобулінемія, імунодефіцит і мієлокахексія) внаслідок мутації CXCR4, рецептора хемокінів, який відіграє вирішальну роль у транспортуванні циркулюючих нейтрофілів від кісткового мозку до крові та інших тканин [6].

У клінічній практиці виділяють гостру і хронічну нейтропенію. Більшість експертів вва-

Таблиця 1

Нейтропенія внаслідок впливу зовнішніх факторів на нейтрофіли і/або мієлоїдні клітини кісткового мозку [29]

Причина	Етіологічні фактори	Асоційовані прояви
Інфекції	Вірусні, бактеріальні, протозойні, грибові, рикетсіозні	Перерозподіл нейтрофілів із циркуляторного пулу в маргінальний, порушення продукції, посилення розпаду
Медикаментозно індуковані	Фенотіазин, сульфаніламід, антиконвульсанти, пеніцилін, амінопірини	Реакції гіперчутливості (лихоманка, лімфаденопатія, висипка, гепатит, нефрит, пневмонія, апластична анемія)
Ретикуло-ендотеліальна секвестрація	Гіперспленізм	Анемія, тромбоцитопенія
Заміщення кісткового мозку	Злоякісні пухлини: (лейкози, лімфоми, метастази солідних пухлин), хвороба Гоше, гранульоми, фіброз	Анемія, тромбоцитопенія, наявність незрілих мієлоїдних та еритроїдних прекурсорів у периферичній крові
Хіміо- або променева терапія	Супресія продукції мієлоїдних клітин	Гіпоплазія кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія
Порушення мієлопоезу	Недостатність харчування, дефіцит фолієвої кислоти, вітаміну В12, дефіцит міді та низький рівень церулоплазміну	Мегалобластна анемія, гіперсегментовані нейтрофіли
Імунна	Ізоімунна, аутоімунна	Затримка дозрівання нейтрофілів у кістковому мозку на різних етапах, починаючи зі стадії метамієлоцита

жає, що гостра нейтропенія триває <3 міс, у дитячій практиці зазвичай асоціюється з гострою стадією або періодом реконвалесценції вірусних інфекцій. При хронічній нейтропенії зниження нейтрофілів утримується до 3 міс і більше [9,19].

Синдром нейтропенії характерний для багатьох захворювань крові (гострий лейкоз, мієлодиспластичний синдром), дифузних хвороб сполучної тканини, первинних імунодефіцитів (агаммаглобулінемія, зчеплена з Х-хромосою, імунодефіцит із підвищеним рівнем IgM, загальний варіабельний імунодефіцит, ретикулярна дизгенезія).

За підозри на нейтропенію слід визначити, чи має пацієнт ізольовану нейтропенію або нейтропенію, асоційовану з анемією чи тромбоцитопенією. Клінічна ознака дефіциту більш ніж одного клітинного типу відрізняється від клінічної картини ізольованої нейтропенії. Анемія або тромбоцитопенія в поєднанні з нейтропенією часто відображає генералізовані синдроми недостатності кісткового мозку, такі як апластична анемія або інфільтративний процес кісткового мозку — лейкоз [26].

Обстеження дітей з нейтропенією

Початкова оцінка (табл. 2) має включати збір анамнезу та фізикальне обстеження. Важливо знати, чи були в анамнезі в дитини рекурентні бактеріальні інфекції, чи були нейтропенії або інфекції в родині, а після фізичного обстеження — чи є які-небудь вроджені аномалії, що дають змогу припустити наявність успадкованого синдрому [27].

Важливі моменти в анамнезі:

Чи був у попередніх аналізах крові нормальний рівень нейтрофілів?

Чи є в анамнезі нещодавно перенесена вірусна інфекція або рекурентні чи незвичні бактеріальні інфекції?

Як довго присутні симптоми?

Чи було застосування медикаментів?

Чи є в сімейному анамнезі рекурентні інфекції або рання дитяча смерть?

Чи є загальні симптоми, такі як втома, біль у суглобах або кульгавість?

Важливі моменти, на які слід звернути увагу під час обстеження:

Чи є виразки слизової оболонки ротової порожнини, гінгівіт або поганий стан зубів?

Чи є дані щодо інфекцій шкіри, верхніх дихальних шляхів, пневмоній?

Чи є ураження шкіри або виразки промежини, перианальної ділянки?

Чи є дані про низький зріст чи мікроцефалію?

Чи є аномалії скелета, шкіри або нігтів?

Чи є синці або кровотечі?

Чи є супутня лімфаденопатія або гепатоспленомегалія?

Доцільно спостерігати пацієнта, який має вірусне захворювання і нейтропенію від легкого до помірного ступеня. Якщо нейтропенія зберігається або прогресує через 1–2 тиж, необхідна додаткова оцінка. Щоб визначити ступінь тяжкості й тривалості нейтропенії, потрібно не менш ніж три визначення АКН протягом 3 місяців.

Таблиця 2

Важливі клінічні ознаки при нейтропенії

Клінічна ознака	Особливості
Лихоманка	Визначає необхідність розгляду невідкладного лікування. Періодична лихоманка може свідчити про циклічну нейтропенію. Рецидивна лихоманка свідчить про нейтропенію тяжкого ступеня, аутоімунне захворювання або злоякісне новоутворення
Гінгівіт ¹	Зазвичай існує у хворих із нелікованими клінічно значущими хронічними нейтропеніями. Відсутність гінгівіту вказує на нормальний резерв кісткового мозку. Гінгівіт можна спостерігати при васкуліті незалежно від нейтропенії
Афти слизової оболонки ротової порожнини ^{1,2}	Характерні для нейтропенії зі зменшеним резервом нейтрофілів у кістковому мозку, насамперед виразки без ознак ексудату. Можуть спостерігатися при васкуліті незалежно від нейтропенії
Абдомінальний біль ²	Біль у животі або дискомфорт, навіть незначного характеру, може вказувати на виразки слизової оболонки кишечника, які є «вхідними воротами» для кишкових бактерій
Абсцеси ³	Гнійне запалення будь-якої локалізації (гнійний отит, гнійна ангіна, фурункул, абсцес) за наявності значної нейтропенії є вагомим доказом достатнього резерву кісткового мозку та здатності нейтрофілів проникати в тканини
Спленомегалія	Вказує на хронічний запальний стан і свідчить проти доброякісного характеру нейтропенії. Може бути єдиною ознакою хронічного запалення при деяких порушеннях, таких як системний ревматоїдний артрит або синдром великих гранулярних лімфоцитів, асоційований з нейтропенією
Швидкість осідання еритроцитів	Вказує на виражене запалення тканин. Показник швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) може бути дуже важливим для оцінки нейтропенії та моніторингу тяжких форм хронічної нейтропенії
С-реактивний білок	Вказує на активацію моноцитів/макрофагів. Високий рівень С-реактивного білка (СРБ) свідчить про запалення і змінюється швидше за ШОЕ. Важлива оцінка обох запальних маркерів: рівня СРБ та ШОЕ. Один із показників може бути значно підвищеним, коли інший у нормі
Моноцитоз	Значний моноцитоз (від 30% до 50%) часто спостерігається при вродженій нейтропенії (циклічна нейтропенія, тяжка вроджена нейтропенія)
Анамнез	Часті бактеріальні інфекції, хронічна діарея, затримка фізичного розвитку
Дисморфія	Дисморфічні прояви насторожують щодо можливих вроджених синдромів недостатності кісткового мозку

Примітки: ¹Гінгівіт, виразки слизової оболонки ротової порожнини також можуть спостерігатися при васкуліті за наявності або відсутності нейтропенії. Дослідження резерву кісткового мозку в цьому разі є важливим диференціально-діагностичним методом. ²Симптоми та ознаки, що свідчать про низький резерв кісткового мозку. ³Симптоми та ознаки, що свідчать про достатній резерв кісткового мозку.

Якщо додаткова оцінка є обґрунтованою, виявлення антинейтрофільних антитіл вказує на наявність імунної нейтропенії. Визначення кількісних показників імуноглобулінів сироватки крові IgG, IgA і IgM та субпопуляцій лімфоцитів є важливим для діагностики первинного імунодефіциту. Крім того, можуть бути

корисними скринінгові тести на системний червоний вовчак, включаючи антинуклеарні антитіла та анти-ДНК антитіла.

Якщо є підозра щодо циклічної нейтропенії з урахуванням сімейного анамнезу, при коливанні показника нейтрофілів, рецидивній лихоманці або наявності виразок ротової порожнини

Таблиця 3

Обстеження пацієнтів із нейтропенією [21]

Діагностика	Характеристика
Загальний аналіз крові в динаміці	Загальний аналіз крові та визначення абсолютної кількості нейтрофілів у динаміці часто є найкращим підходом
ШОЕ, С-реактивний білок	Підвищення ШОЕ і/або СРБ за відсутності явних ознак інфекції може свідчити про вогнище запалення на тлі нейтропенії або аутоімунного захворювання
Антитіла до HNA антигенів нейтрофілів	Характерні для аутоімунної нейтропенії
ANA, С3, С4, анти-ДНК	Скринінгові тести на дифузні хвороби сполучної тканини
В12, метилмалонова кислота, гомоцистеїн, мідь, церулоплазмін, піридоксин	Вказують на порушення мікроелементів, які можуть асоціюватися з недостатністю кісткового мозку. Високий рівень метилмалонової кислоти і/або гомоцистеїну свідчать про дефіцит вітаміну В12 або фолатів, якщо навіть їх сироватковий рівень у нормі. Низька концентрація церулоплазміну асоціюється з нейтропенією або панцитопенією
Стернальна пункція, біопсія кісткового мозку з цитогенетикою	Дослідження щодо можливої онкогематологічної патології, мієлодиспластичного синдрому, зупинки дозрівання нейтрофілів.
Цитогенетика може виявити неопластичний клон, характерний для лейкемії	
CD3/CD16/56, рівень імуноглобулінів IgG, IgA, IgM, титр антитіл до правця	Дослідження НК-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів. Клон >20% характерний для синдрому великих гранулярних лімфоцитів.
Вроджений імунодефіцит може бути асоційований з нейтропенією	
Генетичне тестування	Дослідження мутацій деяких генів, характерних для вроджених нейтропеній

ни — загальний аналіз крові та підрахунок АКН слід виконати принаймні 2–3 рази на тиждень протягом 4–6 тиж (тобто більше одного, бажано двох, 21-добових циклів). У хворих на циклічну нейтропенію часто визначаються коливання моноцитів, кількість ретикулоцитів, лімфоцитів, еозинофілів і тромбоцитів також може мати циклічні зміни.

Якщо пацієнт має тяжку нейтропенію, слід звернутися до гематолога. Подальший діагностичний пошук передбачає проведення стерильної пункції, біопсії кісткового мозку. За підозри на тяжку вроджену нейтропенію проводять генетичне обстеження на мутації генів *HAX1*, *ELA2*, *G6PC3*, *WAS*, *SBDS*.

Схильність до інфекцій при нейтропенії

Схильність до інфекцій, асоційованих із нейтропенією, залежить від резервного пулу нейтрофілів у кісткового мозку та інших факторів, таких як наявність васкуліту або супутнього імунodefіциту. Деякі пацієнти з низькою АКН і нормальним резервом кісткового мозку не мають підвищеного ризику інфекцій через нейтропенію.

Окрім відмінностей у резерві кісткового мозку, ще кілька факторів можуть впливати на ризик інфекцій. У багатьох пацієнтів із хронічною формою нейтропенії спостерігається нормальний або підвищений вміст моноцитів у крові. Моноцити, як і нейтрофіли, є функціональними фагоцитами і, ймовірно, сприяють відсутності кореляції між АКН та ризиком інфекцій. Нейтропенія, асоційована з імунodefіцитом, може мати нормальний резерв мозку, але ризик інфекцій високий унаслідок порушення продукування захисних антитіл або ураження слизових оболонок при васкулітах.

Серед специфічних збудників, які виділяються в пацієнтів із нейтропенією — виключно піогенні або кишкові бактерії та різновиди грибів *Candida*. Зазвичай вони належать до ендогенних бактерій, включаючи *S. aureus* зі шкіри та грамнегативні мікроорганізми шлунково-кишкового тракту та сечовивідних шляхів. У разі наявності катетерів пацієнти швидше інфікуються коагулазонегативними стафілококами. Ізольована нейтропенія не підвищує схильності до вірусних або паразитарних інфекцій.

Найчастіші локуси інфекцій включають слизову оболонку ротової порожнини, шкіру, перианальну зону, ділянку промежини. Наявність хронічного періодонтиту, гінгівіту є вагомим показником того, що організм не може

мобілізувати нейтрофілів за відсутності їх запасу в кістковому мозку і, таким чином, може бути чутливим до тяжкої інфекції. Виразки ротової порожнини та гінгівіт — характерні ознаки клінічно значущої нейтропенії, потребують виключення її вроджених причин. При стійкій тяжкій нейтропенії розвиваються генералізовані інфекції з бактеріємією, інфекції легень і шлунково-кишкового тракту [21].

Нейтропенія при дефіциті харчування

Дефіцит вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти, а також вроджені дефекти метаболізму вітаміну В₁₂ асоціюються з нейтропенією та анемією. Харчова недостатність цих речовин рідко зустрічається в дітей і підлітків. Однак недостатність вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти можлива в дітей з хронічними захворюваннями в разі частих або тривалих госпіталізацій, насамперед із синдромом мальабсорбції, включаючи синдром короткої кишки. Навіть якщо пацієнти отримують вітаміни в парентеральних харчових розчинах, у важкохворих пацієнтів необхідно контролювати рівень цих вітамінів. Дефіцит вітаміну В₁₂ також може спостерігатися в дітей, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні, якщо в матері є дефіцит вітаміну В₁₂. Рання діагностика дефіциту вітаміну В₁₂ надзвичайно важлива, оскільки можлива затримка фізичного розвитку за відсутності вчасного лікування.

Дефіцит вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти встановлюють при визначенні їх рівня в сироватці крові. За необхідності результати можуть бути підтверджені дослідженням метилмалонної кислоти і/або гомоцистеїну, рівень яких суттєво підвищений у разі недостатності вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти.

Дефіцит міді і низький рівень церулоплазміну є однією з причин ізольованої нейтропенії, а також панцитопенії. Це нерідко зустрічається в дітей із синдромом короткої кишки, які отримують парентеральне харчування, у пацієнтів із мальабсорбцією. Зміни в кістковому мозку можуть нагадувати мієлодиспластичний синдром. У дітей раннього віку на повному парентеральному харчуванні мідь часто видаляється з внутрішньовенного розчину, що призводить до її дефіциту [21].

Інфекційні причини нейтропенії

Постінфекційна нейтропенія є однією з найчастіших причин набутих ізольованих нейтропеній. Нейтропенія різного ступеня поєднується з багатьма інфекційними збудниками бактеріальної, паразитарної, вірусної етіології

(табл. 4). У більшості випадків, насамперед при вірусних інфекціях, нейтропенія короткотривала, рідко ускладнюється бактеріальною суперінфекцією.

У розвитку інфекційних нейтропеній задіяна низка різних механізмів, включаючи інфікування гемопоетичних стовбурових клітин, інфікування клітин ендотелію, посилення адгезії нейтрофілів до ендотелію, продукування антинейтрофільних антитіл та посилене використання нейтрофілів у місці інфікування, розвиток гіперспленізму. Препарати, які застосовуються для лікування цих інфекцій, також можуть викликати нейтропенію [21,29].

Під час оцінювання пацієнта з інфекцією та нейтропенією виникає основне питання: що первинно — інфекція чи нейтропенія? Також критичним є питання, чи не загрожують пацієнтові з нейтропенією тяжкі інфекції, оскільки це вимагає негайного початку лікування.

Зазвичай бактеріальні інфекції характеризуються розвитком лейкоцитозу з підвищеною кількістю паличкоядерних форм клітин. Однак такі інфекції, як черевний тиф, дизентерія, бруцельоз, туберкульоз, часто асоціюються з нейтропенією. Бактеріальний сепсис також може спричинити нейтропенію. Тяжкі дисеміновані форми туберкульозу у 15% хворих супроводжуються розвитком лейкопенії, нейтропенії. Нейтропенія виникає у 20–30% пацієнтів із бруцельозом, до 50% — у хворих на черевний тиф.

Інфекція, викликана *Leishmania donovani*, спричиняє лихоманку, гепатоспленомегалію і нейтропенію, як прояв панцитопенії. Нейтропенія виникає внаслідок гіперспленізму, продукування антинейтрофільних антитіл. Тяжка нейтропенія при вісцеральному лейшманіозі призводить до розвитку вторинних інфекцій, іноді вимагає призначення лікування колонієстимулюючим фактором. Помірна нейтропенія нерідко виникає у хворих на малярію.

Транзиторна нейтропенія часто супроводжує вірусні інфекції в дітей, проявляється в періоді гострої вірусемії. Нейтропенія при вірусних інфекціях розвивається внаслідок транзиторного порушення регуляції мієлопоєзу або посилення розпаду нейтрофілів, триває 1–2 тиж, не супроводжується ускладненнями. Вірус гепатиту В, вірус Епштейна–Барра та ВІЛ можуть бути асоційовані з тяжкою і затяжною нейтропенією. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів часто розвивається хронічна нейтропенія, характерна для стадії тяжкого імуноде-

фіциту. Понад 40% хворих у стадії СНІДу мають нейтропенію, що виникає на аутоімунній основі або внаслідок токсичної дії препаратів. Інфекційному мононуклеозу також притаманне продукування антинейтрофільних антитіл, яке реалізується в розвитку транзиторної нейтропенії [15].

Скринінг на вірусний гепатит С рекомендується пацієнтам із нейтропенією, оскільки нейтропенія описана у 3–20% пацієнтів за даними досліджень. При вірусному гепатиті В виявляли медикаментозно-індуковану нейтропенію. Цитомегаловірусна (ЦМВ) інфекція небезпечна для ВІЛ-інфікованих пацієнтів із тяжкою імуносупресією, у хворих після трансплантації органів або стовбурових клітин кісткового мозку. Нейтропенія можлива при дисемінованій ЦМВ-інфекції в імуноскомпрометованих пацієнтів, а також як ускладнення від лікування ганцикловіром. Лейкопенія і помірна нейтропенія характерні для кору, краснухи, вітряної віспи. Нейтропенія виникає у 30–50% хворих на краснуху, утримується кілька тижнів. Тяжка нейтропенія може бути ускладненням вітряної віспи. Парвовірусна інфекція В19 зрідка асоціюється з первинною аутоімунною нейтропенією.

Імунні нейтропенії

Імунні нейтропенії характеризуються наявністю циркулюючих антинейтрофільних антитіл, що призводить до деструкції нейтрофілів шляхом комплементопосередкованого лізису або фагоцитозу опсонізованих нейтрофілів макрофагами селезінки [14].

Антинейтрофільні антитіла реагують із поверхневими антигенами нейтрофілів людини (*human neutrophil antigen*, HNA). Ці антигени не належать до HLA-антигенів. На сьогодні описано 11 антигенів HNA на п'яти білках мембрани гранулоцитів. HNA-1 (FcγIIIb рецептор),

Таблиця 4
Інфекції, що супроводжуються нейтропенією

Група інфекцій	Інфекції
Вірусні	Інфекційний мононуклеоз, ЦМВ-інфекція, вітряна віспа, епідемічний паротит, вірусні гепатити, кір, краснуха, розеола, грип, парвовірусна інфекція В19, респіраторно-синцитіальна інфекція, ВІЛ-інфекція
Бактеріальні	Черевний тиф, паратифи, дизентерія, туберкульоз (дисемінований), бруцельоз, туляремія, пситакоз
Протозойні	Малярія, лейшманіоз
Рикетсіоз	Висипний тиф

Таблиця 5

Номенклатура антигенів нейтрофілів

Антигенна система	Антиген	Глікопротеїн
HNA1	HNA1a	Fc RIIIb/CD16b
	HNA1b	Fc RIIIb/CD16b
	HNA1c	Fc RIIIb/CD16b
	HNA1d	Fc RIIIb/CD16b
HNA2	HNA2a	gp58-64 (CD177)
HNA3	HNA3a	Choline transporter-like protein 2
	HNA3b	
HNA4	HNA4	CD11b
HNA5	HNA5a	CD11a

експресується виключно на нейтрофілах, є найбільш імуногенним глікопротеїном на мембрані гранулоцитів і має чотири ізоформи (табл. 5). Аутоантитіла при аутоімунній нейтропенії найчастіше спрямовані проти нейтрофільних рецепторів FcγIIIb (HNA1) і рідше проти HNA4 (адгезивна молекула CD11b/CD18), зазвичай належать до класу IgG, інколи IgM [2,10].

Походження антитіл проти HNA невідомо. Їх синтез може бути пов'язаний з явищем молекулярної мімікрії збудників інфекції, особливо парвовірусу B19 [11]. Зміна ендогенних антигенів також може бути наслідком застосування ліків, аномальної експресії антигену HLA або дисфункції імуносупресивної відповіді [10]. Анамнез хвороби пацієнта має включати з'ясування про попереднє введення медикаментів, симптоми вірусних інфекцій, наприклад, вірус Епштейна—Барра, ЦМВ, парвовірусу B19 та анамнез гематологічних/аутоімунних захворювань [20]. Цікаво, що кількість нейтрофілів не залежить від рівня аутоантитіл.

Гранулоцит-специфічні антитіла, що викликають нейтропенію, спрямовані проти білків клітинної мембрани нейтрофіла і не мають відношення до антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (p-ANCA, c-ANCA) у переважній більшості випадків. Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла реагують із внутрішньоклітинними білками (протеїназа 3, мієлопероксидаза та ін.), продукуються при васкулітах.

Для виявлення антинейтрофільних антитіл застосовують непрямі тести з визначення в сироватці крові пацієнта HNA-антитіл, які реагують із донорськими нейтрофілами. Найчастіше використовують реакцію імунофлуоресценції гранулоцитів (*granulocyte immunofluorescence test*, GIFT), але, через низьку чутливість, деякі лабораторії також використовують тест аглютинації гранулоцитів (*granulocyte agglutination test*, GAT). Комбінація GAT і GIFT

вважається найкращим методом виявлення антигранулоцитарних антитіл. Нейтрофільні антитіла часто наявні при низькому титрі і/або зв'язуються з нейтрофільноспецифічними антигенами з низькою авідністю і можуть бути не виявлені, коли розглядаються лише один раз. Особливість нейтрофіл-специфічних антитіл може бути підтверджена антиген-специфічним аналізом, таким як m-антигенспецифічна іммобілізація (MAIGA) [12].

Імунні нейтропенії розподіляють на первинні і вторинні. Первинні імунні нейтропенії діагностують переважно в дітей перших двох років життя. До них належать алоїмунна неонатальна нейтропенія та аутоїмунна дитяча нейтропенія. Вторинні імунні нейтропенії асоціюється з іншими аутоїмунними захворюваннями.

Алоїмунна нейтропенія в новонароджених зумовлена дією материнських антинейтрофільних антитіл, за механізмом подібна до гемолітичної хвороби новонароджених. Пренатальна сенсibilізація спричиняє продукцію материнських IgG-антитіл до антигенів нейтрофілів плода, успадкованих від батька. Трансплацентарна передача антитіл призводить до деструкції нейтрофілів новонародженого. Нейтропенія нерідко відзначається тяжким перебігом із розвитком бактеріальних інфекцій у перші 2 тижні життя. Материнські антитіла поступово зникають, кількість нейтрофілів у дитини відновлюється через 2–3 міс. Діагноз підтверджує позитивна реакція між сироваткою крові матері і батьківськими нейтрофілами. Можливий розвиток неонатальної алоїмунної нейтропенії вторинної щодо аутоїмунної нейтропенії матері [29].

Аутоїмунна нейтропенія (AИH) становить до 65% усіх первинних нейтропеній у дітей, характеризується доброякісним перебігом [20]. Поширеність AИH у дітей становить 1: 100 000, що робить його однією з найпоширеніших причин нейтропенії в дитячій популяції [2]. Однак сучасні дослідження з Італії (Farruggia et al., 2015) дають змогу припустити, що частота AИH недооцінена і становить близько 1:6300 у дітей [11]. Оскільки AИH має доброякісний перебіг, є докази щодо недостатніх повідомлень про це захворювання, що також підкреслюють часті випадкові результати (8–27% усіх випадків). Як свідчать дані спостережень, діагностика AИH нерідко відбувається під час проведення загального аналізу крові, запланованого з інших причин (хірургічного втручання, перед щепленням) і становить щонайменше

30% загальної кількості. Несподівана знахідка нейтропенії в дитини віком до 3–4 років вказує на діагноз раннього дитячого віку.

Діагноз найчастіше встановлюють у віці 5–15 міс. За результатами одного з опублікованих спостережень за 240 пацієнтами з АІН, у 80% дітей спостерігали легкі клінічні прояви (піодермія, отит, респіраторні інфекції). У 8% дітей АІН виявили випадково, і лише в 12% випадків захворювання характеризувалося тяжкими інфекціями, такими як пневмонія, сепсис, менінгіт [5]. АІН може проявлятися бактеріальними інфекціями м'яких тканин, у 23% дітей описані абсцеси (флегмони) статевої губи [2]. У більшості пацієнтів нейтропенія триває до 24 міс, після чого кількість нейтрофілів відновлюється до нормального рівня. Абсолютна кількість нейтрофілів у дітей з АІН може коливатися в межах 500–200 кл/мкл, нерідко асоціюється з моноцитозом, еозинофілією, анемією, тромбоцитозом.

Немає чіткої різниці в частоті захворюваності між дівчатками і хлопчиками. Більшість пацієнтів одужують у віці 4–5 років, понад 90% — до 2 років. Серйозні інфекції трапляються лише у 12–20% уражених дітей. Можлива легка асоційована лейкопенія, і близько чверті дітей мають моноцитоз.

Основний діагностичний критерій АІН — це виявлення антинейтрофільних антитіл. Титр антитіл може бути низьким, нерідко потребує проведення повторних досліджень [22]. Антинейтрофільні антитіла визначаються в переважній більшості пацієнтів з АІН при використанні кількох діагностичних методів. У разі застосування одного методу визначення антитіл менш імовірно. Можливості рутинного визначення антитіл до поверхневих антигенів нейтрофілів HNA в Україні на сьогодні відсутні.

Збільшення кількості циркулюючих нейтрофілів у застосуванні G-CSF відбувається завдяки стимуляції вивільнення нейтрофілів із кісткового мозку, індукції проліферації мієлоїдних клітин, розширення запасу кісткового мозку та зменшення апоптозу нейтрофілів. Основна мета лікування G-CSF — досягнення контролю над інфекціями, що загалом відображається в зростанні АКН до 1000–5000 кл/мкл, як при довготривалому застосуванні препарату, так і в режимі за потреби.

Гранулоцит-колонієстимулюючий фактор призначається при АІН у початковій дозі 1–2 мкг/кг/добу, а режим введення 2–3 рази на тиждень може бути достатнім для досягнення

захисного рівня нейтрофілів (1000–5000 кл/мкл). Якщо необхідний рівень нейтрофілів досягнуто протягом 5–7 діб, підтримують початкову дозу. Якщо АКН <1000 кл/мкл, рекомендують збільшення дози через 7 діб на 1–2 мкг/кг/добу кожні 5–7 діб [9,13].

У разі рецидивного афтозного стоматиту, гінгівіту рекомендують застосовувати місцеві антисептики. Вакцинацію дітей з АІН проводять згідно з Календарем профілактичних щеплень, за винятком живих бактеріальних вакцин. Важливим є захист таких дітей проти капсульних бактерій, рекомендована додаткова вакцинація проти пневмококу і менінгококу [25,28].

Хронічна ідіопатична нейтропенія

Термін «хронічна ідіопатична нейтропенія», також відома як «доброякісна хронічна нейтропенія», застосовують у пацієнтів із хронічною нейтропенією без очевидної причини. На противагу аутоімунній дитячій нейтропенії, яка виникає в ранньому дитячому віці, хронічна ідіопатична нейтропенія виникає в підлітковому віці або в дорослих. Хронічна ідіопатична нейтропенія в дорослих зазвичай доброякісна і неускладнена та характеризується відсутністю антинейтрофільних антитіл. Часто нейтропенію супроводжують помірна анемія і/або тромбоцитопенія. Клітинність кісткового мозку зазвичай нормальна, однак може бути помірна гіпоплазія мієлоїдного ростка зі зрушенням уліво [19,23].

Хронічна ідіопатична нейтропенія характеризується тяжчим клінічним перебігом, більшою частотою в жінок, відсутністю тенденції до спонтанного одужання, можливою асоціацією з аутоімунними захворюваннями [24].

Аутоімунна нейтропенія, асоційована з іншими захворюваннями

Вторинна АІН поєднується з іншими аутоімунними захворюваннями. Основними відмінностями між первинною і вторинною АІН вважають вік появи (вторинна — значно пізніше) та спонтанне відновлення (практично відсутнє при вторинній АІН).

З нейтропенією в дитячому віці найчастіше асоціюють синдром Еванса та аутоімунну тромбоцитопенію. Набута нейтропенія, зазвичай легкого ступеня і часто інтермітуюча, може супроводжувати інші хронічні запальні та аутоімунні захворювання, такі як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Шогрена та саркоїдоз. Синдром Фелті при ревматоїдному артриті характеризується

тяжкою нейтропенією та спленоомегалією. Слід зазначити, що нейтропенія іноді з'являється за роки до інших проявів аутоімунного захворювання [17,24].

Нейтропенія, асоційована з первинними імунodefіцитами

Нейтропенія може виникати в поєднанні з низкою вроджених імунodefіцитів. До них належать гіпогаммаглобулінемії, дефекти Т-клітинної ланки імунітету та клітинна дисфункція природних кілерів (НК-клітин). У багатьох із цих пацієнтів спостерігається нейтропенія в сімейному анамнезі [4].

Такі хворі зазвичай маніфестують у дитинстві частими бактеріальними інфекціями, гепатоспленоомегалією та затримкою фізичного розвитку. Також можуть спостерігатися хронічна діарея, дерматит і рецидивні вірусні інфекції. Деякі з дітей помирають протягом перших років життя.

Важливо відрізнити цих пацієнтів від осіб зі значно поширенішими синдромами хронічної ідіопатичної або хронічної доброякісної нейтропенії немовлят і дітей. На відміну від цих розладів, у дітей з імунними дефектами, асоційованими з нейтропенією, є прояви повторних або незвичних інфекцій. Таким чином, діти з нейтропенією, які відстають у розвитку, хворіють на пневмонію або сепсис, повинні пройти імунологічне обстеження. Крім того, живі вірусні вакцини слід відтермінувати, препарати крові мають бути опромінені перед введенням до моменту виключення можливого дефекту Т-клітин [25,28].

Лікування цих порушень залежить від сукупності наявних імунологічних відхилень. Деякі пацієнти потребують трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Медикаментозно-індукована нейтропенія

Медикаментозно-індукована нейтропенія виникає як несприятлива ідіосинкратична реакція і є другою за частотою причиною нейтропенії. Справжня частота індукованої лікарськими засобами нейтропенії не відома, частота агранулоцитозу коливається приблизно від 1 до 10 випадків на 1 млн населення на рік. Механізми медикаментозно-індукованої нейтропенії різноманітні: імунітопосередкована нейтропенія, дозозалежне пригнічення мієлопопу та пряма токсична дія на мієлоїдні попередники. Ідіосинкратичні реакції непередбачувані і виникають із найрізноманітнішими лікарськими засобами, включаючи препарати альтернативної медицини або екстракти [4].

Медикаментозно-індукована транзиторна нейтропенія (за винятком хіміотерапії раку) може бути різного ступеня, від легкої нейтропенії з АКН <500 кл/мкл до небезпечного для життя агранулоцитозу (АКН <200 кл/мкл), з високим рівнем захворюваності і смертності, здебільшого характерні для осіб похилого віку, із супутніми захворюваннями.

Імунітопосередкована нейтропенія, як вважається, спричинена лікарськими засобами, що діють як гаптени і стимулюють утворення антитіл, зазвичай зберігається протягом 1 тиж після припинення застосування препарату. Це може бути результатом застосування амінопірину, клозапіну, пропілтіоурацилу та інших анти tireoїдних препаратів, пеніциліну чи інших антибіотиків (табл. 6).

Слід зазначити, що серед дітей та молодих людей зареєстровано лише близько 10% випадків медикаментозно-індукованої нейтропенії, а переважна більшість — у пацієнтів від 60 років [6,29]. Тривалість впливу лікарських препаратів до початку агранулоцитозу є різною (2–60 діб), для 70% пацієнтів — понад 1 місяць. Час між появою агранулоцитозу та нормалізацією АКН становить від 4 до 24 діб. На відміну від АІН, у 2/3 випадків виявляють гіпоплазію кісткового мозку. У дитячому віці найчастіше нейтропенія виникає на тлі застосування протиепілептичних засобів: карбамазепіну і вальпроату. Нейтропенію спричиняють також протизапальні засоби (амінопірин і сульфасалазин), антимікробні (триметоприм/сульфаметоксазол), анти tireoїдні препарати, антипсихотичні засоби (клозапін) та інші, які застосовуються в гематологічній практиці, включаючи деферипрон і ритуксимаб. Розвиток нейтропенії тяжкого ступеня описаний

Таблиця 6

Препарати, що спричиняють нейтропенію

Групи лікарських засобів	Лікарський засіб
Протиепілептичні	карбамазепін, вальпроат
Антимікробні	сульфонаміди, пеніцилін, ванкоміцин, цефалоспорины, хлорамфенікол, амфотерицин В
Противірусні	ганцикловір, озелтамівір
Антипсихотичні	клозапін, фенотіазин
Протизапальні	сульфасалазин, нестероїдні протизапальні засоби, пеніциламін, дипірон
Анти tireoїдні	метимазол, пропілтіоурацил
Імунітопосередковані	ритуксимаб
Інші	амінопірин, левамізол

у 3–27% пацієнтів у віддалений період після призначення ритуксимабу — через 3–4 тиж, асоційований з тяжкими бактеріальними інфекціями, реактивацією туберкульозу, ЦМВ, оперізувального лишая [21].

Метаболічні захворювання

Хвороба накопичення глікогену типу Ib — це рідкісне порушення обміну речовин, що характеризується гепатомегалією, гіпоглікемією і лактат-ацидозом. Нейтропенія, дисфункція нейтрофілів, рецидивні інфекції та ентероколіти є додатковими важливими ознаками. Хвороба накопичення глікогену Ib викликається мутаціями в *G6PT1*, гені транспортера глюкозо-6-фосфату, трансмембранного білка ендоплазматичного ретикулама нейтрофілів та інших клітин. Мутації транспортера глюкози-6-фосфату погіршують виживання нейтрофілів, а також пригнічують «кисневий вибух», необхідний для знищення фагоцитованих збудників. Пацієнтів із тяжкою хронічною нейтропенією успішно лікують препаратами колонієстимулюючого фактора [6].

Органічні ацидуриї (ацидемії) — це група спадкових захворювань, обумовлених порушенням обміну органічних кислот та їх накопиченням у біологічних рідинах. Органічні ацидуриї можуть проявлятися відразу після народження в неонатальному періоді або залишатися субклінічними до старшого дитячого віку. Ізовалеріанова, пропіонова та метилмалонова ацидемії найчастіше асоціюються з розвитком нейтропе-

нії або панцитопенії. Хронічна прогресуюча форма ацидемії маніфестує зазвичай у ранньому дитячому віці. Провідними ознаками є прогресуюча затримка психомоторного розвитку, порушення харчування, часте блювання, розвиток метаболічного кризу з подальшим наростанням неврологічної симптоматики. Клінічні прояви нейтропенії маніфестують хронічною кандидозною інфекцією [21].

Висновки

Нейтропенія є частою лабораторною знахідкою в дітей. Етіологія варіює від доброякісної транзиторної поствірусної нейтропенії до тяжких вроджених форм захворювання. Визначення етіології нейтропенії може бути складним питанням, але з'ясування причини є важливим для визначення тактики лікування й прогнозу. Діти з нейтропенією можуть бути виявлені при обстеженні з приводу лихоманки або захворювання, або можуть виявитися випадково, коли з інших причин проводиться загальний аналіз крові. Нейтропенія може бути ізольованою знахідкою або асоційована з іншими цитопеніями. Важливо диференціювати транзиторні форми від тяжкої вродженої нейтропенії та нейтропеній при інших системних захворюваннях. Слід звернути увагу на пацієнтів із тяжкими та рецидивними бактеріальними інфекціями.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Audrain M, Martin J, Fromont P et al. (2011). Autoimmune neutropenia in children: Analysis of 116 cases. *Pediatr Allergy Immunol.* 22: 494–496.
- Autrel—Moignet A, Lamy T. (2014). Autoimmune neutropenia. *Presse Med.* 43: e105–118.
- Borregaard N. (2010). Neutrophils, from Marrow to Microbes. *Immunity.* 33: 657–670.
- Boxer LA. (2012). How to approach neutropenia *Hematology:* 174–182.
- Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. (1998). Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood.* 91: 181–186.
- Celkan T, Koc BS. (2015). Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Turk Pediatri Ars.* 50: 136–144.
- Chernyshova LI, Volokha AP, Kostiuchenko LV. (2013). Dytiacha imunolohiia: pidruchnyk. Za red. prof. L.I. Chernyshovoi, A.P. Volokhy. K.: VSV «Medytsyna»: 720. [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ. (2013). Дитяча імунологія: підручник. За ред. проф. Л.І. Чернишової, А.П. Волохи. К.: ВСВ «Медицина»: 720].
- Dale DC, Bolyard AA. (2017). An update on the diagnosis and treatment of chronic idiopathic neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 24: 46–53.
- Dale DC. (2016). How I diagnose and treat neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 23: 1–4.
- Farruggia P, Dufour C. (2015). Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insights for clinicians. *Ther Adv Hematol.* 6 (1): 15–24.
- Farruggia P, Fioredda F, Puccio G et al. (2015). Autoimmune neutropenia of infancy: Data from the Italian neutropenia registry. *Am J Hematol.* 90: E221–E222.
- Farruggia P. (2016). Immune neutropenias of infancy and childhood. *World J Pediatr.* 12: 142.
- Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S et al. (2011). Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). *Am J Hematol.* 57: 10–17.
- Karakilic—Ozturan E, Karaman S, Soguksu P et al. (2020). The Role of Anti-neutrophil antibodies in the etiologic classification of childhood neutropenia: a cross-sectional study in a tertiary center. *J Pediatr Hematol Oncol.* 42: 107.

15. Kyono W, Coates TD. (2002). A practical approach to neutrophil disorders. *Pediatr Clin North Am.* 49: 929.
16. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B et al. (2017). Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol.* 35: 2082–2094.
17. Liles WC, Starkebaum G, Dale DC. (2004). Neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Blood.* 104: 2.
18. MOZ Ukrainy. (2020). Diahnostyka neitropenii u ditei. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. *Sovremennaia pedyatryia.* 1 (105): 89–103. [МОЗ України. (2020). Діагностика нейтропеній у дітей. Клінічна настанова, заснована на доказах. *Современная педиатрия.* 1 (105): 89–103].
19. Newburger PE, Dale DC. (2013, Jul). Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol.* 50: 198–206.
20. Newburger PE. (2016). Autoimmune and other acquired neutropenias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016: 38–42.
21. Segel GB, Halterman JS. (2008). Neutropenia in pediatric practice. *Pediatrics in Review.* 29 (1): 12–24.
22. Sella R, Flomenblit L, Goldstein I, Kaplinsky C. (2010). Detection of anti-neutrophil antibodies in autoimmune neutropenia of infancy: a multicenter study. *Isr Med Assoc J.* 12: 91.
23. Sicre de Fontbrune F, Moignet A, Beaupain B et al. (2015). Severe chronic primary neutropenia in adults: report on a series of 108 patients. *Blood.* 126: 1643.
24. Starkebaum G. (2002). Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol.* 39: 121.
25. Szymon Janczar1, Beata Zalewska-Szewczyk, Katarzyna Babol-Pokora. (2020). Vaccination in children with chronic severe neutropenia — review of recommendations and a practical approach. *Cent Eur J Immunol.* 45 (2): 202–205.
26. Teachey DT, Lambert MP. (2013). Diagnosis and Management of Autoimmune Cytopenias in Childhood. *Pediatr Clin N Am.* 60: 1489–1511.
27. Thomas AE, Simpson LA. (2017). A step-by-step approach to paediatric neutropenia. *Pediatr Child Health.* 27: 511–516.
28. Volokha AP, Bondarenko AV, Boiarchuk OR. (2020). Vaksynatsiia ditei z pervynnymy imunodefitsytamy. *Metodychni rekomendatsii:* 25. [Волоха АП, Бондаренко АВ, Боярчук ОР. (2020). Вакцинація дітей з первинними імунodefіцитами. *Методичні рекомендації:* 25].
29. Walkovich K, Boxer LA. (2013). How to approach neutropenia in childhood. *Pediatrics in Review.* 34 (4): 173–184.

Відомості про авторів:

Волоха Алла Петрівна — завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗУ імені П.Л. Шупика <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>
Стаття надійшла до редакції 25.05.2021 р., прийнята до друку 08.09.2021 р.

19th International Conference on paediatrics and Pediatric Cardiology

Pediatric meetings consistently been at the unmistakable quality to help and support the logical and techno analysts. After a fruitful occasion during 2021 we are special to report **Pediatric Cardiology 2022 named 19th International Conference on paediatrics and Pediatric Cardiology** which is booked on May 18–9, 2022 **online course/virtual occasion**.

Online occasion plans to help all researchers and researchers from everywhere the world in conveying their thoughts by a protected and effective occasion. The objective of online occasion is to make global online occasions as protected as conceivable from general wellbeing dangers of the Covid-19 with specialized help to have for occasions. Gathering Series consistently been at the bleeding edge to help and support the logical and techno analysts and will be in future as well. We invite the support of Directors, Presidents, CEOs, delegates and modern chiefs from Pediatric Pharmaceutical and Healthcare areas making it a stage for worldwide systems administration advancing business connections, trading thoughts, energizes the impending explores and scientists

An online course is a drawing in online occasion where a speaker or little gathering of speakers, conveys a show to an enormous crowd where in the crowd who join in live can type questions/leave criticism utilizing the accessible intelligent apparatuses. It considers live association among moderator and the online participants. Participants can collaborate by means of talk and informing and utilize their receivers to talk during the Q&A segment. Once enrolled for the online class you get an email (typically 2 days before the occasion) with a web address, from PC or PC click on the web address of the online course.

More information: <https://pediatriccardiology.conferenceseries.com/europe/>

УДК 616.98:578.834-036.17./23-053.2"464.1*6"

**V.I. Pohilko¹, Yu.I. Chernyavska¹, Z.I. Rossokha²,
N.L. Medvedeva², O.F. Popova²**

Клінічний випадок тяжкої коронавірусної інфекції в дитини 6-місячного віку

¹Полтавський державний медичний університет, Україна²ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 77-81. doi 10.15574/SP.2021.117.77

For citation: Pokhilko VI, Chernyavska Yul, Rossokha ZI, Medvedeva NL, Popova OF. (2021). Clinical case of severe coronavirus infection in a 6-month-old child. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 77-81. doi 10.15574/SP.2021.117.77

Особливої актуальності сьогодні набуває створення протоколів лікування хворих на COVID-19 дітей раннього віку, адже досі не з'ясовані деякі питання патогенезу, генетичної детермінованості тяжкого ураження легень. COVID-19-індукований респіраторний дистрес-синдром — передбачуване тяжке ускладнення, яке потребує ранньої діагностики і правильного лікування. Враховуючи патогенетичний механізм ураження легень при COVID-19, сурфактант-замісна терапія може бути корисною в лікуванні цієї когорти пацієнтів.

Клінічний випадок. Наведено клінічний випадок тяжкої коронавірусної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2 у дитини 6 місяців. Перебіг захворювання супроводжувався тяжким ураженням легеневої паренхіми з розвитком гострого респіраторного дистресу. Під час обстеження пацієнта підтверджено генетичну детермінованість тяжкого перебігу COVID-19, поліморфні алелі ризику генів GSTM1, GSTP1, SFTP-B. Лікування дитини передбачало не лише тривалу штучну вентиляцію легень, але й сурфактант-замісну терапію. Дитина одужала і виписана без ознак дихальної недостатності.

Висновки. Наведений клінічний випадок показує наявність зв'язку генетичного поліморфізму з тяжким вірус-індукованим ураженням легень. Оскільки причиною тяжкої резистентної дихальної недостатності при COVID-19, імовірно, є розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому, введення екзогенного сурфактанту слід розглядати як можливий варіант терапії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: COVID-19 у дітей, вірус-індукований респіраторний дистрес-синдром, поліморфізм генів, введення сурфактанту.

Clinical case of severe coronavirus infection in a 6-month-old child

V.I. Pokhilko¹, Yu.I. Chernyavska¹, Z.I. Rossokha², N.L. Medvedeva², O.F. Popova²¹Poltava State Medical University, Ukraine²SI «Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

Nowadays, the creation of treatment protocols for young children with COVID-19 is especially relevant, as some issues of pathogenesis and genetic determinism of severe lung damage are still unclear. COVID-19-induced respiratory distress syndrome is a predictable severe complication that requires early diagnosis and proper treatment. Given the pathogenetic mechanism of lung damage in COVID-19, surfactant replacement therapy may be useful in the treatment of this cohort of patients.

Clinical case. A clinical case of severe coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 in a 6-month-old child is presented. The course of the disease was accompanied by severe damage to the lung parenchyma with the development of acute respiratory distress. The examination of the patient confirmed the genetic determinism of severe COVID-19, polymorphic risk alleles of the genes GSTM1, GSTP1, SFTP-B. The child's treatment included not only long-term mechanical ventilation, but also surfactant replacement therapy. The child recovered and was discharged without signs of respiratory failure.

Conclusions. This clinical case demonstrates the association of genetic polymorphism with severe virus-induced lung damage. Because severe respiratory failure in COVID-19 is likely to be due to the development of acute respiratory distress syndrome, administration of exogenous surfactant should be considered as a possible treatment option.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: COVID-19 in children, virus-induced respiratory distress syndrome, gene polymorphism, surfactant administration.

Клинический случай тяжелой коронавирусной инфекции у ребенка 6-месячного возраста

В.И. Похилько¹, Ю.И. Чернявская¹, З.И. Россоха², Н.Л. Медведева², О.Ф. Попова²¹Полтавский государственный медицинский университет, Украина²ГУ «Референс-центр молекулярной диагностики МЗ Украины», г. Киев

Особую актуальность в настоящее время приобретает создание протоколов лечения больных COVID-19 детей раннего возраста, ведь до сих пор не выяснены некоторые вопросы патогенеза, генетической детерминированности тяжелого поражения легких. COVID-19-индуцированный респираторный дистресс-синдром — предполагаемое тяжелое осложнение, требующее ранней диагностики и правильного лечения. Учитывая патогенетический механизм поражения легких при COVID-19, сурфактант-заместительная терапия может быть полезной при лечении данной когорты пациентов.

Клинический случай. Приведен клинический случай тяжелой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 у ребенка 6-месячного возраста. Течение заболевания сопровождалось тяжелым поражением легочной паренхимы с развитием острого респираторного дистресса. При обследовании пациента подтверждена генетическая детерминированность тяжелого течения COVID-19, выявлены полиморфные аллели риска генов GSTM1, GSTP1, SFTP-B. Лечение ребенка включало не только длительную искусственную вентиляцию легких, но и проведение сурфактант-заместительной терапии. Ребенок выздоровел и выписан без признаков дыхательной недостаточности.

Выводы. Приведенный клинический случай демонстрирует наличие связи генетического полиморфизма с тяжелым вирус-индуцированным поражением легких. Поскольку причиной тяжелой резистентной дыхательной недостаточности при COVID-19, вероятно, является развитие острого респираторного дистресс-синдрома, введение экзогенного сурфактанта следует рассматривать как возможный вариант терапии.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: COVID-19 у детей, вирус-индуцированный респираторный дистресс-синдром, полиморфизм генов, введение сурфактанта.

З початком епідемії COVID-19 світ зіткнувся з необхідністю винайдення якомога ефективнішої етіопатогенетичної терапії тяжких форм захворювання. Особливої актуальності набуває створення протоколів лікування хворих на COVID-19 дітей раннього віку, адже досі не з'ясовані деякі питання патогенезу, генетичної детермінованості тяжкого ураження легень. Серед генів-кандидатів, що впливають на стан легеневої паренхіми при вірусних захворюваннях, — гени глутатіон-трансфераз (GSTM1, GSTP1, GSTT1), ген метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), гени факторів згортання — II (протромбіну) та V (проакцелерину) і ген сурфактантного протеїну B (SFTPB). GSTM1 і GSTP1 регулюють внутрішньоклітинні процеси, які захищають клітину від генотоксичного, метаболічного та окисного стресу, GSTT1 діє як модулятор сигнальної трансдукції, який контролює проліферацію клітин та їх загибель, може програмувати в передчасно народжених дітей розвиток легень [4,10]. На сьогодні проведено декілька метааналізів, які доводять наявність зв'язку між поліморфізмом GSTM1 і хронічною обструктивною легеневою хворобою у неазіатській популяції, між алельним поліморфізмом GSTP1 та поєднанням нульових генотипів GSTM1 і GSTT1 та підвищеним ризиком розвитку бронхіальної астми [2]. MTHFR — ключовий ген, що кодує обмін фолієвої кислоти, певні варіанти поліморфізму можуть підвищувати концентрацію гомоцистеїну і, як наслідок, — схильність до тромбоемболії.

COVID-19-асоційоване ураження легень характеризується типовими патофізіологічними змінами для респіраторного дистрес-синдрому (РДС). Виникає дифузне пошкодження альвеол за рахунок набряку інтерстицію, утворення гіалінових мембран, а також проліферація фіброblastів на стадії одужання [6,8]. Деякі дослідники зазначають, що при SARS-CoV-2-ураженні легень відбувається дизрегуляція синтезу сурфактанту, оскільки вірусні протеїни пригнічують експресію генів-регуляторів [3].

Одним із найчастіших компонентів патофізіологічних змін при COVID-19 є порушення коагуляції. У летальних випадках спостерігається дифузний мікросудинний тромбоз, що свідчить про тромботичну мікроангіопатію. Дилатація легеневих судин рідко діагностується при звичайному респіраторному дистресі і майже завжди при COVID-19 [7,9].

COVID-19-індукований РДС — передбачуване тяжке ускладнення, яке потребує ранньої

діагностики та правильного лікування. Враховуючи патогенетичний механізм ураження легень при COVID-19, сурфактант-замісна терапія може бути корисною в лікуванні цієї когорти пацієнтів. Існує ряд досліджень, що доводять ефективність введення сурфактанту при інших інфекціях [5].

Мета дослідження — на прикладі клінічного випадку показати наявність генетичної складової в патогенезі тяжкого перебігу COVID-19 у дітей, а також продемонструвати ефективність сурфактант-замісної терапії вірус-індукованого ураження легень.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хлопчик М., 6-місячного віку, надійшов до приймального відділення лікарні о 8.45 зі скаргами на утруднення дихання, кашель, неспокій. З анамнезу життя відомо, що дитина народжена від I вагітності, I пологів, доношена, оцінка за шкалою Апгар — 8/9 балів, маса тіла при народженні — 3020 г. Хлопчик перебував на лікуванні у відділенні постнатального догляду КП «Полтавська обласна клінічна лікарня» з діагнозом: «Неонатальна гіпоглікемія. Вроджений кон'юнктивіт. Неонатальна жовтяниця, унаслідок інших уточнених причин. Пієлоектазія лівої нирки. Порушення ритму серця в новонародженого, синусова аритмія. Порушення провідності серця — AV блокада I ст.». Дитина вакцинована згідно з календарем щеплень. Виконано генетичний скринінг. Отримувала лікування після народження — ацидолак, укрлів, вітамін К1. Хлопчик весь час на грудному вигодовуванні. З інфекційними хворобами дитина не контактувала.

Зі слів матері, хлопчик захворів удома, 22.03.2021, з'явився кашель. Наступного дня дитину госпіталізовано до стаціонару районної лікарні зі скаргами на кашель, задишку. При госпіталізації встановлено діагноз: «Гострий обструктивний бронхіт». Експрес-тест до COVID-19 був негативним у дитини і матері, загальний стан дитини — середньої тяжкості. 29.03.2021 (8-ма доба хвороби) — різке погіршення стану, підвищення температури тіла до 38,9°C, гіперемія зіву. 31.03.2021 (9-та доба хвороби) — наростання дихальної недостатності (ДН), задишка змішаного характеру, частота дихання (ЧД) — 70/хв, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 132/хв, SpO₂ —

94–95%. 31.03.2021 – швидкотест до COVID-19 – позитивний. Загальний аналіз крові на етапі районної лікарні – без особливостей: еритроцити – $3,9 \times 10^{12}$, Нв – 120 г/л, лейкоцити – $7,0 \times 10^9$, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 9 мм/год, еозинофіли – 2%, паличкочерні – 6%, сегментоядерні – 47%, лімфоцити – 40%, моноцити – 6%; глюкоза крові – 4,5 ммоль/л, креатинін – 64 мкмоль/л, сечовина – 4,2 ммоль/л, С-реактивний білок (СРБ) ≤ 6 мг/л. 31.03.2021 – ПЛР-тест до COVID-19 – позитивний. При бакскопії мазка із зіву виявлено *Candida albicans*. На рентгенограмі органів грудної клітки – легеневі поля помірно збільшені, корені безструктурні, помірно розширені. Дитина отримувала лікування – цефтріаксон, дексаметазон.

31.03.2021 (на 10-ту добу хвороби) о 8.45 дитина надійшла на лікування до КП «Дитяча міська лікарня Полтавської міської ради». Хлопчика одразу переведено через тяжкість стану до відділення інтенсивної терапії. Проведено медикаментозну седацію, зіниці D=S, фотореакція жвава, менінгеальних ознак, вогнищевої симптоматики не виявлено. Шкірні покриви блідо-ціанотичні, кінцівки холодні на дотик, мікроциркуляція різко знижена, синдром блідої плями більше 5 с. У дитини спостерігалася виражена ДН, стогнуче дихання, SpO_2 – 69%, ЧД – 70/хв, при диханні киснем через лицеву маску SpO_2 – 76%, спроби проведення неінвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) через щільну лицеву маску та за допомогою назальних канюль успіху не мали. Об 11.00 дитину заінтубовано, переведено на ШВЛ апаратом «Hamilton C3» із параметрами: $P_{in}/PEEP=11/5$ cm H_2O , $t_{in}=0,6$, ЧД=70 хв, $FiO_2=100\%$, $SpO_2=86-84\%$. При аускультатії виявлено жорстке, бронхіальне дихання, ослаблене у правих відділах, крепітація. Тони серця приглушені, ритмічні, гемодинаміка нестабільна, проведено симпатоміметичну підтримку – дофамін 5 мкг/кг/хв, добутамін 5 мкг/кг/хв.

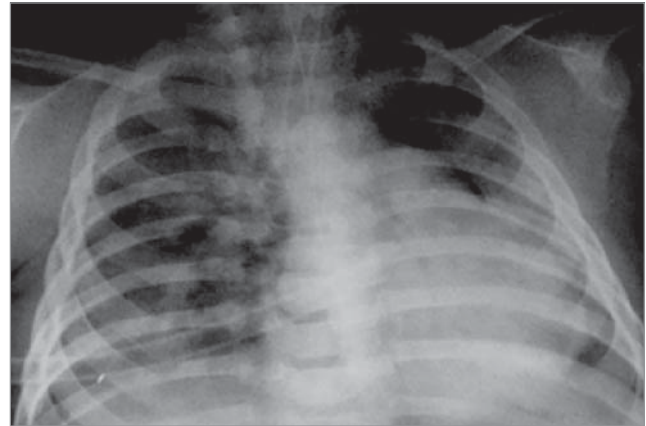


Рис. 1. Рентгенографія органів грудної клітки дитини М., 6 міс, після дренування правої плевральної порожнини

Таблиця 1

Показники газового складу крові до та після введення сурфактанту

Дата / час	pH	pCO ₂	BE
31.03.2021 / 12.05	7,15	56,9	-9,0
31.03.2021 / 14.44	7,34	53	2,2
01.04.2021 / 5.08	7,28	59,1	0,6
01.04.2021 / 9.25	7,32	53,7	1,3
01.04.2021 / 14.12	7,24	46,7	-7,7
01.04.2021 / 18.19	7,31	47,3	-2,8
02.04.2021 / 5.57	7,30	60,0	1,7
02.04.2021 / 9.31	7,16	92,7	4,1
02.04.2021 / 17.54	7,39	45,6	2,6
03.04.2021 / 5.05	7,36	66,4	11,4
03.04.2021 / 8.57	7,20	114,2	16,4
Введення сурфактанту			
03.04.2021 / 14.23	7,35	65,0	10,3
03.04.2021 / 18.47	7,48	45,1	9,8
04.04.2021 / 19.37	7,37	79,3	20,9

На тлі введення кардіотонічних засобів артеріальний тиск становив 88/42 мм рт. ст., ЧСС – 133–140/хв. Живіт м'який, симетричний, по назогастральному зонду – геморагічний вміст. Випорожнення не було, діурез по сечовому катетеру, достатній. Дитині встановлено попередній діагноз: Позалікарняна пневмонія, обструктивний синдром. ДН III ст. Імовірний випадок COVID-19. 31.03.2021 о 13.00 відбувається погіршення стану дитини – напружений

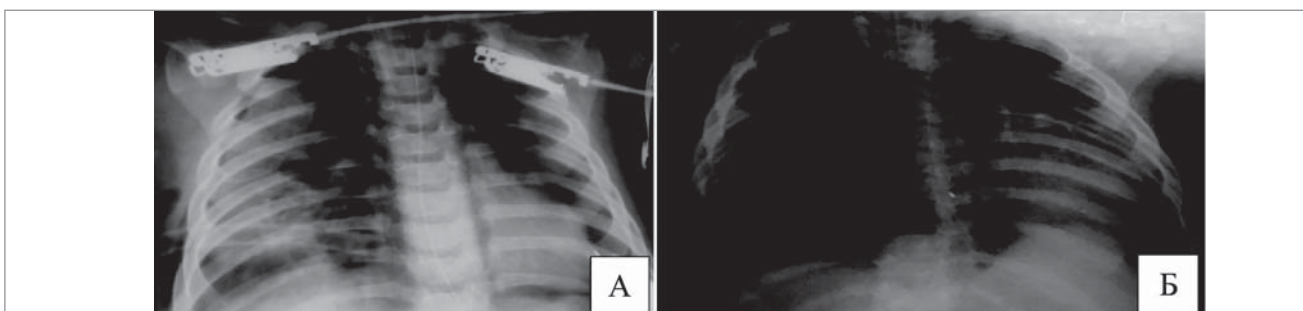


Рис. 2. Рентгенографія органів грудної клітки дитини М., 6 міс, до (А) і після (Б) введення сурфактанту

Таблиця 2

Загальний аналіз крові дитини М., 6 міс., у динаміці

Дата	Лейк., *10 ⁹ /л	Еритроц., *10 ¹² /л	Нв, г/л	Ht	Тромб., *10 ⁹ /л	ШОЕ, мм/год	п/я, %	с/я, %	Еозин., %	Лімф., %	Мон., %
31.03.2021	7,6	5,2	126	0,38	536	3	4	63	1	27	5
05.04.2021	10,2	4,1	98	0,32	521	45	2	60	—	29	9
08.04.2021	21,0	4,2	100	0,32	250	38	10	73	—	5	9
12.04.2021	10,4	4,02	106	0,32	255	7	3	38	1	45	13
27.04.2021	9,8	3,9	106	0,3	695	7	1	14	6	67	11
03.05.2021	9,7	4,5	109	0,35	568	10	6	22	3	52	16

правобічний пневмоторакс, пневмомедіастинум, підшкірна емфізема, виконано дренування правої плевральної порожнини (рис. 1). Вітальні показники вдалося дещо стабілізувати, продовжено респіраторну підтримку апаратом «Hamilton C3», PSIMV із параметрами ЧД 55/хв, P_{in}/PEEP=11/14 cm H₂O, tin=0,6, FiO₂=1,0.

04.04.2021 – повторне погіршення стану дитини за рахунок епізодів десатурації, низької оксигенації на тлі ШВЛ 100% киснем, апарат «Hamilton C3» із параметрами: ЧД=55–40/хв, P_{in}/PEEP=11/14–15 cm H₂O. Враховуючи патогенетичну складову ураження легень при COVID-19, прийнято рішення провести сурфактант-замісну терапію. Введено «Курсорф» у дозі 100 мг/кг ендотрахеально. Після сурфактант-замісної терапії загальний стан дитини дещо поліпшився, вдалося зменшити кисневу залежність, FiO₂ знижено з 1,0 до 0,5. Показники газового складу крові значно покращилися (табл. 1). Гемодинаміка під час і після введення сурфактанту залишалася відносно стабільною. На рентгенограмах органів грудної клітки – помітне зменшення щільності легеневої тканини (рис. 2). За час лікування сурфактант-замісна терапія проводилася тричі з інтервалом 2 дні.

У відділенні інтенсивної терапії дитину всебічно обстежено і проконсультовано фахівцями. У загальному аналізі крові з 6-ї доби лікування виявлено тенденцію до лейкоцитозу, підвищення ШОЕ (табл. 2).

Змін біохімічних показників крові, окрім гіпопротейемії до 47 г/л, не виявлено, як і ознак порушення коагуляції. Дитині проведено генетичне обстеження – визначення поліморфізму генів, які можуть зумовлювати тяжкий перебіг респіраторного дистресу.

У результаті молекулярно-генетичного дослідження виявлено наявність несприятливих варіантів поліморфізму генів GSTM1 (делеція в гомозиготному стані), GSTP1 і гену SFTP-B (табл. 3), що підтверджує гіпотезу про генетичну детермінованість тяжкого перебігу коронавірусної інфекції.

Дитині встановлено клінічний діагноз «Коронавірусна інфекція, спричинена вірусом SARS-CoV-2, підтверджений випадок. Негоспітальна двобічна пневмонія, тяжкий перебіг, ускладнена обструктивним синдромом. Синдром витоку повітря: правобічний пневмоторакс, пневмомедіастинум (31.03.2021). Дренування правої плевральної порожнини по Бюлау (31.03.2021). ДН III ст. Синдром мультисистемної запальної відповіді. Інфекційний міокардит, гострий, тяжкий, гідроперикард. Серцева недостатність II А. Гіпоксично-метаболічна енцефалопатія, синдром м'язової гіпотонії, затримка стато-кінетичного розвитку. Алергічний дерматит».

За час перебування у відділенні інтенсивної терапії хлопчик М. отримував лікування:

– ШВЛ 31.03–22.04.2021 (23 доби), режими PSIMV, PSV ап. «Hamilton C3», неінвазивна ШВЛ 22.04–26.04.2021 (назальні каню-

Таблиця 3

Результати молекулярно-генетичного дослідження дитини М.

Ген	Поліморфізм	Результат аналізу (генотип)	
GSTT1	Del/del	Не виявлено	Алель ризику не виявлено
GSTM1	Del/del	Виявлено	Алель ризику виявлено
GSTP1	A313G	AG	Алель ризику в гетерозиготному стані
MTFHR	C677T	CC	Алель ризику не виявлено
MTFHR	A1298C	AA	Алель ризику не виявлено
Factor II	G20210A	GG	Алель ризику не виявлено
Factor V	G1691A	GG	Алель ризику не виявлено
SFTP-B	C1580T	CT	Алель ризику в гетерозиготному стані

лі, ап. «Avea», 5 діб), кисневий намет 26.04.2021 (1 доба);

— наркотичні анальгетики та седативні (р-н морфіну гідрохлориду 100–30 мкг/кг/год, дексмететомедін 0,8–1 мг/кг/год);

— інфузійна терапія та парентеральне харчування з урахуванням обмеження добового об'єму рідини до 80% (глюкозо-сольові розчини, аміноплазмаль 10%);

— симпатоміметики (дофамін — 2,5–5 мкг/кг/хв, добутамін — 5–10 мкг/кг/хв);

— антикоагулянти — гепарин — 200–100 Од/кг/добу;

— антиагреганти — пентоксифілін — 5 мг/кг/добу;

— противірусні — ремдесивір 04–11.04.2021;

— імуномодулятори — ритуксімаб — 01–03.04.2021;

— антибактеріальна терапія (сульперазон, амікацин, ванкоміцин, меронем, лінезолід, тіенам), протигрибкові (флуконазол);

— системна глюкокортикоїдна терапія (дексаметазон, солу-кортеф);

— інгаляційні кортикостероїди (пульмікорт, будесонід);

— сурфактант-замісна терапія — курсурф 03.04.2021, 06.04.2021, 08.04.2021;

— діуретики (фуросемід, верошпірон);

— гіпотензивні (каптоприл);

— вітаміни, пробіотики, метаболічні препарати.

Загальний термін лікування у відділенні інтенсивної терапії становив 29 діб, ще 9 діб дитина продовжувала лікування у відділенні раннього дитинства. Виписана додому в задовільному стані, без ознак ДН.

Висновки

Наведений клінічний випадок показав наявність зв'язку генетичного поліморфізму з тяжким вірус-індукованим ураженням легень. Оскільки причиною тяжкої резистентної ДН при COVID-19, імовірно, є розвиток гострого РДС, введення екзогенного сурфактанту слід розглядати як можливий варіант рятівної терапії, що і продемонстровано. Проте сурфактант-замісна терапія у пацієнтів, які не входять до когорти новонароджених, потребує подальшого вивчення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Cattel F, Giordano S, Bertiond C et al. (2021). Use of exogenous pulmonary surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS): Role in SARS-CoV-2-related lung injury. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 1: 288. URL: <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103645>.
- Fryer AA, Bianco A, Hepple M et al. (2000). Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma. *Am J Resp Crit Care Med*. 161: 1437–1442.
- Khan MSI, Debnath CR, Nath PN et al. (2020). Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 56 (12): 828–830. doi: 10.1016/j.arbres.2020.08.007.
- Moradi M, Mojtabehzadeh M, Mandegari A et al. (2009). The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI/ARDS patient treated with N-acetylcysteine. *Respiratory Medicine*. 103 (3): 434–441. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.013>.
- Skokic F, Hudic I, Hotic N et al. (2010). Surfactant replacement therapy in influenza A H1N1. *The Pediatric infectious disease journal*. 29 (4): 387.
- Tian S, Xiong Y, Liu H et al. (2020). Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 33: 1007–1014. URL: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>.
- Wang J, Hajizadeh N, Moore EE et al. (2020). Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost*. 18: 1752–1755. URL: <https://doi.org/10.1111/jth.14828>.
- Xu Z, Shi L, Wang Y et al. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine*. 8 (4): 420–422.
- Ye Z, Zhang Y, Wang Y et al. (2020). Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 30: 4381–4389. URL: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>.
- Znamenska TK, Kovaliova OM, Pokhylo VI et al. (2015). Association of genetic polymorphisms with risk factors for bronchopulmonary dysplasia in premature birth infants. *New Armenian Medical Journal*. 9 (3): 48–57.

Відомості про авторів:

Похилько Валерій Іванович — д.мед.н., проф., проф. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського ДМУ.

Адреса: м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел. +38(0532) 60-20-51. <https://orcid.org/0000-0002-1848-0490>.

Чернявська Юлія Ігорівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського ДМУ.

Адреса: м. Полтава, вул. Бідного, 2. <https://orcid.org/0000-0002-4522-7538>.

Россоха Зоя Іванівна — к.мед.н., директор ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. +38(044) 223-19-54. <https://orcid.org/0000-0002-4767-7364>.

Медведєва Наталія Леонідівна — біолог молекулярно-генетичної лабораторії ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. тел +38(044) 223-19-54. <https://orcid.org/0000-0002-8005-7220>.

Попова Олена Федорівна — зав. молекулярно-генетичної лабораторії ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ».

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел. +38(044) 223-19-54. <https://www.researchgate.net/profile/Olena-Popova-3>.

Стаття надійшла до редакції 14.06.2021 р., прийнята до друку 08.09.2021 р.

УДК 616.98:578.825.12]-053.2-085

**О.В. Усачова¹, Є.А. Сіліна¹, Т.М. Пахольчук¹, О.В. Конакова¹,
О.А. Дралова¹, Т.І. Курочкіна², І.Г. Денисенко², Р.Л. Шевченко²****Труднощі добору специфічної терапії
при тяжких формах вродженої
цитомегаловірусної інфекції: погляд крізь час**¹Запорізький державний медичний університет, Україна
²КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 82-89. doi 10.15574/SP.2021.117.82

For citation: Usachova EV, Silina EA, Pakholchuk TN, Konakova OV et al. (2021). Difficulties in selecting specific therapy in severe forms of congenital cytomegalovirus infection: view through time. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 82-89. doi 10.15574/SP.2021.117.82**Мета** — показати доцільність застосування ганцикловіру при внутрішньоутробній цитомегаловірусній інфекції (ВЦМВІ), навівши два клінічні випадки**Клінічні випадки.** З часом змінювалися підходи до лікування ВЦМВІ із застосуванням ацикловіру до призначення ганцикловіру. У 2011 р. у недоношеній дитини на основі наявності поліорганності ураження (легенів, печінки, селезінки, підшлункової залози, очей, центральної нервової системи) і позитивних результатів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ЦМВ у крові, сечі та лікворі діагностовано ВЦМВІ. В якості етіотропного препарату використано лише ацикловір у зв'язку з відсутністю на той час доказової бази щодо безпечності застосування специфічного препарату ганцикловіру. Лікування виявилось неповністю ефективним: у катамнезі у 2-річному віці дитина має грубе порушення слуху та зору і глибоку інвалідизацію за рахунок резидуальних явищ із боку центральної нервової системи.

У 2019 р. у новонародженій дитини із тяжким геморагічним синдромом, респіраторними порушеннями та неврологічною симптоматикою за результатами позитивної ПЛР крові на ЦМВ діагностовано ВЦМВІ та призначено ганцикловір із розрахунку 6 мг/кг кожні 12 год внутрішньовенно під контролем показника гемограми та кліренсу креатиніну. З другого тижня лікування відмічено позитивну динаміку клінічно, з 6-го тижня — негативну ПЛР крові на ЦМВ. Дитину виписано на 70-ту добу лікування без резидуальних явищ із боку центральної нервової системи. В 9 місяців засвідчено туговухість II–III ступеня та часно проведено протезування з повним відновленням слуху. В одnorічному віці: дитина сидить, перевертається, повзає; адекватно реагує на оточуючих; фіксує погляд та стежить за предметами.

Висновки. Два клінічні випадки через описання змін підходів до специфічної терапії вродженої ЦМВІ з ацикловіру до ганцикловіру та наочну демонстрацію різниці виходів захворювання від тяжкої інвалідності при відмові від ганцикловіру до повної реабілітації в разі його застосування показують доцільність призначення саме ганцикловіру.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вроджена цитомегаловірусна інфекція, тяжкі форми, терапія, ацикловір, ганцикловір.**Difficulties in selecting specific therapy in severe forms of congenital cytomegalovirus infection: view through time****E.V. Usachova¹, E.A. Silina¹, T.N. Pakholchuk¹, O.V. Konakova¹, A.A. Dralova¹, T.I. Kurochkina², I.G. Denisenko², R.L. Shevchenko²**¹Zaporozhye State Medical University, Ukraine²Communal non-commercial enterprise «City Children's Hospital No.5» Zaporozhie City Council, Ukraine**The aim** — to show the feasibility of using ganciclovir for congenital cytomegalovirus infection (CMVI) by demonstrating two clinical cases.**Clinical cases.** Over time, the approaches to the treatment of congenital CMVI have changed from the use of acyclovir to the appointment of ganciclovir.

In 2011, a premature baby was diagnosed with congenital CMVI based on the presence of multiple organ lesions (lungs, liver, spleen, pancreas, eyes, central nervous system) and positive result of CMV PCR test in blood, urine and cerebrospinal fluid.

Only acyclovir was used as an etiotropic drug due to the lack of evidence at that time on the safety of another antiviral drug — ganciclovir. Treatment was not completely effective: in the follow-up at the age of two the child has a grave violation hearing and vision and profound disability due to the residual effects on the central nervous system.

In 2019, a new-born child with severe haemorrhagic syndrome, respiratory disorders and neurological symptoms was diagnosed with congenital CMVI by positive result of CMV PCR test and ganciclovir was prescribed at a dose of 6 mg/kg every 12 hours by an intravenous infusion under the control of a routine complete blood count (CBC) test. On the second week of treatment, positive dynamics was observed clinically, on the 6th week — negative result of CMV PCR test. The child was discharged on day 70th of treatment without residual effects on the central nervous system. At the age of 9 months, deafness of 2–3 degrees was diagnosed, but prosthetics were performed timely with complete restoration of hearing. At age of 12 month this child sits, rolls over, crawls; responds adequately to others; captures the gaze and keep an eye on items.

Conclusions. Two clinical cases through the description of changes in approaches to specific therapy of congenital cytomegalovirus disease from acyclovir to ganciclovir and a clear demonstration of the difference in disease outcomes — from severe disability when ganciclovir was not prescribed, to complete rehabilitation with its use demonstrate the feasibility of prescribing ganciclovir

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: congenital cytomegalovirus infection, severe forms, treatment, acyclovir, ganciclovir.**Трудности подбора специфической терапии при тяжелых формах врожденной цитомегаловирусной инфекции: взгляд сквозь время****Е.В. Усачева¹, Е.А. Силина¹, Т.Н. Пахольчук¹, О.В. Конакова¹, А.А. Дралова¹, Т.И. Курочкина², И.Г. Денисенко², Р.Л. Шевченко²**¹Запорожский государственный медицинский университет, Украина²КНП «Городская детская больница № 5» ЗГС, г. Запорожье, Украина**Цель** — показать целесообразность использования ганцикловира при внутриутробной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВІ), продемонстрировав два клинических случая.**Клинические случаи.** Со временем менялись подходы по лечению ВЦМВІ от применения ацикловира до назначения ганцикловира.

В 2011 г. у недоношенного ребенка на основе наличия полиорганности поражения (легких, печени, селезенки, поджелудочной железы, глаз, центральной нервной системы) и положительных результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ЦМВ в крови, моче и ликворе диагностирована внутриутробная ЦМВІ.

В качестве этиотропного препарата использован только ацикловир в связи с отсутствием на то время доказательной базы по безопасности применения специфического препарата ганцикловира. Лечение оказалось не полностью эффективным: в анамнезе в 2-летнем возрасте ребенок имел грубое нарушение слуха и зрения и глубокую инвалидизацию за счет резидуальных явлений со стороны центральной нервной системы.

В 2019 г. у новорожденного ребенка с тяжелым геморрагическим синдромом, респираторными нарушениями и неврологической симптоматикой по результатам положительной ПЦР крови на ЦМВ диагностирована ВЦМВИ и назначен ганцикловир из расчета 6 мг/кг каждые 12 часов внутривенно под контролем показателя гемоглобина и клиренса креатинина. Со 2-й недели лечения отмечена положительная динамика клинически, с 6-й недели — отрицательная ПЦР крови на ЦМВ. Ребенок выписан на 70-е сутки лечения без резидуальных явлений со стороны центральной нервной системы. В 9 месяцев засвидетельствована тугоухость II–III степени и своевременно проведено протезирование с полным восстановлением слуха. В годовалом возрасте: ребенок сидит, переворачивается, ползает; адекватно реагирует на окружающих; фиксирует взгляд и следит за предметами.

Выводы. Два клинических случая через описание изменений подходов к специфической терапии врожденной ЦМВИ с ацикловира в ганцикловир и наглядную демонстрацию разницы выходов заболевания от тяжелой инвалидности при отказе от ганцикловира, в полной реабилитации при его использовании демонстрируют целесообразность назначения именно ганцикловира.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: врожденная цитомегаловирусная инфекция, тяжелые формы, терапия, ацикловир, ганцикловир.

У цей час підвищується рівень захворюваності на цитомегаловірусну інфекцію (ЦМВІ) у всіх країнах світу, що пов'язано як із поліпшенням якості діагностики, так і з реальним зростанням. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, останніми роками частота вродженої ЦМВІ серед новонароджених варіює від 0,3% до 3,0% у різних країнах, а кількість летальних випадків досягла 19,9 на 1000 зареєстрованих випадків ЦМВІ. У США щорічно народжується 6600 дітей з вродженою ЦМВІ, у Японії — 8000 новонароджених [8]. Так, за даними американських дослідників, специфічні антитіла виявляються в 1% новонароджених немовлят, у 10–20% дітей першого року життя, у 40% дорослих осіб віком 30–40 років та у 99% обстежуваних віком від 50 років. У Західній Європі (Франції, Німеччині, Іспанії) показники дещо нижчі — 50–70%, в Україні — 70% [17].

Патогенна дія вірусу може починати проявлятися ще на етапі внутрішньоутробного розвитку: вірус уражує органи плода та тканину плаценти, викликаючи послідовно процеси запалення, фіброзу і некрозу. Унаслідок цього розвивається плацентарна гіпоксія [16]. Особливе значення серед механізмів, що призводять до деструктивних порушень клітини, має апоптоз: зараження ЦМВ запускає внутрішньоклітинні механізми апоптозу паралельно з активацією антиапоптозних процесів для досягнення повноцінної реплікації і продукції вірусу [12].

Незважаючи на значну кількість досліджень у галузі перинатології, дотепер немає повного розуміння, чому в одних новонароджених від матерів із ЦМВІ відбувається внутрішньоутробне ураження, здатне проявитись у різних формах, а в інших — не виявляється [16]. Так, з активністю інфекції в матері пов'язують характер і частоту патології в новонароджено-

го. При активних формах ЦМВІ частіше виникає гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи (ЦНС), рідше — жовтяниця, гепатоспленомегалія, синдром дихальних розладів, геморагічний синдром, пневмонія. Клінічні прояви маніфестної вродженої ЦМВІ переважно характеризуються тромбоцитопенічною пурпурою з геморагічним синдромом (76%), жовтяницею (67%), гепатоспленомегалією (60%), мікроцефалією (53%), затримкою внутрішньоутробного розвитку (50%), недоношеністю (34%), гепатитом (20%), енцефалітом, хоріоретинітом. При цьому ризик розвитку маніфестних форм найвищий, якщо спостерігається трансфузійна трансмісія ЦМВ [7,16].

Тяжкі форми ЦМВІ можуть розвиватися в новонароджених і дітей перших місяців навіть при постнатальному інфікуванні ЦМВ, за умови, що неонатальний період ускладнений (наслідки тяжкої пренатальної гіпоксії, пологової травми, асфіксії під час пологів тощо), а також у недоношених і з низкою масою тіла при народженні дітей.

У цілому маніфестні форми вродженої ЦМВІ зустрічаються рідко, і переважає безсимптомний перебіг інфекції. При цьому незалежно від форми захворювання у 20–25% дітей з вродженою ЦМВІ поступово розвиваються різні порушення здоров'я, серед яких на перше місце виходять нейросенсорна глухота, затримка психомоторного розвитку, мозкова дисфункція та інші неврологічні зміни [7,16]. У перші місяці життя в більшості дітей з безсимптомним перебігом захворювання відсутні будь-які прояви інфекції, а виявлення в подальшому наслідків перенесеної вродженої ЦМВІ стає «неприємною несподіванкою» для батьків і медиків.

Слід зауважити, що у 20% дітей з вродженою ЦМВІ до піврічного віку виявляється патологія слуху, і цей показник збільшується до

50% протягом перших 3 років життя [13]. При цьому прогресуюча і відстрочена туговухість не виявляється при рутинному обстеженні новонароджених. Крім того, у 90% дітей з вродженою ЦМВІ в подальшому розвиваються неврологічні порушення у вигляді затримки психомовленнєвого та розумового розвитку, формування судомного синдрому, у тому числі епілепсії. У віддаленому періоді в дітей з ЦМВІ зустрічаються також порушення зору, ністагм, косоокість, екзофтальм. Приблизно у 15% дітей реєструється часткова атрофія зорового нерва, а у 9% — повна сліпота [11].

Поява у 80-х роках ХХ століття в арсеналі неонатологів і педіатрів інноваційного проти-герпетичного препарату ацикловір вселила впевненість у швидкому вирішенні проблеми ефективного лікування вроджених герпетичних інфекцій. Однак з'явилися докази, що призначення ацикловіру не призводить до істотного поліпшення при інфекціях, викликаних вірусами герпесу людини 4-го типу (вірус Епштейна—Барра) і 5-го типу (цитомегаловірус). З'ясовано, що для проявів вірус-інгібуючої дії препарату потрібно його фосфорилування в інфікованих клітинах господаря за допомогою вірусної тимідинкінази, яка активно синтезується лише в тих клітинах, що інфіковані вірусами герпесу 1, 2, 3-го типів. Відомо, що ідентифіковані тимідинкінази з вірусів натуральної віспи, вірусу африканської чуми свиней, вірусу простого герпесу, вірусу вітряної віспи та вірусу Епштейна—Барра. Проте *in vivo* ацикловір видався терапевтично ефективним, насамперед при вірусних інфекціях, що викликають віруси *Herpes simplex* 1, 2 типів та *Herpes Zoster*, які є сильними продуцентами тимідинкінази. Саме фосфориліований ацикловір надалі взаємодіє з вірусною ДНК-полімеразою і включається в ланцюжок вірусної ДНК, викликаючи обрив ланцюга і блокуючи реплікацію вірусної ДНК без ушкодження клітин господаря. Оскільки в клітинах, інфікованих ЦМВ, на відміну від вірусів герпесу 1, 2, 3-го типів, немає наростання концентрації тимідинкінази, то фосфорилування ацикловіру не відбувається. Як наслідок, ацикловір не вбудовується в ДНК ЦМВ і не порушує вірусної реплікації.

Незважаючи на те, що ця інформація була актуалізована понад 30 років тому, і в останні десятиліття можна зустріти помилкове призначення ацикловіру при лікуванні ЦМВІ, навіть вродженої.

На сьогодні за своєчасного встановлення діагнозу є можливість рано призначити етіотропну терапію і тим самим попередити прогресування хвороби і розвиток ускладнень. Проте дискусійним залишається вибір показань для призначення етіотропної терапії в дітей раннього віку. Вибір адекватної ефективної терапевтичної тактики для новонароджених та дітей раннього віку з ЦМВІ залишається важливою, складною і багато в чому не вирішеною проблемою, оскільки хіміотерапевтичні засоби з противірусною активністю щодо ЦМВ є токсичними препаратами [4].

Застосування в останні десятиліття нових противірусних препаратів (ганцикловір, фоскарнет, цидофовір), що дієво пригнічують реплікацію ЦМВ, дало змогу підвищити ефективність лікування ЦМВІ у пацієнтів з імунodefіцитами (первинний імунodefіцит, СНІД, стан після трансплантації внутрішніх органів і кісткового мозку), однак на перших етапах не розширило межі етіотропної терапії вродженої ЦМВІ. Основна причина цього — відсутність даних про безпечність та ефективність зазначених лікарських засобів у дітей. З огляду на велику кількість побічних ефектів унаслідок застосування цих препаратів у дорослих, впровадження їх у педіатричну практику є обмеженим. Беручи до уваги, що ганцикловір характеризується меншою токсичністю порівняно з фоскарнетом і цидофовіром, останніми роками переважно обговорювалася можливість його застосування в дітей з вродженою ЦМВІ. При цьому підкреслюється, що рішення про використання ганцикловіру поза офіційними показаннями в кожному конкретному випадку слід приймати індивідуально, детально аналізуючи очікувану користь і потенційні ризики [2,14].

Ганцикловір — синтетичний аналог дезоксигуанозину, який пригнічує розмноження вірусів герпесу як *in vitro*, так і *in vivo*. Метаболізм ганцикловіру відбувається в клітинах, інфікованих ЦМВ і вірусом простого герпесу: спочатку фосфорилується під дією вірусної протеїнкінази з утворенням ганцикловірмонофосфату. Далі під дією декількох клітинних кіназ утворюється ганцикловіртрифосфат, який потім піддається повільному внутрішньоклітинному метаболізму. Вірусостатичний ефект ганцикловіру обумовлений припиненням вбудовування дезоксигуанозинтрифосфату в ДНК під дією ДНК-полімерази і включення ганцикловіртрифосфату в вірусну ДНК, що призводить до припинення та обмеження подовження вірусної

ДНК, зокрема, блокування синтезу вірусної ДНК і розмноження вірусу [9].

Проте препарат має серйозні побічні дії, крім того, в експерименті виявлено його канцерогенний ефект і токсичний вплив на гонади [9]. У зв'язку з високою токсичністю застосовують препарат за життєвими показаннями при тяжкому перебігу ЦМВІ після отримання інформованої згоди батьків. Показаннями для призначення специфічної противірусної терапії є: сепсис-подібний перебіг; ураження внутрішніх органів; тяжкий гепатит; тяжке пригнічення кісткового мозку (анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія); коліт; пневмонія; міокардит; ураження ЦНС (мікроцефалія, зміни при магнітно-резонансній томографії головного мозку або при нейросонографії (НСГ), зміни в лікворограмі (або позитивна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) ліквору на ДНК ЦМВ), хоріоретиніт або нейросенсорна туговухість [4]. Лікування не потрібне за наявності не більше двох перерахованих нижче ознак: петехії, легка гепатомегалія, легка спленомегалія, жовтяниця (легка тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, граничні значення ферментів печінки або непряма гіпербілірубінемія), синдром затримки внутрішньоутробного розвитку без мікроцефалії, відсутність клінічних та лабораторних проявів (\pm ЦМВ-віремія), ізольована нейросенсорна туговухість [4]. Лікування безсимптомних вроджених або перинатальних форм ЦМВІ у новонародженого на цей час не рекомендоване [10]. Слід зазначити, що лікуванню ганцикловіром безсимптомної вродженої ЦМВІ присвячені окремі роботи. В одному дослідженні застосування препарату протягом 3 тижнів нівелювало туговухість у пролікованих згодом порівняно з 11% частотою ураження в групі дітей без лікування [7].

У цей час вирішення питання про лікування ЦМВІ ганцикловіром рекомендоване на основі тяжкості або кількості симптомів. Європейська експертна рада зазначає, що лікування ганцикловіром (внутрішньовенним введенням ганцикловіру за певних обставин) слід призначати лише тим, хто має: ознаки захворювання ЦНС; докази хвороби, що загрожує життю, тяжкої моноорганної хвороби або ураження багатьох органів; захворювання на ЦМВІ помірного ступеня тяжкості [4]. Неофіційна Міжнародна група з рекомендацій щодо вроджених ЦМВІ рекомендує лікування ганцикловіром для новонароджених із симптоматичним перебігом ЦМВ від середньої до тяжкої форми.

Продовжуються дослідження пролонгованого впливу терапії ганцикловіром на профілактику туговухості. У рандомізованому контрольованому дослідженні 100 новонароджених (≤ 1 місяця) із симптоматичною вродженою ЦМВІ протягом 6 тижнів отримували ганцикловір 6 мг/кг кожні 12 год або не отримували лікування. 42 дитини відповідали всім критеріям дослідження і мали результати аудіометричного обстеження і на початковому рівні, і через 6 місяців подальшого спостереження. З 42 дітей ганцикловір отримували 25 осіб [10]. У дослідженні показано, що слух поліпшився порівняно з вихідним рівнем після 6 місяців або залишився на нормальному рівні у 21 пацієнта основної групи — 84%, а серед 17 дітей, які не отримували лікування, тільки у 10 пацієнтів — 59%. Летальний наслідок у групі дітей, які отримували ганцикловір, відмічався у 3 (9%), а в групі дітей, які не отримували, — у 6 (35,3%; $p=0,06$). Жодний летальний випадок не пов'язаний з досліджуваним препаратом.

Нами виявлено досвід застосування противірусної терапії ганцикловіром вродженої ЦМВІ [7] при розвитку у новонароджених маніфестної форми, що перебігає з ураженням ЦНС і/або органами ураженнями. Рекомендовано негайно розпочати введення внутрішньовенно крапельно з розрахунку 6 мг/кг кожні 12 год протягом щонайменше 42 діб, під контролем гематологічних, печінкових і ниркових показників, а в подальшому слід перейти на пероральну форму валганцикловіру в дозі 16–20 мг/кг кожні 12 год протягом 6 міс [7]. У Білорусі на підставі клінічних досліджень прийнято стандарти лікування генералізованої вродженої ЦМВІ ганцикловіром у дозі 6 мг/кг кожні 12 год протягом 21 доби, при цьому автори відзначають, що найкращий результат дає раннє призначення ганцикловіру в неонатальному періоді [1].

При цьому слід урахувати, що на тлі лікування ганцикловіром часто (до 60%) розвивається нейтропенія. Як зазначено в інструкції із застосування, при нейтропенії менше 500 клітин в 1 мкл препарат тимчасово відмінюють на кілька днів. Деякі автори рекомендують при розвитку нейтропенії знизити дозу удвічі, і якщо кількість нейтрофілів не нормалізується, то відмінити препарат. Також є рекомендації щодо призначення в цих випадках гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора [14,15]. Обмеженням для призначення ганци-

кловіру може стати тяжка тромбоцитопенія: при рівні тромбоцитів менше $25,0 \times 10^9/\text{л}$ препарат тимчасово відмінюють. У зв'язку зі значним впливом ганцикловіру на гемопоєз рекомендують регулярний контроль клінічного аналізу крові на тлі його застосування.

Проте слід ураховувати, що противірусна терапія не призводить до повної елімінації ЦМВ, не є високоефективною, оскільки може реалізуватися тільки у фазі реплікації вірусу [13]. Лікування противірусними препаратами призводить до зниження вірусного навантаження, але до кінця шеститижневого курсу терапії вірус може продовжувати детектуватися у понад 50% пацієнтів [5]. Слід ураховувати, що після відміни противірусного препарату вірусна екскреція і віремія можуть повернутися до вихідного рівня. Виявлення наростання кількості копій ЦМВ у крові на тлі лікування противірусним препаратом, швидше за все, свідчить про резистентність вірусу до цього препарату [13], що вказує на необхідність перегляду терапії [11]. Вірусовиділення при вродженій ЦМВІ може персистувати до 5–6 років [2]. Італійські автори, які вивчали персистенцію ЦМВ при безсимптомній вродженій ЦМВІ, показали тривале виділення вірусу: у 50% дітей віремія виявлялася більше 3 міс, а вірусурія – більше 36 міс [7].

Крім того, в українській літературі є дані про позитивні результати застосування антицитомегаловірусного імуноглобуліну (АЦМВІ) для запобігання трансмісії вірусу до плода при первинній ЦМВІ під час вагітності і для лікування інфекції в новонародженого [17]. Активність АЦМВІ обумовлена ЦМВ-нейтралізуючою дією цих антитіл та імуномодулюючим ефектом. Відомо, що АЦМВІ, впливаючи на різні ланки імунної системи людини, підвищує неспецифічну резистентність, проявляючи антитілозалежну клітинну цитотоксичність щодо вірусів інфікованої клітини. Препарат застосовують для лікування активного перебігу клінічно тяжких проявів ЦМВІ у дітей будь-якого віку з імуносупресією, у тому числі в новонароджених, або з імунодефіцитом, викликаним різними причинами, у тому числі і СНІД [17].

Отже, вроджена ЦМВІ є основною причиною внутрішньоутробного ураження; може перебігати в генералізованих, симптомних та асимптомних формах, кожна з яких у подальшому може проявитися тяжкими наслідками у вигляді туговухості, сліпоти, затримки психічного розвитку тощо. Доказаним

є вплив ранньої протиЦМВ-терапії на наслідки вродженої ЦМВІ. Мають місце серйозні проблеми впровадження специфічної протиЦМВ-хіміотерапії в новонароджених через токсичність специфічного препарату – ганцикловіру. Проте, з урахуванням сучасних даних про його ефективність при ЦМВІ, останніми роками слід добирати саме ганцикловір, незважаючи на його можливі побічні реакції.

Мета дослідження – показати доцільність призначення препарату, що містить ганцикловір, при внутрішньоутробній ЦМВІ, навівши два випадки її лікування ацикловіром і ганцикловіром та проілюструвавши результати такого лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Клінічні випадки

Клінічний випадок 1. *Дитина В.*, народилася 17.09.2011 від II вагітності, яка перебігала із загрозою переривання та гестозом I половини. Визначення статусу жінки щодо ЦМВІ не проводилося, що не дало змоги своєчасно діагностувати ЦМВІ.

Пологи передчасні на 28-му тижні шляхом кесаревого розтину у зв'язку з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. Маса дитини при народженні – 1140 г, зріст – 38 см. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині – 4 бали, на 5-й хвилині – 6–7 балів. Штучна вентиляція легень (ШВЛ) розпочата в пологовій залі, на 25-й хвилині життя введений курс урф – 1 доза. Стан дитини в пологовому будинку залишався тяжким. У новонародженого було загальне пригнічення, анемія, жовтяниця, у легенях – у великій кількості крепітуючі хрипи. На 5-ту добу життя дитина переведена до багатопрофільної дитячої лікарні м. Запоріжжя, де перебувала впродовж 74 днів (з 22.09.2011 по 06.12.2011), при цьому у відділенні реанімації новонароджених перебувала 40 днів (з 22.09.2011 по 12.10.2011 та повторно з 18.10.2011 по 07.11.2011). У динаміці стан протягом тривалого часу залишався дуже тяжким, ШВЛ – упродовж 19 днів, судомний синдром, знижена харчова толерантність, гепатоспленомегалія, зростаючий холестатичний та геморагічний синдроми, явища асцити. У дитини не було реакції на звук.

Гематологічно: системна запальна відповідь (лейкопенія, зрушення лейкоцитарної формули до мієлоцитів, гранулоцитопенія, підвищен-

ня рівня маркерів ендотоксикозу), електролітні порушення, тромбоцитопенія (до 40×10^9 /л), анемія. Біохімічно: виражена гіпопротеїнемія (до 43 г/л), гіпербілірубінемія (203 мкмоль/л) за рахунок непрямой фракції (193 мкмоль/л). Незначний цитолітичний синдром (аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 1,63 ммоль/лхгод), збільшення креатиніну (150 мкмоль/л). Лікворограма: білок — 0,165 г/л, реакція Панді негативна, цитоз — 17 клітин, з яких нейтрофіли — 13 клітин.

На рентгенограмі органів грудної клітки: синдром дихальних розладів; ателектази легень; гостра двобічна пневмонія; кардіоміопатія; кардит? При **електрокардіографії**: ритм синусовий, аритмія до помірної брадикардії; правограма; дисметаболичні зміни в міокарді. При **НСГ**: перивентрикулярні крововиливи (ПВК): субепіндемальні кісти (СЕК) з обох боків; внутрішньоплуночковий крововилив (ВШК) з обох боків; стріалентикулярна мінералізуюча ангіопатія (наслідок запальних змін головного мозку).

На обох очах у світлі, що проходить, у просвіті зіниць видимі хвилясті ниткоподібні проростання судин, рефлекс з очного дна рожевий, деталі офтальмоскопуються погано, видимі ділянки з розширеними судинами і крововиливами. Райдужка на обох очах мутнувата. Негативна динаміка на 12-ту добу життя: праве око — центр не офтальмоскопується, по периферії — крововиливи і різка ішемія; ліве око — периферія верхньовнутрішнього квадранта не офтальмоскопується.

Результати специфічного обстеження сироватки крові дитини імуноферментним методом: рівень IgG до ЦМВ — 22,83 МО/мл (референтне значення 1,0 МО/мл); рівень IgM до ЦМВ — 12,26 Од (референтне значення 1,0 Од); авідність IgG до ЦМВ — 54% (середньоавідні). ПЛР на ДНК ЦМВ крові, сечі, ліквору — позитивна.

Таким чином, у дитини, яка народилася на 28-му тижні, виявлено одночасне ураження легень (респіраторний дистрес синдром — РДС, пневмонія), печінки (холестатичний варіант гепатиту), органів кровотворення (анемія, тромбоцитопенія), ЦНС та очей (хоріоретиніт). Недоношеність, поліорганність ураження, торпідність і хвилеподібність перебігу хвороби і позитивний результат визначення ДНК ЦМВ у крові, сечі та лікворі, а також позитивні до ЦМВ IgM дали змогу розшифрувати етіологію вродженої інфекції в дитини і встановити клі-

нічний діагноз — «Вроджена генералізована ЦМВІ з ураженням легень, печінки, селезінки, підшлункової залози, очей (хоріоретиніт), ЦНС (судомний синдром в анамнезі, стріалентикулярна мінералізуюча ангіопатія, перивентрикулярні псевдокісти з 2 боків). Відкрите овальне вікно, функціонуюча відкрита артеріальна протока (ВАП). Псевдохорда лівого шлуночка. Анемія III, змішаного генезу. Недоношена дитина, гестаційний вік — 28 тижнів, дуже низька маса тіла при народженні».

Слід зауважити, що значні труднощі ми спостерігали під час обирання специфічної терапії у 2011 р. Так, ефективним протиЦМВ-засобом, як зазначалося, є ганцикловір, який має великий перелік токсичних властивостей, що обмежують його призначення в дітей, і в Україні за віком на той час не призначався. Тому в якості етіотропного препарату у 2011 р. використовували лише специфічний внутрішньовенний АЦМВІ, який вводили дитині згідно з інструкцією, та ацикловір внутрішньовенно.

На тлі терапії відмічалася певна позитивна динаміка: у дитини була ліквідована киснева залежність, підвищилася харчова толерантність та стабілізувалася надбавка у вазі, дитина стала активнішою, дещо зменшилися розміри печінки і селезінки, нормалізувався рівень тромбоцитів, збільшився рівень гемоглобіну, зменшилися запальні зміни в загальному аналізі крові (ЗАК), нормалізувалися печінкові проби, підвищився рівень білка. Проте вірусемія зберігалася, відмічалася негативна динаміка змін на очному дні, повільно ліквідувалися зміни з боку ЦНС, відмічалася значне зниження слуху.

Отже, лікування без використання специфічного протиЦМВ-засобу виявилось неповністю ефективним і, як нам вдалося з'ясувати, в катамнезі у дитини у 2-річному віці було глибоке порушення слуху та зору і глибока інвалідація.

Клінічний випадок 2. *Дитина Ф.* народилася 12.12.2019 від III вагітності, яка перебігала з бактеріурією, папіломатозом статевих органів, загостренням хронічного калькульозного холециститу. За місяць до пологів у матері відмічалися прояви гострої респіраторної вірусної інфекції (субфебрильна температура тіла та катаральні явища). Пологи I, у 37 тижнів, самостійні, у головному передлежанні. Навколоплідні води зелені. Народився хлопчик із масою тіла 2060 г, довжиною 49 см, окружністю голови 32 см, окружністю грудної клітки

28 см. Стан дитини з моменту народження розцінений як тяжкий за рахунок геморагічного синдрому на тлі тромбоцитопенії, респіраторних порушень, неврологічної симптоматики. Через 6 год після народження дитину переведено до відділення анестезії та інтенсивної терапії (ВАІТ) новонароджених, в якому під час першого огляду загальний стан був вкрай тяжким, переважала неврологічна симптоматика (пригнічення, м'язовий тонус знижений, часті епізоди тремору кінцівок, клонічні судоми). Шкіра іктерично-ціанотична, на тулубі, стопах, долонях, рясно на голові з постійним підсипаннями — множинні до 0,3 см у діаметрі геморагічні елементи. Брадипноє, справа над легеньми — крепітація. Тони серця приглушені, стійка брадиаритмія, систолічний шум. Гепатоспленомегалія (печінка +5 см, селезінка +2 см). Сеча темно-коричневого кольору через сечовий катетер.

У ЗАК зсув лейкоформули до мієлоцитів, тромбоцитопенія (до $50 \times 10^9/\text{л}$). Біохімічно: виражена гіпопротеїнемія (до 45 г/л), гіпербілірубінемія (132 мкмоль/л) за рахунок прямої фракції (87 мкмоль/л), помірний цитолітичний синдром (АЛТ — 1,86 ммоль/лхгод), збільшення креатиніну (150 мкмоль/л). На рентгенограмі органів грудної клітки: двобічна вогнищева пневмонія; кардіомегалія; кардит? вроджені вади серця? тимомегалія 2-го ст. **При ехокардіографії:** по передній стінці правого шлуночка в перикарді — прошарок рідини до 6 мм; з аорти в легеневий стовбур відкривається кровотік до 2 мм. На НСГ (12.12.2019): гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку; стріалентікулярна мінералізуюча ангіопатія.

Результати ПЛР-діагностики: виявлена ДНК ЦМВ у сечі новонародженого, що свідчить про внутрішньоутробну ЦМВІ, та ДНК ЦМВ у крові, що свідчить про генералізацію процесу.

Отже, остаточний клінічний діагноз — «Вроджена ЦМВІ (гепатит, нефрит, кардит, пневмонія, тромбоцитопенічна пурпура). Неонатальна церебральна ішемія: ПВК, СЕК з 2 боків, ВШК з 2 боків, стріалентікулярна мінералізуюча ангіопатія, внутрішня гідроцефалія, перивентрикулярна лейкомаляція, судомний синдром в анамнезі. Пропалп мітрального клапану (МПК). Анемія змішаного генезу. Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) симетричний варіант».

За життєвими показами з урахуванням знань на той час призначено ганцикловір із розрахунку 6 мг/кг кожні 12 год внутрішньовенно

під контролем показника абсолютної кількості нейтрофілів та кліренсу креатиніну. У наступні 10 діб стан дитини поліпшився: за вагою позитивна динаміка (+490 г), відсутні нові елементи геморагічної висипки, зменшилися прояви жовтяниці на тлі гепатоспленомегалії. При цьому, у зв'язку зі зниженням кліренсу креатиніну, на 10-ту добу лікування зменшили дозу ганцикловіру до 1,25 мг/кг кожні 12 год. На цій дозі зростання кількості тромбоцитів зупинилося, а потім і зовсім знизилася до $55 \times 10^9/\text{л}$ і з'явилися нові елементи петехіальних висипань на тілі, що дало нам змогу скорегувати дозу.

Ще одна проблема такої терапії — ниркова недостатність і необхідність корегування дози ганцикловіру за рівнем кліренсу креатиніну. Оскільки у хворих із нирковою недостатністю дозу ганцикловіру слід корегувати, то вкрай необхідно ретельно контролювати концентрації креатиніну в сироватці або його кліренс.

Отже, упродовж специфічної терапії ганцикловіром ми постійно балансували між ефективністю і побічною дією препарату. Лише на 40-ву добу лікування дитини ганцикловіром відмічалася виражена позитивна динаміка: загальний стан був середньої тяжкості, зменшилась інтоксикація, зникли судоми; зменшилися запальні зміни в ЗАК, підвищилися рівні тромбоцитів, нормалізувалися печінкові проби, підвищився рівень білка. Проте ефективна вірусологічна відповідь у вигляді негативної ПЛР крові на ЦМВ відмічалася лише на 67-му добу лікування.

Дитина виписана на 70-ту добу лікування із такими результатами. Рентгенологічна динаміка по пневмонічному процесу позитивна за рахунок його регресу. На електрокардіограмі (23.01.2020) у динаміці покращилися обмінні процеси в міокарді, ритм синусовий, до тахікардії. НСГ: (17.02.2020) ВШК з 2 боків, стріалентікулярна мінералізуюча ангіопатія, внутрішня гідроцефалія (третій шлуночок — 4 мм, бічні — 10 мм). Окуліст (06.02.2020): очне дно з обох боків сіро-рожеве, межі чіткі, судини в межах норми, сітківка прилягає, без патологічних вогнищ. У неврологічному статусі: хлопчик спокійніший, міотонус підвищений, рефлексиві викликаються, опора і кроки — на підігнутих пальчиках. Погляд фіксує, стежить, починає посміхатися. Печінка зменшилася в розмірі (з 4,5 см до 3,5 см) та селезінка (+1,5 см). З такими показниками дитина виписана з відділення.

У катамнезі в 10 місяців життя: дитина сидить, перевертається, повзає; адекватно реагує на оточуючих; фіксує погляд на предметах, стежить за предметами. ЗАК і печінкові проби — у межах норми. Очне дно — без патологічних змін. У 9 місяців виявлено зниження слуху на ліве вухо — туговухість 2–3-го ступеня. Проте, завдяки настоженості батьків, вчасно провели успішне протезування, і слух відновився повністю.

Висновки

Наведені два випадки наочно показують, як змінювалися підходи до специфічної терапії вродженої ЦМВІ від значної перестороги щодо

побічної дії ганцикловіру до визнання необхідності призначення строго специфічної терапії ганцикловіром з урахуванням ризику та співвідношення «користь — побічна дія». Також продемонстровано різницю виходів захворювання від тяжкої інвалідності при відмові від ганцикловіру до повної реабілітації в разі його застосування.

Отже, сучасні літературні дані та проілюстровані випадки вказують на доцільність включення в лікування вродженої ЦМВІ строго специфічного до ЦМВ препарату з діючою речовиною ганцикловір.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Artsiomchuk TA. (2012). Congenital cytomegalovirus infection. Silent threat. Minsk: BSMU: 12. [Артемчик ТА. (2012). Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Скрытая угроза. Минск: БГМУ: 12].
2. Borpana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG et al. (2011). Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med.* 364: 2111–2118. doi: 10.1056/NEJMoa1006561.
3. Britt WJ. (2017). Congenital Human Cytomegalovirus Infection and the Enigma of Maternal Immunity. *J Virol.* 91 (15): e02392-16. doi: 10.1128/JVI.02392-16.
4. Cantey JB. (2018). Neonatal Infections. Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Springer. 255. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-90038-4>.
5. Coleman JL, Steele R. (2017). Preventing Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Pediatr (Phila).* 12: 1085–1094. doi: 10.1177/0009922817724400.
6. Fesenko ME, Melashchenko EI. (2012). The morbidity, physical and neuropsychic development children with congenital cytomegalovirus infection. *Sovremennaja pedyatrija.* 3 (43): 42–44. [Фесенко МЕ, Мелашченко ОІ. (2012). Захворюваність, фізичний та нервово-психічний розвиток дітей з вродженою цитомегаловірусною інфекцією. *Современная педиатрия.* 3 (43): 42–44].
7. Forner G, Abate D, Mengoli C, Palu G, Gussetti N. (2015). High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy. *J Infect Dis.* 212: 67–71. doi: 10.1093/infdis/jiu627.
8. Kawai K, Itoh H. (2018). Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med.* 379 (13): 21. doi: 10.1056/NEJMicm1800262. PMID: 30257153.
9. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, Ahmed A, AravBoger R, Michaels MG et al. (2015). Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N Engl J Med.* 372: 933–943. doi: 10.1056/NEJMoa1404599.
10. Kompendium. (2021). Gantsiklovir-Farmeks. Farmeks Grupp. [Компендиум. (2021). Ганцикловир-Фармекс. Фармекс Групп]. URL: <https://compendium.com.ua/info/251962/gantsiklovir-farmeks/>.
11. Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-Gamero D, Henneke P et al. (2017). ESPID Congenital CMV Group Meeting. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J Dec.* 36 (12): 1205–1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
12. Medzhidova MG. (2005). Vyjavlenie markerov citomegalovirusa u novorozhdennyh i detej rannego vozrasta. Razvitie apoptoza pri citomegalovirusnoj infekcii: avtoref. dis. kandidata biologicheskikh nauk. M: GU NII virusologii im. D.I. Ivanovskogo: 28.
13. Nigro G. (2017). Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital cytomegalovirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 15 (11): 977–986. URL: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1398081>.
14. Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S et al. (2015). Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev.* doi: 10.1016/j.braindev.2015.08.003.
15. Swanson EC, Schleiss MR. (2013). Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. *Pediatr Clin North Am.* 60 (2): 335–349.
16. Vossen A, de Vries J, van der Zeijst B. (2009). The 2008 congenital cytomegalovirus conference; 5–7 november, centers for disease control and prevention, Atlanta: Eurosurveillance: 1–2.
17. Yulish Yel. (2015). Cytomegalovirus infection in children: treatment approaches in different course of infection. *Child's health.* 4 (64): 11–18. [Юлиш ЕІ. (2015). Цитомегаловірусна інфекція у дітей: підходи к лечению при различном течении инфекционного процесса. *Здоровье ребенка.* 4 (64): 11–18].

Відомості про авторів:

Усачова Олена Віталівна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ. Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0002-8413-027X>.

Сіліна Єлізавета Андріївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ.

Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0002-3199-9297>.

Пахольчук Тетяна Миколаївна — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ.

Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0003-1444-5679>.

Конакова Ольга Володимирівна — к.мед.н., доц. каф. дитячих інфекційних хвороб Запорізького ДМУ.

Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0002-0025-3599>.

Дралова Александра Анатоліївна — к.мед.н., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізького ДМУ

Адреса: м. Запоріжжя, бульвар Гвардійський, 142; тел. (093) 5394743. <https://orcid.org/0000-0003-2137-1495>.

Курочкіна Тетяна Іванівна — зав. відділенням патології новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня №5 ЗМР».

Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28А; тел. (061) 224-94-19.

Денисенко Тетяна Іванівна — зав. відділення реанімації новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня №5 ЗМР».

Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28А; тел. (061) 224-94-19.

Шевченко Раїса Леонідівна — зам. директора з лікувальної роботи КНП «Міська дитяча лікарня №5 ЗМР».

Адреса: м. Запоріжжя, вул. Новгородська, 28А; тел. (061) 224-94-19.

Стаття надійшла до редакції 23.04.2021 р., прийнята до друку 06.09.2021 р.

ВИ ПІКЛУЄТЕСЯ ПРО МАЛЕНЬКИХ ПАЦІЄНТІВ. МИ ДОЛАЄМО ЖАР ТА БІЛЬ.

НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ*

- ✓ Тривала антипіретична дія та полегшення загального стану¹
- ✓ Периферійна протизапальна дія²
- ✓ Подвійна концентрація діючої речовини³:
 - Зручне застосування для дітей від 6 місяців
 - Економія з розрахунку на одну дозу

Не містить цукру, барвників
та натрію бензоат



БЕРЕМО БІЛЬ НА СЕБЕ

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

*НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ ФОРТЕ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 200 мг/5 мл, Р.П. №UA/8233/01/02, Наказ МОЗ від 04.07.2017 №760 із змінами. 1. Hay D. et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. BMJ. 2008; 337. 2. K.D.Rainsford - Ibuprofen Pharmacology, Therapeutics and Side Effects – 2012. 3. В порівнянні з НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ, суспензія оральна з апельсиновим смаком, 100 мг/5 мл: Р.П. №UA/8233/01/01, Наказ МОЗ №846 від 25.07.2017 із змінами. У випадку виникнення небажаних реакцій звертайтеся за телефоном: 0 800 300 338 або електронною адресою: contact_ua@rb.com. Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків із мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора. Дата випуску: 09.2021.

УДК 615.212.4+615.211/-053.2:615.015.26

М.Є. Маменко

Ібупрофен як жарознижувальний та знеболювальний препарат у педіатричній практиці (літературний огляд)

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 91-103. doi 10.15574/SP.2021.117.91

For citation: For citation: Mamenko ME. (2021). Ibuprofen as an antipyretic and analgesic drug in pediatric practice (a literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 91-103. doi 10.15574/SP.2021.117.91

Ібупрофен, поряд з парацетамолом, є препаратом вибору для зниження температури та знеболювання в дітей і відноситься до ліків, які в більшості країн світу, зокрема в Україні, продаються без рецепта та можуть застосовуватися пацієнтами вдома без огляду лікаря. Зрозуміло, що таке застосування передбачає наявність значних переваг над потенційними ризиками. Зокрема, важливою умовою «домашнього» використання медичних препаратів є швидкість дії, відсутність тяжких побічних ефектів, низька токсичність, добра сумісність з іншими ліками та широкий терапевтичний коридор. Ібупрофен відповідає цим основним вимогам, тому і належить до найчастіше застосовуваних молекул у педіатричній практиці.

Дискутабельним залишається питання самостійного застосування препаратів на основі даної молекули батьками для зниження температури в дітей при гострих респіраторних захворюваннях, адже існує думка щодо негативного впливу зниження температури на імунний захист хворого. На початку пандемії COVID-19 взагалі піднімалося питання про негативний вплив зниження температури ібупрофеном на прогноз захворювання, що викликає вірус Sars-Cov-2.

Саме питанням оцінки співвідношення «користь — ризик» для молекули ібупрофену присвячений цей літературний огляд.

Тривалий досвід широкого застосування, чисельні дослідження, систематичні огляди та метааналізи доводять безпечність, ефективність і добру переносимість ібупрофену порівняно з іншими, у тому числі безрецептурними анальгетиками. Поточні дослідження показують, що його застосування може виходити далеко за межі звичного купірування болю та лихоманки при поширених клінічних ситуаціях у дітей. Ібупрофен не тільки безпечний для дітей у стандартних дозуваннях, але також є набагато безпечнішим під час випадкового або навмисного передозування порівняно з іншими анальгетиками, які можуть виявитися смертельними в разі неправильного застосування. Таким чином, загальне співвідношення «користь — ризик» у разі застосування ібупрофену для контролю болю та лихоманки в дітей залишається позитивним.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, жарознижувальні препарати, знеболювальні препарати, ефективність, безпечність, ібупрофен.

Ibuprofen as an antipyretic and analgesic drug in pediatric practice (a literature review)

M.E. Mamenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Ibuprofen, along with paracetamol, is the drug of choice for lowering fever and pain relief in children; it is a drug sold without a prescription in most countries of the world, in particular in Ukraine, and can be taken by patients at home without prior doctor's examination. It is clear that such an application implies significant advantages over potential risks. In particular, an important condition for «home» use of drugs is the speed of action, the absence of severe side effects, low toxicity, good compatibility with other drugs and a wide therapeutic applicability. Ibuprofen meets these basic requirements, and therefore belongs to the most commonly used molecules in pediatric practice.

The question of home use of drugs based on this molecule by parents to lower the temperature in children with acute respiratory diseases remains controversial, because there is an opinion regarding the negative effect of lowering the temperature on the patient's immune response. At the beginning of the COVID-19 pandemic, the question was generally raised about the negative effect of lowering the temperature with ibuprofen on the prognosis of the disease, caused by the Sars-Cov-2 virus.

It is the issues of assessing the benefit-risk ratio for the ibuprofen molecule that this literature review is devoted to.

Long-term widespread use experience, numerous studies, systematic reviews and meta-analyses prove the safety, efficacy and good tolerability of Ibuprofen compared to other medications, including OTC analgesics. Current research suggests that its use may go beyond the usual management of pain and fever in common clinical situations in children. Ibuprofen is not only safe for children at standard dosages, but it is also much safer during accidental or deliberate overdose compared to other analgesics that can lead to fatal consequences if misused. Thus, the overall benefit-risk ratio for the use of Ibuprofen to control pain and fever in children remains positive.

The author declares no conflicts of interest.

Key words: children, antipyretic drugs, analgesics, efficacy, safety, Ibuprofen.

Ибупрофен как жаропонижающий и обезболивающий препарат в педиатрической практике (обзор литературы)

М.Е. Маменко

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев

Ибупрофен, наряду с парацетамолом, является препаратом выбора для снижения температуры и обезболивания у детей и относится к лекарствам, которые в большинстве стран мира, в частности в Украине, продаются без рецепта и могут применяться пациентами дома без осмотра врача. Понятно, что

такое применение предполагает наличие значительных преимуществ перед потенциальными рисками. В частности, важным условием «домашнего» использования медицинских препаратов является скорость действия, отсутствие тяжелых побочных эффектов, низкая токсичность, хорошая совместимость с другими лекарствами и широкий терапевтический коридор. Ибупрофен отвечает этим основным требованиям, поэтому и относится к наиболее часто применяемым молекулам в педиатрической практике.

Дискутабельным остается вопрос самостоятельного применения препаратов на основе данной молекулы родителями для снижения температуры у детей при острых респираторных заболеваниях, ведь бытует мнение относительно негативного влияния снижения температуры на иммунную защиту больного. В начале пандемии COVID-19 вообще поднимался вопрос о негативном влиянии снижения температуры ибупрофеном на прогноз заболевания, вызванного вирусом Sars-Cov-2.

Именно вопросам оценки соотношения «польза — риск» для молекулы ибупрофена посвящен этот литературный обзор.

Длительный опыт широкого использования, численные исследования, систематические обзоры и метаанализы доказывают безопасность, эффективность и хорошую переносимость ибупрофена в сравнении с другими, в том числе безрецептурными анальгетиками. Текущие исследования демонстрируют, что его прием может выходить далеко за пределы привычного купирования боли и лихорадки при распространенных клинических ситуациях у детей. Ибупрофен не только безопасен для детей в стандартных дозировках, но также является намного более безопасным во время случайной или умышленной передозировки по сравнению с другими анальгетиками, которые могут оказаться смертельными при неправильном использовании. Таким образом, общее соотношение «польза — риск» при применении ибупрофена для контроля боли и лихорадки у детей остается позитивным.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, жаропонижающие препараты, обезболивающие препараты, эффективность, безопасность, ибупрофен.

Ібупрофен, поряд з парацетамолом, є препаратом вибору для зниження температури та знеболювання в дітей і відноситься до ліків, які в більшості країн світу, зокрема в Україні, продаються без рецепта та можуть застосовуватися пацієнтами вдома без огляду лікаря. Зрозуміло, що таке застосування передбачає наявність значних переваг над потенційними ризиками. Зокрема, важливою умовою «домашнього» використання медичних препаратів є швидкість дії, відсутність тяжких побічних ефектів, низька токсичність, добра сумісність з іншими ліками та широкий терапевтичний коридор. Ібупрофен відповідає цим основним вимогам, тому і належить до найчастіше застосовуваних молекул у педіатричній практиці. Але дискусії довкола раціональності та безпечності безрецептурного застосування препаратів ібупрофену в дітей тривають.

Дискутабельним залишається питання самостійного застосування препаратів на основі даної молекули батьками для зниження температури в дітей при гострих респіраторних захворюваннях, адже існує думка щодо негативного впливу зниження температури на імунний захист хворого. На початку пандемії COVID-19 взагалі піднімалося питання про негативний вплив зниження температури ібупрофеном на прогноз захворювання, що викликає вірус Sars-Cov-2.

Саме питанням оцінки співвідношення «користь — ризик» для молекули ібупрофену присвячений цей літературний огляд.

Ібупрофен був представлений у Великій Британії у 1966 р. і став першим препаратом серед нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), дозволеним для застосування без призначення лікаря в цій країні у 1983 р.,

а роком пізніше — у США [98]. До листа препаратів для безрецептурного продажу він потрапив у 1996 р., а в цей час є «золотим стандартом» для порівняння в проведенні клінічних випробувань нових НПЗЗ [12,98].

Крім аналізу досвіду тривалого застосування ібупрофену в терапевтичній практиці, його низька токсичність навіть у разі випадкового передозування підтверджена низкою досліджень [45,93].

На сьогодні ібупрофен є найчастіше використовуваним знеболювальним і жарознижувальним засобом у дітей у всьому світі [30,34,74,92,121,128].

Молекула ібупрофену є похідною від пропіонової кислоти та належить до неселективних НПЗЗ з добре відомими протизапальними, знеболювальними та жарознижувальними властивостями [27]. На додаток препарат має антитромбоцитарні властивості [1,49,55]. У рекомендованих дозах ібупрофен забезпечує швидшу, ефективнішу і тривалішу дію анальгезії, ніж аспірин або парацетамол [12]. Є окремі дослідження, які дають змогу стверджувати, що при гострих больових симптомах ібупрофен забезпечує знеболювання, зіставне зі звичайними початковими дозами наркотиків [104], але при цьому не створює ризику відносного пригнічення дихання, розвитку залежності, а також мінімально впливає на активність центральної нервової системи [122].

Найпоширенішими показаннями до застосування ібупрофену в педіатрії є застуда або грип, біль у горлі, головний біль [77], а також більш рідкісні стани, як то хвороба Кавасакі, ювенільний ідіопатичний артрит тощо [26].

Гострий біль і лихоманка в дітей виникають переважно під час інфекційних захворювань або

після операції [138], що стає приводом для короткочасного застосування ібупрофену як в умовах лікарні, так і вдома. Крім того, препарат часто застосовують для лікування головного та зубного болю, міалгії або розтягнення в дітей старшого віку [4,28]. Антибіотикотерапія незначно впливає на інтенсивність болю протягом перших 24 год [138]. Якщо дитина отримує антибіотики для лікування бактеріальної інфекції, вона може одночасно отримувати ібупрофен за вираженого больового синдрому або запалення до настання клінічного ефекту від антибактеріальної терапії на період від 1 до 7 діб [138]. Препарат також часто застосовують для контролю менструального болю в дівчаток-підлітків і молодих жінок [99].

Для полегшення більшості з наведених станів медичні препарати застосовуються в домашніх умовах і не завжди потребують огляду та призначень лікаря, що зумовлює доцільність безрецептурного продажу ібупрофену. Можливість останнього базується на відомостях, що ібупрофен є найменш токсичним серед НПЗЗ, рідко пов'язаний зі смертю від випадкового або навмисного застосування всередину або з серйозними побічними реакціями [18,99].

Клінічні випробування ібупрофену показали, що ібупрофен ефективний як жарознижувальний засіб у дітей та немовлят у дозі 7,5 мг/кг [7]. Зазвичай для протизапальних ефектів застосовують вищі дози НПЗЗ [104]. Зокрема, клінічно існує чітка диференціація між дозами ібупрофену, необхідними для знеболювання, і протизапальною дією [98]. У разі більш високих доз основні ефекти є наслідком інгібування активності ЦОГ-2 і, певною мірою, ЦОГ-1 [98].

Дослідження у Великій Британії, в якому вивчали режими та дози НПЗЗ, що призначають дітям віком від 2 до 11 років, показало, що порівняно з дорослими педіатричні пацієнти отримують менше і/або неправильно дозують анальгетики [112]. Це підкреслює необхідність ретельного вибору дозування в разі призначення ліків дітям, адже, якщо нехтувати адекватною профілактикою болю під час одного больового втручання, це призводить до підвищення вимог до знеболювання, збільшення стресу, а також збільшує шанси на невдале знеболювання та седацію в наступних втручаннях [138].

Жарознижувальна дія ібупрофену. Огляд окремих досліджень, проведених ще наприкін-

ці ХХ ст., показав, що ібупрофен є ефективним жарознижувальним засобом у дітей, ефективність якого значно вища за таку в парацетамолу за вираженістю, швидкістю настання і тривалістю. Застосування суспензії ібупрофену в дозі 10 мг/кг у дітей з високою температурою (близько 39°C) приводить до максимального зниження температури в середньому на 2°C. Таке дозування дає виражену жарознижувальну ефективність порівняно з дозуванням 5 мг/кг. Ступінь зниження температури значно зменшується в разі дозування ібупрофену нижче 5 мг/кг.

Так, відкрите багатоцентрове дослідження [91] проводили в умовах стаціонару за участю 351 дитини віком від 6 місяців до 15 років з температурою від 38,5°C до 40,5°C для оцінювання безпечності, ефективності та швидкості дії дитячої суспензії ібупрофену у лікуванні гарячки. Дві дози ібупрофену 10 мг/кг вводили з 6-годинним інтервалом. Жарознижувальна ефективність була ранньою і вираженою, за 15 хв після початкової дози, а зниження температури було регулярним і зберігалось після кожної дози до 12 год. Обмежена кількість небажаних побічних ефектів, які спостерігалися, добре корелювала з уже встановленою хорошою переносимістю ібупрофену. Результати дослідження підтвердили задовільну прийнятність, а також якість співвідношення «ефективність – переносимість» педіатричної суспензії ібупрофену як монотерапії першого ряду для лікування лихоманки в дітей.

Рандомізоване, подвійне сліпе, паралельне дослідження порівняльної жарознижувальної ефективності суспензії ібупрофену (5–10 мг/кг) та ацетамінофену (10–15 мг/кг) проводили на 118 дітях віком від 6 місяців до 8 років з фебрильною температурою [21]. Лихоманка знижалася швидше у групі ібупрофену порівняно з парацетамолом ($p < 0,001$). Середнє максимальне зниження температури було також більшим для ібупрофену, ніж для парацетамолу ($p = 0,01$), причому ця тенденція була більш вираженою при надмірному збільшенні температури ($p < 0,001$). Зниження гарячки тривало значно довше в групі ібупрофену: 87,9% пацієнтів цієї групи утримували досягнуті показники температури протягом 4 год проти 23,3% дітей у групі парацетамолу ($p < 0,001$). За 6 год потому утримували зниження температури 69% пацієнтів у групі ібупрофену проти 6,7% пацієнтів у групі парацетамолу ($p < 0,001$).

У рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо контрольованому, паралельному дослідженні J.T. Wilson та співавт. у 1991 р. порівнювали ефективність пероральної суспензії ібупрофену в дозах 5 мг/кг і 10 мг/кг з пероральною суспензією парацетамолу 12,5 мг/кг у 178 дітей віком від 3 місяців до 12 років з фебрильною температурою. Серед них 54 дитини отримували парацетамол, 49 – ібупрофен у дозі 5 мг/кг, 50 – ібупрофен у дозі 10 мг/кг, 25 – плацебо [135]. Усі методи лікування були ефективнішими за плацебо ($p < 0,05$). Ібупрофен у дозі 10 мг/кг був ефективнішим за дозу 5 мг/кг і парацетамол 12,5 мг/кг, до того ж мав найдовшу жарознижувальну дію. Діти віком до 6 років та діти з початковою температурою вище $38,8^{\circ}\text{C}$ мали найкращу відповідь на лікування.

Подібні результати отримані в результаті рандомізованого, подвійного сліпого, паралельного групового дослідження J. Sidler та співавт. у 1990 р. на 89 дітях віком від 5 місяців до 13 років з гарячкою [109]. Це дослідження показало, що ібупрофен у дозах 7 мг/кг і 10 мг/кг є ефективнішим за парацетамол у дозі 10 мг/кг як жарознижувальний засіб у маленьких дітей; крім того, ібупрофен у дозі 10 мг/кг дає змогу досягти найшвидшого зниження температури та поліпшити загальний клінічний стан. У цілому переносимість усіх видів лікування оцінена як хороша.

Наприкінці ХХ ст. в США W. Thoden та J. Vornhofen (2000) проводили рандомізоване відкрите паралельне дослідження для порівняння жарознижувальної ефективності одноразової дози суспензії ібупрофену 7,5 мг/кг або парацетамолу (ацетамінофену) 12,5 мг/кг [117]. Досліджували 160 дітей віком від 6 місяців до 11 років; з них 78 дітей отримували лікування ібупрофеном, а 82 – парацетамолом. Температуру контролювали протягом 8 год після застосування препарату. Результати дослідження показали, що без рецепта доза суспензії ібупрофену 7,5 мг/кг забезпечує більш виражений жарознижувальний ефект, зі швидшим початком і тривалістю зниження температури, ніж доза суспензії парацетамолу 12,5 мг/кг. Обидва способи лікування добре переносилися, не повідомлялося про небажані реакції.

Жарознижувальну ефективність різних доз суспензії ібупрофену порівняно з парацетамолом у дітей дошкільного та шкільного віку вивчали також P.D. Walson та співавт. (1989, 1992); M.C. Nahata та співавт. (1992); R.E. Kauf-

fman та співавт. (1992); E. Autret–Leca та співавт. (1994); F. Vauzelle–Kervroedan та співавт. (1997); R. Eccles (2006) [4,31,61,82,127,132,133].

У всіх дослідженнях ібупрофен викликав значне зниження температури раніше, забезпечував більш виражений і тривалий жарознижувальний ефект, ніж парацетамол. Ефективність ібупрофену носила дозозалежний характер. У більшості досліджень не виявлено жодних побічних реакцій або їх частота була зіставною з плацебо.

У науковій літературі є дослідження ефективності ібупрофену та аспірину. Так, ефективність зниження температури та вплив на самопочуття ібупрофену (7,5 мг/кг на одне застосування) порівняно з аспірином (10 мг/кг на одне застосування) та парацетамолом (10 мг/кг на дозу) вивчали на великій когорті дітей з гарячкою (351 дитина віком від 6 до 24 місяців) у відкритому рандомізованому дослідженні з трьома паралельними групами E. Autret–Leca та співавт. (1997 р.) [5]. Ефективність ібупрофену була кращою за ефективність аспірину або парацетамолу. Незважаючи на порівняно більшу кількість небажаних реакцій, показники комфорту були суттєво вищими на користь ібупрофену за 6 год після першої дози лікування.

Також порівнювали ефективність ібупрофену в дозі 6 мг/кг з аспірином 10 мг/кг у популяції 96 дітей віком від 2 місяців до 12 років з фебрильною температурою в рандомізованому, подвійному сліпому, паралельному груповому дослідженні G. Heremans та співавт. [52]. Обидва препарати були ефективними в зниженні температури порівняно з базовою оцінкою ($p < 0,001$) і не було різниці між вибірками за ступенем, швидкістю або тривалістю зниження температури. 10 дітей, які отримували аспірин, та 14 осіб, які отримували ібупрофен, потребували другої дози для зниження температури. Під час дослідження не зареєстровано жодних побічних реакцій.

До 15 досліджень ібупрофену залучали дітей віком до 6 місяців. У 6 дослідженнях вивчали насамперед ефективність (Y.M. Joshi та співавт. (1990); J.T. Wilson та співавт. (1991); S.A. Thomson та M.A. Goulder (1995); Дж. Макінтайр та Д. Халл (1996); G. Heremans та співавт. (1988) та G. Wilson та співавт. (1984)) [52,58,75,119,134,135]. У 2 дослідженнях вивчали фармакокінетичні властивості та деякі дані про ефективність [17,61], ще у 2 великих популяційних дослідженнях – без-

печіність [57,61,71]. Крім того, у 4 дослідженнях патентної артеріальної протоки вивчали безпечність у недоношених дітей (А. Varvarigou та співавт., 1996; В. Van Overmeire та співавт., 1997; Н.В. Раджу та співавт., 2000 та С. Dani та співавт., 2000) [23,100,124,126]. J. Diez—Domingo та співавт. (1998) досліджували переносимість у дітей віком 3, 5 і 7 місяців [26]. У дослідженні ефективності чітко показали переваги ібупрофену, однак зазвичай окремий аналіз даних дітей віком до 6 місяців не проводили.

Метаболічна ферментна система цитохрому P450 дозріває до рівня дорослих у віці від 2 до 3 місяців. М.С. Nahata та співавт. (1991), R.E. Kauffman та співавт. (1992) у дослідженнях дійшли висновку, що вік незначно впливає на фармакокінетику ібупрофену [61,81]. Тому ефективність і безпечність ібупрофену в дітей віком від 3 до 6 місяців подібні до безпечності та ефективності в дітей віком від 6 місяців.

Уже на початку ХХІ ст. у рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні вивчали ефект ібупрофену та парацетамолу як допоміжних жарознижувальних засобів при тривалій лихоманці, пов'язаній з неускладненим черевним тифом, у популяції 80 дітей В'єтнаму віком від 2 до 14 років [129]. Усіх суб'єктів лікували офлоксацином протягом 7 діб, але також і сиропом парацетамолу 12 мг/кг або ібупрофену 10 мг/кг кожні 6 год. Зниження температури відбувалося швидше, тривалість і тяжкість лихоманки була значно меншою після лікування ібупрофеном порівняно з парацетамолом. У групі ібупрофену повідомляли про 13 суб'єктів з можливими побічними ефектами порівняно з 7 особами в групі лікування парацетамолом; однак різниця порівняно з лікуванням парацетамолом не була суттєвою.

У відкритому, багатоцентровому, рандомізованому дослідженні [26] вивчали ефективність пероральної суспензії ібупрофену як профілактичного засобу для зменшення побічних ефектів вакцини проти поліомієліту, дифтерії, правця і кашлюка (АКДП) у популяції 256 дітей. Кожна дитина, якій призначали вакцинацію АКДП у 3, 5, 7 місяців, була рандомізована для отримання або ібупрофену для профілактики (20 мг/кг на добу у 3 застосування протягом 24 год, перша доза одночасно з кожною вакциною), або ібупрофену для лікування в дозі 7,5 мг/кг у разі побічних реакцій після вакцинації (контрольна група). У тих дітей, які отримували ібупрофен як профілактичну терапію, температура в прямій кишці була такою ж, як

і в тих, хто отримував ібупрофен для лікування побічних реакцій після щеплень. Але профілактичне застосування ібупрофену ефективніше зменшувало запальні реакції та місцевий біль порівняно із застосуванням цього препарату для лікування після їх розвитку. До того ж профілактичне застосування ібупрофену значно зменшувало частоту незвичайного плачу ($p < 0,05$) та сонливості ($p < 0,05$) після першої вакцинації порівняно з контрольною групою.

Ефективність ібупрофену в лікуванні післявакцинальної лихоманки також вивчали у відкритому, багатоцентровому дослідженні S.A. Thomson та M.A. Goulder (1995) [119]. Застосовували пероральну суспензію ібупрофену в дозі 20 мг/кг/добу протягом 3 діб. До дослідження залучали 110 дітей віком від 2 місяців до 2 років; з них більшість були віком менше 6 місяців (91/110, 82,7%). За 6 год після першої дози ібупрофену у 43% пацієнтів ректальна температура була нижчою за 38°C, після застосування остаточної дози цей показник зріс до 77%.

R.E. Kauffman та співавт. у 1992 р. проводили дослідження для визначення впливу віку на фармакокінетику ібупрофену в дозі 8 мг/кг та оцінювання його жарознижувальної ефективності в 49 дітей віком від 3 місяців до 10 років [61]. Максимальне зниження температури становило 2,3°C з тривалістю 310 хв. Порівняно з дітьми старшого віку (від 6 років) молодші діти (12 місяців) раніше досягали жарознижувального порогу ($p = 0,0007$), мали швидше зниження температури ($p = 0,0001$). Автори висунули версію, що ця різниця пояснюється більшою відносною поверхнею тіла в дітей молодшого віку, що дає змогу ефективніше розсіювати тепло, а також швидшою реакцією на жарознижувальну дію гіпоталамусу.

Отже, відкриті і контрольовані педіатричні дослідження довели, що ібупрофен є ефективним жарознижувальним засобом у дітей віком від 2 міс. У порівняльних дослідженнях пероральні дози ібупрофену 5–10 мг/кг були принаймні такими ж ефективними для зниження температури, як аспірин у дозі 10 мг/кг або парацетамол у дозі 8–12,5 мг/кг, а частина досліджень показала, що жарознижувальна ефективність ібупрофену значно вища за таку в парацетамолу за величиною ефекту, швидкістю настання та тривалістю.

Ібупрофен як знеболювальний засіб

Чисельні дослідження присвячені застосуванню ібупрофену для знеболювання. Хоча

в цілому парацетамол та ібупрофен у дослідженнях показали подібну терапевтичну ефективність [97], завдяки периферійній протизапальній дії ібупрофен є ефективнішим за парацетамол (ацетамінофен), якщо біль пов'язаний із запаленням, таким як біль від прорізування зубів [28,97]. Зазвичай побічні реакції є незначними та поправними після припинення медикаментозної терапії. Про смертельні випадки від застосування ібупрофену зі знеболювальною метою не повідомлялося, не потрібна була госпіталізація або екстрена медична допомога [97].

У 2010 р. С.А. Pierce та В. Voss проводили метааналіз та якісний огляд 85 досліджень, в яких безпосередньо порівнювали ібупрофен з ацетамінофеном. Здебільшого ібупрофен був ефективнішим за ацетамінофен у лікуванні болю та лихоманки як дітей, так і дорослих. Підтверджені дані про зникнення болю в дорослих та дітей за 2 год після застосування дози препарату, при цьому ібупрофен суттєво не відрізнявся від парацетамолу за частотою побічних ефектів [95].

Результати іншого систематичного огляду, в якому оцінювали ефективність і безпечність ацетамінофену та ібупрофену у 186 дітей віком до 18 років, показали, що одноразові дози ібупрофену (4–10 мг/кг) та ацетамінофену (7–15 мг/кг) мають подібні результати. Ібупрофен у дозі 5–10 мг/кг був ефективнішим жарознижувальним засобом, ніж ацетамінофен у дозі 10–15 мг/кг за 2, 4 і 6 год після застосування [94].

У 2003 р. відоме дослідження PAIN (Paracetamol, Aspirin, Ibuprofen New tolerability), яке за дизайном було сліпим рандомізованим порівнянням переносимості безрецептурних анальгетиків у лікуванні поширених типів гострого болю, показало, що низькі дози ібупрофену так само ефективні, як аспірин і парацетамол за показаннями, що зазвичай лікують безрецептурними препаратами, і асоціюються з найменшим ризиком токсичності для шлунково-кишкового тракту будь-якого препарату з НПЗЗ [77]. Водночас навіть низькі дози аспірину асоціюються зі значним ризиком ураження шлунково-кишкового тракту.

Також вивчали застосування ібупрофену для зниження інтенсивності болю різного генезу. Так, у 2007 р. оприлюднили результати дослідження знеболювання при розміщенні та встановленні ортодонтичних апаратів, що

вказували на оптимізацію ортодонтичної допомоги за ефективного усунення болю [16].

Багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження G. Gazal та I.C. Mackie (2007), проведене на 159 пацієнтах віком від 12 до 16 років, які відвідували 3 ортодонтичні клініки для планового ортодонтичного лікування, показало, що застосування перорального ібупрофену окремо (5 мг/кг) або в комбінації з парацетамолом (15/5 мг/кг, або 20/5 мг/кг) для післяопераційної анальгезії в дітей (n=201), яким видаляли зуби, ефективніше за застосування лише перорального парацетамолу (15 мг/кг) [37].

Дані проспективного дослідження М.К. Bernhardt та співавт. (2001 р.) на ортодонтичних пацієнтах віком від 9 до 17 років показали, що ібупрофен, застосований за 60 хв до встановлення сепаратора, зменшує біль за 2 год і перед сном після лікування. Починаючи з 2-ї доби, спостерігали тенденцію, що пацієнти, які застосовують як профілактичні, так і післяопераційні дози ібупрофену, мають нижчі показники болю порівняно з тими, які отримують ібупрофен тільки післяопераційно [13].

Плацебо контрольоване, рандомізоване, багатоцентрове дослідження R.L. Bradley та співавт. у 2007 р. на 159 пацієнтах віком від 12 до 16 років, які відвідували рутинне ортодонтичне лікування, також виявило, що поєднання передопераційного та післяопераційного ібупрофену ефективніше за застосування парацетамолу для купірування ортодонтичного болю [16].

Стоматологічні проблеми в дітей взагалі часто потребують застосування знеболювальних засобів, адже спричиняються запаленням ротових і зубних тканин унаслідок таких факторів, як інфекція і травма після операції [48]. Доопераційне застосування пероральних анальгетиків зменшує біль під час і після різних стоматологічних процедур. Так, проспективне, плацебо контрольоване, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження О. Baugin та співавт. (2011) показало, що незалежно від віку, маси тіла, статі дитини та кількості видалених зубів превентивне застосування ібупрофену дає нижчі показники болю порівняно з плацебо (p<0,05) та парацетамолом за 15 хв (p<0,001) і протягом усього 4-годинного (p<0,009) періоду. Досліджувана популяція включала дітей віком від 6 до 12 років, яким видаляли моляр нижньощелепного зуба [12].

У порівняльних дослідженнях більш потужну знеболювальну дію показали тільки опіоїди,

але їх профіль безпечності страждав за рахунок значних побічних ефектів [48].

Ще одним приводом для застосування знеболювальних препаратів у дитячому віці є травми опорно-рухового апарату та ушкодження м'яких тканин. Недостатня увага зменшенню больових відчуттів, у тому числі під час надання медичної допомоги, особливо серед зовсім маленьких дітей, може мати негативні наслідки. Сучасні дані свідчать, що ібупрофен принаймні настільки ж ефективний, як ацетамінофен-кодеїн та чистий кодеїн. При цьому ібупрофен має кращий профіль безпечності, що важливо для педіатричної практики [2].

Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження еквівалентності порівнювало анальгетичну ефективність ацетамінофен-кодеїну ($n=32$; 1 мг/кг у вигляді кодеїну, максимум 60 мг) з ібупрофеном ($n=34$; 10 мг/кг, максимум 400 мг) у дітей віком від 5 до 17 років з гострим травматичним болем у кінцівках. Зміни показників болю за аналоговою шкалою кольору (CAS) на початковому рівні та за 40 хв після застосування ліків показали, що обидва засоби забезпечують вимірюване знеболювання. Пацієнти переносять їх добре, з невеликою кількістю невдач у лікуванні та мінімальною кількістю небажаних реакцій [35].

Так, проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе клінічне випробування, яке порівнювало ефективність оксикодону, ібупрофену та їх комбінації в дітей віком від 6 до 18 років, показало, що всі препарати забезпечують ефективне знеболювання при ортопедичних травмах легкого і середнього ступеня тяжкості в дітей. Зроблено висновок, що можна вводити лише оксикодон або ібупрофен, що дає змогу уникнути збільшення небажаних реакцій при одночасному застосуванні [65].

Інший аналіз 300 дітей віком від 6 до 17 років, які випадково були розподілені на 3 групи та отримували ацетамінофен (15 мг/кг), ібупрофен (10 мг/кг) або кодеїн (1 мг/кг) перорально для знеболювання при травмі опорно-рухового апарату, що сталася протягом 48 год до госпіталізації у відділення невідкладної допомоги, показав, що в пацієнтів у групі ібупрофену значно краще поліпшуються показники болю, ніж у групах з кодеїном та ацетамінофеном, за 60 хв після застосування препаратів ($p=0,001$ для всіх), а також більше пацієнтів у групі ібупрофену мають адекватне знеболювання [20].

Ібупрофен принаймні так само ефективний, як парацетамол з кодеїном для амбулаторного

знеболювання дітей з переломами рук, за даними рандомізованого, подвійного сліпого, клінічного випробування в дітей віком від 4 до 18 років протягом перших 3 днів після виписки з відділення невідкладної допомоги. При цьому діти, які застосовують ібупрофен, мають кращі функціональні результати та значно меншу кількість побічних ефектів [29].

Проведені дослідження дають підстави вважати ібупрофен препаратом першої лінії для купірування легкого і помірного ортопедичного болю, а також для знеболювання в стоматології в пацієнтів дитячого віку.

Симптоматичне лікування грипу та застуди.

Симптоми застуди та грипу зазвичай проходять без лікування, їх вважають несерйозними й такими, що самі зникають. Але багато пацієнтів із симптомами гострого респіраторного захворювання застосовують безрецептурні препарати для полегшення болю або покращення самопочуття. Найчастіше з цією метою використовують парацетамол та ібупрофен, а в дорослих — аспірин [76]. Запальна природа симптомів респіраторної інфекції в поєднанні з іноді сильним болем у тілі, з точки зору ефективності та безпечності, дають змогу відносити ібупрофен до препаратів вибору [39,80,89,114]. Порівняльні дослідження показали, що ібупрофен переноситься так само добре, як і парацетамол, і набагато краще за аспірин при ангіні та симптомах застуди / грипу [12,76]. Крім того, біль при гострому респіраторному захворюванні зазвичай поєднується з підвищенням температури, а застосування таких препаратів, як ібупрофен і парацетамол, забезпечує водночас знеболювання та зниження температури [95]. Використання знеболювальних засобів під час епізоду гострого респіраторного захворювання також знижує ризики невиправданого призначення антибіотиків з огляду на переважно вірусну етіологію захворювань [89].

Так, 3 рандомізовані, контрольовані дослідження за участю дорослих ($n=346$) та 2 — за участю дитячого населення ($n=347$), до яких залучали пацієнтів з фарингітом, показали, що застосування ібупрофену в дозі 400 мг 3 рази на добу (10 мг/кг у дітей) забезпечували вищу ефективність, ніж 1000 мг ацетамінофену 3 рази на добу (15 мг/кг у дітей) [95].

Подвійне сліпе, плацебо контрольоване, паралельне групове дослідження, в якому порівнювали застосування 10 мг/кг ібупрофену та 15 мг/кг ацетамінофену із плацебо в дітей віком від 2 до 12 років з гострим тонзиліфарин-

гітом, показало, що ібупрофен є ефективним безпечним засобом у дітей. Ібупрофен та ацетамінофен значно ефективніші порівняно з плацебо, за оцінками дітей, батьків і педіатрів ($p < 0,05$). Не виявлено жодних неприємних явищ, пов'язаних з лікуванням [105].

В іншому рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо контрольованому, паралельному дослідженні [118] також порівнювали ефективність суспензії ібупрофену в дозі 10 мг/кг та парацетамолу в дозі 15 мг/кг проти плацебо в дітей віком від 2 до 12 років з помірним або сильним болем у горлі. Обидва препарати також показали значну ефективність порівняно з плацебо щодо зниження температури та полегшення болю в горлі дітей. Повідомлялося про 4 небажані реакції, усі легкого ступеня тяжкості.

L. Vertin та співавт. (1991) у багатоцентровому дослідженні показали, що ібупрофен у поєднанні з антибіотикотерапією є ефективним і добре переноситься за умови призначення короткими курсами для лікування болю, пов'язаного з гострим тонзилітом і фарингітом [14]. Ібупрофен вводили перорально в дозі 10 мг/кг 3 рази на добу протягом 48 год. Усі пацієнти отримували феноксиметилпеніцилін протягом 7 діб. Інтенсивність болю зменшувалася швидко та спонтанно протягом перших 48 год терапії у 80% дітей, які отримували ібупрофен, порівняно з 70,5% та 55% дітей, які отримували ацетамінофен та плацебо відповідно. Біль під час ковтання повністю усунувся у 76%, 64% і 43% дітей, які отримували ібупрофен, ацетамінофен і плацебо відповідно. Різниця між ібупрофеном та плацебо була статистично значущою для обох типів болю ($p < 0,01$), але не була суттєвою для ібупрофену порівняно з ацетамінофеном. Водночас у дітей на тлі застосування ібупрофену та парацетамолу поліпшувалася якість сну. Різниця між групами лікування ібупрофеном та ацетамінофеном на 2-гу добу була статистично значущою для ректальної температури, яка була значно нижчою у групі ібупрофену, ніж у групі плацебо ($p < 0,01$). У цьому дослідженні 12 дітей мали легкі побічні ефекти, які не слугували причиною для припинення лікування [14].

Ще одне подвійне сліпе, багатоцентрове, рандомізоване дослідження дітей із застудними захворюваннями та середнім отитом (L. Vertin та співавт., 1996) показало протизапальну дію ібупрофену (10 мг/кг, тричі на добу) на барабанну перетинку, починаючи

з 2-ї доби застосування, і значний позитивний вплив на оталгію в дітей, які отримували ібупрофен у поєднанні з антибіотиками, порівняно з дітьми, які отримували тільки антибіотики. До того ацетамінофен у поєднанні з антибіотиками не забезпечував значного полегшення від оталгії [15].

Аналогічні результати щодо ефективності застосування одноразової дози суспензії ібупрофену 10 мг/кг, ацетамінофену 15 мг/кг порівняно з плацебо в дітей віком від 3,8 до 12,5 року з болем у горлі, пов'язаним з інфекцією верхніх дихальних шляхів, отримав В.Р. Paul (1990) у подвійному сліпому, рандомізованому дослідженні з паралельною групою [90]. Ефективність ібупрофену та ацетамінофену була як статистично, так і клінічно значущою від 2 до 5 год після застосування дози порівняно з плацебо з точки зору знеболювання.

Отже, незважаючи на те, що застосування ібупрофену та ацетамінофену не є обов'язковим у лікуванні гострого респіраторного захворювання з помірним підвищенням температури, він може бути корисним для зменшення болю в горлі та вусі дітей. Попри побоювання щодо потенційного негативного впливу зниження температури на імунну відповідь, немає доказів погіршення перебігу основного захворювання та подовження термінів одужання в дітей на тлі застосування цих препаратів, проте дані досліджень свідчать на користь поліпшення самопочуття дітей та зниження емоційної напруги батьків під час епізоду гострого респіраторного захворювання.

Ібупрофен у лікуванні головного болю та мігрені

Мігрень є невизнаною проблемою дитячого віку. Попри відому високу частоту скарг дітей шкільного віку на головний біль, його часто пов'язують з такими причинами, як синусити або емоційні розлади [74]. Поширеність мігренозного головного болю неухильно зростає з віком і серед підлітків частіше зустрічається у представників жіночої статі [74]. Вважається, що середній вік початку мігрені зазвичай становить 5–7 років, але небагато дітей отримують діагноз у цьому віці [54,74]. Інтенсивний головний біль у дітей та підлітків іноді навіть стає причиною звернення до відділень невідкладної допомоги [131]. Мігренозний головний біль часто призводить до пропуску шкільних занять, до втрати продуктивності роботи і навіть до відвідування роботи батьками [109]. Мігрень, головний біль напруги та неспецифіч-

ний періодичний головний біль знижують загальні показники якості життя дітей, подібно до пацієнтів з онкологічними та ревматоїдними захворюваннями, а показники щодо функціонування у школі та емоційного функціонування є навіть гіршими, ніж у дітей з онкологічною та ревматоїдною патологією [54].

Пошук ефективного лікування мігрені залишається вкрай складним завданням як у дітей, так і в дорослого населення. Однак більшість дослідників погоджується, що стартовою терапією в дітей має бути ібупрофен [54,86,131].

Проспективне, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, рандомізоване дослідження в паралельних групах із залученням дітей віком від 6 до 12 років із мігренню, проведене D.W. Lewis та співавт. (2002), показало, що одноразова доза ібупрофену 7,5 мг/кг є ефективною для полегшення болю в гострому лікуванні дитячої мігрені [73]. В іншому подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо контрольованому, перехресному дослідженні ібупрофен у дозі 10 мг/кг виявив удвічі вищу ймовірність, ніж парацетамол у дозі 15 мг/кг, припинити мігрень протягом 2 год у дітей віком від 4,0 до 15,8 року [46]. Про побічні ефекти повідомлялося у 8 з 81 пацієнтів, які отримували ібупрофен, у 4 з 84, які отримували парацетамол, і у 9 з 81, які отримували плацебо, без суттєвої статистичної різниці між методами лікування, але інтенсивність цих побічних ефектів не описана.

Систематичний огляд для опису та оцінки доказів контрольованого, рандомізованого дослідження (n=10) щодо ефективності та переносимості симптоматичного лікування мігрені в дітей (<18 років) показав, що ацетамінофен та ібупрофен значно зменшують головний біль порівняно з плацебо. Суттєвих відмінностей щодо ефективності між ацетамінофеном та ібупрофеном не встановлено [22].

D.W. Lewis та співавт. (2005) запропонували, що прості знеболювальні засоби, такі як ібупрофен (7,5–10 мг/кг) та ацетамінофен

(15 мг/кг), мають бути доступні в школі, а діти повинні бути навчені запитувати про ліки як тільки починається головний біль.

Зведені дані метааналізу всіх 11 кваліфікованих і включених контрольованих, рандомізованих досліджень щодо фармакологічного лікування дітей та підлітків з мігренозним головним болем показали, що лише ібупрофен і суматриптан значно ефективніші за плацебо в терапії головного болю [110].

Ретроспективний огляд у Канаді від L.P. Richer та співавт. (2010) показав, що анальгетики, які вводяться перорально (ацетамінофен та ібупрофен), найчастіше призначаються проти мігрені пацієнтам віком від 5 до 17 років [101]. Найчастіше в рекомендаціях з лікування мігрені зустрічаються ібупрофен (45,7%), ацетамінофен (17,2%) та інші НПЗЗ (10,8%).

І на сьогодні ібупрофен залишається препаратом вибору та першої лінії в більшості рекомендацій для лікування головного болю та мігрені в дітей.

Тривалий досвід широкого застосування, чисельні дослідження, систематичні огляди та метааналізи доводять безпечність, ефективність і добру переносимість ібупрофену порівняно з іншими, у тому числі безрецептурними анальгетиками. Поточні дослідження показують, що його застосування може виходити далеко за межі звичного купірування болю та лихоманки при поширених клінічних ситуаціях у дітей. Ібупрофен не тільки безпечний для дітей у стандартних дозуваннях, але також є набагато безпечнішим під час випадкового або навмисного передозування порівняно з іншими анальгетиками, які можуть виявитися смертельними в разі неправильного застосування. Таким чином, загальне співвідношення «користь — ризик» у разі застосування ібупрофену для контролю болю та лихоманки в дітей залишається позитивним.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Adams SS, McCullough MF and Nicholson JS. (1969). The pharmacological properties of ibuprofen, an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent. Arch Int Pharmacodyn Ther 178(1): 115–129.
2. Ali S, Drendel AL, Kircher J, Beno S. (2010, Jul). Pain management of musculoskeletal injuries in children: current state and future directions. Pediatr Emerg Care. 26(7):518–24; quiz 525–8.
3. Allan GM, Ivers N, Shevchuk Y. (2010, Aug). Treatment of pediatric fever: Are acetaminophen and ibuprofen equivalent? — Canadian Family Physician Journal. 56(8): 773. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shevchuk%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20705883
4. Autret-Leca E, Breart G, Jonville AP et al. (1994). Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. Eur J Clin Pharmacol; 46: 197–201.

5. Autret-Leca E, Reboul-Marty J, Henry-Launois B, Laborde C, Courcier S, Goehrs JM, Languilat G, Launois R. (1997). Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol.* 51(5):367-71.
6. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Maurage C, Jonville-Bera AP. (2007). *Therapie Mars: Avril;* 62 (2): 173-176.
7. Autret-Leca E. (2003, Apr). A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *Int J Clin Pract Suppl.* (135):9-12.
8. Autret-Leca E. (2002). Expert report on the clinical documentation of Nureflex 20 mg/ml in children from the age of 3 months. Ref Type: Report. URL: https://www.google.com/search?q=Autret+Leca+E.+Expert+report+on+the+clinical+documentation+of+Nureflex%EF%83%A2+20+mg%2Fml+in+children+from+the+age+of+3+months&ei=0oZVYfaCO6mFwPA3pu_2AQ&aq=Autret-Leca+E.+Expert+report+on+the+clinical+documentation+of+Nureflex%EF%83%A2+20+mg%2Fml+in+children+from+the+age+of+3+months&gs_lcp=Cgdn3Mtd2l6EANKBAhBGABQ_RZY_RZg2TdoAHAcACAAQCIAQCSAQCYAQCGAQHAAQE&scient=gws-wiz&ved=0ahUKEwj2s4LEtKbzAhWpAhAIHd7ND0sQ4dUDCA4&uact=5
9. Bailey B, McManus BC. (2008, May). Treatment of children with migraine in the emergency department: a qualitative systematic review. *Pediatr Emerg Care.* 24(5):321-30.
10. Balottin U, Termine C. (2007, Apr). Recommendations for the management of migraine in paediatric patients. *Expert Opin Pharmacother.* 8(6):731-44.
11. Baygin O, Tuzuner T, Isik B, Kusgoz A, Tanriver M. (2011, Jul). Comparison of pre-emptive ibuprofen, paracetamol, and placebo administration in reducing post-operative pain in primary tooth extraction. *Int J Paediatr Dent.* 21(4):306-13. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01124.x. Epub 2011 Apr 6.
12. Beaver WT. (2003, Apr). Review of the analgesic efficacy of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl.* (135):13-7.
13. Bernhardt MK, Southard KA, Batterson KD, Logan HL, Baker KA, Jakobsen JR. (2001, Jul). The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 120(1):20-7.
14. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G. (1991, Nov). Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr.* 119(5):811-4.
15. Bertin L, Pons G, d'Athis P, Lasfargues G, Maudelonde C, Duhamel JF, Olive G, Guillot M, Marsac A, Debregeas B. (1996). A randomized, double-blind, multicentre, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fudam Clin Pharmacol.* 10(4):387-92.
16. Bradley RL, Ellis PE, Thomas P, Bellis H, Ireland AJ, Sandy JR. (2007, Oct). A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 132(4):511-7.
17. Brown RD, Wilson JT, Kearns GL et al. (1992). Single-dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol;* 32: 231-241.
18. Bushra R, Aslam N. (2010, Jul). An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J.* 25(3):155-1661.
19. Castelo-Branco C, Casals G, Haya J, Cancelo MJ, Manasanch J. (2004). Efficacy and safety of Ibuprofen arginine in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Clin Drug Investig.* 24(7):385-93.
20. Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. (2007, Mar). A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics* Volume 119; 3.
21. Czaykowski D, et al. (1994, Apr). Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in febrile children. *Pediatric Research,* 35; 4; Part 2; Abstr. 829.
22. Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. (2005, Aug). Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics.* 116(2):e295-302.
23. Dani C, Bertini G, Reali MF, Murru P, Fabris C, Vangi V, Rubaltelli FF. (2000). Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm infants. *Acta Paediatr.* 89(11): 1369-74.
24. Dawood MY, Khan-Dawood FS. (2007, Jan). Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F2alpha in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhoea. *Am J Obstet Gynecol.* 196(1):35.e1-5.
25. Debley JS, Carter ER, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ. (2005, Aug). The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. *J Pediatr.* 147(2):233-8.
26. Diez-Domingo J et al. (1998). Ibuprofen prophylaxis for adverse reactions to diphtheria-tetanus pertussis vaccination: a randomised trial. *Current Therapeutic Research.* 59(8): 579-588.
27. Dills R, Anderson LA, Pierce CA. (2012, Jan). The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pediatric patients. *Pharmacol Res.* 65(1): 5-8. Epub 2011 Sep 8.
28. Dlugosz CK, Chater RW, Engle JP. (2006, Sep-Oct). Appropriate use of nonprescription analgesics in pediatric patients. *Source College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, IL 60612, USA. J Pediatr Health Care.* 20(5):316-25; quiz 326-8.
29. Drendel AL, Gorelick MH, Weisman SJ, Lyon R, Brousseau DC, Kim MK. (2009, Oct). A randomized clinical trial of ibuprofen versus acetaminophen with codeine for acute pediatric arm fracture pain. *Ann Emerg Med.* 54(4):553-60. Epub 2009 Aug 19.
30. Du Y, Ellert U, Zhuang W, Knopf H. (2012, Jul). Analgesic use in a national community sample of German children and adolescents. *Eur J Pain.* 16(6):934-43. doi: 0.1002/j.1532-2149.2011.00093.x. Epub 2011 Dec 23.
31. Eccles R. (2006, Aug). Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther.* 31(4):309-19.
32. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. (2021). Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 17(8):501-514. doi:10.1038/s41582-021-00509-5
33. Evers S, Rahmann A, Kraemer C, Kurlmann G, Debus O, Husstedt IW, Frese A. (2006, Aug 8). Treatment of childhood migraine attacks with oral zolmitriptan and ibuprofen. *Neurology.* 67(3):497-9. Epub 2006 Jun 14.
34. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, Folke F, Sorensen R, Rasmussen JN, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. (2008, Aug). The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 17(8):822-33.
35. Friday JH, Kanegaye JT, McCaslin I, Zheng A, Harley JR. (2009, Aug). Ibuprofen provides analgesia equivalent to acetaminophen-codeine in the treatment of acute pain in children with extremity injuries: a randomized clinical trial. *Acad Emerg Med.* 16(8):711-6. Epub 2009 Jul 14.
36. Frye R, Bailey J, Blevins AE. (2011, May). Clinical inquiries. Which treatments provide the most relief for pharyngitis pain? *J Fam Pract.* 60(5):293-4.

37. Gazal G, Mackie IC. (2007, May). A comparison of paracetamol, ibuprofen or their combination for pain relief following extractions in children under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Int J Paediatr Dent.* 17(3):169–77.
38. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. (2004, Aug). French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther.* 26(8):1305–18.
39. Grebe W, Ionescu E, Gold MS, Liu JM, Frank WO. (2003, Feb). A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. *Clin Ther.* 25(2):444–58.
40. Giannini EH, Brewer EJ, Miller ML, Gibbas D, Passo MH, Hoyeraal HM, Bernstein B, Person DA, Fink CW, Sawyer LA. (1990). Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. J Pediatr.* 117: 645–652.
41. Gineyts E, Mo JA, Ko A et al. (2004). Effects of ibuprofen on molecular markers of cartilage and synovium turnover in patients with knee OA. *Ann Rheum Dis.* 63:857–861.
42. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze J-C. (2002). Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very pre-term infants. *Lancet.* 359:1486–8.
43. Gregoire N, Gualano V, Geneteau A et al. (2004). Population pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates. *J Clin Pharmacol.* 44: 1114–1124.
44. Grimaldi-Bensouda L, Abenham L, Michaud L, Mouterde O, Jonville-Bera AP, Giraudeau B, David B, Autret-Leca E. (2010, Aug). Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol.* 66(8):831–7. Epub 2010 May 16.
45. Halpern SM, Fitzpatrick R, Volans GN. (1993). Ibuprofen toxicity. A review of adverse reactions and overdose. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 12(2):107–28.
46. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. (1997, Jan). Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology.* 48(1):103–7.
47. Hamilton JI, Evans SG, Bakshi M. (2020, Jun 15). Management of Fever in Infants and Young Children. *Am Fam Physician.* 101(12): 721–729.
48. Hargreaves K, Abbott PV. (2005, Dec). Drugs for pain management in dentistry. *Aust Dent J.* 50(4; Suppl 2):S14–22.
49. Hasiba U, Scranton PE, Lewis JH and Spero JA. (1980). Efficacy and safety of ibuprofen for hemophilic arthropathy. *Arch Intern Med.* 140:1583–1585.
50. Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. (2008, Sep-Oct). Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol.* 18(5):561–5. Epub 2008 Aug 8.
51. Henry D, McGettigan P. (2003, Apr). Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Suppl.* (135):43–9.
52. Heremans G, Dehaen F, Rom N, Ramet J, Verboven M, Loeb H. (1988). A single blind parallel group study investigating the antipyretic properties of ibuprofen syrup versus acetylsalicylic acid syrup in febrile children. *Br J Clin Pract.* 42:245–7.
53. Heyman E, Morag I. (2003). Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics.* 112(5): 354–8.
54. Hocevar S, Kennedy SA, Darden PM, Reigart JR. (2008, Aug). Headache in children. *J S C Med Assoc.* 104(6):191–3.
55. Inwood MJ, Killackey B and Startup SJ. (1983). The use and safety of Ibuprofen in the hemophilic. *Blood.* 61:709–711.
56. Jeyakumar A, Brickman TM, Williamson ME, Hirose K, Krakovitz P, Whittemore K, Discolo C. (2008, Jan). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and postoperative bleeding following adenotonsillectomy in pediatric patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 134(1):24–7.
57. Jick H. (1999). Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Report on ibuprofen safety study in infants under one year of age. Data on file at Reckitt Benckiser Healthcare International.
58. Joshi YM, Sovani VB, Joshi VV et al. (1990). Comparative evaluation of the antipyretic efficacy of ibuprofen and paracetamol. *Indian Paediatr.* 27:803–806.
59. Kacperski J, Kabbouche M, O'Brien H, Weberding J (2015). The optimal management of headaches in children and adolescents. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 9(1): 53–68.
60. Kauffman RE, Lieh-Lai M. (2004). Ibuprofen and increased morbidity in children with asthma: fact or fiction? *Paediatr Drugs.* 6(5):267–72.
61. Kauffman RE, Sawyer LA and Scheinbaum ML. (1992). Antipyretic efficacy of ibuprofen vs. acetaminophen. *AJDC.* 146: 622–5.
62. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, Hugo VB. (2007, Dec 15). Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in preschool children. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 3(4):114–22. Epub 2007 Dec 15.
63. Klein, J. and Koch, T. (2020). Headache in Children. *Pediatrics in Review.* 41(4): 159–171. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0012>.
64. Kokki H. (2003). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain: a focus on children. *Paediatr Drugs.* 5(2):103–23.
65. Koller DM, Myers AB, Lorenz D, Godambe SA. (2007, Sep). Effectiveness of oxycodone, ibuprofen, or the combination in the initial management of orthopedic injury-related pain in children. *Pediatr Emerg Care.* 23(9):627–33.
66. Krause I, Cleper R, Eisenstein B, Davidovits M. (2005, Sep). Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatr Nephrol.* 20(9):1295–8. Epub 2005 Jun 23.
67. Kyllonen M, Olkkola KL, Seppala T, Ryhanen P. (2005). Perioperative pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers after rectal administration. *Pediatric Anesthesia.* 15: 566–573.
68. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, Saia O. (2002). Safety and efficacy of ibuprofen vs. indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr.* 161(4): 202–7.
69. Lasky T, Ernst FR, Greenspan J. (2012, May 10). Use of Analgesic, Anesthetic, and Sedative Medications During Pediatric Hospitalizations in the United States 2008. *Anesth Analg.* (Epub ahead of print).
70. Le Parc JM, Van Ganse E, Moore N, Wall R, Schneid H, Verriere F. (2002, Feb). Comparative tolerability of paracetamol, aspirin and ibuprofen for short-term analgesia in patients with musculoskeletal conditions: results in 4291 patients. *Clin Rheumatol.* 21(1):28–31.
71. Lesko SM, Mitchell AA. (1999). The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Paediatrics.* 104: e39
72. Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. (2002). Asthma morbidity after the short term use of ibuprofen in children. *Pediatrics.* 109 (2).
73. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, Northam RS, White LW, Lawson L. (2002, Sep). Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache.* 42(8):780–6.
74. Lewis DW, Yonker M, Winner P, Sowell M. (2005, Jun). The treatment of pediatric migraine. *Pediatr Ann.* 34(6):448–60.
75. McIntyre J, Hull D. (1996). Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Archives of Disease in Childhood.* 74: 164–167.

76. Moore N, Le Parc JM, van Ganse E, Wall R, Schneid H, Cairns R. (2002, Dec). Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract.* 56(10):732–4.
77. Moore N. (2003, Apr). Forty years of ibuprofen use. *Int J Clin Pract. Suppl.* (135):28–31.
78. Moore PA, Acs G, Hargreaves JA. (1985). Postextraction pain relief in children: a clinical trial of liquid analgesics. *Int J Clin Pharmacology, Therapy and Toxicology.* 23(11): 573–577.
79. Morales-Carpi C, Estan L, Rubio E, Lurbe E, Morales-Olivas FJ. (2010, Mar). Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.*; 66(3):315–20.
80. Mossad SB. (2003, Dec). Current and future therapeutic approaches to the common cold. *Expert Rev Anti-Infect. Ther.* 1(4): 619–626. Future Drugs Ltd.
81. Nahata MC, Durell DE, Powel DA, Gupta N. (1991). Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol.* 40: 427–428.
82. Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, et al. (1992). Efficacy of ibuprofen in pediatric patients with fever. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 30(3): 94–96.
83. Neubert A, Verhamme K, Murray ML, Picelli G, Hsia Y, Sen FE, Giaquinto C, Ceci A, Sturkenboom M, Wong IC; TEDDY Network of Excellence. (2010, Sep). The prescribing of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in paediatric primary care in the UK, Italy and the Netherlands. *Pharmacol Res.* 62(3):243–8. Epub 2010 May 6.
84. NICE guideline (2019, Nov 7). Fever in under 5s: assessment and initial management. (NG143). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng143>
85. Niehues T. (2013, Nov). The Febrile Child: Diagnosis and Treatment. *Deutsches Arzteblatt international.* 110(45):764–774. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3849992/>.
86. O'Brien HL, Kabbouche MA, Hershey AD. (2012, May). Treating pediatric migraine: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother.* 13(7):959–66. Epub 2012 Apr 14.
87. Oskoui M., Pringsheim T., Holler-Managan Y. et al. (2019). Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology.* 93(11): 487–499.
88. Ozkiris M, Kapusuz Z, Yildirim YS, Saydam L. (2012, Jul). The effect of paracetamol, metamizole sodium and ibuprofen on postoperative hemorrhage following pediatric tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 76(7):1027–9. Epub 2012 May 15.
89. Pappas DE and Hendley JO. (2011, Feb). The common cold and decongestant therapy. *Pediatrics in Review.* 32(2): 47–55. American Academy of Pediatrics.
90. Paul BR. (1999). A double blind comparison of the safety and efficacy of a single dose of Children's Advil ibuprofen suspension (10 mg/kg), acetaminophen (15 mg/kg) and a control vehicle in the relief of sore throat pain in children. 1990; WM-375A. Whitehall Laboratories. Pharmaceutical Press: 925–926.
91. Pelen F et al. (1998). Treatment of Fever: monotherapy with ibuprofen. Ibuprofen pediatric suspension containing 100mg/5ml, Multicentre acceptability study conducted in hospital. (in French) *Ann. Pediatr. (Paris).* 45, 10: 719–728.
92. Perrie Y. (2006, Sep 30). Influenza: Treatment and prevention. *Pharmaceutical Journal.* 277:399–402.
93. Perry SJ, Streete PJ, Volans GN. (1987, Mar). Ibuprofen overdose: the first two years of over-the-counter sales. *Hum Toxicol.* 6(2):173–8.
94. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. (2004, Jan). Efficacy and safety of acetaminophen vs. ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 158(6):521–6.
95. Pierce CA, Voss B. (2010, Mar). Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother.* 4(3):489–506. Epub 2010 Feb 11.
96. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, Scarcelli C, Colaizzo D, Grandone E, Niro V, Andriulli A, Leandro G, Di Mario F, Dallapiccola B. (2007, Aug). Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology.* 133(2):465–71. Epub 2007 May 21.
97. Rainsford KD, Roberts SC, Brown S. (1997, Apr). Ibuprofen and paracetamol: relative safety in non-prescription dosages. *J Pharm Pharmacol.* 49(4):345–76.
98. Rainsford KD. (2003, Apr). Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl.* (135):3–8.
99. Rainsford KD. (2009, Dec). Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology.* 17(6):275–342. Epub 2009 Nov 21.
100. Raju NV, Bharadwaj RA, Thomas R, Konduri GG. (2000, Jan-Feb). Ibuprofen use to reduce the incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *J Perinatal.* 20(1):13–6.
101. Richer LP, Laycock K, Millar K, Fitzpatrick E, Khangura S, Bhatt M, Guimont C, Neto G, Noseworthy S, Siemens R, Gouin S, Rowe BH. (2010, Jul). Treatment of children with migraine in emergency departments: national practice variation study. *Pediatrics.* 126(1):e150–5. Epub 2010 Jun 7.
102. Richey F, Bruyere O, Ethgen O et al. (2004). Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis.* 63; 759–766.
103. Rogovik AL, Goldman RD. (2007, May). Prehospital use of analgesics at home or en route to the hospital in children with extremity injuries. *Am J Emerg Med.* 25(4):400–5.
104. Sachs CJ. (2005, Mar 1). Oral analgesics for acuter non-specific pain. *American Family Physician.* 71(5):913–918.
105. Schachtel BP, Thoden WR. (1993, May). A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther.* 53(5):593–601.
106. Schaffer D, Florin T, Eagle C, Marschner I, Singh G, Grobler M, Fenn C, Schou M, Curnow KM. (2006, Nov 6). Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review. *Med J Aust.* 185(9):501–6.
107. Shah UH, Kalra V. (2009). Pediatric migraine. *Int J Pediatr.* 2009:424192. Epub 2009 May 27.
108. Sharma PK, Garg SK, Narang A. (2003). Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. *J Clin Pharmacol.* 43: 968–973.
109. Sidler J, Frey B, Baerlocher K. (1990). A double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol in juvenile pyrexia. *Br J Clin Pract.*; 44; suppl 70: 22–25.
110. Silver S, Gano D, Gerretsen P. (2008, Jan). Acute treatment of paediatric migraine: a meta-analysis of efficacy. *J Paediatr Child Health.* 44(1–2):3–9. Epub 2007 Sep 14.
111. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. (2009, Sep). Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 25(9):2207–22.
112. Star K, Caster O, Bate A, Edwards IR. (2011, Apr 1). Dose variations associated with formulations of NSAID prescriptions for children: a descriptive analysis of electronic

- health records in the UK. *Drug Saf.* 34(4): 307–17. doi: 10.2165/11586610-000000000-00000.
113. Stewart DW, Ragg PG, Sheppard S, Chalkiadis GA. (2012, Feb). The severity and duration of postoperative pain and analgesia requirements in children after tonsillectomy, orchidopexy, or inguinal hernia repair. *Paediatr Anaesth.* 22(2):136–43. doi: 10.1111/j.1460–9592.2011.03713.x. Epub 2011 Oct 25.
114. Stillings M, Little S, Sykes J. (2003). Common cold and influenza symptom management: The use of pharmacokinetic considerations to predict the efficacy of a twice-daily treatment for colds and flu. *Current Medical Research and Opinion.* 19(8): 791–799. Librapharm.
115. Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. (2002, Nov). Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomised trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 85; Suppl 4: S1252–8.
116. Terrie YC. (2012, Feb). Stopping the symptoms of cough, cold and flu. *Pharmacy Times.* 78(2). Intellisphere LLC.
117. Thoden W, Bornhofen J. (2000). Antipyretic efficacy of ibuprofen and acetaminophen in children with fever. *J Clin Pharmacol.* 40(9), 1053.
118. Thoden WR. (1990). Whitehall Laboratories Final Study Report: WM-3666, July 30th 1990. A double-blind comparison of the safety and efficacy of a single dose of children's Advil ibuprofen suspension (10 mg/Kg), acetaminophen (15 mg/Kg) and control vehicle in the relief of sore throat pain in children.
119. Thomson SA, Goulder MA. (1995). An open study to evaluate the use of ibuprofen suspension in the treatment of post-immunisation pyrexia in children (BR1148). Knoll Pharmaceuticals Internal Report No. CI95090: 1–39.
120. Titchen T, Cranswick N, Beggs S. (2005, Jun). Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 59(6):718–23.
121. Trajanovska M, Manias E, Cranswick N, Johnston L. (2010, Jan). Use of over-the-counter medicines for young children in Australia. *J Paediatr Child Health.* 46(1–2):5–9. Epub 2009 Nov 23.
122. Turturro MA, Paris PM, Seaberg DC. (1995, Aug). Intramuscular ketorolac versus oral ibuprofen in acute musculoskeletal pain. *Ann Emerg Med.* 26(2):117–20.
123. Ulinski T, Guignon V, Dunan O, Bensman A. (2004, Mar). Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr.* 163(3):148–50. Epub 2004 Jan 24.
124. Van Overmeire B, Foilens I, Hartmann S et al. (1997). Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child.* 76: F179-F184.
125. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP. (2000). A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 343:674–681.
126. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K et al. (1996). Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *J Amer Med Assoc.* 275 (7): 539–44.
127. Vauzelle–Kervroedan F et al. (1997). Equivalent antipyretic activity of ibuprofen and paracetamol in febrile children. *J Paediatr.* 131: 683–687.
128. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. (2009, Aug). Medication use among children <12 years of age in the United States: results from the Slone Survey. *Pediatrics.* 124(2):446–54. Epub 2009 Jul 27.
129. Vinh H, Parry CM, Vo TNH et al. (2004). Double-blind comparison of ibuprofen and paracetamol for adjunctive treatment of uncomplicated typhoid fever. *Paediatr Infect Dis J.* 23; 226–230.
130. Volans G, Monaghan J, Colbridge M. (2003, Apr). Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract Suppl.* (135):54–60.
131. Walker DM, Teach SJ. (2008, Jun). Emergency department treatment of primary headaches in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 20(3):248–54.
132. Walson PD, Galletta G, Chomilo F et al. (1992). Comparison of multidose ibuprofen and acetaminophen therapy in febrile children. *Am J Dis Child.* 146:626–632.
133. Walson PD, Mortensen ME. (1989). Pharmacokinetics of common analgesics, anti-inflammatories and antipyretics in children. *Clin Pharmacokinet.* 17; Suppl 1:116–37.
134. Wilson G, Guerra AJMJ, Santos NT. (1984). Comparative study of the antipyretic effect of ibuprofen (oral suspension) and paracetamol (suppositories) in paediatrics. *J Int Med Res.* 12:250–4.
135. Wilson JT, Brown RD, Kearns GL et al. (1991). Single dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *J Pediatr.* 119: 803–811.
136. Wolfe MM. (2003, Apr). Risk factors associated with the development of gastroduodenal ulcers due to the use of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl.* (135):32–7.
137. Yaman H, Belada A, Yilmaz S. (2011, Apr). The effect of ibuprofen on post-operative hemorrhage following tonsillectomy in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 268(4):615–7. Epub 2010 Oct 2.
138. Zernikow B, Hechler T. (2008, Jul). Pain therapy in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int.* 105(28–29):511–21; quiz 521–2. Epub 2008 Jul 14.

Відомості про авторів:

Маменко Марина Євгенівна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика.
Адреса: г. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. (044)-412-16-70. <http://orcid.org/0000-0001-7487-2993>.

Стаття надійшла до редакції 20.07.2021 р., прийнята до друку 08.09.2021 р.

БіоГая Продентіс

Рекомендовано
при фарингіті та тонзиліті



Знижує інтенсивність болю в горлі та тривалість лихоманки¹

Зменшує запалення та кровоточивість слизової оболонки^{2,3}

Знешкоджує патогени та відновлює здорову мікрофлору^{4,5,6}

Дітям віком від 3-х років та дорослим



1 пастилка для розсмоктування на добу



Багато після чищення зубів



БіоГая Продентіс – запатентована комбінація 2-х штамів *L. reuteri* DSM 17938 та *L. reuteri* ATCC PTA 5289^{*}

* Клінічно підтверджена ефективність *L. reuteri* Protectis ma *L. reuteri* Prodentis – 238 міжнародних рандомізованих, подвійних, сліпих, плацебо-контрольованих, багатоцентрових досліджень.

1. Moya-Barrios A., Lira-Hernandez K., Jimenez-Escobar I., Hernandez L., Ortiz-Hernandez A., Jimenez-Gutierrez C., Lopez-Velazquez G., Gutierrez-Castrellon P. Limosilactobacillus reuteri ATCC PTA 5289 and DSM 17938 as adjuvants to improve evolution of pharyngitis/tonsillitis in children // Randomised controlled trial. – 2021 Apr 12. – V. 12 (2). – P. 137–145. doi:10.3929/ethz-bz/2020.0171. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33789556 DOI: 10.3929/ethz-bz/2020.0171 2. Krasse P., Carlson B. et al. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic Lactobacillus reuteri // Swed. Dent. J. – 2006. – V. 30. – P. 55–60. 3. Tivestman S., Derawi B., Keller M., Ekstrand K., Yucel-Lindberg T., Steckslein-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic Lactobacillus reuteri on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid // Acta Odontol. Scand. – 2009. – V. 67. – P. 19–24. 4. Caglar E., Cildir S.K. et al. Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium Lactobacillus reuteri ATCC 55730 by straws or tablets // Acta. Odontol. Scand. – 2006. – V. 64. – P. 314–318. 5. Nikawa H., Makiha S. et al. Lactobacillus reuteri in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci // Int. J. Food Microbiol. – 2004. – V. 95. – P. 219–223. 6. Meurman J.H., Stamatova I. Probiotic applications in the oral cavity // Int. J. of Probiotics and Prebiotics. – 2007. – V. 2, №1. – P. 1–8. 7. Patent WO 2005/120527-PCT/SE 2005/000897.

Виробник: «БіоГая Аб», Швеція. • Телефон гарячої лінії: 0 (800) 309-901 (дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні). Не є лікарським засобом. На правах реклами. Існують протипоказання. Перед застосуванням ознайомтеся з інформацією, що на листку-вкладці. Звіти ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. Л. І. Медведя» МОЗ України. БіоГая Продентіс, пастилки №30: 3/8-3752-64746 від 17.07.17. DMUA.BG.21.03.02.

www.biogaia.com.ua

УДК UDK 616.321-002+616.322-002.2-08

**A. Maya—Barrios¹, K. Lira—Hernandez², I. Jimenez—Escobar¹, L. Hernandez¹,
A. Ortiz—Hernandez³, C. Jimenez—Gutierrez¹,
G. Lopez—Velazquez⁴ and P. Gutierrez—Castrellon^{2,5}**

БіоГая Продентіс рекомендовано при лікуванні фарингіту та тонзиліту у дітей. Рандомізоване контрольоване дослідження, 2021 р. *

¹Paediatric's Division, Hospital GEA, Calzada de Tlalpan 4800, 14080 Mexico City, Mexico

²Centre for Translational Research on Mother and Child Health, Hospital GEA, Calzada de Tlalpan 4800, 14080, Mexico City, Mexico

³Emergency Department, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, 04530 Mexico City, Mexico

⁴Grupo de Investigación en Biomoléculas y Salud Infantil, Lab. EIMyT, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, 04530 Mexico City, Mexico

⁵Sociedad Latino Americana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN) & International Scientific Council for Probiotics, Tenango 22, 14340, Mexico City, Mexico; programacionmetabolica@gmail.com

Фарингіт і тонзиліт — найпоширеніші гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у дітей віком ≤ 5 років. Аналіз опублікованих даних показав, що деякі пробіотики можуть скоротити частоту й тривалість ГРІ. У цьому дослідженні оцінено безпечність і ефективність *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) ATCC PTA 5289 та DSM 17938 для скорочення тривалості й тяжкості симптомів ГРІ. Це рандомізоване контрольоване дослідження включало дітей віком від 6 місяців до 5 років із фарингітом або тонзилітом. Досліджувані були рандомізовані й отримували пробіотичний продукт, що містить *L. reuteri* ATCC PTA 5289 та *L. reuteri* DSM 17938 (БіоГая Продентіс), або плацебо у вигляді крапель, що застосовувалися перорально протягом 10 днів як ад'юванти до використання нестероїдних протизапальних засобів. Основні результати вказують на зв'язок із тривалістю й тяжкістю симптомів ГРІ. Серед вторинних наслідків були виявлені зміни імуноглобуліну А слини та запальних біомаркерів. На 2-гу добу хвороби і протягом наступних днів у групі *L. reuteri* не було лихоманки ($37,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$ проти $38,6 \pm 0,3^\circ\text{C}$, $P < 0,05$). Починаючи з 3-ї доби сила болю в горлі ($5 \pm 0,9$ проти $8 \pm 1,2$, $P < 0,05$) була нижчою в групі *L. reuteri*. Значні відмінності спостерігалися в групі *L. reuteri*, зокрема: за кількістю днів із нежиттю, закладеністю носа, днів незапланованих візитів до медичного закладу або відділення невідкладної допомоги, за рівнем фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α), а також пов'язаних із цим витрат на лікування. Частота побічних ефектів була однаковою в обох групах. Таким чином, *L. reuteri* ATCC PTA 5289 в поєднанні з *L. reuteri* DSM 17938 (БіоГая Продентіс) є безпечним і ефективним допоміжним засобом для полегшення симптомів фарингіту або тонзиліту в дітей.

Ключові слова: *L. reuteri*, респіраторні інфекції, педіатрія.

Limosilactobacillus reuteri ATCC PTA 5289 and DSM 17938 as adjuvants to improve evolution of pharyngitis/tonsillitis in children: randomised controlled trial

**A. Maya—Barrios¹, K. Lira—Hernandez², I. Jimenez—Escobar¹, L. Hernandez¹, A. Ortiz—Hernandez³, C. Jimenez—Gutierrez¹,
G. Lopez—Velazquez⁴ and P. Gutierrez—Castrellon^{2,5}**

¹Paediatric's Division, Hospital GEA, Calzada de Tlalpan 4800, 14080 Mexico City, Mexico

²Centre for Translational Research on Mother and Child Health, Hospital GEA, Calzada de Tlalpan 4800, 14080, Mexico City, Mexico

³Emergency Department, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, 04530 Mexico City, Mexico

⁴Grupo de Investigación en Biomoléculas y Salud Infantil, Lab. EIMyT, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, 04530 Mexico City, Mexico

⁵Sociedad Latino Americana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN) & International Scientific Council for Probiotics, Tenango 22, 14340, Mexico City, Mexico; programacionmetabolica@gmail.com

Pharyngitis and tonsillitis are the most common acute respiratory infections (ARIs) in children aged ≤ 5 years. The analysis of published data showed that some probiotics could decrease the frequency and number of days with ARIs. This study evaluated the safety and efficacy of *Limosilactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289 and DSM 17938 to reduce the duration and severity of ARI symptoms. This randomised controlled trial included children aged from 6 months to 5 years, with pharyngitis or tonsillitis, who were randomised to receive a probiotic product containing *L. reuteri* ATCC PTA 5289 and *L. reuteri* DSM 17938 or placebo, as drops, ingested orally for 10 days as adjuvants to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. The main outcomes were the duration and severity of ARI symptoms. The secondary outcomes were changes in salivary immunoglobulin A and inflammatory biomarkers. There was no fever on day 2 and subsequent days in the *L. reuteri* group ($37.3 \pm 0.5^\circ\text{C}$ vs $38.6 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $P < 0.05$). Beginning on day 3, the severity of sore throat (5 ± 0.9 vs 8 ± 1.2 , $P < 0.05$) was lower in the *L. reuteri* group. Significant differences in the days with runny nose, nasal congestion, days of non-programmed visits to the medical office or emergency department, levels in tumoral necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and related costs of treatment were observed in the *L. reuteri* group. The frequency of adverse events was similar between the groups. Therefore, *L. reuteri* ATCC PTA 5289 combined with *L. reuteri* DSM 17938 is a safe and effective adjunct to reduce the symptoms of pharyngitis or tonsillitis in children.

Keywords: *L. reuteri*, respiratory infections, paediatrics.

*Переклад. Оригінал статті англійською мовою опублікований Beneficial Microbes, 2021; 12(2): 137-145. doi 10.3920/BM2020.0171.

Біогая Продентис рекомендовано при ліченні фарингіта і тонзиліта у дітей.**Рандомізоване контролізоване дослідження, 2021 г.**

A. Maya–Barríos¹, K. Lira–Hernández², I. Jimenez–Escobar³, L. Hernandez⁴, A. Ortiz–Hernandez⁵, C. Jimenez–Gutierrez¹, G. Lopez–Velazquez⁴ and P. Gutierrez–Castrellon^{2,5}

¹Paediatric's Division, Hospital GEA, Calzada de Tlalpan 4800, 14080 Mexico City, Mexico

²Centre for Translational Research on Mother and Child Health, Hospital GEA, Calzada de Tlalpan 4800, 14080, Mexico City, Mexico

³Emergency Department, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, 04530 Mexico City, Mexico

⁴Grupo de Investigación en Biomoléculas y Salud Infantil, Lab. EIMyT, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes sur 3700-C, 04530 Mexico City, Mexico

⁵Sociedad Latino Americana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN) & International Scientific Council for Probiotics, Tenango 22, 14340, Mexico City, Mexico; programacionmetabolica@gmail.com

Фарингіт і тонзиліт — найбільш розповсюджені гострі респіраторні інфекції (ОРИ) у дітей в віці <5 років. Аналіз опублікованих даних показав, що деякі пробіотики можуть скоротити частоту і тривалість ОРИ. В цьому дослідженні оцінені безпека і ефективність *Limosilactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) ATCC PTA 5289 і DSM 17938 для скорочення тривалості і тяжкості симптомів ОРИ. Це рандомізоване контролізоване дослідження включало дітей в віці від 6 місяців до 5 років з фарингітом або тонзилітом. Досліджувані були рандомізовані і отримували пробіотичний продукт, що містить *L. reuteri* ATCC PTA 5289 і *L. reuteri* DSM 17938 (Біогая Продентис), або плацебо в формі крапель, які застосовувалися перорально впродовж 10 днів як ад'юванти до прийому нестероїдних протизапальних препаратів. Основні результати вказують на зв'язок між тривалістю і тяжкістю симптомів ОРИ. Серед вторинних наслідків були виявлені зміни іммуноглобуліна А слюни і запальних біомаркерів. На 2-й день захворювання і впродовж наступних днів у групі *L. reuteri* не було лихоманки ($37,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$ проти $38,6 \pm 0,3^\circ\text{C}$, $P < 0,05$). Починаючи з 3-го дня сила болю в горлі ($5 \pm 0,9$ проти $8 \pm 1,2$, $P < 0,05$) була нижче в групі *L. reuteri*. Значні відмінності спостерігалися в групі *L. reuteri*, зокрема: по кількості днів з насморком, заложеністю носа, днів незапланованих візитів до медичного закладу або відділення неотложної допомоги, по рівню фактора некрозу пухли альфа ($\text{ФНО-}\alpha$), а також зв'язаних з цим витрат на лікування. Частота побічних ефектів була однаковою в обох групах. Таким чином, *L. reuteri* ATCC PTA 5289 в поєднанні з *L. reuteri* DSM 17938 (Біогая Продентис) є безпечним і ефективним допоміжним засобом для зменшення симптомів фарингіта або тонзиліта у дітей.

Ключові слова: *L. reuteri*, респіраторні інфекції, педіатрія.

1. Вступ

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у дітей є однією з проблем громадської охорони здоров'я, і незалежно від регіону світу в дітей може виникати від 3 до 10 епізодів ГРІ щорічно (Chonmaitree та співавт., 2008; Monto та співавт., 1971; Wald та співавт., 1991). Близько 85% усіх ГРІ припадає на інфекції верхніх дихальних шляхів (ІВДП), з яких найпоширенішими є фарингіт і тонзиліт (Jain та співавт., 2001; Peasah та співавт., 2015; Singh & Nayar, 1996; Tambe та співавт., 1999). Більш того, 70–80% цих інфекцій викликані вірусами, причому на риновірус, коронавірус і аденовірус припадає 40–60% від загального числа випадків (Bisno, 2001). У разі бактеріальних інфекцій бета-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА) являє собою один із найпоширеніших інфекційних агентів (Shaikh та співавт., 2010). У більшості випадків лікування ІВДП здійснюється амбулаторно, а інфекції пов'язані зі значними прямими й непрямими витратами та суттєвим погіршенням якості життя (Peasah та співавт., 2015). На жаль, незважаючи на те, що ГРІ зазвичай проходять самостійно, а понад 70% мають вірусну етіологію, використання антибіотиків для лікування залишається стандартизованим в усьому світі. Наприклад, у Німеччині 33–75% дітей та підлітків віком до 15 років проходять антибактеріальну терапію

для лікування ІВДП (Holstiege & Garbie, 2013). Таке неналежне застосування антибіотиків зазвичай призводить до розвитку бактеріальної резистентності, порушення нормального балансу мікробіоти людини та колонізації патогенів (Andrews та співавт., 2012; Lange та співавт., 2016). Деякі з медичних приписів регламентують, що бактеріальні ІВДП, особливо БГСА, слід лікувати антибіотиками для уникнення ускладнень (AAP, 2006; AFSS, 2003; Bisno та співавт., 2002; Gerber та співавт., 2009; NGCH, 2001; Snow та співавт., 2001), тоді як інші наголошують, що навіть БГСА є доброякісним самовиліковним захворюванням, і рекомендують призначати антибіотики тільки в окремих випадках для запобігання розвитку резистентності (De Meyere & Matthys, 1999; NICE, 2008; SIGN, 2010; Starreveld та співавт., 2008). Когортне дослідження, проведене в закладах первинної медико-санітарної допомоги з понад 3 млн епізодів ГРІ, показало, що кількість випадків, які потребують лікування антибіотиками для запобігання одного ускладнення (наприклад, середнього отиту), становить 4000; а автори дійшли висновку, що застосування антибіотиків у всіх випадках ІВДП є неефективним із точки зору витрат (Petersen та співавт., 2007). Застосування пробіотиків як ад'ювантів у лікуванні або профілактиці ІВДП у дітей оцінено в декількох

дослідженнях, а з 2001 р. з цієї проблематики опубліковано близько 45 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Нещодавно Wang та співавт. (2016) проведено систематичний огляд й метааналіз для оцінювання ефективності пробіотиків як ад'ювантів у дітей з ІВДП. З аналізу встановлено, що споживання пробіотиків значно зменшує кількість суб'єктів, у яких спостерігається хоча б один епізод інфекції дихальних шляхів (відносний ризик 0,89; 95% довірчий інтервал [ДІ], 0,82–0,96; $P=0,004$), кількість днів з ІВДП на дитину (середня різниця [СР], -0,16; 95% ДІ, -0,29–0,02; $P=0,03$) і пропущених днів у дитячому закладі чи школі (СР, -0,94; 95% ДІ, від -1,72 до -0,15; $P=0,02$) (Wang та співавт., 2016). У декількох дослідженнях показано позитивний ефект *Limosilactobacillus (Lactobacillus) reuteri* для профілактики ІВДП у дітей (Agustina та співавт., 2012; Gutierrez—Castrellon та співавт., 2014; Weizman та співавт., 2005). Weizman та співавт. (2005) опубліковано подвійне сліпе плацебо контрольоване рандомізоване дослідження, проведене в дитячих закладах Ізраїлю за участю дітей віком від 4 до 10 місяців. *Limosilactobacillus reuteri (L. Reuteri)* ATCC 55730, *Bifidobacterium lactis* BB-12 або плацебо введено 68, 73 та 60 дітям відповідно; дослідженням встановлено, що серед дітей, які отримували *L. reuteri*, було менше епізодів респіраторних інфекцій (Weizman та співавт., 2005). Agustina та співавт. (2012) опубліковано РКД серед здорових дітей віком 1–6 років, які отримували *Lacticaseibacillus (Lactobacillus) casei* CRL431 ($n=120$) або *L. reuteri* DSM 17938 ($n=124$). У цьому дослідженні не виявлено значного впливу на ІВДП (Agustina та співавт., 2012). Нашою групою проведено РКД серед здорових дітей віком 6–36 місяців, що відвідують денні дитячі заклади, в якому досліджувані отримували *L. reuteri* DSM 17938, 10^8 КУО ($n=168$) або плацебо ($n=168$) протягом 3 місяців, з подальшим спостереженням протягом 3 місяців без застосування добавок. У дослідженні показано, що *L. reuteri* DSM 17938 значно знижує частоту і тривалість інфекцій дихальних шляхів як через 3, так і через 6 місяців ($P<0,05$). Крім того, в групі *L. reuteri* значно скоротилися: частота відвідувань лікаря, застосування антибіотиків, пропуски днів у дитячих закладах, а також пропуски робочих днів батьками ($P<0,05$). Аналіз витрат і вигод показав значне зниження витрат у групі дітей, які отримували *L. reuteri*. Про жодні побічні

ефекти, пов'язані з досліджуванним продуктом, не повідомлялося (Gutierrez—Castrellon та співавт., 2014).

Це дослідження зосереджено на оцінці безпечності та ефективності *L. reuteri* ATCC PTA 5289 у поєднанні з *L. reuteri* DSM 17938 як ад'юванта до нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) двічі на добу протягом 10 діб у дітей з ІВДП віком від 6 місяців до 5 років. Штами *L. reuteri* DSM 17938 та ATCC PTA 5289 обрано через властиві їм противірусну та антимікробну дію та вплив на імунну систему й цілісність слизових оболонок. Обидва штами здатні продукувати реутерін, речовину, що має як противірусну, так і антимікробну дію (Ang та співавт., 2016; Spinler та співавт., 2008). Цікаво, що ці штами продукують реутерін також при зростанні в біоплівках. Штам ATCC PTA 5289 активніший при утворенні біоплівок, ніж материнський штам DSM 17938, ATCC 55730 (Jones & Versalovic, 2009; Rosander та співавт., 2008). Також повідомлено, що штами *L. reuteri* збільшують концентрацію секреторного імуноглобуліну (Ig)A (Mu та співавт., 2018), що може бути важливим фактором захисту від патогенів. Також показано, що різні штами *L. reuteri* захищають цілісність культивованих епітеліальних клітин кишечника від згубного впливу ентеротоксигенних *Escherichia coli* за рахунок збільшення експресії довшої ізоформи зонуліну (ZO)-1, підтримки експресії E-кадгерину та придушення індукції інтерлейкіну (IL)-6 та фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α), (Karimi та співавт., 2018).

2. Матеріали та методи

Дизайн дослідження, етика та інформована згода

Це рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження схвалено Комітетом із досліджень та Комітетом етичних досліджень лікарні Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez, ID 39–141–2017 та зареєстровано на сайті ClinicalTrials.gov ID NCT03377374. Кожним із батьків або законним опікуном підписано форму інформованої згоди перед залученням дітей до цього дослідження. Учасників набрано в Центрі з догляду за дітьми та дитячому відділенні невідкладної допомоги в лікарні загального профілю Dr. Manuel Gea Gonzalez, Міністерства охорони здоров'я Мексики.

Відбір учасників

Діти віком від 6 місяців до 5 років обох статей, що народилися в строк із масою тіла при народженні >2500 г та з аналогічним соціаль-

но-економічним походженням, були залучені до дослідження, якщо в них спостерігався фарингіт і/або тонзиліт відповідно до інтересів цього дослідження. Фарингіт діагностовано як наявність болю в горлі, лихоманки та болю під час ковтання. Візуально глотка має припухлість, почервоніння та вкрита густим слизовим матеріалом. Тонзиліт діагностовано як набряк або почервоніння мигдаликів із виділеннями, лихоманкою і болем під час ковтання.

Діти були вилучені з когорти, якщо в них відмічалися рекурентні ГРІ (≥ 8 нових епізодів середнього отиту, ≥ 2 серйозні інфекції носових пазух або ≥ 2 випадки пневмонії протягом останніх 12 місяців); в анамнезі ≥ 2 інвазивні інфекції (менінгіт, целюліт, остеомієліт, сепсис), затримка розвитку, хронічна діарея; рецидивні глибокі абсцеси шкіри або органів; стійкий поверхневий кандидоз після 1 року життя; застосування антибіотиків при респіраторних інфекціях протягом ≥ 2 місяців за останні 12 місяців; гастроєзофагеальний рефлюкс; atopічні захворювання (алергічний риніт або астма); недавній (протягом попередніх 4 тижнів) вплив пробіотиків, пребіотиків або антибіотиків із додаванням пробіотиків за 2 тижні до включення в дослідження та протягом періоду дослідження.

Результати дослідження та розмір вибірки

Первинним результатом була тривалість симптомів із боку верхніх дихальних шляхів і сила болю в горлі. Шкала FLACC оцінки обличчя, ніг, активності, плачу та спокою дає змогу оцінити силу болю (біль у горлі) за виразом обличчя, рухами ніг, активністю, характером плачу та рівнем розрядів із мінімальним балом від 0 до максимального 10 (Merkel та співавт., 1997). Вторинними критеріями були частота ринореї, нападів кашлю, закладеності носа, епізодів хрипіння, порушення сну, кількість діб із лихоманкою (температура $>37,5^{\circ}\text{C}$, яку вимірювали 4 рази на добу за допомогою стандартизованих термометрів, та із зазначенням максимального значення протягом доби); кількість дітей, які отримують лікування антибіотиками; загальна кількість діб використання антибіотиків [потребу в антибіотиках оцінювали за Прагматичною шкалою оцінки фарингіту (Pragmatic Scoring System for Pharyngitis), яка враховує вік дітей, наявність болючих шийних вузлів, ознаки головного болю, петехії на піднебінні, біль у животі, раптовий початок симптоматики, кон'юнктивіт, нежить або діарея з показником >3 , що потребує застосування антибіотиків

(Joachim та співавт., 2010)]; кількість відвідувань медичного закладу чи відділення невідкладної допомоги; дні відсутності в центрі догляду за дітьми; частота побічних ефектів; етіологія респіраторної інфекції та зміна запальних біомаркерів слини [запальна реакція: С-реактивний білок, IL-1b, IL-8, IL-6 та ФНП- α ; протизапальна відповідь: sIgA та IL-10 й модуляція імунної відповіді: наявність розчинних рецепторів (sTLR)-2 (sTLR)-2, sTLR4 та sCD14]. Дотримання схеми застосування препарату вимірювали за допомогою підрахунку крапель досліджуваного препарату, що залишився, який батьків просили повернути на 10-ту добу після рандомізації. Беручи до уваги первинний результат із різницею між групами за тривалістю симптомів не менше 24 ± 8 год, помилку першого роду 5%, потужність критерію 80% і використовуючи статистичне програмне забезпечення «Stata SE» версії 16.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA), розраховано мінімальний розмір вибірки 30 ± 5 дітей (з втратами під час спостереження).

Препарат та дозування

Краплі BioGaia Продентіс з *L. reuteri* (DSM 17938 та ATCC PTA 5289) вводили перорально в загальній добовій дозі 4×10^8 КУО протягом 10 діб. П'ять крапель, що містять 2×10^8 КУО, застосовували двічі на добу (вранці та ввечері). Активний препарат дослідження складався з ліофілізованих *L. reuteri*, суспендованих у суміші тригліцеридів із середньою довжиною ланцюга фармацевтичної якості та соняшникової олії. Краплі плацебо мали ідентичні інгредієнти, за винятком того, що в них не було бактерій. Досліджувані продукти, ідентичні за смаком та упаковкою, надані компанією «BioGaia AB» (Стокгольм, Швеція). Для гарантії життєздатності живих бактерій досліджувані продукти зберігали в холодильнику (від $+2$ до 8°C) протягом періоду дослідження. Аналіз життєздатності показав, що штами в олії були стабільними. Партія 7DTW117 і партія 6DTW256, використані для цього випробування, показали такі концентрації (КУО/5 крапель): $7,0\times 10^8$, $7,9\times 10^8$, $7,0\times 10^8$, $4,07\times 10^8$ та $6,97\times 10^8$ на 3, 6, 12, 18 та 21-й місяць відповідно. Кожну дитину випадково розподілили до пробіотичної або контрольної групи після централізованої процедури рандомізації.

Дослідження

Після підписання батьками інформованої згоди рандомізували дітей з використанням техніки збалансованого блокування до групи пробіотиків або плацебо. Сліпа рандомізація

виконувалися спонсором «BioGaia AB» (Стокгольм, Швеція) з використанням вебсайту randomisation.com (<http://www.randomisation.com>). Демографічні дані, історія хвороби та фізичне обстеження, у тому числі показники життєво важливих функцій та антропометрії, збирали в усіх відповідних учасників під час первинного візиту. Зразки з носоглотки отримували з використанням нейлон-специфічних респіраторних мазків (Copan Diagnostics) для визначення етіології з використанням «Luminex» (Abbott Diagnostics, Abbott Park, MI, USA). Зразки слини отримували й підготовлювали протягом 1 год після забору. Коктейль інгібіторів протеаз (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA), 2 мкл/мл слини і ортованадат натрію (400 мМ, Sigma Aldrich) та 3 мкл/мл слини додавали до кожного зразка, який потім центрифугували при 4°C й 1500 x г протягом 15 хв. Потім зразки слини поділяли на аліквоти та заморожені при -80°C до проведення аналізу. Аналіз рівнів sIgA проводили, як описано вище (Lopez–Velazquez та співавт., 2015), а IL-1b, IL-8, IL-6, CRP, ФНП- α , IL-10, sTLR2, sTLR4 та sCD14 у слині вимірювали за допомогою ELISA. Батьків або законних опікунів інструктували, як заповнювати щоденник для запису симптомів протягом періоду дослідження. Протягом періоду лікування кожні 48 год спеціально призначений дослідник телефонував батькам, щоб перевірити прогрес лікування, наявність будь-яких побічних ефектів або іншу інформацію, важливу для дослідження. Через 10 днів після рандомізації проводили фізикальне обстеження, включаючи показники життєво важливих функцій та антропометрії.

Далі отримували другий зразок слини для оцінки sIgA і запальних біомаркерів. Коли на основі Прагматичної системи оцінки фарингіту приймали рішення почати лікування антибіотиками, першим варіантом був амоксицилін+клавуланат 45 мг/кг/добу 2 рази/добу протягом 7 днів. У пацієнтів з алергією на пеніцилін в анамнезі антибіотиком другого вибору був кларитроміцин 7,5 мг/кг/добу 2 рази/добу протягом 7 днів. Застосування антибіотиків реєстрували в щоденнику та електронній формі історії хвороби. Витрати на дитину (у доларах США), пов'язані з візитами відділення невідкладної допомоги або амбулаторного відділення через епізоди з верхніми дихальними шля-

хами під час дослідження, а також витрати, пов'язані із застосуванням протизапальних препаратів, жарознижувальних засобів або антибіотиків, підсумовували і включали в аналіз результатів для кожної групи.

Статистичний аналіз

Застосовано статистичний підхід «наміру лікувати» (intention-to-treat – ІТТ)¹. Рандомізовані суб'єкти, які відповідали критеріям залучення й не мали жодного з критеріїв вилучення, які отримували досліджуваній продукт не менше 3 днів і які після рандомізації надали дані для первинних результатів, включили до аналізу ІТТ. Тривалість застосування досліджуваного препарату та дотримання схеми застосування підсумували для кожної групи. Зміни в тривалості й тяжкості респіраторних симптомів, тривалості лихоманки, застосуванні антибіотиків, кількості відвідувань медичного кабінету, кількості відвідувань відділення невідкладної допомоги, кількості пропущених днів у дитячих закладах і пов'язані з цим витрати порівняли за допомогою t-тесту. Частоту побічних ефектів у кожній групі порівняли за допомогою критерію χ^2 -квадрат або тесту Фішера. Рівні IgA в слині та рівні запальних біомаркерів у слині порівняли між групами за допомогою t-тесту. Частоту виявлення вірусних або бактеріальних агентів у кожній групі порівняли із застосуванням критерію χ^2 -квадрат або тесту Фішера. Відмінності вважалися значущими, якщо значення $P < 0,05$. Програмне забезпечення Stata 15.0 для Mac використали для виконання всіх статистичних аналізів.

3. Результати

До дослідження залучено 70 дітей, рандомно відібраних для застосування *L. reuteri* (n=35) і плацебо (n=35) (рис. 1). Кількість хлопчиків й дівчаток у групах була однаковою. Вік дітей становив $2,1 \pm 0,8$ року в групі *L. reuteri* та $2,4 \pm 1,1$ року в групі плацебо (значення P незначуще). При залученні до дослідження дітей статистично значущих відмінностей не виявлено за такими параметрами: кількість днів симптоматики до залучення до дослідження; тривалість лихоманки та сила болю в горлі (за шкалою FLACC); симптоми; застосування протизапальних препаратів і рівні sIgA й запальних маркерів (табл. 1).

¹Метод аналізу результатів проспективного рандомізованого дослідження, в якому всі рандомізовані учасники залучаються до статистичного аналізу й аналізуються відповідно до групи, до якої вони спочатку залучені, незалежно від того, яке лікування (якщо таке проводилося) вони отримували

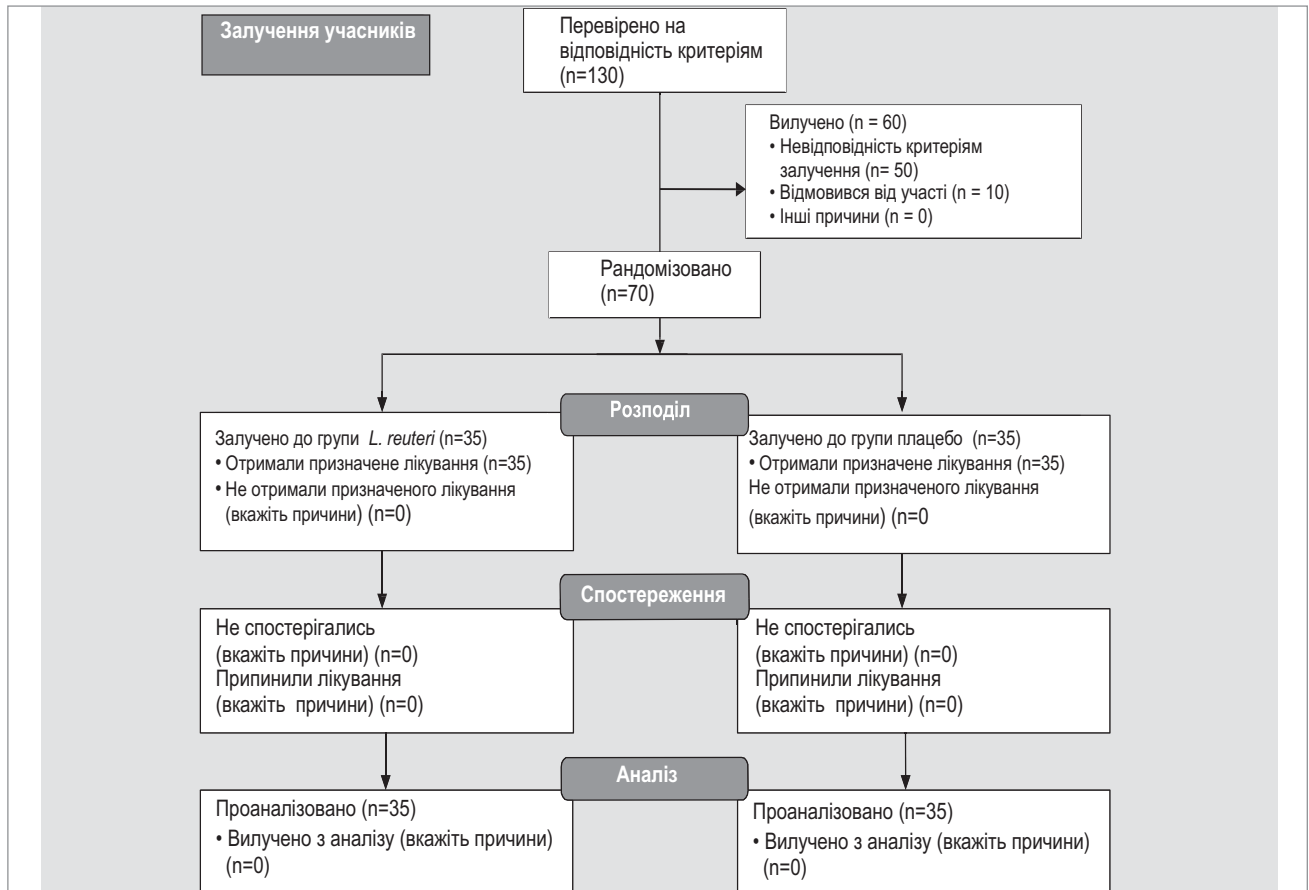


Рис. 1. Блок-схема CONSORT

Таблиця 1

Вихідні характеристики на початку дослідження

Параметр ¹	Група <i>Limosilactobacillus reuteri</i> (n=35)	Група плацебо (n=35)
Вік, у роках (середнє ± СВ)	2,1±0,8	2,4±1,1
Кількість дівчаток [абс. (%)]	19 (55)	18 (52)
Кількість діб із респіраторними симптомами до залучення (середнє ± СВ)	0,8±0,2	1,0±0,3
Кількість діб із лихоманкою (середнє ± СВ)	0,7±0,4	0,9±0,6
Сила болю в горлі (шкала FLACC) (середнє ± СВ)	8±5	9±4
Ринорея [абс. (%)]	25 (71)	24 (68)
Епізоди кашлю [абс. (%)]	20 (58)	21 (60)
Закладеність носа [абс. (%)]	11 (32)	10 (29)
Епізоди хрипіння [абс. (%)]	10 (29)	11 (32)
Порушення сну [абс. (%)]	11 (32)	10 (29)
Застосування НПЗП [абс. (%)]	31 (88)	29 (83)
<i>Біомаркери слини (середнє ± СВ)</i>		
IgA (мг/мл)	13,2±8,1	12,9±10,3
IL-1бета (пг/мл)	42±12,1	38±9,9
IL-8 (пг/мл)	223±93	211±78
IL-6 (пг/мл)	8,4±1,2	9,2±1,8
C-реактивний білок (мг/л)	1,22±0,44	1,30±0,52
ФНП-α (пг/мл)	7,2±1,3	6,9±0,8
IL-10 (пг/мл)	5,5±2,1	5,8±1,9
sTLR2 (пг/мл)	330±30	282±90
sTLR4 (пг/мл)	1005±280	998±116
sCD14 (пг/мл)	2000±305	1892±224

Примітка. ¹ СВ = стандартне відхилення; FLACC = шкала оцінювання обличчя, ніг, активності, плачу та спокою; НПЗП = нестероїдні протизапальні засоби; IgA = імуноглобулін А; IL = інтерлейкін; ФНП = фактор некрозу пухлини; sTLR = розчинний Toll-подібний рецептор.

Таблиця 2

Етіологія інфекцій верхніх дихальних шляхів [абс. (%)]¹

Мікроорганізм	Група <i>Limosilactobacillus reuteri</i> (n=35)	Група плацебо (n=35)
Риновірус	30 (11)	32 (11)
Аденовірус	28 (10)	31 (10)
Грип А	12 (4)	16 (6)
Грип В	18 (6)	12 (4)
Респіраторно-синцитіальний вірус	7 (2)	6 (2)
Коронавірус	3 (1)	2 (1)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2 (1)	3 (1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6 (2)	4 (2)

Примітка: ¹ – цифри не є 100%, бо наявні змішані інфекції.

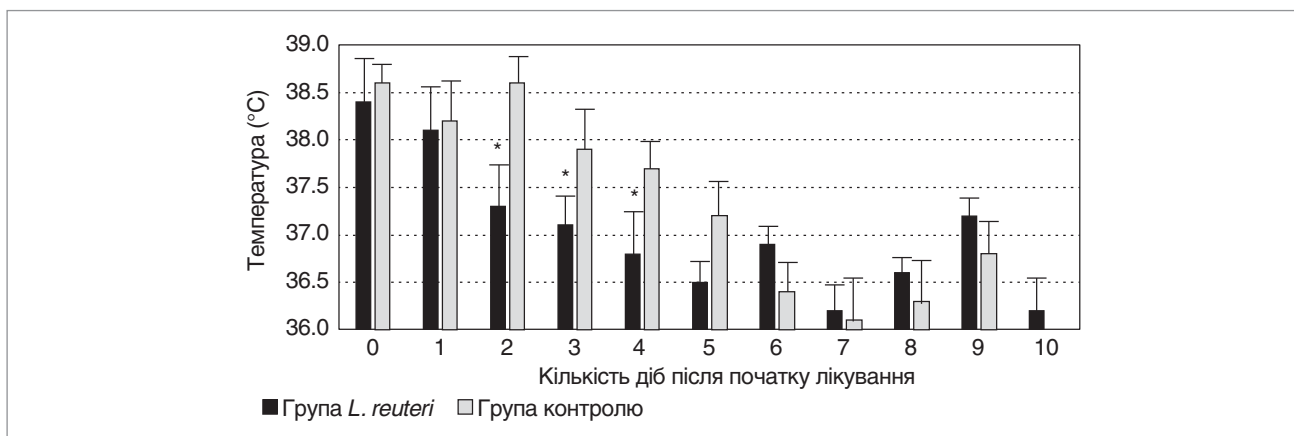


Рис. 2. *Limosilactobacillus reuteri* та розвиток лихоманки в дітей із фарингітом/тонзилітом

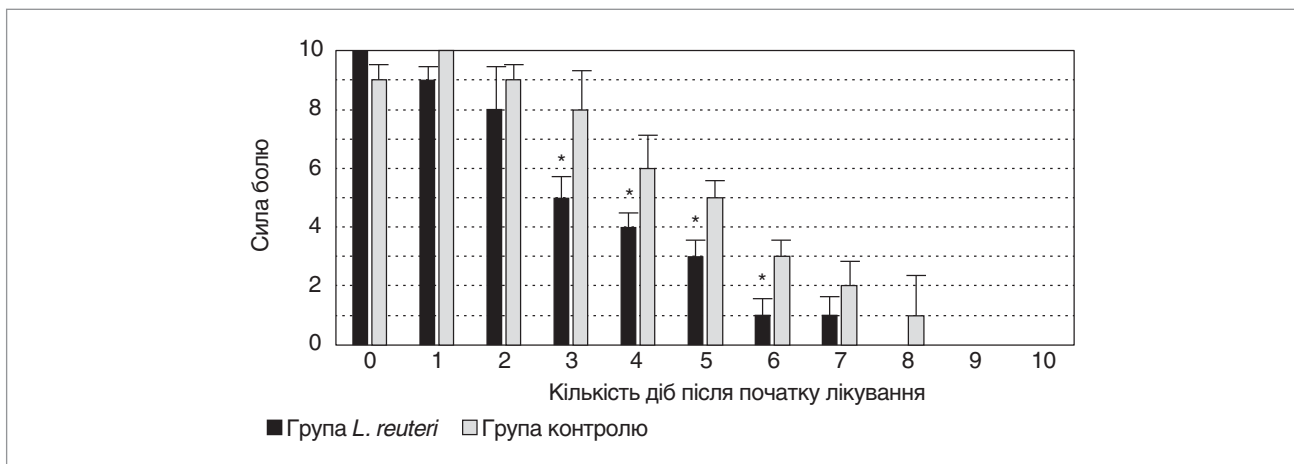


Рис. 3. FLACC шкала оцінювання обличчя, ніг, активності, плачу та спокою в дітей із фарингітом/тонзилітом

Етіологія фарингіту або тонзиліту також була подібною в цих групах (табл. 2). Наприкінці дослідження спостерігалися суттєві відмінності щодо тривалості проявів респіраторних симптомів ($3,1 \pm 0,8$ проти $5,2 \pm 1,4$, $P < 0,05$), кількості днів із лихоманкою ($1,8 \pm 0,4$ проти $3,6 \pm 0,6$, $P < 0,05$), сили болю в горлі (шкала FLACC $5 \pm 1,2$ проти $8 \pm 3,4$, $P < 0,05$), нежитю, закладеності носа, днів незапланованих відвідувань медичного закладу або відділення невідкладної допомоги та пов'язаних із цим витрат на користь групи *L. reuteri*.

У групі *L. reuteri* не було лихоманки на 2-гу і протягом наступних днів ($37,3 \pm 0,5$ проти

$38,6 \pm 0,3^\circ\text{C}$, $P < 0,05$) (рис. 2 і 3). Значні відмінності також виявлені відносно ФНП- α на користь групи *L. reuteri* ($3,8 \pm 0,7$ проти $5,9 \pm 0,4$ пг/мл, $P < 0,05$) (табл. 3).

Частота побічних ефектів виявилась однаковою в обох групах (табл. 4). Дотримання схеми застосування досліджуваних препаратів становило 98% і 97% для груп *L. reuteri* і плацебо відповідно.

4. Обговорення та висновки

Інфекції верхніх дихальних шляхів є найпоширенішою гострою інфекцією в дітей віком до 5 років, що значно впливає на гро-

Таблиця 3

Аналіз первинних і вторинних результатів на 10-ту добу

Параметр ¹	Група <i>Limosilactobacillus reuteri</i> (n=35)	Група плацебо (n=35) ²
<i>Первинні результати</i>		
Тривалість симптомів (діб) (середнє ± СВ)	3,1±0,8	5,2±1,4*
Сила болю в горлі (шкала FLACC) (середнє ± СВ)	5,0±1,2	8,0±3,4*
<i>Вторинні результати</i>		
Ринорея [абс. (%)]	6 (17)	15 (43)*
Епізоди кашлю [абс. (%)]	6 (17)	7 (21)
Закладеність носа [абс. (%)]	3 (8)	10 (28)*
Епізоди хропіння [абс. (%)]	4 (12)	5 (14)
Порушення сну [абс. (%)]	3 (8)	4 (11)
	1,8±0,4	3,6±0,6*
Застосування антибіотиків [абс. (%)]	2 (6)	4 (12)
Кількість незапланованих відвідувань лікаря або відділення невідкладної допомоги (середнє ± СВ)	0,8±1,1	1,4±1,2*
Кількість днів відсутності в дитячому закладі (середнє ± СВ)	3,2±0,9	2,9±1,1
Середня вартість на дитину (дол. США), (середнє ± СВ)	71±10	101±19*
ФНП-α (пг/мл), (середнє ± СВ)	3,8±0,7	5,9±0,4*

Примітки: ¹ – СВ = стандартне відхилення; FLACC = шкала оцінювання обличчя, ніг, активності, плачу та спокою; ФНП = фактор некрозу пухлини; ² * – P<0,05, або незначуще.

Таблиця 4

Частота побічних ефектів, розподілена за віковими групами

Побічний ефект		Група <i>Limosilactobacillus reuteri</i>	Група плацебо
6–12 міс (n=28)	загострення ринореї [абс. (%)]	7 (25)	6 (21)
	зміна консистенції випорожнень [абс. (%)]	3 (11)	4 (14)
	біль у животі [абс. (%)]	1 (3)	2 (7)
1–3 років (n=42)	загострення ринореї [абс. (%)]	5 (12)	4 (9)
	зміна консистенції випорожнень [абс. (%)]	1 (2)	2 (5)
	біль у животі [абс. (%)]	7 (17)	8 (19)

мадське здоров'я в усьому світі та є значним економічним тягарем для пацієнтів із цим захворюванням. Частота ІВДП значно збільшується в дітей, які відвідують дитячі заклади, у зв'язку з більшою кількістю патогенів, з якими вони контактують (Thrane та співавт., 2001). Істотна супутня проблема пов'язана із застосуванням антибіотиків, хоча більшість цих захворювань викликана вірусами, як це спостерігалось в нашому дослідженні, а також у попередніх дослідженнях. Хоча ми не спостерігали значних відмінностей у застосуванні антибіотиків у цьому дослідженні, вживання пробіотиків у ньому могло знизити необхідність використання антибіотиків, а, отже, й знизити частоту побічних ефектів, які спостерігаються через неправильне застосування антибіотиків. У контрольній групі дітей у нашому дослідженні ми спостерігали збереження лихоманки та болю в горлі до 5-ї доби вживання добавки (плацебо). Такі обставини зазвичай спонукають батьків шукати терапевтичні альтернативи, що можуть сприяти полегшенню таких симптомів, як лихоманка, біль і запалення. Нещодавно

опубліковано систематичний огляд із метааналізом, що мав на меті оцінити ефективність різних штамів пробіотиків як ад'ювантів у лікуванні ІВДП у дітей, які відвідують дитячі заклади. Аналіз 12 клінічних випробувань за участю понад 4500 дітей показав, що деякі специфічні штами значно скорочують тривалість ІВДП (Pilmann-Laursen & Hojsak, 2018). Наше РКД із доказом концепції показало, що препарат із комбінацією двох штамів *L. reuteri* (ATCC PTA 5289 та DSM 17938) зменшує не тільки тривалість діб лихоманки та болю в горлі, але й інші респіраторні симптоми, такі як ринорея й закладеність носа, що викликають значний дискомфорт у маленьких дітей. Важливість цього дослідження полягає не тільки у виявленому клінічному впливі, але й у зниженні пов'язаних із цим витрат, що, враховуючи частоту ГРІ, які спостерігаються в дітей віком до 5 років, безсумнівно, має велике значення з точки зору суспільної охорони здоров'я та впливу на якість життя. У 2014 р. наша дослідницька група показала в аналогічному дослідженні, проведеному в дитячих закладах,

що застосування одного з досліджуваних штамів (*L. reuteri* DSM DSM 17938) є економічно вигідним за рахунок зниження витрат, пов'язаних із комплексним лікуванням ГРІ (Gutierrez-Castrellon та співавт., 2014). У цьому дослідженні ми показали, що використання такої комбінації штамів *L. reuteri* може бути стратегічно й економічно ефективно виправданим. Однією із сильних сторін цього дослідження є те, що ми проаналізували не тільки клінічні прояви та етіологічний профіль ІВДП, але й імунomodуючий профіль досліджуваного типу ад'юванта. Слабкою стороною цього дослідження є невелика вибірка, що обмежує можливість екстраполяції результатів на інші групи населення. Хоча ми виявили значні відмінності між групами, які виявилися достатньо істотними,

щоб сформулювати певні рекомендації, бажано підтвердити отримані результати в наступному клінічному випробуванні з більшим обсягом вибірки, що дало б змогу оцінити вплив певних коваріат, які можуть виявити певні змінні в даних остаточного результату. Ґрунтуючись на отриманих нами результатах, ми дійшли висновку, що *L. reuteri* ATCC РТА 5289 в поєднанні з *L. reuteri* DSM 17938 (БіоГая Продентіс) є ад'ювантом для зменшення тривалості й тяжкості клінічних симптомів у дітей з фарингітом або тонзилітом. Завдяки протизапальній дії ця комбінація штамів знижує тривалість лихоманки та інтенсивність болю в горлі.

Конфлікт інтересів. Жодний з авторів не повідомляє про потенційні конфлікти інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante Clin (AFSS), 2003. Systemic antibiotic treatment in upper and lower respiratory tract infections: official French guidelines. *Clinical Microbiology and Infection* 9: 1162–1178.
- Agustina, R., Kok, F.J., van de Rest, O., Fahmida, U., Lukito, W., Feskens, M.E.J., Van den Heuvel, E.G.H.M., Alber, R. and Bovee—Oudenhoven, I.M.J., 2012. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhoea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics* 129: e1155–64. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1379>
- American Academy of Paediatrics (AAP), 2006. Red book. Report of the Committee on Infectious Diseases. Committee on Infectious Diseases, Elk Grove Village, IL, USA.
- Andrews, T., Thompson, M., Buckley, D.I., Buckley, D.I., Heneghan, C., Deyo, R., Redmond, N., Lucas, P.J., Blair, P.S. and Hay, A.D., 2012. Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 7: e30334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030334>
- Ang, L.Y., Too, H.K., Tan, E.L., Chow, T.K., Shek, L.P., Tham, E.H. and Alonso, S., 2016. Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* protectis against Coxsackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines. *Virology Journal* 13: 111–112. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0567-6>
- Bisno, A.L., 2001. Acute pharyngitis. *New England Journal of Medicine* 344: 205–211. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101183440308>
- Bisno, A.L., Gerber, M.A., Gwaltney, J.M. Jr., Kaplan, E.L., Schwartz, R.H. and the Infectious Diseases Society of America, 2002. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clinical Infectious Diseases* 35: 113–125. <https://doi.org/10.1086/340949>
- Chonmaitree, T., Revai, K., Grady, J.J., Clos, A., Patel, J.A., Nair, S., Fan, J. and Henrickson, K.J., 2008. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clinical Infectious Diseases* 46: 815–823. <https://doi.org/10.1086/528685>
- De Meyere, M. and Matthys, J., 1999. Guideline acute sore throat. *Huisarts Nu* 2: 193–201. [in Dutch].
- Gerber, M.A., Baltimore, R.S., Eaton, C.B., Gewitz, M., Rowley, A.H., Shulman, S.T. and Taubert, K.A., 2009. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 119: 1541–1551. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959>
- Gutierrez—Castrellon, P., Lopez—Velazquez, G., Diaz—Garcia, L., Jimenez—Gutierrez, C., Mancilla—Ramirez, J., Estevez—Jimenez, J. and Parra, M., 2014. Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 133: e904–9.
- Holstiege, J. and Garbe, E., 2013. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *European Journal of Pediatrics* 172: 787–795. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0652>
- Jain, N., Lodha, R. and Kabra, S.K., 2001. Upper respiratory tract infections. *Indian Journal of Pediatrics* 68:1135–1138. <https://doi.org/10.1007/BF02722930>.
- Joachim, L., Campos, D. Jr and Smeesters, P.R., 2010. Pragmatic scoring system for pharyngitis in low-resource settings. *Pediatrics* 126: e608–e614. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0569>
- Jones, S.E. and Versalovic, J., 2009. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *BMC Microbiology* 9: 35. <http://doi.org/10.1186/1471-2180-9-35>
- Karimi, S., Jonsson, H., Lundh, T. and Roos, S., 2018. *Lactobacillus reuteri* strains protect epithelial barrier integrity of IPEC-J2 monolayers from the detrimental effect of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Physiological Reports* 6: 1351. <http://doi.org/10.14814/phy2.13514>
- Lange, K., Buerger, M. and Stallmach, A., 2016. Effects of antibiotics on gut microbiota. *Digestive Diseases* 34: 260–268. <https://doi.org/10.1159/000443360>
- Lopez-Velazquez, G., Parra-Ortiz, M., Mora, I.D.I.M.-D.I., Garcia-Torres, I., Enriquez-Flores, S., Alcantara-Ortigoza, M.A., Angel, A.G.-d., Velazquez-Aragon, J., Ortiz-Hernandez, R., Cruz-Rubio, J.M., Villa-Barragon, P., Jimenez-Gutierrez, C. and Gutierrez-Castrellon, P., 2015. Effects of fructans from Mexi-

- can agave in newborns fed with infant formula: a randomized controlled trial. *Nutrients* 7: 8939-8951. <https://doi.org/10.3390/nu7115442>
- Merkel, S., Voepel-Lewis, T. and Shayevitz, J.R., 1997. The FLACC: a behavioural scale for scoring postoperative pain in young children. *Paediatric Nursing* 23: 293-297.
- Monto, A.S., Napier, J.A. and Metzner, H.L., 1971. The Tecumseh study of respiratory illness. I. Plan of study and observations on syndromes of acute respiratory disease. *American Journal of Epidemiology* 94: 269-279. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121320>
- Mu, Q., Tavellav, V.J. and Luo, X.M., 2018. Role of *Lactobacillus reuteri* in human health and diseases. *Frontiers in Microbiology* 9: 25. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00757>
- National Guideline Clearing House (NGCH), 2001. Sore throat and tonsillitis. Available at: <http://www.guideline.gov>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2008. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care (Clinical guideline 69). NICE, London, UK. Available at: <http://www.nice.org.uk>
- Peasah, S.K., Purakayastha, D.R., Koul, P.A., Dawood, F.S., Saha, S., Amarchand, R., Broor, S., Rastogi, V., Assad, R., Kaul, K.A., Widdowson, M.A., Lal, R.B. and Krishnan, A., 2015. The cost of acute respiratory infections in Northern India: a multi-site study. *BMC Public Health* 15: 330. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1685-6>
- Petersen, I., Johnson, A.M., Islam, A., Duckworth, G., Livermore, D.M. and Hayward, A.C., 2007. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *British Medical Journal* 335: 982.
- Pilmann-Laursen, R. and Hojsak, I., 2018. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centre. a systematic review. *European Journal of Pediatrics* 177: 979-994. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3167-1>
- Rosander, A., Connolly, E. and Roos, S., 2008. Removal of antibiotic resistance plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain *L. reuteri* DSM 17938. *Applied Environmental Microbiology* 74: 6032-6040. <https://doi.org/10.1128/AEM.00991-08>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2019. Management of sore throat. Available at: <http://www.sign.ac.uk>.
- Shaikh, N., Leonard, E. and Martin, J.M., 2010. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 126: e557-64.
- Singh, M.P. and Nayar, S., 1996. Magnitude of acute respiratory infections in fewer than five children. *Journal of Communicable Diseases* 28: 273-278.
- Snow, V., Mottur-Pilson, C., Cooper, R.J. and Hoffman, J.R. for the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, 2001. Principles of appropriate antibiotic use pharyngitis in adult. *Annals of Internal Medicine* 134: 506-508. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-6-200103200-00018>
- Spinler, J.K.J., Taweechoitipatr, M.M., Rognerud, C.L.C., Ou, C.N.C., Tumwasorn, S.S. and Versalovic, J.J., 2008. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe* 14: 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2008.02.001>
- Starreveld, J.S., Zwart, S. and Boukes, F.S., 2008. Summary of the practice guideline 'Sore throat' (second revision) from the Dutch College of General Practitioners. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 152: 431-435.
- Tambe, M.P., Shivaram, C. and Chandrashekhar, Y., 1999. Acute respiratory infection in children: a survey in the rural community. *Indian Journal of Medical Sciences* 53: 249-253.
- Thrane, N., Olesen, C., Mortensen, J.T., Sondergaard, C., Schonheyder, H.C. and Sorensen, H.T., 2001. Influence of day care attendance on the use of systemic antibiotics in 0- to 2-year-old children. *Pediatrics* 107: E76. <https://doi.org/10.1542/peds.107.5.e76>
- Wald, E.R., Guerra, N. and Byers, C., 1991. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 87: 129-133.
- Wang, Y., Li, X., Ge, T., Xiao, Y., Liao, Y., Cui, Y., Zhang, Y., Ho, W., Yu, G. and Zhang, T., 2016. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Medicine* 95: e4509. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004509>
- Weizman, Z., Asli, G. and Alsheikh, A., 2005. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centres: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 115: 5-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0845>

Опубліковано: *Beneficial Microbes*, 2021; 12(2): 137–145.

OPEN ACCESS

ISSN 1876-2883 print, ISSN 1876-2891 online, doi 10.3920/BM2020.0171

Оригінальне дослідження

Received: 10 September 2020 / Accepted: 19 December 2020

© 2021 Wageningen Academic Publishers

ГРУПА КОМПАНІЙ
«МедЕксперт»
медичні видання,
конференції і семінари,
маркетингові дослідження
med-expert.com.ua

Група компаній
ME
МедЕксперт

Контакти редакції
Відповідальний редактор:
Шейко Ірина
Олександрівна
+3 044 498-08-80
+3 097 110-34-20
pediatr@med-expert.com.ua

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт» випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

«Сучасна педіатрія. Україна»



Журнал публікує результати наукових досліджень щодо методів діагностики та лікування дитячих хвороб з метою підвищення якості надання допомоги дітям в Україні.

«Український журнал Перинатологія і педіатрія»



Єдине в Україні видання, яке публікує результати сучасних досліджень з проблем акушерства та розвитку дитини від зачаття до підліткового віку.

«Хірургія дитячого віку. Україна»



На сторінках видання публікуються результати оригінальних досліджень, унікальні та складні клінічні випадки, висвітлюються нові підходи до діагностики та лікування різних хірургічних захворювань.

Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.



WORLD THROMBOSIS DAY

13 OCTOBER

#Ukraine_support WTD 2021

Шановний колего!

Цього року Україна відмічає 5 річницю приєднання до всесвітнього руху World Thrombosis Day!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

**Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!
Разом ми сила!**

EYES OPEN TO THROMBOSIS

wtd-ukraine.org