

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 15, № 2, 2020

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

Том 15, № 2, 2020

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



При інфекціях ЛОР-органів та дихальних шляхів

Оптимальний¹

Безпечний²

Зручний³

Вибір педіатрів України у 2019 році⁴

Цефодокс

Увага, ціну знижено!

на Цефодокс суспензію 50 мг/5 мл, 50 мл.



Рекомендована ціна в аптеках:

125 грн*

* – акційна пропозиція діє в період з 1.03.20 по 31.08.20

¹Ковалюстов С.П. Цефодокс: 10 років успіху. Здоров'я України, тематичний номер «Педіатрія» № 3 (38), вересень 2016 р.
²Боярська Л.Я., Котлова Ю.В., Крылина А.Н. и др. (2009) Микробиологическая Безопасность цефалоспоринов проксетила (Цефодокс) при лечении детей с острыми респираторными заболеваниями. Сост. педіатр., 2(24): 72-75.
³Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефодокс.
⁴Серед пероральних цефалоспоринів 3-ї генерації за даними аналітичної системи pharmlandant.com.ua, 2019 року.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФОДОКС

Склад: діюча речовина: цефодокс; 1 таблетка містить цефодоксиму (у формі проксетилу) 100 мг або 200 мг; 5 мл суспензії містить цефодоксиму (у формі проксетилу) 50 мг або 100 мг. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекції, спричинені чутливими до цефодоксиму збудниками: ЛОР-органи (включючи синусит, тонзиліт, фарингіт); для лікування тонзиліту і фарингіту Цефодокс призначають у разі хронічної або рецидивної інфекції, а також у випадках відсутності або пізньої реакції на лікування до широкого застосування антибіотиків; дихальних шляхів (включючи гострий бронхіт, рецидив або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включючи гострий пієлонефрит і цистит); шкіри та м'язів (включючи целюліт, інфекції рани, фурункули, фолікуліти, пароніхи, карбункули і виразки); неускладнені гонорейовий уретрит. Протипаразитарна. Пластина чутливості до препарату групи цефалоспоринів, пеніцилінів. Дітичий вік до 12 років (таблетки). Складова нерозривність функції або недостатність сечовивідної системи. Спосіб застосування та дози. Суспензія Цефодокс призначена для застосування у педіатрії. Готову суспензію слід приймати внутрішньо під час вживання їжі для посилення абсорбції. Немає необхідності змінювати дози для дітей з нирковою недостатністю. Порушення функції нирок: немає необхідності змінювати дозу лікарського засобу Цефодокс, якщо кліренс креатиніну >40 мл/хв, якщо концентрація креатиніну нижче 40 мл/хв, фармакокінетичні дослідження вказують на збільшення періоду напіввиведення та максимальної концентрації у плазмі крові, тому дозу препарату повинна бути відкорегована, а також, як перебувають на гемодіалізі, призначають розподілену загодову дозу після кожного сеансу діалізу. Дітям віком від 5 місяців до 12 років препарат призначають у дозі 10 мг/кг маси тіла на добу (максимальна разова доза – 400 мг), яку слід застосовувати у 2 прийоми з інтервалом 12 годин (максимальна разова доза – 200 мг). Для дорослих і дітей віком від 12 років з нормальною функцією нирок рекомендовані такі дози: синусит – 200 мг двічі на добу, інші інфекції ЛОР-органів (у т.ч. тонзиліт, фарингіт) – 100 мг двічі на добу, інфекції дихальних шляхів (включючи гострий бронхіт, рецидив або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію) – 100-200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції верхніх сечовивідних шляхів (гострий пієлонефрит) – 200 мг двічі на добу, неускладнені інфекції нижніх сечовивідних шляхів (цистит) – 100 мг двічі на добу, інфекції шкіри та м'язів (абсцес, целюліт, інфекції рани, фурункули, фолікуліт, пароніхи, карбункули і виразки) – 200 мг двічі на добу, неускладнені гонорейовий уретрит – 200 мг однією дозою. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання і визначається індивідуально. Пацієнти літнього віку, немає необхідності змінювати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок. Побічні реакції. Застосовується така класифікація частоти виникнення побічних ефектів: дуже часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), рідко (>1/10 000, <1/1000), дуже рідко (<1/10 000). Інфекції та невагі: рідко – суперінфекція, спричинена деякими грибами роду Candida, нестійкими до цефодоксиму, дуже рідко – кандидоз, гонорейовий артрит. З боку крові: рідко – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, анемія, зменшення концентрації гемоглобіну, гематокритна анемія. З боку внутрішньої системи: рідко – порушується вегетативні реакції. Метаболічні порушення: рідко – зневодження, парези, парієтальний набряк, збільшення маси тіла. З боку травної системи: нечасто – цефаліти; рідко – вертільна духа, рідко – залозорозсія, безсоння, сонливість, нудота, роздратованість, нервозність, незвичні смаки, погіршення зору, сплутаність свідомості, нінні жак, паростезія. З боку дихальної системи: рідко – астма, кашель, носова кровотеча, риніт, свистяче дихання, бронхіт, адна, плевральний выпот, пневмонія, синусит. З боку травного тракту: рідко – діарея, нечасто – біль у животі, нудота, рідко – відчуття спраги, тенезми, здуття живота, блювання, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, запор, кандидозний стоматит, анорексія, відрижка, гастрит, виразки у роті, псевдомембранозний коліт. З боку гепатобіліарної системи: рідко – холестатичне ураження печінки. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, макулозні висипання, грибовий дерматит, злучування, сухість шкіри, випадання волосся, везикулозні висипання, сонячна висипка, пурпура, бульозні реакції (включючи синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. З боку сенсорної системи: рідко – температура, інфекції сечових шляхів, мертвоїра, дисорія, часті сечовипускання, протрузія, вертебральний синдром. З боку серцево-судинної системи: рідко – застійна серцева недостатність, мігрень, прискорене серцевиття, вазодилатація, тампонада, артеріальна гіпертензія або гіпотензія. З боку органів чуття: рідко – порушення смакових відчуттів, подразнення очей, шуму вухах. Загальні розлади: рідко – дисморфія, втомиваність, астена, медікаментозна гарячка, біль у грудях (біль може відрапати у попереку), гарячка, генералізований біль, мієобіологічне дослідження, кандидоз, абсцес, алергічна реакція: набряк обличчя, бактеріальні інфекції, паразитарні інфекції. Лабораторні показники: рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів АСАТ, АЛАТ, рівня лужної фосфатази, білірубіну, сечовини і креатиніну, псевдомембранозна реакція Кумбса. Передозування. Симптоми: нудота, блювання, абдомінальний біль, діарея. У разі передозування, особливо у пацієнта з нирковою недостатністю, можливе виникнення енцефалопатії. Види енцефалопатії, як правило, оборотні при низьких рівнях цефодоксиму у плазмі крові. Лікування: Гемодіаліз, перитонеальний діаліз. Терміна симптоматична. Р.л.: UA41520101, UA41520201, UA41520102, UA41520202

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування. Для розміщення у спеціалізованих видавництвах, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.



ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Здоровье ребенка
Child's Health
Zdorov'e rebenka

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований в липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 15, № 2, 2020

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO



mif.ua.com



journals.urau.ua



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 15, № 2, 2020

DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020
ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Передплатний індекс 95264



Співзасновники: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Донецький національний медичний університет, Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати

info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyana@ukr.net

На обкладинці: Полтвев Ілля, 9 міс.

Фото: Нагаєць В.В.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 28.12.2019 р. № 1643. Категорія Б

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» від 30.01.2020 р., протокол № 6

Українською, російською та англійською мовами
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР. Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 12,78
Зам. 2020-childshealth-104. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
E-mail: medredactor@i.ua
yulish.yevgeniy@gmail.com
alexabaturov@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»
www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»
Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Абатуров О.Є.

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)

Больбот Ю.К. (Дніпро)

Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ)

Гнатейко О.З. (Львів)

Дегтяр В.А. (Дніпро)

Іванов Д.Д. (Київ)

Крамарьов С.О. (Київ)

Кривопустов С.П. (Київ)

Крючко Т.О. (Полтава)

Леженко Г.О. (Запоріжжя)

Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)

Омельченко Л.І. (Київ)

Сукало О.В. (Республіка Білорусь)

Хайтович М.В. (Київ)

Чернишова О.Є. (Лиман)

Guggenbichler J. Peter (Німеччина)

Landrigan Philip J. (США)

Valenta Rudolf — заступник головного
редактора (Австрія)

Vasylyeva Tetyana L. (США)

Yulish Yevgeniy I. — заступник головного
редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ)

Аряєв М.Л. (Одеса)

Бережний В.В. (Київ)

Бондаренко І.М. (Дніпро)

Майданник В.Г. (Київ)

Відповідальний секретар

Борисова Т.П. (Дніпро)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 2020
© Донецький національний медичний університет, 2020
© Заславський О.Ю., 2020



Zdorov'e rebenka

Child's Health

Specialized Reviewed Practical Scientific Journal

Volume 15, № 2, 2020

DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Subscription index 95264 (in Ukraine)



Co-founder: SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Donetsk National Medical University, Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department

info@mif-ua.com
Tel. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Cover: Poltiev Illia, 9 m.o.

Photographer: V. Nagaets

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 28.12.2019 № 1643

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine» dated 30/01/2020, Protocol № 6

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 21341-11141ПР. Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 09/06/2015.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 12.78.

Order 2020-childshealth-104. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv Ukraine, 04107

E-mail: medredactor@i.ua

yulish.yevgeniy@gmail.com

alexabaturov@i.ua

(Subject: Child's Health Journal)

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv)

Bolbot Yu.K. (Dnipro)

Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief
(Kyiv)

Gnateiko O.Z. (Lviv)

Digtyar V.A. (Dnipro)

Ivanov D.D. (Kyiv)

Kramarov S.O. (Kyiv)

Krivopustov S.P. (Kyiv)

Kryuchko T.A. (Poltava)

Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia)

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia)

Omelchenko L.I. (Kyiv)

Sukalo O.V. (the Republic of Belarus)

Khaitovych M.V. (Kyiv)

Chernyshova O.Ye. (Lyman)

Guggenbichler J. Peter (Germany)

Landrigan Philip J. (USA)

Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief
(Austria)

Vasylyeva Tetyana L. (USA)

Yulish Yevgeniy I. — Deputy Editor-in-Chief
(Israel)

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv)

Aryayev M.L. (Odesa)

Berezhny V.V. (Kyiv)

Bondarenko I.M. (Dnipro)

Maidannyk V.H. (Kyiv)

Executive Secretary

Borysova T.P. (Dnipro)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of MoH of Ukraine», 2020

© Donetsk National Medical University, 2020

© Zaslavsky O.Yu., 2020

Зміст**Клінічна педіатрія**

- Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Петренко Л.Л., Єнговатова В.А., Турова С.В., Макогон І.М.
Прогнозування неконтрольованого перебігу автоімунного цукрового діабету 1-го типу в дітей..... 6
- Ільченко С.І., Фіалковська А.О., Скрябіна К.В.
Аналіз структури та антибіотикорезистентності етіологічно значущих патогенів хронічної інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом, які мешкають у м. Дніпрі 16
- Сорокман Т.В., Попелюк Н.О.
Рівень цинку й особливості перебігу атопічного дерматиту в дітей..... 25
- Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Яцула М.С., Городиловська М.І., Томків Я.В., Вівчарівська Г.З., Шайдич В.Д., Горайська О.М., Заставна Л.В., Томків З.В.
Особливості застосування пробіотиків при антибіотикоасоційованій діарейі в дітей..... 33
- Марциняк С.М., Страфун С.С., Кінча-Поліщук Т.А.
Лікування порушень кісткового обміну у хворих на вітамін-D-резистентний рахіт 40
- Букулова Н.Ю.
Фактори ризику виразкового коліту в дітей... 47

На допомогу педіатру

- Абатуров О.Є., Агафонова О.О., Харшман В.П., Токарева Н.М.
Новітні технології у веденні дітей раннього віку 53
- Хайтович М.В.
Несприятливі побічні реакції на лікарські засоби: напрями запобігання в дітей 61
- Муквіч О.М., Омельченко Л.І., Бельська О.А., Дудка І.В., Людвік Т.А., Мацкевич А.М.
Складні питання ранньої діагностики системного червоного вовчачка у дітей 66

Неонатологія

- Горячко А.Н., Сукало А.В.
Експрес-метод для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных... 74

Contents**Clinical Pediatrics**

- A.E. Abaturov, A.A. Nikulina, L.L. Petrenko, V.A. Yenhovatova, S.V. Turova, I.M. Makogon
Prediction of the uncontrolled course of autoimmune type 1 diabetes in children 6
- S.I. Ilchenko, A.O. Fialkovska, K.V. Skriabina
Analysis of the structure and antibiotic resistance of etiologically significant pathogens of chronic lower respiratory tract infection in children with cystic fibrosis living in Dnipro 16
- T.V. Sorokman, N.O. Popelyuk
Zinc levels and features of atopic dermatitis in children 25
- S.L. Nyankovskyy, O.S. Nyankovska, M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska, Ya.V. Tomkiv, H.Z. Vivcharivska, V.D. Shaidych, O.M. Horayska, L.V. Zastavna, Z.V. Tomkiv
Features of the use of probiotics for antibiotic-associated diarrhea in children 33
- S.M. Martsyniak, S.S. Strafun, T.A. Kincha-Polishchuk
Treatment of bone metabolic disorders in patients with vitamin D-resistant rickets 40
- N.Yu. Bukulova
Risk factors for ulcerative colitis in children 47

To Help the Pediatrician

- O.E. Abaturov, O.O. Agafonova, V.P. Harshman, N.M. Tokarieva
Newest technologies in the management of young children..... 53
- M.V. Khaitovych
Adverse drug reactions: directions for prevention in children 61
- O.M. Mukvich, L.I. Omelchenko, O.A. Belska, I.V. Dudka, T.A. Ludvik, A.M. Matskevich
Complex issues of early diagnosis of systemic lupus erythematosus in children 66

Neonatology

- A.N. Harachka, A.V. Sukalo
Express method for determining the probability of developing congenital pneumonia in full-term newborns 74

Інфекції в дітей**Infections in Children**

<i>Бурбела Е.І., Боярчук О.Р., Волянська Л.А.</i> Ентеровірусна інфекція в амбулаторній педіатричній практиці	81
---	----

<i>E.I. Burbela, O.R. Boyarchuk, L.A. Volyanska</i> Enterovirus infection in outpatient pediatric practice	81
--	----

Огляд літератури**Review of Literature**

<i>Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А.</i> Патогенез COVID-19.....	87
--	----

<i>A.E. Abaturon, E.A. Agafonova, E.L. Krivusha, A.A. Nikulina</i> Pathogenesis of COVID-19	87
--	----

<i>Абатуров А.Е.</i> Медикаментозное управление диспергированием биопленки за счет регуляции активности бактериального циклического дигуанозинмонофосфата (часть 2).....	99
---	----

<i>A.E. Abaturon</i> Drug control of biofilm dispersion due to regulation of the activity of bacterial cyclic guanosine monophosphate (part 2)	99
---	----

Вимоги до оформлення статей	109
--	-----

Guidelines for submitting articles	109
---	-----



Абатуров О.Є.¹, Нікуліна А.О.¹, Петренко Л.Л.¹, Єнговатова В.А.², Турова С.В.²,
Макогон І.М.³

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

²КНП «Дніпровська міська клінічна лікарня № 9» ДМР», м. Дніпро, Україна

³Діагностичний лабораторний центр VitaLab, м. Дніпро, Україна

Прогнозування неконтрольованого перебігу автоімунного цукрового діабету 1-го типу в дітей

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) як хвороба цивілізації є однією з головних причин смертності в більшості розвинених країн. **Мета дослідження:** визначити фактори ризику неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД 1-го типу в дітей. **Матеріали та методи.** Для визначення типу вперше виявленого ЦД було обстежено 100 дітей віком від 1 до 18 років за допомогою дослідження рівнів автоантитіл до глутаматдекарбоксілази, тирозинфосфатази, транспортерів цинку імуноферментним методом (Euroimmup) та виявлення генетичних дефектів функції β-клітин за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції та геномного секвенування (Шіпіта). Для прогнозування перебігу автоімунного ЦД 1-го типу за допомогою послідовного аналізу Вальда було проаналізовано 100 клініко-імунологічних, молекулярно-генетичних, інструментально-діагностичних параметрів із визначенням відносного ризику та діагностичного коефіцієнта після катamnестичного спостереження 53 дітей із неконтрольованим (основна група, n = 22) та контрольованим перебігом (контрольна група, n = 31). **Результати.** Автоімунний ЦД 1-го типу діагностовано в 98 %, генетичні дефекти функції β-клітин (MODY 5-го типу та синдром Вольфрама 1-го типу) — у 2 % обстежених дітей від 1 до 18 років. Предикторами розвитку неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД 1-го типу в дітей було обрано 17 факторів із достатньою інформативною прогностичною значимістю ($I \geq 0,5$): наявність грипу в анамнезі за 1 рік до дебюту ЦД ($I = 1,73$), підвищення аланінамінотрансферази ($I = 1,27$), наявність антитіл до глутаматдекарбоксілази ($I = 1,14$), маніфестація ЦД 1-го типу у віці 1–4 роки або понад 6 років ($I = 0,98$), підвищення сечовини крові ($I = 0,86$), макросомія при народженні ($I = 0,71$), підвищення глікованого гемоглобіну понад 8 % при дебюті захворювання ($I = 0,7$), зниження лужної фосфатази ($I = 0,66$), обтяжена спадковість за автоімунними захворюваннями ($I = 0,62$), супутні захворювання серцево-судинної системи ($I = 0,61$), гіперглікемія понад 23 ммоль/л ($I = 0,56$), затримка госпіталізації дитини понад 1 місяць від маніфестації ЦД 1-го типу ($I = 0,54$), відсутність режиму вигодовування на 1-му році життя ($I = 0,52$), глюкозурія ($I = 0,52$), часті гострі респіраторні інфекції в анамнезі ($I = 0,52$), гіпопротейнемія ($I = 0,51$), наявність хронічних вогнищ інфекції ($I = 0,5$). **Висновки.** Для поліпшення якості діагностики, прогнозу перебігу та персоналізованого лікування ЦД, особливо у хворих із вперше діагностованим захворюванням, необхідне визначення специфічних автоантитіл проти острівцевого апарату підшлункової залози. У випадках із негативним результатом рекомендоване подальше направлення для молекулярно-генетичного обстеження з метою виключення неавтоімунних типів ЦД. При лабораторно верифікованому автоімунному ЦД 1-го типу для прогнозу подальшого перебігу захворювання в дітей запропоновано просту у використанні математичну модель із високими валідними ознаками.

Ключові слова: автоімунний цукровий діабет; діти; прогнозування; предиктори; аналіз Вальда

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) як хвороба цивілізації є однією з головних причин смертності в більшості розвинених країн. Існують істотні докази, що збільшення поширеності діабету та його ускладнень може прийняти епідемічний характер у державах, що розвиваються. ЦД 1-го типу — це імуніопосередковане ушкодження підшлункової залози, і пошук новітніх маркерів хронічного низькорівневого запалення є важливим моментом персоніфікованого ведення хворих та запобігання стійкій гіперглікемії, пов'язаній із довгостроковими мікросудинними та макросудинними ускладненнями, когнітивною дисфункцією та незадовільним прогнозом. За даними 2018 року, загальна кількість хворих на ЦД 1-го типу дітей в Україні віком 0–18 років становила 9105 осіб. У структурі ендокринних хвороб ЦД діагностований у 1,8 % дітей на тлі невинного зростання поширеності цього захворювання: із 9,81 у 2010 році до 12,52 у 2017 році на 10 тис. дитячого населення [6].

Саме автоімунний інсуліт є причиною абсолютної інсулінової недостатності в більшості (90–97 %) дітей [23]. Вагомим значення як маркерам автоімунного інсуліту в дитячому віці надають антитілам до глутаматдекарбоксилази (glutamate decarboxylase — GAD), протеїну-2 тирозинфосфатази або антигену-2 інсуліноми тирозинфосфатази (insulinoma antigen (IA)-2 α), транспортерів цинку (ZnT8) та С-кінця транспортерів цинку (С-кінець ZnT8) [29]. Високий ризик неконтрольованого діабету 1-го типу з маніфестацією захворювання протягом наступних 10 років у 70–100 % випадків характеризується первинним одночасним підвищенням автоантитіл до двох та більше антигенів β -клітин підшлункової залози [31].

Мета дослідження: визначити фактори ризику неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД 1-го типу в дітей.

Матеріали та методи

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Генотипасоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу в дітей із хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем» (номер держреєстрації 0118U006629) та «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (номер держреєстрації 0120U101324). Дослідження виконане за бюджетною програмою КПКВК 2301020 «Наукова і науково-технічна діяльність у сфері охорони здоров'я», фінансувалося Міністерством охорони здоров'я України за кошти державного бюджету. Дослідження проведене згідно із сучасними науковими стандартами, передбачені заходи щодо забезпечення здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, Загальної декларації про біоетику і права людини ЮНЕСКО, відповідних законів України (Конституції України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основ законо-

давства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Клінічні та параклінічні методи

Клінічне обстеження пацієнтів під час стаціонарного лікування на базі дитячого ендокринологічного відділення КНП «Дніпровська МКЛ № 9» ДМР» з аналізом та інтерпретацією отриманих клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних даних було основним методом дослідження. Перелік додаткових параклінічних методів обстеження був складений згідно з наказами МОЗ України № 254 від 27.04.2006 року «Протокол надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет» та № 864 від 07.10.2013 року «Про внесення змін до протоколу надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет». Діагноз ЦД 1-го типу встановлювався на підставі критеріїв, запропонованих у консенсусі ISPAD 2014 року [11].

Лабораторне дослідження включало загальноклінічне обстеження, визначення С-пептиду та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), маркерів автоімунного ЦД 1-го типу за допомогою імунферментного аналізу (ELISA) у венозній крові. Усім дітям проводилось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, нирок, наднирників, щитоподібної залози за допомогою апарата Siemens Sonoline G 40 (Японія) із використанням конвекційного датчика з частотою 2,5–5 МГц при ультрасонографії органів черевної порожнини, нирок, наднирників та лінійного датчика з частотою 6–10 МГц для огляду щитоподібної залози за загальноприйнятною методикою [5, 7].

Визначення рівня глікованого гемоглобіну було виконано в лабораторії VitaLab імунотурбодиметричним методом, сертифікованим відповідно до National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) та стандартизованим відповідно до референтних значень, прийнятих у Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Нормальним вважався рівень HbA_{1c} 4–6 % від загального гемоглобіну у венозній крові [20]. Дослідження стійкого фрагмента ендогенно продукованого проінсуліну С-пептиду проводилось імунферментним методом із використанням аналізатора та тест-системи Abbott із референтними значеннями, що становили 0,7–1,9 нг/мл.

Для верифікації автоімунного ЦД 1-го типу згідно з рекомендаціями Асоціації дитячих ендокринологів України проводилось визначення наявності автоантитіл до GAD, IA-2, ZnT8 та С-кінця TzN8 імунферментним методом за допомогою набору Euroimmun у сертифікованій лабораторії Laboratory of Dr. Roedger, MDI (Німеччина). За даними різних авторів, методи дослідження антитіл до IA-2 α і ZnT8 мають високу специфічність (100 і 97 %), але низьку чутливість (42 і 33,3 %). Метод визначення антитіл до GAD менш специфічний (70 %), але чутливість його більш висока (58,3 %) [10, 13, 14].

Для діагностики моногенних форм ЦД були використані молекулярно-генетичні методи: полімеразна реакція з ампліфікацією та геномне секвенування з використанням технології Illumina в Laboratory of Dr. Roedger,

MDI (Німеччина). Діти з моногенними формами ЦД були виключені з подальшого дослідження.

Катамнестичне спостереження проводилось серед 53 осіб з автоімунним ЦД 1-го типу протягом 1 року.

Для побудови математичної моделі прогнозування ймовірності неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД 1-го типу були сформовані 2 групи спостереження. Основну групу ($n = 22$) становили діти з неконтрольованим перебігом автоімунного ЦД 1-го типу, які згідно із цільовими показниками глікемічного контролю (Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence) протягом 1 року катамнестичного спостереження мали високий ризик глікемічного контролю та рівень HbA_{1c} понад 9 %. До контрольної групи ($n = 31$) увійшли пацієнти з контрольованим перебігом автоімунного ЦД 1-го типу, які мали ідеальний, оптимальний чи субоптимальний рівні глікемічного контролю та показник HbA_{1c} менше ніж 9 %.

Статистичні методи

Для побудови прогностичної моделі застосовувалися алгоритми, засновані на теоремі Баєса (теоремі оберненої ймовірності події) та проводився послідовний (секвенціальний) аналіз Вальда методом обробки 100 клініко-анамнестичних, метаболічних, молекулярно-генетичних параметрів з обчисленням вагових діагностичних коефіцієнтів (ДК) за формулою:

$$ДК = 10 \times \lg P_1/P_2,$$

де ДК — діагностичний коефіцієнт, P_1 — відносна частота ознаки в першому верифікованому стані, виражена в частках одиниці, P_2 — відносна частота ознаки в другому верифікованому стані, виражена в частках одиниці.

Критерій відносного ризику (ВР) розраховувався за формулою:

$$ВР = P_1(1 - P_2)/P_2(1 - P_1).$$

Інформативність кожного з діагностичних коефіцієнтів розраховувалася за формулою Кульбака [4]:

$$I = I_p$$

де I — інформативність діагностичного коефіцієнта, I_j — інформативність діапазону (градації) ознаки, а також за формулою:

$$I_j = 0,5 \times ДК \times (P_1 - P_2).$$

Інформативною вважали ознаку з коефіцієнтом $I \geq 0,5$ [3].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-VM47K-749PV-PG3KT) та програмного продукту Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Аналіз отриманих даних з оцінкою статистичної вірогідності відмінностей проводився за допомогою пара- та непараметричних мето-

дів статистики. Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці усіх нульових гіпотез приймалося за 0,05 (5 %).

Результати та обговорення

За результатами дослідження контрінсулярно-го імуногенезу серед 100 дітей віком від 1 до 18 років із вперше діагностованим ЦД було виділено 98 (98 %) дітей з автоімунним ЦД 1-го типу та 2 (2 %) дитини з генетичними дефектами функції β -клітин: MODY 5-го типу (ген *HNF1B*) та синдромом Вольфрама 1-го типу (ген *WFS1*). Наявність різноманітного впливу на прогнозування неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД 1-го типу в дітей вимагала його оцінювання на ранньому діагностичному етапі та протягом 1 року спостереження за сукупністю факторів.

Частка хлопчиків і дівчаток в основній та контрольній групах характеризувалась однорідним розподіленням ($p > 0,05$), тоді як, за результатами дослідження М. Натіо та співавт. [17], серед дітей із неконтрольованим ЦД 1-го типу домінували дівчатка (ВШ 3,39; ДІ 1,03–11,22; $p = 0,045$).

Спадковість

У нашому дослідженні відносний ризик ускладненого перебігу ЦД 1-го типу вірогідно частіше відмічався в осіб зі спадковою обтяженістю за автоімунною патологією взагалі (ЦД 1-го типу, автоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, целіакія): ВР = 5,64; ДК = 0,62. Згідно з даними літературних джерел, спадкова обтяженість зумовлює 40–50 % впливу на ризик виникнення автоімунного ЦД 1-го типу в пробанда [16]. Цікавим є той факт, що наявність ЦД 1-го типу в батьків пробанда рідше спостерігалась при неконтрольованому перебігу захворювання (із боку матері — ВР = 0,63; ДК = –2,03 та з боку батька — ВР = 0,6; ДК = –2,19), а з боку сибсів, навпаки, — частіше (ВР = 1,41; ДК = 1,49). Цю ситуацію можна пояснити більш ефективним контролем за перебігом ЦД та наочним прикладом з оволодіння навичкам самоконтролю для дитини з боку батьків, хворих на ЦД, ніж сибсів.

Вікові предиктори

Неконтрольований перебіг автоімунного ЦД 1-го типу відмічався частіше при дебюті захворювання в дітей віком 1–4 роки або понад 6 років (ВР = 1,41; ДК = 1,49), а саме в 10–12 років (ВР = 1,97; ДК = 2,95), тоді як найнижча вірогідність неконтрольованого перебігу спостерігалась у віці 4–6 років (ВР = 0,26; ДК = –5,91).

Соціальні предиктори

У дітей, які проживали в сільській місцевості, вірогідно частіше спостерігався неконтрольований перебіг автоімунного ЦД (ВР = 1,57; ДК = 1,94), ніж у міських жителів, що, ймовірно, пояснюється відносною віддаленістю спеціалізованої ендокринологічної допомоги та, згідно з результатами дослідження М. Michalska та співавт. [26], сильним кореляційним зв'язком ($r = 2,396$, $p < 0,001$) між концентрацією газоподібних

забруднюючих речовин і твердих частинок в атмосферному повітрі ($ТМ_{10}$) при використанні твердого палива, такого як вугілля і деревина, в домашніх господарствах.

Перинатальні чинники

За нашими даними, перебіг вагітності та черговість народження дитини від певної вагітності матері не асоціювались зі ступенем глікемічного контролю в разі маніфестації ЦД 1-го типу. У той же час народження дитини з масою тіла понад 4000 г (макросомія) було пов'язано з неконтрольованим перебігом наразі виникнення захворювання в дітей старше 6 років (ВР = 3,29; ДК = 5,17), що збігається з результатами дослідження R.R. Goldacre [16] із залученням 3,8 млн британських дітей. Було доведено, що діти, які народилися з масою тіла 4000 г після корекції гестаційного віку, мали більш високу захворюваність на ЦД 1-го типу, ніж діти, які народилися із середньою масою тіла (3000–3500 г): ВШ 1,23; 95% ДІ 1,03–1,23 і ВШ 1,16; 95% ДІ 1,02–1,31 відповідно, що вказує на статистично значиму тенденцію ($p < 0,001$). Гіпотеза передбачає, що збільшення маси тіла при народженні призводить до інсулінорезистентності в ранньому дитинстві і може викликати автоімунний процес в острівцях Лангерганса, що в кінцевому підсумку призведе до ЦД 1-го типу.

Нутритивні особливості

Грудне вигодовування в перші 6 місяців життя було частіше серед дітей контрольної групи спостереження (ВР = 1,02; ДК = 0,2), що пояснюється вірогідним зменшенням ризику активації автоантитіл до GAD під час введення першого злакового прикорму в цьому віковому періоді [28]. Відсутність дотримання режиму харчування на першому році життя збігалася з ризиком неконтрольованого перебігу ЦД 1-го типу після 6-річного віку (ВР = 1,18; ДК = 0,73).

Порушення фізичного розвитку

Неконтрольований перебіг автоімунного ЦД 1-го типу частіше відмічався в дітей з порушеннями фізичного розвитку: як при низькорослості (ВР = 2,82; ДК = 4,5), так і високорослості (ВР = 4,23; ДК = 6,26) та дефіциті маси тіла (ВР = 4,23; ДК = 6,26). До факторів ризику формування ЦД 2-го типу більшою мірою належить ожиріння [1, 2, 8, 9].

Перенесені інфекційні захворювання

У нашому дослідженні був виявлений високий відносний ризик ускладненого перебігу ЦД 1-го типу на тлі перенесеної скарлатини (ВР = 4,23; ДК = 6,26), грипу за 1 рік до маніфестації гіперглікемії (ВР = 6,34; ДК = 8,02) та частих гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у перші 6 місяців життя (ВР = 2,01; ДК = 3,04), хронічних вогнищ інфекції (ВР = 2,11; ДК = 3,25), що свідчить про доцільність контролю над бактеріоносійством *Streptococcus pyogenes*, сезонної, у тому числі специфічної, профілактики ГРВІ саме серед дітей групи ризику. Згідно з літературним оглядом M. Rewers та J. Ludvigsson [28], бактеріальні інфекції не пов'язані з імуноопосередкованим запаленням у

підшлунковій залозі, при якому найбільше значення надається вірусу червінки та персистуючій ентеровірусній інфекції. У той же час у багатьох проспективних дослідженнях повідомлялося про значне збільшення ризику автоімунного процесу в острівцях підшлункової залози серед дітей із більш частими респіраторними інфекціями протягом перших 6 місяців життя, асоціація була слабшою для перенесених ГРВІ у віці 6–12 місяців і відсутньою для осіб старше 1 року, що відповідає отриманим нами результатам [11].

Супутні захворювання

Неконтрольований перебіг автоімунного ЦД 1-го типу частіше спостерігався в дітей із супутньою серцево-судинною патологією (ВР = 5,64; ДК = 7,5), нирковими захворюваннями (ВР = 2,82; ДК = 4,5) та захворюваннями травного тракту (ВР = 1,41; ДК = 1,49). Отримані дані збігаються з результатами попередніх досліджень M.T. Jensen та співавторів, які наголошують на використанні результатів ехокардіографічного обстеження для прогнозування ЦД 1-го типу [21]. Захворюваність на хронічний автоімунний тиреоїдит однаковою за значимістю мірою асоціювалась із ймовірністю неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД незалежно від типу тиреоїдного статусу з ідентичними показниками (ВР = 2,82 та ДК = 4,5). Наявність алергологічної патології пов'язувалась із неконтрольованим перебігом ЦД 1-го типу (ВР = 1,81; ДК = 2,58). Початкові ознаки ретинопатії під час дебюту захворювання вірогідно частіше спостерігались серед дітей основної групи (ВР = 2,76; ДК = 4,41). Наявність супутньої гінекологічної патології в дівчат асоціювалась із неконтрольованим перебігом ЦД 1-го типу (ВР = 1,5; ДК = 1,76).

Особливості клінічного перебігу

У пацієнтів із неконтрольованим перебігом автоімунного ЦД 1-го типу відмічався значно подовжений термін (понад 1 місяць) між появою перших симптомів захворювання та первинним зверненням за медичною допомогою (ВР = 2,11; ДК = 3,25). При цьому первинна госпіталізація в пацієнтів із подальшим неконтрольованим перебігом ЦД 1-го типу частіше відбувалась у дитяче реанімаційне відділення у зв'язку з наявністю порушень функціонування життєво важливих органів (ВР = 1,1; ДК = 1,49), що, ймовірно, пояснюється не лише низьким ступенем відповідальності батьків за здоров'я дітей, бар'єром «неприйняття хвороби», а й з латентністю клінічних проявів. Цікавим є той факт, що в цих пацієнтів при дебюті захворювання частіше були відсутніми такі типові симптоми, як поліурія, полідипсія, слабкість (ВР = 0,97; ДК = –0,12). У той же час прогностично несприятливий фактор рівня контролю ЦД 1-го типу після 6-річного віку був зумовлений наявністю глюкозурії (ВР = 1,18; ДК = 0,73) та пов'язаного з нею енурезу (ВР = 1,28; ДК = 1,08).

Параклінічні предиктори

При біохімічному дослідженні крові гіперглікемія при маніфестації захворювання понад 23 ммоль/л була пов'язана з неконтрольованим перебігом ЦД 1-го типу

(BP = 1,41; ДК = 1,49). Рівень глікованого гемоглобіну при дебюті захворювання більше ніж 8 % асоціювався з незадовільним прогнозом захворювання (BP = 2,75; ДК = 4,39). Низький рівень С-пептиду (менше ніж 1,18 нг/мл) поєднувався з ускладненим перебігом автоімунного ЦД 1-го типу (BP = 1,16; ДК = 0,66), що збігалось з результатами інших досліджень [10, 14, 24].

Гіпопротеїнемія менше ніж 59,67 г/л (BP = 2,11; ДК = 3,25), зниження лужної фосфатази менше 327,33 Од/л (BP = 1,24; ДК = 2,87), підвищення сечовини понад 4,33 ммоль/л (BP = 1,61; ДК = 2,07) та аланінамінотрансферази понад 39,33 Од/л (BP = 8,45; ДК = 9,27) асоціювалося з неконтрольованим перебігом ЦД 1-го типу.

Зміни внутрішніх органів, що візуалізувались при ультразвуковому дослідженні, вірогідно частіше визначались у дітей основної групи з неконтрольованим перебігом ЦД 1-го типу у вигляді гепатозу (BP = 1,69; ДК = 2,28) та порушень структури нирок (BP = 1,31; ДК = 1,18).

Ризик розвитку залежно від таргетної молекули сприйнятливості до автоімунної агресії

За результатами нашого дослідження, найбільшого значення як маркерів неконтрольованого перебігу автоімунного інсуліту набули антитіла до GAD (BP = 1,35; ДК = 1,29), що підтвердило результати дослідження Н.В. Mortensen та співавт. [27]. Підвищення рівня антитіл під час первинної діагностики ЦД 1-го типу до GAD понад 673 Од/мл поєднувалося з неконтрольованим перебігом ЦД 1-го типу з BP = 1,41 та ДК = 1,49 у віці понад 6 років. Підвищення антитіл до IA-2 α в дебюті захворювання, за даними літератури, віддзеркалює агресивну деструкцію β -клітин підшлункової залози та більш характерне для дитячого, ніж дорослого, віку й, згідно з даними нашої науково-дослідної роботи, при значеннях, що перевищують 1336,6 Од/мл, асоціювалось з ускладненим перебігом (BP = 1,19; ДК = 0,74). При маніфестації хвороби виявлення антитіл до ZnT8 серед дітей основної групи спостереження понад 25,3 Од/мл було пов'язане з несприятливим перебігом ЦД 1-го типу з BP = 1,17 та ДК = 0,7. Наявність антитіл до С-кінця ZnT8 зі значенням, вищим від 54,3 Од/л, асоціювалась із несприятливим прогнозом із BP = 2,11 та ДК = 3,25. За даними попередніх досліджень, у пацієнтів із ЦД 1-го типу антитіла до GAD визначались у 64–75 %, до IA2 α — у 61–77 %, до ZnT8 — у 61–80 % випадків [17, 18, 24, 27]. Антитіла до хоча б одного з трьох представлених антигенів визначаються приблизно у 86 % пацієнтів із дебютом ЦД [30].

Алгоритм побудови прогностичної моделі включав такі етапи:

- обчислення вагових ДК із використанням послідовного аналізу Вальда та визначення коефіцієнта інформативності Кульбака (I) [4] для кожного фактора;

- відбір факторів із достатньою інформативністю ($I \geq 0,5$) [4] та складання прогностичної таблиці, у яку включали тільки ті ознаки, що мали достатню інформативність;

- розрахунок сумарного бала діагностичних коефіцієнтів (Σ ДК) для кожного спостереження;

- визначення параметрів логістичної регресії за сумарними балами та розрахунок теоретичної ймовірності неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД 1-го типу в дітей для кожного спостереження;

- розробка шкали оцінки ймовірності неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД 1-го типу в дітей за сумою балів;

- оцінка розробленої прогностичної моделі за таблицями спряженості ознак з аналізом передбачуваної цінності позитивного і негативного результатів.

Ранжування за коефіцієнтом інформативності Кульбака (I) показало, що перші місця серед чинників, що прогнозують неконтрольований прогноз автоімунного ЦД 1-го типу в дітей на ранньому діагностичному етапі, посідають: наявність грипу в анамнезі за 1 рік до дебюту ЦД (I = 1,73), підвищення аланінамінотрансферази (I = 1,27), наявність антитіл до глутаматдекарбоксілази (I = 1,14), маніфестація ЦД у віці 1–4 роки або понад 6 років (I = 0,98), підвищення сечовини крові (I = 0,86), макросомія при народженні (I = 0,71), підвищення глікованого гемоглобіну понад 8 % при дебюті захворювання (I = 0,7), зниження лужної фосфатази (I = 0,66), обтяжена спадковість за автоімунними захворюваннями (I = 0,62), супутні захворювання серцево-судинної системи (I = 0,61), гіперглікемія понад 23 ммоль/л (I = 0,56), затримка госпіталізації дитини понад 1 місяць від маніфестації ЦД 1-го типу (I = 0,54), відсутність режиму вигодовування на 1-му році життя (I = 0,52), глюкозурія (I = 0,52), часті гострі респіраторні інфекції в анамнезі (I = 0,52), гіпопротеїнемія (I = 0,51), наявність хронічних вогнищ інфекції (I = 0,5). Низька прогностична інформативність ($0,5 > I \geq 0,20$) встановлена: для наявності антитіл до С-кінця ZnT8 (I = 0,4), високорослості (I = 0,35), дефіциту маси тіла (I = 0,35). Ці чинники було вилучено з прогностичної таблиці.

На підставі проведеного аналізу для побудови моделі прогнозування ймовірності неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД у дітей було відібрано 17 факторів зі статистично значущим ($p < 0,05$) впливом на результат. Усі ознаки в прогностичній таблиці розміщені в порядку зменшення їх інформативності. Знак плюс біля діагностичного коефіцієнта свідчить на користь виникнення неконтрольованого перебігу ЦД 1-го типу, знак мінус — на користь його відсутності (табл. 1).

Для діагностики (прогнозу) захворювання з використанням ДК виконується послідовна процедура шляхом підсумування діагностичних (прогностичних) коефіцієнтів, що відповідають виявленим у пацієнта ознакам до моменту досягнення діагностичного порогу. Вибір діагностичних порогів (суми діагностичних коефіцієнтів), що дозволяють спрогнозувати появу патології, проводять із використанням похибок 1-го та 2-го типу і для досягнення 95% вірогідності безпомилкового прогнозу орієнтуються на діапазон Σ ДК $\geq 17,0$ (прогнозується наявність патології) або Σ ДК $\leq -17,0$ (прогнозується відсутність патології). Відповідно для

досягнення 99% вірогідності безпомилкового прогнозу орієнтуються на діапазон відповідно $\Sigma ДК \geq 20,0$ та $\Sigma ДК \leq -20,0$. Якщо сума була в межах між визначеними діагностичними порогоми, робиться висновок про недостатність наявної інформації для прийняття рішення із заданим рівнем помилок [4, 20].

Використовувати розроблену модель прогнозування неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1-го типу в дітей можна за зазначеним вище принципом роботи, що вважається класичними підходом. Тоді підсумовування балів для кожного пацієнта може закінчуватися при досягненні певного граничного значення

Таблиця 1. Модель прогнозування ймовірності неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД у дітей

Прогностична ознака	Градація ознаки	Результати послідовного аналізу Вальда		
		ДК	I	Ранг
Наявність грипу за 1 рік до дебюту ЦД	Ні	-2	1,73	1
	Так	8,02		
Рівень аланінамінотрансферази	< 39,33 Од/л	-1,52	1,27	2
	> 39,33 Од/л	9,27		
Наявність антитіл до глутаматдекарбоксилази	Ні	-8,05	1,14	3
	Так	1,29		
Вік маніфестації ЦД	4–6 років	-5,91	0,98	4
	< 4 років або > 6 років	1,49		
Рівень сечовини в крові	< 4,33 ммоль/л	-4,53	0,86	5
	> 4,33 ммоль/л	2,07		
Маса тіла при народженні	< 4000 г	-1,22	0,71	6
	> 4000 г	5,17		
Рівень глікованого гемоглобіну при дебюті захворювання	< 8 %	-0,37	0,7	7
	> 8 %	4,39		
Рівень лужної фосфатази	< 327,33 Од/л	2,87	0,66	8
	> 327,33 Од/л	-2,19		
Обтяжена спадковість на аутоімунні захворювання	Ні	-0,73	0,62	9
	Так	7,51		
Супутні захворювання серцево-судинної системи	Ні	-0,73	0,61	10
	Так	7,51		
Гіперглікемія при дебюті ЦД	< 23 ммоль/л	-2,27	0,56	11
	> 23 ммоль/л	1,49		
Термін госпіталізації з моменту захворювання	7 днів	-3,28	0,54	12
	20 днів	1,49		
	30 днів	3,25		
Відсутність режиму вигодовування на 1-му році життя	Ні	-6,29	0,52	13
	Так	0,73		
Часті ГРВІ	Ні	-1,52	0,52	14
	Так	3,04		
Глюкозурія	Ні	-6,29	0,52	15
	Так	0,73		
Гіпопротеїнемія	< 59,67 г/л	-3,28	0,51	16
	> 59,67 г/л	3,25		
Наявність хронічних вогнищ інфекції в дитини	Ні	-1,35	0,5	17
	Так	3,25		

Примітки: ДК — діагностичний коефіцієнт; I — коефіцієнт інформативності Кульбака, жирним шрифтом виділені інформативні значення ознаки при $I \geq 0,5$.

ΣДК без включення в загальну суму визначеної кількості прогностичних коефіцієнтів.

Як приклад використання моделі прогнозування вірогідності неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД 1-го типу наводимо клінічну ситуацію: хворий Сергій С., 13 років 5 місяців, перебував у реанімаційному відділенні з приводу цукрового діабету, вперше виявленого, тяжкого перебігу, діабетичного кетоацидозу III ст., на сьогодні переведений в ендокринологічне відділення. З моменту дебюту захворювання до госпіталізації пройшло 1,5 місяця. При огляді: зріст — 1,62 м, маса тіла — 46 кг. З анамнезу відомо: дитина від першої фізіологічної вагітності, маса тіла при народженні — 4150 г. Штучне вигодовування з народжен-

ня. Спадковість за ЦД необтяжена, у матері хронічний автоімунний тиреоїдит. Диспансерне спостереження в отоларинголога з приводу хронічного тонзиліту (за 1 рік до дебюту ЦД 4 випадки ГРВІ), у гастроентеролога — з приводу хронічного гастродуоденіту. На інфекційні захворювання не хворів. Порушень вікових норм ініціації пубертатного періоду не відмічалось. При обстеженні: глюкоза крові — 16 ммоль/л, у загальному аналізі сечі — глюкозурия. У біохімічному аналізі крові: креатинін — 65 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза — 40 Од/л, лужна фосфатаза — 173 Од/л, загальний білок — 40 г/л, сечовина — 4 ммоль/л. Глікований гемоглобін — 8,13 %, С-пептид — 0,8 нг/мл, антитіла до GAD — 680 Од/мл (табл. 2).

Таблиця 2. Розрахунок прогнозу неконтрольованого перебігу автоімунного ЦД 1-го типу у хворого Сергія С.

Прогностична ознака	Градація ознаки	ДК	Показники пацієнта	Оцінка балів пацієнта
1	2	3	4	5
Наявність грипу за 1 рік до дебюту ЦД	Ні	-2	Ні	-2
	Так	8,02		
Рівень аланінамінотрансферази	< 39,33 Од/л	-1,52	40	9,27
	> 39,33 Од/л	9,27		
Наявність антитіл до глутаматдекарбоксілази	Ні	-8,05	Так	1,29
	Так	1,29		
Вік маніфестації ЦД	4–6 років	-5,91	13,5	1,49
	< 4 років або > 6 років	1,49		
Рівень сечовини в крові	< 4,33 ммоль/л	-4,53	4	-4,53
	> 4,33 ммоль/л	2,07		
Маса тіла при народженні	< 4000 г	-1,22	4150	5,17
	> 4000 г	5,17		
Рівень глікованого гемоглобіну при дебюті захворювання	< 8 %	-0,37	8,13	4,39
	> 8 %	4,39		
Рівень лужної фосфатази	< 327,33 Од/л	2,87	173	2,87
	> 327,33 Од/л	-2,19		
Обтяжена спадковість на автоімунні захворювання	Ні	-0,73	Так	7,51
	Так	7,51		
Супутні захворювання серцево-судинної системи	Ні	-0,73	Ні	-0,73
	Так	7,51		
Гіперглікемія при дебюті ЦД	< 23 ммоль/л	-2,27	16	-2,27
	> 23 ммоль/л	1,49		
Термін госпіталізації з моменту захворювання	7 днів	-3,28	30	3,25
	20 днів	1,49		
	30 днів	3,25		
Відсутність режиму вигодовування на 1-му році життя	Ні	-6,29	Ні	-6,29
	Так	0,73		

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5
Часті ГРВІ	Ні	-1,52	Так	3,04
	Так	3,04		
Глюкозурія	Ні	-6,29	Так	0,73
	Так	0,73		
Гіпопротеїнемія	< 59,67 г/л	-3,28	40	3,25
	> 59,67 г/л	3,25		
Наявність хронічних вогнищ інфекції в дитини	Ні	-1,35	Так	3,25
	Так	3,25		
Результат	ΣДК = 29,69 — дуже висока ймовірність неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД			

Обравши діагностично значимі показники для пацієнта Сергія С., 13 років 5 місяців (табл. 2), ми отримали загальне діагностичне значення 29,69 бала, що відповідає дуже високій ймовірності неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1-го типу. Наявність несприятливого перебігу ЦД 1-го типу була підтверджена вимірюванням глікованого гемоглобіну через 1 рік катамнестичного спостереження, що становив 9,1 % (I = 5,25; ВР = 2,62; ДК = 4,19).

Показники ефективності запропонованої нами математичної моделі прогнозування при використанні із залученням 53 пацієнтів становили: тест прогнозування негативного результату — 86,1 %. Частка правильного передбачення фактичної приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи (має несприятливий перебіг аутоімунного ЦД 1-го типу чи ні) становила 87,9 %, що вказує на високу узгодженість реального розподілу спостережень за наявністю неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1-го типу та розподілу на підставі прогностичної моделі.

Висновки

1. ЦД 1-го типу в більшості (98 %) дітей був обумовлений аутоімунним пошкодженням острівцевого апарату підшлункової залози та лише у 2 % випадків був пов'язаний із генетичними моногенними порушеннями. Високий рівень аутоімунного пошкодження підшлункової залози для прогнозу перебігу та персоналізованого лікування аутоімунного ЦД 1-го типу, особливо у хворих із вперше діагностованим захворюванням, потребує визначення специфічних аутоантитіл. При отриманні негативних результатів рекомендоване подальше скерування для молекулярно-генетичного обстеження з метою виключення моногенних форм ЦД.

2. Факторами ризику розвитку неконтрольованого перебігу аутоімунного ЦД 1-го типу з достатньо інформативною прогностичною значимістю (I ≥ 0,5) є: наявність грипу в анамнезі за 1 рік до дебюту ЦД (I = 1,73), підвищення аланінамінотрансферази (I = 1,27), наявність антитіл до глутаматдекарбоксилази (I = 1,14), маніфестація ЦД у віці 1–4 роки або понад 6 років (I = 0,98), підвищення сечовини крові (I = 0,86), макросомія при народженні (I = 0,71), підвищення глікованого гемоглобіну понад 8 % при дебюті захворю-

вання (I = 0,7), зниження лужної фосфатази (I = 0,66), обтяжена спадковість за аутоімунними захворюваннями (I = 0,62), супутні захворювання серцево-судинної системи (I = 0,61), гіперглікемія понад 23 ммоль/л (I = 0,56), затримка госпіталізації дитини понад 1 місяць від маніфестації ЦД 1-го типу (I = 0,54), відсутність режиму вигодовування на 1-му році життя (I = 0,52), глюкозурія (I = 0,52), часті гострі респіраторні інфекції в анамнезі (I = 0,52), гіпопротеїнемія (I = 0,51), наявність хронічних вогнищ інфекції (I = 0,5; p < 0,05).

3. Найбільш частою причиною аутоімунного пошкодження підшлункової залози, що зустрічається в дітей із неконтрольованим перебігом аутоімунного ЦД 1-го типу, є підвищення аутоантитіл до GAD.

4. Розроблена математична таблиця дозволяє прогнозувати неконтрольований перебіг аутоімунного ЦД 1-го типу в дітей та формувати групи, які потребують особливого спостереження.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Асоціація одонуклеотидних поліморфізмів гена лактази з інсулінорезистентністю у дітей. *Сучасні медичні технології*. 2016. 4(31). С. 33-36.
2. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Логвінов Д.В., Колбасін П.О. Дієтотерапія у дітей при ожирінні, асоційованому з лактазною недостатністю дорослого типу. *Здоров'я ребенка*. 2017. 12(6). С. 657-662; doi: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112833.
3. Біостатистика. За ред. В.Ф. Москаленко. Київ: Книга плюс, 2009. 184 с.
4. Гублер Е.В. Вычислительные методики анализа и распознавания патологических процессов. Ленинград: Медицина, 1978. 294 с.
5. Делорм С., Дебю Ю., Йендерка К.-В. Руководство по ультразвуковой диагностике: пер. с нем. Москва: МЕДпресс-информ, 2016. 408 с.: ил.
6. Зелінська Н.Б., Руденко Н.Г., Крушинська З.Г. Хвороби ендокринної системи в дітей України у 2017 році: показники поширеності й захворюваності та їх динаміка. *Український журнал дитячої ендокринології*. 2018. 2(26). С. 5-15. doi: 10.30978/DE2018-2-5.
7. Найдина Т.К., Дворяковский И.В., Сугак А.Б. та ін. Нормальные возрастные размеры желчного пузыря, поджелудочной же-

лезы, печени. Ультразвукова і функціональна діагностика. 2001. № 4. С. 57-63.

8. Abaturov A., Nikulina A. Expression of galectin 9 mRNA in lactose maldigestion and children's obesity. *International Journal of Integrative Pediatrics and Environmental Medicine*. 2019. 5. P. 10-15. doi: 10.36013%2Fijpem.v4i1.52.

9. Abaturov A., Stepanov Yu., Nikulina A. Treatment of lactase deficiency in children's obesity with genotype C/C 13910 of lactase gene. *Wiadomo ci Lekarskie*. 2019. 1(72). P. 17-21.

10. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes 2017*. *Diabetes Care*. 2017. 40 (Suppl. 1). P. 135.

11. Beyerlein A., Chmiel R., Hummel S., Winkler C., Bonifacio E., Ziegler A.G. Timing of gluten introduction and islet autoimmunity in young children: updated results from the BABYDIET study. *Diabetes Care*. 2014. 37. P. 194-95.

12. Craig M.E., Jefferies C., Dabelea D. et al. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents*. *Pediatr Diabetes*. 2014. 15(Suppl 20). P. 4-17. doi: 10.1111/pedi.12186.

13. Davidson H.W., Wenzlau J.M., O'Brien R.M. Zinc transporter 8 (ZnT8) and beta cell function. *Trends Endocrinol. Metab*. 2014. 25(8). P. 415-424. doi: 10.1016/j.tem.2014.03.008.

14. de Boer I.H., Sun W., Cleary P.A. et al. Longitudinal changes in estimated and measured GFR in type 1 diabetes. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group*. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2014 Apr. 25(4). P. 810-8. doi: 10.1681/ASN.2013050557.

15. Fabris M., Zago S., Liguori M. et al. Anti-zinc transporter protein 8 autoantibodies significantly improve the diagnostic approach to type 1 diabetes: an Italian multicentre study on paediatric patients. *Auto Immun. Highlights*. 2015. 6(1-2). P. 17-22. doi: 10.1007/s13317-015-0068-4.

16. Goldacre R.R. Associations between birthweight, gestational age at birth and subsequent type 1 diabetes in children under 12: a retrospective cohort study in England, 1998-2012. *Diabetologia*. 2018 Mar. 61(3). P. 616-625. doi: 10.1007/s00125-017-4493-y.

17. Hatio M., Zhang J., Gu B. et al. Prognosis for residual islet β -cell secretion function in young patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *J. Diabetes*. 2019 Oct. 11(10). P. 818-825. doi: 10.1111/1753-0407.12912.

18. Hagopian W.A., Sanjeevi C.B., Kockum I. et al. Glutamate decarboxylase-, insulin-, and islet cell-antibodies and HLA typing to detect diabetes in a general population-based study of Swedish children. *J. Clin. Invest*. 1995. 95(4). P. 1505-1511. doi: 10.1172/JCI117822.

19. Howson J.M., Stevens H., Smyth D.J. et al. Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. *Diabetes*. 2011. 60(10). P. 2635-2644. doi: 10.2337/db11-0131.

20. Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M. et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *Diabetes Control and*

Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. *N. Engl. J. Med*. 2007, May 3. 356(18). P. 1842-52. Erratum in: *N. Engl. J. Med*. 2009, Nov 5. 361(19). P. 1914.

21. Jensen M.T., Sogaard P., Gustafsson I. et al. Echocardiography improves prediction of major adverse cardiovascular events in a population with type 1 diabetes and without known heart disease: the Thousand & 1 Study. *iabetologia*. 2019 Dec. 62(12). P. 2354-2364. doi: 10.1007/s00125-019-05009-2.

22. Katahira M., Ogata H., Ito T. Association of Autoimmune Thyroid Disease with Anti-GAD Antibody ELISA Test Positivity and Risk for Insulin Deficiency in Slowly Progressive Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. Vol. 2018, Article ID 1847430, 7. doi: 10.1155/2018/1847430.

23. Katsarou A., Gudbjörnsdottir S., Rawshani A. et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017. 3. 17016. doi: 10.1038/nrdp.2017.16.

24. Lachin J.M., McGee P., Palmer J.P. DCCT/EDIC Research Group. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2014 Feb. 63(2). P. 739-48. doi: 10.2337/db13-0881.

25. Landin-Olsson M., Karlsson A., Dahlquist G. et al. Islet cell and other organ-specific autoantibodies in all children developing Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sweden during one year and in matched control children. *Diabetologia*. 1989. 32(6). P. 387-395. doi: 10.1007/bf00277264.

26. Michalska M., Zorena K., Wqz P. et al. Gaseous Pollutants and Particulate Matter (PM) in Ambient Air and the Number of New Cases of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in the Pomeranian Voivodeship, Poland. *Biomed. Res. Int*. 2020, Feb 11. 2020. 1648264. doi: 10.1155/2020/1648264.

27. Mortensen H.B., Swift P.G., Holl R.W. et al. Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatr. Diabetes*. 2010 Jun. 11(4). P. 218-26. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00566.x.

28. Rewers M., Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016, June 04. 387(10035). P. 2340-2348. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30507-4.

29. Schlosser M., Mueller P.W., Törn C. et al. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia*. 2010 Dec. 53(12). P. 2611-20. doi: 10.1007/s00125-010-1915-5.

30. Wenzlau J.M., Hutton J.C. Novel diabetes autoantibodies and prediction of type 1 diabetes. *Curr. Diab. Rep*. 2013. 13(5). P. 608-615. doi: 10.1007/s11892-013-0405-9.

31. Ziegler A.G., Rewers M., Simell O. et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2013. 309. P. 2473-2479.

Отримано/Received 10.01.2020

Рецензовано/Revised 20.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.01.2020 ■

Information about authors

A.E. Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

H.O. Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

L.L. Petrenko, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

V.A. Yehovotova, MNE "Dnipro Clinical Hospital No. 9" of DCC", Dnipro, Ukraine

S.V. Turova, MNE "Dnipro Clinical Hospital No. 9" of DCC", Dnipro, Ukraine

I.M. Makogon, VitaLab Diagnostic Laboratory Center, Dnipro, Ukraine

Information about funding

The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine. The research funding institution is the MH of Ukraine.

All patients and their parents signed the informed agreement for participating in this study.

Абатуров А.Е.¹, Никулина А.А.¹, Петренко Л.Л.¹, Енговатова В.А.², Турова С.В.², Макогон И.М.³

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

²КНП «Днепровская городская клиническая больница № 9» ДГС», г. Днепр, Украина

³Диагностический лабораторный центр VitaLab, г. Днепр, Украина

Прогнозирование неконтролируемого течения аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа у детей

Резюме. Актуальность. Сахарный диабет (СД) как болезнь цивилизации является одной из главных причин смертности в большинстве развитых стран. **Цель исследования:** определить факторы риска неконтролируемого течения аутоиммунного СД 1-го типа у детей. **Материалы и методы.** Для определения типа впервые выявленного СД были обследованы 100 детей в возрасте от 1 до 18 лет с помощью исследования уровней аутоантител к глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, транспортерам цинка иммуноферментным методом (Euroimmun) и выявления генетических дефектов функции β -клеток с помощью полимеразной цепной реакции и секвенирования с использованием технологии Illumina. Для прогнозирования течения аутоиммунного СД 1-го типа с помощью последовательного анализа Вальда были проанализированы 100 клинико-иммунологических, молекулярно-генетических, инструментально-диагностических параметров с определением относительного риска и диагностического коэффициента после катамнестического наблюдения 53 детей с неконтролируемым (основная группа, $n = 22$) и контролируемым течением (контрольная группа, $n = 31$). **Результаты.** Аутоиммунный СД 1-го типа диагностирован у 98 %, генетические дефекты функции β -клеток (MODY 5-го типа и синдром Вольфрама 1-го типа) — у 2 % обследованных детей от 1 до 18 лет. Предикторами развития неконтролируемого течения аутоиммунного СД 1-го типа у детей были выделены 17 факторов с достаточной информативной прогностической значимостью ($I \geq 0,5$), которые являются удобными для применения в клинической практике: наличие гриппа в анамнезе за 1 год до дебюта СД 1-го типа ($I = 1,73$),

повышение аланинаминотрансферазы ($I = 1,27$), наличие антител к глутаматдекарбоксилазе ($I = 1,14$), манифестация СД 1-го типа в возрасте 1–4 года или более 6 лет ($I = 0,98$), повышение мочевины в крови ($I = 0,86$), макросомия при рождении ($I = 0,71$), повышение гликированного гемоглобина более 8 % при дебюте заболевания ($I = 0,7$), снижение щелочной фосфатазы ($I = 0,66$), наследственная отягощенность по аутоиммунным заболеваниям ($I = 0,62$), сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы ($I = 0,61$), гипергликемия более 23 ммоль/л ($I = 0,56$), задержка госпитализации ребенка более 1 месяца от манифестации СД 1-го типа ($I = 0,54$), отсутствие режима вскармливания на 1-м году жизни ($I = 0,52$), глюкозурия ($I = 0,52$), частые острые респираторные инфекции в анамнезе ($I = 0,52$), гипопротейнемия ($I = 0,51$), наличие хронических очагов инфекции ($I = 0,5$). **Выводы.** Для улучшения качества диагностики, прогноза течения и персонализированного лечения СД, особенно у больных с впервые диагностированным заболеванием, необходимо определение специфических аутоантител против островкового аппарата поджелудочной железы. В случаях с отрицательным результатом рекомендовано дальнейшее направление пациентов для молекулярно-генетического обследования с целью исключения неаутоиммунных типов СД. При лабораторно верифицированном аутоиммунном СД 1-го типа для прогноза дальнейшего течения заболевания у детей предложена простая в использовании математическая модель с высокими валидными признаками.

Ключевые слова: аутоиммунный сахарный диабет; дети; прогнозирование; предикторы; анализ Вальда

A.E. Abaturov¹, A.A. Nikulina¹, L.L. Petrenko¹, V.A. Yehovatova², S.V. Turova², I.M. Makogon³

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²MNE "Dnipro City Clinical Hospital 9" of DCC", Dnipro, Ukraine

³VitaLab Diagnostic Laboratory Center, Dnipro, Ukraine

Prediction of the uncontrolled course of autoimmune type 1 diabetes in children

Abstract. Background. Diabetes mellitus as a disease of civilization is one of the main causes of death in most developed countries. Purpose of the study: to determine the risk factors for the uncontrolled course of autoimmune type 1 diabetes in children. **Materials and methods.** To determine the type of a newly diagnosed diabetes, 100 children aged 1 to 18 years were examined by evaluating the levels of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase, tyrosine phosphatase, zinc transporters using the enzyme immunoassay method (Euroimmun) and detecting genetic defects in β -cell function by polymerase chain reaction and Illumina sequencing technology. To predict the course of autoimmune type 1 diabetes with the help of Wald sequential analysis, 100 clinical, immunological, molecular genetic, instrumental diagnostic parameters were analyzed with relative risk and diagnostic coefficient determination after follow-up observation of 53 children with uncontrolled (main group, $n = 22$) and controlled course (control group, $n = 31$). **Results.** Autoimmune type 1 diabetes was diagnosed in 98 %, genetic defects in β -cell function (maturity-onset diabetes of the young type 5 and Wolfram syndrome type 1) — in 2 % of the examined children aged 1 to 18 years. Seventeen factors with sufficient informative prognostic significance ($I \geq 0.5$), which are convenient for use in clinical practice, were identified as predictors for the development of an uncontrolled course of autoimmune type 1 diabetes in children: history of influenza one year before the onset of type 1 diabetes ($I = 1.73$), increased alanine aminotransferase

level ($I = 1.27$), presence of antibodies to glutamic acid decarboxylase ($I = 1.14$), manifestation of type 1 diabetes at the age of 1–4 years or more than 6 years ($I = 0.98$), increased blood urea level ($I = 0.86$), macrosomia at birth ($I = 0.71$), an increase in glycated hemoglobin content of more than 8 % at the onset of the disease ($I = 0.7$), a decrease in alkaline phosphatase level ($I = 0.66$), heredity for autoimmune illnesses ($I = 0.62$), concomitant diseases of the cardiovascular system ($I = 0.61$), hyperglycemia of more than 23 mmol/l ($I = 0.56$), delayed hospitalization of a child for more than 1 month from the manifestation of type 1 diabetes ($I = 0.54$), lack of feeding regimen during the 1st year of life ($I = 0.52$), glucosuria ($I = 0.52$), history of recurrent acute respiratory infections ($I = 0.52$), hypoproteinemia ($I = 0.51$), the presence of chronic foci of infection ($I = 0.5$). **Conclusions.** To improve the quality of diagnosis, prediction of the course and personalized treatment of diabetes, especially in patients with a newly diagnosed disease, it is necessary to determine specific autoantibodies against the islet apparatus of the pancreas. In cases with a negative result, a further referral for molecular genetic testing is recommended in order to exclude non-autoimmune types of diabetes. With laboratory verified autoimmune type 1 diabetes, an easy-to-use mathematical model with high valid features is proposed to predict the further course of the disease in children.

Keywords: autoimmune diabetes; children; prediction; predictors; Wald test

Аналіз структури та антибіотикорезистентності етіологічно значущих патогенів хронічної інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом, які мешкають у м. Дніпрі

Резюме. *Актуальність.* Хронічне інфекційне запалення нижніх дихальних шляхів, що формується на основі генетичного дефекту вже в перші роки життя, є ключовим фактором у хворих на муковісцидоз (МВ) та визначає прогноз захворювання. Спектр мікроорганізмів, що ідентифікуються з нижніх дихальних шляхів, є досить специфічним для МВ, але існують динамічні зміни, регіональні відмінності за фенотипами та чутливістю до антибіотиків. **Мета дослідження** — моніторинг результатів мікробіологічного дослідження мокротиння дітей м. Дніпра, хворих на МВ, для визначення особливостей місцевого профілю збудників, їх чутливості до антибіотиків і змін спектра за період із 2008 по 2019 рік. **Матеріали та методи.** Обстежені 37 дітей із МВ віком від 1 до 18 років. Усім хворим на МВ було проведено мікробіологічне дослідження мокротиння з визначенням видової належності виділених штамів бактерій і чутливості до антибіотиків. Також проаналізовано 1257 результатів мікробіологічного дослідження мокротиння хворих на МВ — мешканців Дніпропетровської області за 2008–2018 роки. **Результати.** Виявлено, що за останні 10 років у структурі етіологічно значущих патогенів хронічної інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом спостерігається поступове збільшення частки *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* при зменшенні поширеності *Haemophilus influenzae*. Серед грибів частіше висіваються *Candida albicans* та *Aspergillus fumigatus*. Установлено, що більшість виділених штамів *Staphylococcus aureus* були резистентними до дії незахищених амінопеніцилінів, карбоксипеніцилінів, цефалоспоринів I та II генерацій. Мукоїдні штами *Pseudomonas aeruginosa* характеризувалися досить високим рівнем антибіотикорезистентності до захищених цефалоспоринів III та IV генерацій, фторхінолонів. **Висновки.** За період спостереження з 2008 по 2019 рік видовий склад мікробіоти дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом у м. Дніпрі не змінився, проте істотно змінилося співвідношення мікроорганізмів, що висіваються. *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* залишаються провідними патогенами інфекцій нижніх дихальних шляхів у хворих на МВ, однак відмічається зростання резистентності вказаних патогенів до сучасних антибактеріальних препаратів. Визначення рівня резистентності мікроорганізмів у конкретного хворого сприяє адекватному підбору антибактеріальних препаратів для лікування загострень хронічної бронхолегеневої інфекції відповідно до розроблених протоколів лікування і перешкоджає селекції стійких штамів мікроорганізмів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність; муковісцидоз; мікробіота нижніх дихальних шляхів

Вступ

Муковісцидоз (МВ) залишається одним із найтяжчих спадкових хронічних поліорганных захворювань. В Україні дотепер існує проблема несвоечасної діагностики МВ, що призводить до більш тяжкого перебігу захворювання, значного зниження якості й

тривалості життя [1, 2]. Хронічне інфекційне запалення нижніх дихальних шляхів, що формується на основі генетичного дефекту вже в перші роки життя, є ключовим фактором у хворих на МВ та визначає прогноз захворювання [3]. Спектр мікроорганізмів, що ідентифікуються з нижніх дихальних шляхів, є досить

специфічним для МВ, але існують динамічні зміни, регіональні відмінності за фенотипами та чутливістю до антибіотиків [4]. Як правило, дихальні шляхи дитини з МВ у ранньому віці інфікуються *Staphylococcus aureus*, а потім приєднується *Pseudomonas aeruginosa* [5–7]. У пацієнтів віком до 9 років із мокротиння також можуть виділятися *Haemophilus influenzae* і *Streptococcus pneumoniae*, рідше — представники родини *Enterobacteriaceae* [8].

Розвиток хронічної синьогнійної інфекції нижніх дихальних шляхів зазвичай супроводжується наростанням респіраторної симптоматики і прогресивним погіршенням функції легень [9]. Найбільш несприятливо перебігає синьогнійна інфекція, обумовлена мукоїдними штамами з продукцією альгінат-екзомукополісахаридів, що є фактором вірулентності цих бактерій. Мікроколонії *Pseudomonas aeruginosa*, вкриті альгінатом, стають тяжкодоступними для дії антибіотиків, що значно ускладнює лікування і погіршує прогноз захворювання [10, 11]. Гриби роду *Candida* і *Aspergillus fumigatus* виділяються у хворих на МВ у більш дорослому віці, особливо в тих, хто піддавався багаторазовому лікуванню антибактеріальними препаратами [12].

Останнім часом однією з головних причин, що призводить до летального результату, є наявність *Burkholderia cepacia* в бронхіальному секреті хворих на МВ [12]. Цей збудник здатний викликати так званий *cepacia*-синдром — некротизуючу пневмонію з септицемією. Інфікування хворих на муковісцидоз бактеріями комплексу *Burkholderia cepacia* становить особливу небезпеку, оскільки даний мікроорганізм має природну стійкість до широкого спектра антимікробних препаратів і швидко набуває резистентності до нових антибіотиків. Такі властивості ускладнюють проведення ерадикації *Burkholderia cepacia* під час лікування, сприяють тривалій персистенції збудника, призводячи до швидкого переходу гострої інфекції нижніх дихальних шляхів у хронічну і до значних порушень функцій легень [13]. За даними Європейського реєстру муковісцидозу 2017 року, частка хворих, які інфіковані *Burkholderia cepacia*, в Україні становила 4,24 %, Росії — 6,07 %, Франції — 1,25 %, Нідерландах — 1,84 %, Італії — 2,25 %, Швейцарії — 2,74 %, Великобританії — 3,49 %, Сербії — 12,21 % [14].

Stenotrophomonas maltophilia виявляється в мокротинні пацієнтів із МВ приблизно з тією ж частотою, що і *Burkholderia cepacia*. Даний мікроорганізм має виражену природну резистентність до багатьох класів антимікробних препаратів за рахунок продукції ним β -лактамаз L-1 і L-2. Тому лікування інфекції, спричиненої даним мікроорганізмом, становить особливу проблему для лікарів [8].

Особливостями хронічної інфекції легень у хворих на МВ є те, що дана інфекція у 2/3 випадків викликається не монокультурою, а асоціацією мікроорганізмів [15]. Причому в періоді загострення хронічного бронхіту ці асоціації представлені не двома, а трьома і більше видами мікроорганізмів. Частіше зустрічається асоціація *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*, а також *Pseudomonas aeruginosa* і *Burkholderia cepacia* [16].

Приблизно у 20 % випадків у складі мікробних асоціацій виділяють одночасно *Pseudomonas aeruginosa* мукоїдний і немуккоїдний фенотипи [4, 10].

Антибактеріальна терапія є обов'язковою складовою в комплексному лікуванні хворих на МВ [17]. Основною сучасною проблемою є швидкі темпи розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів, тому ефективна терапія інфекції дихальних шляхів у хворих на МВ неможлива без проведення мікробіологічного моніторингу мокротиння або орофарингеального аспірату з визначенням чутливості і резистентності патогенів до антибактеріальних препаратів у кожного хворого.

Отже, проведення сучасного моніторингу структури патогенів дихальних шляхів і їх антибіотикорезистентності в дітей із МВ є актуальним і має велике практичне значення. Важливим є визначення місцевих (на рівні окремих клінік) та регіональних особливостей з урахуванням вірогідності їх відмінностей.

Мета дослідження — моніторинг результатів мікробіологічного дослідження мокротиння дітей м. Дніпра, хворих на МВ, для визначення особливостей місцевого профілю збудників, їх чутливості до антибіотиків і змін спектра за період із 2008 по 2019 рік.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне обстеження 37 дітей із МВ віком від 1 до 18 років (середній вік — $13,0 \pm 4,1$ року), які перебували на лікуванні в міському дитячому пульмонологічному центрі м. Дніпра у 2019 році. Також проаналізовані 1257 результатів мікробіологічного дослідження мокротиння хворих на МВ — мешканців Дніпропетровської області за 2008–2018 роки (архівні матеріали).

Верифікацію діагнозу МВ проводили на підставі його діагностичних критеріїв згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Муковісцидоз» (Наказ МОЗ України № 723 від 15.07.2016 р.). Усім хворим на МВ було проведено мікробіологічне дослідження мокротиння з визначенням видової належності виділених штамів бактерій і чутливості до антибіотиків. Клінічні зразки доставляли в лабораторію протягом 1 години після забору матеріалу й засівали на живильні середовища, що виготовлені в заводських умовах: кров'яний агар колумбійський та селективний шоколадний агар (BioMérieux, Франція). Визначення видів і чутливості до антибіотиків грамположитивних і грамнегативних бактерій проводилося на бактеріологічному аналізаторі VITEK 2 Compact (BioMérieux, Франція) із використанням програмного забезпечення AES: Global CLSI-based + Phenotypic. На користь етіологічної значущості виділеного мікроорганізму свідчила наявність III (понад 10^4 КУО/мл) або IV ступеня росту (10^5 КУО/мл). Чутливість до антибіотиків враховувалася відповідно до таблиць SLSI та EUCAST (2017) [15]. Антибіотики були обрані відповідно до рекомендацій для лікування захворювань, що викликані грамположитивними і грамнегативними бактеріями [17].

Результати

Аналіз клінічних даних показав, що 16 (43,2 %) хворих на МВ мали тяжкий перебіг захворювання, інші — середньотяжкий. Усі хворі з групи обстеження мали клініко-рентгенологічні ознаки хронічного бронхіту.

Найбільш поширеною мутацією гена МВ була F508 del — 40,5 % (15 дітей), при цьому в 6 хворих вона була в гомозиготному стані, у 9 пацієнтів — у компаундному стані з іншими мутаціями.

Аналіз структури клінічно значущої мікрофлори нижніх дихальних шляхів у хворих на МВ показав, що останнім часом домінує *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 1).

Staphylococcus aureus зайняв першу позицію серед мікроорганізмів, що виділяються з мокротиння й орофарингеального аспірату (81,3 % серед всіх штамів). Слід відмітити, що як монокультура *Staphylococcus aureus* зустрічався лише в одного хворого. У 12,5 % хворих *Staphylococcus aureus* виділявся з *Klebsiella pneumoniae*, у 6,3 % — з *Acinetobacter baumannii*.

Другу за значимістю позицію серед збудників бронхолегеневого запалення зайняли неферментуючі грамнегативні мікроорганізми, частіше — *Pseudomonas*

aeruginosa (62,5 %). При цьому немуккоїдні штами було виділено в 37,5 % хворих, мукоїдні штами — у 25,0 % хворих. У половини хворих було виявлено мікстинфікування дихальних шляхів *Pseudomonas aeruginosa* в поєднанні зі *Staphylococcus aureus*. У поодиноких випадках були виділені штами *Haemophilus influenzae* та *Enterococcus faecium* (6,3 %).

Крім того, у 43,8 % пацієнтів установлена наявність грибово-бактеріальної асоціації. Серед грибів частіше висівали *Candida albicans* (у 57,1 % випадків), у 28,6 % хворих була ідентифікована *Aspergillus fumigatus*.

Аналіз динаміки спектра провідної мікрофлори нижніх дихальних шляхів хворих на МВ (рис. 1) показав, що, починаючи з 2008 року, спостерігається поступове збільшення частки *Staphylococcus aureus* (з 30,0 до 81,3 %) та *Pseudomonas aeruginosa* (з 20,4 до 62,5 %) при зменшенні поширеності *Haemophilus influenzae* (з 20,0 до 3,0 %). Це може бути пов'язано з впровадженням активної вакцинації дітей, у тому числі хворих на МВ, проти *Haemophilus influenzae*, зі збільшенням терміну життя хворих, тривалості хронічного бронхолегеневого запалення та можливості ерадикації деяких патогенів за допомогою сучасної і своєчасної антибактеріальної терапії.

Burkholderia cepacia дуже рідко зустрічається в структурі виділеної мікрофлори. За результатами нашого моніторингу, у 2011 та 2013 роках були виявлені поодинокі випадки інфікування дітей даним патогеном. Хронічна інфекція респіраторного тракту, зумовлена *Burkholderia cepacia*, стала причиною загибелі двох хворих на МВ дітей 15 і 16 років із тяжким ураженням легень у 2014 та 2016 роках.

У рамках річного (2018–2019 рр.) бактеріологічного моніторингу проводили аналіз чутливості до антибіотиків пріоритетних патогенів, виділених із нижніх дихальних шляхів дітей із МВ. При аналізі антибіограмам установлено, що більшість виділених штамів *Staphylococcus aureus* були резистентними до дії незахищених амінопеніцилінів (69,2 ± 12,8 %), карбоксипеніцилінів (69,2 ± 12,8 %), цефалоспоринів I та II генерацій (69,2 ± 12,8 % та 76,9 ± 11,7 % відповідно) (табл. 1). Найбільш ефективними антибіотиками *in vitro* виявилися аміноглікозиди, цефалоспорини IV генерації та

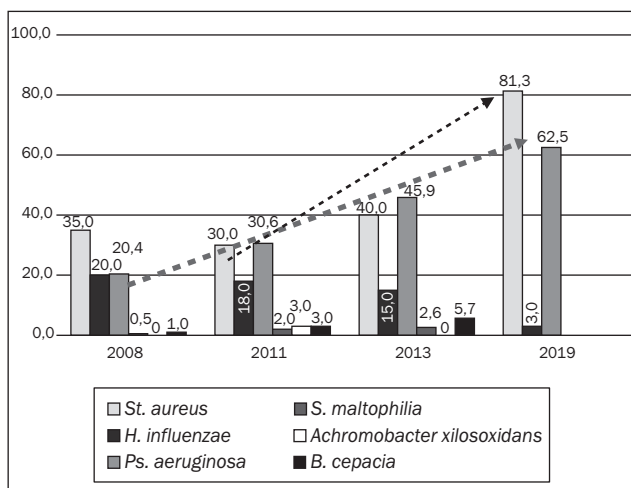


Рисунок 1. Динаміка спектра провідної мікрофлори нижніх дихальних шляхів у хворих на МВ, %

Таблиця 1. Чутливість та резистентність *Staphylococcus aureus* до антибіотиків у дітей з МВ, %

Групи препаратів	Чутливість	Резистентність
Незахищені амінопеніциліни	15,4 ± 10,0	69,2 ± 12,8
Захищені амінопеніциліни	15,4 ± 10,0	7,7 ± 7,4
Карбоксипеніциліни	7,7 ± 7,4	69,2 ± 12,8
Цефалоспорини I генерації	7,7 ± 7,4	69,2 ± 12,8
Цефалоспорини II генерації	7,7 ± 7,4	76,9 ± 11,7
Цефалоспорини IV генерації	69,2 ± 12,8	0
Макроліди	46,2 ± 13,8	38,5 ± 13,5
Карбапенеми	38,5 ± 13,5	0
Аміноглікозиди	76,9 ± 11,7	7,7 ± 7,4
Фторхінолони	84,6 ± 10,0	0

фторхінолони. Частка метицилінрезистентних штамів *Staphylococcus aureus* (MRSA) становила $7,7 \pm 7,4$ %.

При порівняльному аналізі показників чутливості та резистентності немукоеїдних та мукоїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa* встановлено, що останні характеризуються досить високим рівнем антибіотикорезистентності до захищених цефалоспоринов III генерації ($75,0 \pm 21,7$ % проти $16,7 \pm 15,2$ %, $p < 0,05$), цефалоспоринов IV генерації ($75,0 \pm 21,7$ % проти $16,7 \pm 15,2$ %, $p < 0,05$) та фторхінолонів ($75,0 \pm 21,7$ % проти $16,7 \pm 15,2$ %, $p < 0,05$) (рис. 3). Найбільш ефективними антибіотиками *in vitro* виявилися аміноглікозиди, до яких були чутливі всі виділені мукоїдні та $83,3 \pm 15,2$ % із немукоеїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa*.

Аналіз чутливості *Haemophilus influenzae* до антибіотиків показав, що найбільш чутливим збудник виявився до макролідів, цефалоспоринов III та IV генерації, фторхінолонів. Привертає увагу 100% антибіотикорезистентність *Haemophilus influenzae* до амінопеніцилінів та карбоксипеніцилінів. Чутливість виділених штамів грибів роду *Candida* та *Aspergillus fumigatus* досліджували відносно трьох антимікотичних засобів: ністатину, кетоконазолу, флуконазолу (рис. 3).

Результати дослідження показали, що *Candida albicans* порівняно з *Aspergillus fumigatus* характеризувалася досить високим рівнем чутливості *in vitro* щодо кетоконазолу ($80,0 \pm 17,9$ % проти 0 %, $p < 0,05$) та ністатину ($60,0 \pm 21,9$ % проти 0 %, $p < 0,05$). У той же час встановлено, що гриби роду *Aspergillus fumigatus* мали високий рівень резистентності до вказаних вище препаратів. Слід відмітити, що висока ефективність ністатину щодо грибів роду *Candida*, ймовірно, пов'язана з феноменом відновлення чутливості до цього антимікотичного засобу після припинення широкого його застосування за останні 10 років. Крім того, $80,0 \pm 17,9$ % штамів *Candida albicans* та $50,0 \pm 35,4$ % грибів роду *Aspergillus fumigatus* були чутливими до флуконазолу.

Обговорення

Таким чином, аналіз динаміки спектра мікробіоти нижніх дихальних шляхів хворих на МВ в м. Дніпрі показав, що за період спостереження з 2008 по 2019 рік видовий склад її не змінився, проте істотно змі-

нилося співвідношення етіологічно значущих мікроорганізмів. При цьому звертає на себе увагу суттєве збільшення частки дітей, які інфіковані *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*, що відповідає загальній динаміці по Україні за даними Європейського реєстру муковісцидозу. У світі ж простежується тенденція до зниження інфікованості *Pseudomonas aeruginosa* серед хворих на МВ. Так, у США частка інфікованих *Pseudomonas aeruginosa* серед хворих дітей за останні 20 років (із 1998 до 2018 р.) знизилася із 46,2 до 26,2 %, проте частка інфікованих *Staphylococcus aureus* зросла з 47,4 до 70,0 % [18]. У Канаді частка інфікованих хворих *Pseudomonas aeruginosa* за останні 20 років знизилася з 46,0 до 39,0 % [19]. Такі зміни в популяції хворих, які інфіковані *Pseudomonas aeruginosa*, у зарубіжних країнах пояснюються ранньою діагностикою МВ, агресивною ерадикацією *Pseudomonas aeruginosa* при її первинному висіві, створенням системи суворого епідеміологічного контролю і впровадженням заходів профілактики перехресного інфікування. На нашу думку, зростання поширеності *Pseudomonas aeruginosa* серед українських дітей пов'язане з декількома значущими причинами. По-перше, існують проблеми пізньої діагностики захворювання через недосконалість або взагалі відсутність скринінгу (неонатального як із визначенням імунореактивного трипсину, так і з проведенням потових тестів у подальшому), низьку доступність для населення молекулярно-генетичних досліджень. По-друге, відмічаються відсутність регіональних центрів муковісцидозу, низька якість мікробіологічних досліджень та недостатнє фінансування медикаментозного лікування, зокрема тривалої сучасної антибактеріальної терапії. По-третє, спостерігаються ігнорування та недотримання настанов щодо активних профілактичних дій із розвитку хронічної синьогнійної інфекції на місцевому рівні (превалювання «вичікувальної терапевтичної тактики»).

Останнім часом у Дніпропетровській області не зареєстровано жодного випадку інфікування хворих *Burkholderia cepacia* та *Stenotrophomonas maltophilia*, що не відповідає дійсності. В Україні відсоток інфікованих *Burkholderia cepacia* становить 4,0 % серед дорослих та 4,3 % серед дітей, *Stenotrophomonas maltophilia* — 4,0

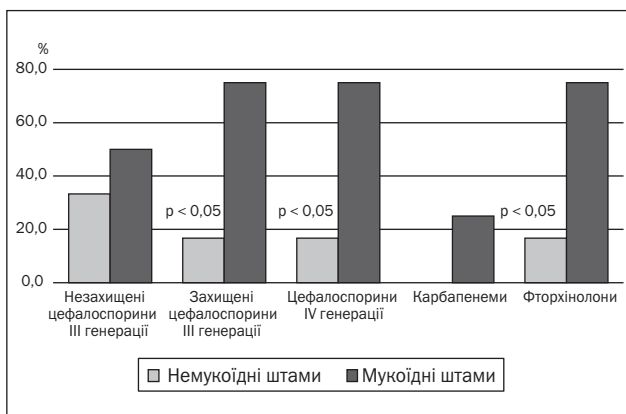


Рисунок 2. Резистентність мукоїдних та немукоеїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa* до антибіотиків у дітей із МВ, %

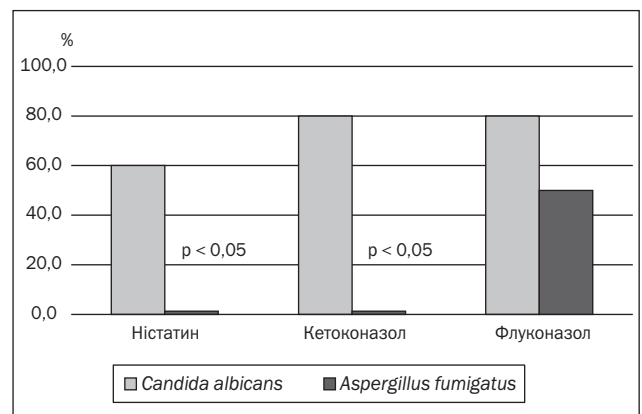


Рисунок 3. Чутливість *Candida albicans* та *Aspergillus fumigatus* до антимікотичних засобів у дітей із МВ, %

та 5,0 % відповідно [14]. Можливою причиною цього факту є складнощі ідентифікації даних збудників у місцевих мікробіологічних лабораторіях. Точна ідентифікація неферментуючих грамнегативних бактерій, що виділені від хворих на МВ, є надскладним завданням. Дуже часто нетипові за фенотиповими властивостями мікроорганізми помилково можуть діагностуватися як інші види мікроорганізмів [12].

Антибіотикорезистентність мікроорганізмів — це певна плата за збільшення тривалості життя пацієнтів із МВ. Останніми десятиліттями серед пацієнтів із МВ збільшується частка мультирезистентних мікроорганізмів, що відображається в міжнародних реєстрах: найвища поширеність *MRSA* спостерігається в осіб віком від 10 до 30 років, у реєстрі США повідомляється також про наявність мультирезистентної *Pseudomonas aeruginosa* [18].

Як показало наше дослідження, більшість виділених штамів *Staphylococcus aureus* із нижніх дихальних шляхів були резистентними до дії незахищених амінопеніцилінів, карбоксипеніцилінів, цефалоспоринів I та II генерацій. Частка *MRSA*, виділених у хворих на МВ, становила 7,7 %. *Haemophilus influenzae* мала антибіотикорезистентність до амінопеніцилінів та карбоксипеніцилінів. Мукоїдні штами *Pseudomonas aeruginosa* характеризувалися досить високим рівнем антибіотикорезистентності до захищених цефалоспоринів III та IV генерацій, фторхінолонів. Резистентність *Pseudomonas aeruginosa* до цефалоспоринів пов'язана з продукцією β-лактамаз розширеного спектра з надлишковою експресією цефалоспориноаз і/або класу А, В і D β-лактамаз (Абатуров О.Є. та співавт., 2017; Степанський Д.О. та співавт., 2019). Резистентність *Pseudomonas aeruginosa* до фторхінолонів пов'язана зі зміною властивостей мішеней ДНК-гірази, топоізомерази IV і зниженням чутливості цих ферментів до фторхінолонів. Інша причина розвитку резистентності до фторхінолонів — порушення проникливості зовнішньої клітинної мембрани. Порушення транспорту через поринові канали або порушення проникливості ліпополісахаридного шару перешкоджають проникненню фторхінолонів у клітину [10, 20, 22]. Найбільш ефективними антибіотиками проти мукоїдних та немуюїдних штамів *Pseudomonas aeruginosa* виявилися сучасні аміноглікозиди. Відносно *Candida albicans* найбільшу ефективність *in vitro* виявили кетоконазол та флуконазол.

Висновки

1. За період спостереження з 2008 по 2019 р. видовий склад мікробіоти дихальних шляхів у дітей із муковісцидозом у м. Дніпрі не змінився, проте істотно змінилося співвідношення мікроорганізмів, що висівають. *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* залишаються провідними патогенами інфекцій нижніх дихальних шляхів у хворих на МВ, однак відмічається зростання резистентності вказаних патогенів до сучасних антибактеріальних препаратів.

2. Більшість виділених штамів *Staphylococcus aureus* мають високу резистентність до дії незахищених амі-

нопеніцилінів, карбоксипеніцилінів, цефалоспоринів I та II генерацій. Найбільш ефективними антибіотиками щодо *Staphylococcus aureus* є цефалоспориноли IV генерації, аміноглікозиди та фторхінолони.

3. Мукоїдні штами *Pseudomonas aeruginosa* характеризуються досить високим рівнем антибіотикорезистентності майже до всіх груп антибактеріальних препаратів. Найбільш ефективними антибіотиками *in vitro* виявилися сучасні аміноглікозиди.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Лыченко С.І., Іванусь С.Г. Сучасні проблеми діагностики та особливості клінічного перебігу муковісцидозу у хворих дітей міста Дніпропетровська. Молодий вчений. 2014. № 6(09). С. 148–152.
2. Лыченко С.І. Клініко-мікробіологічні особливості перебігу муковісцидозу у дітей великого промислового міста. Патологія. 2014. № 3(32). С. 73–77.
3. Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А. и др. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам. Медицинский совет. 2016. № 15. С. 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89.
4. Клинические рекомендации (проект). Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции. 2018. 141 с. URL: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-cystic-fibrosis-2018-project.pdf>
5. Surette M.G. The cystic fibrosis lung microbiome. Ann. Am. Thorac. Soc. 2014, Jan 11. Suppl 1. P. 61–5. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-159MG.
6. Frayman K.B., Armstrong D.S., Carzino R. et al. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. Thorax. 2017. 72(12). P. 1104–1112. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209279.
7. Sarath C. Ranganathan, Graham L. Hall, Peter D. Sly, Stephen M. Stick. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017. 195(12). P. 1567–1575. DOI: 10.1164/rccm.201606-1107CI.
8. Кондратенко О.В., Лямин А.В., Жестков А.В. Структура и антибиотикорезистентность микрофлоры, выделенной из нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом в г. Самаре. Практическая медицина. 2012. № 1(56). С. 85–88.
9. Шабалова Л.А., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В. и др. Опыт применения колестиметата натрия (колестина) при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. № 6. С. 85–88.
10. Абатуров А.Е., Крючко Т.А., Пода О.А., Никулина А.А. Синегнойная инфекция у детей: Монография. Хмельницький: ФЛП Сторожук, 2017. 224 с.
11. Горбунов В.А., Пугач В.В., Шишторенок Ю.А. и др. Микробиологическая характеристика возбудителей респираторных инфекций, выявленных у пациентов с муковисцидозом на территории Республики Беларусь. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2018. № 1. С. 56–61.
12. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. и др. Фенотипические и генотипические особенности штаммов бактерий *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от больных муковисци-

дозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014. № 93(4). С. 24-31.

13. Афанасьева М.В., Красовский С.А., Амелина Е.Л. и др. Выживаемость взрослых больных муковисцидозом с хронической инфекцией респираторного тракта, обусловленной микроорганизмами *Burkholderia cerasia* complex. *Практическая пульмонология*. 2018. № 1. С. 60-64.

14. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry 2017. Annual Data Report. Ver. 1. 2019. URL: www.ecfs.eu. Accessed: 2020, January 27.*

15. Леженко Г.О., Абатуров О.Е., Пашкова О.Е. та ін. Патогенетичне значення антимікробних пептидів у реалізації антибактеріального захисту у дітей, хворих на муковисцидоз. *Здоров'я ребенка*. 2013. № 3(46). С. 44-49.

16. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. и др. Эпидемиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017. № 6(97). С. 5-13.

17. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Муковисцидоз»: Наказ МОЗ України № 723 від 15.07.2016 р. Київ: МОЗ України, 2016.

18. *Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2018 Annual Data Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2019. URL: www.cff.org. Accessed: 2020, January 30.*

19. *Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2018. Published: December 2019. URL: www.cysticfibrosis.ca. Accessed 2020, January 30.*

20. Бузова Л.М., Бузова Є.Д. Антибіотикочутливість клінічних ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*. *Інфекційні хвороби*. № 3(85). 2016. С. 74-77.

21. Aktaş Z., Satana D., Kayacan C. et al. Antibiotic susceptibility rates and beta-lactam resistance mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Mikrobiyol. Bul.* 2012. 3(46). P. 386-397.

22. Іщенко О.В., Юхименко А.О., Кошова І.П., Ільченко С.І., Степанський Д.О. Біоплівкоутворюючі властивості клінічних ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*, виділених від дітей хворих на муковисцидоз, та можливості впливу *Bacillus subtilis* на них *in vitro*. *Морфологія*. 2019. Т. 13. № 3. С. 40-47.

Отримано/Received 05.01.2020

Рецензовано/Revised 17.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.01.2020 ■

Information about authors

S.I. Ilchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of propaedeutics of children diseases, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: ilchensv@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8052-8678>

A.O. Fialkovska, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"; e-mail: fialkovskaja.a@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>

K.V. Skriabina, MD, Assistant at the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"; e-mail: k.v.skriabina@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9792-6269>

Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Скріябіна Е.В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Анализ структуры и антибиотикорезистентности этиологически значимых возбудителей хронической инфекции нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом, проживающих в г. Днепре

Резюме. Актуальность. Хроническое инфекционное воспаление нижних дыхательных путей, которое формируется на основе генетического дефекта уже в первые годы жизни, является ключевым фактором у больных муковисцидозом (МВ) и определяет прогноз заболевания. Спектр микроорганизмов, которые идентифицируются в нижних дыхательных путях, является весьма специфическим для МВ, но существуют динамические изменения, региональные различия по фенотипам и чувствительности к антибиотикам.

Цель исследования — мониторинг результатов микробиологического исследования мокроты детей г. Днепра, больных МВ, для определения особенностей местного профиля возбудителей, их чувствительности к антибиотикам и изменений спектра за период с 2008 по 2019 год. **Материалы и методы.** Обследованы 37 детей с МВ в возрасте от 1 до 18 лет. Всем больным МВ было проведено микробиологическое исследование мокроты с определением видовой принадлежности выделенных штаммов бактерий и чувствительности к антибиотикам. Также проанализированы 1257 результатов микробиологического исследования мокроты больных МВ — жителей Днепропетровской области за 2008–2018 годы. **Результаты.** Выявлено, что за последние 10 лет в структуре этиологически значимых патогенов хронической инфекции нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом наблюдается постепенное увеличение доли

Staphylococcus aureus и *Pseudomonas aeruginosa* при уменьшении распространенности *Haemophilus influenzae*. Установлено, что большинство выделенных штаммов *Staphylococcus aureus* были резистентными к действию незащищенных аминопенициллинов, карбоксипенициллинов, цефалоспоринов I и II генераций. Мукоидные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* характеризовались достаточно высоким уровнем антибиотикорезистентности к защищенным цефалоспорином III и IV поколений, фторхинолонам. **Выводы.** За период наблюдения с 2008 по 2019 год видовой состав микробиоты дыхательных путей у детей с МВ в г. Днепре не изменился, однако существенно изменилось соотношение высеваемых микроорганизмов. *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* остаются ведущими патогенами инфекций нижних дыхательных путей у больных МВ, однако отмечается рост резистентности указанных патогенов к современным антибактериальным препаратам. Определение уровня резистентности микроорганизмов у конкретного больного способствует адекватному подбору антибактериальных препаратов для лечения обострений хронической бронхолегочной инфекции в соответствии с разработанными протоколами лечения и препятствует селекции устойчивых штаммов микроорганизмов.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; муковисцидоз; микробиота нижних дыхательных путей

S.I. Ilchenko, A.O. Fialkovska, K.V. Skriabina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Analysis of the structure and antibiotic resistance of etiologically significant pathogens of chronic lower respiratory tract infection in children with cystic fibrosis living in Dnipro

Abstract. Background. Chronic infectious inflammation of the lower respiratory tract, which is formed on the basis of a genetic defect in the first years of life, is a key factor in patients with cystic fibrosis (CF) and determines the prognosis of the disease. The spectrum of microorganisms that are identified from the lower respiratory tract is very specific for CF, but there are dynamic changes, regional differences in phenotypes and sensitivity to antibiotics. The purpose of the study was to monitor the results of a microbiological study of sputum in children from Dnipro with CF, to determine the characteristics of the local profile of pathogens, their sensitivity to antibiotics and spectrum changes for the period from 2008 to 2019. **Materials and methods.** The study involved 37 children with CF aged 1 to 18 years. All patients with CF underwent a microbiological examination of sputum with a determination of the species of the isolated bacterial strains and sensitivity to antibiotics. There were also analyzed 1257 results of a microbiological study of sputum in patients with CF — residents of the Dnipropetrovsk region for 2008–2018. **Results.** It has been revealed that over the past 10 years in the structure of etiologically significant pathogens of chronic lower respiratory tract infection in children with CF, a gradual increase in the share of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* has been observed with a decrease in

the prevalence of *Haemophilus influenzae*. *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* were sown more often than other fungi. It was established that most of the isolated strains of *Staphylococcus aureus* were resistant to unprotected aminopenicillins, carboxypenicillins, first- and second-generation cephalosporins. The mucoid strains of *Pseudomonas aeruginosa* were characterized by a fairly high level of antibiotic resistance to protected third- and fourth-generation cephalosporins, fluoroquinolones. **Conclusions.** For the observation period from 2008 to 2019, the species composition of the microbiota of the respiratory tract in children with CF in Dnipro did not change, but the ratio of microorganisms sown was significantly changed. *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* remain the leading pathogens of lower respiratory tract infections in patients with CF; however, an increase in the resistance of these pathogens to modern antibacterial drugs is noted. Determining the level of resistance of microorganisms in a particular patient contributes to the adequate selection of antibacterial drugs for the treatment of exacerbations of chronic bronchopulmonary infection in accordance with the developed treatment protocols and prevents the selection of resistant strains of microorganisms.

Keywords: antibiotic resistance; cystic fibrosis; microbiota of the lower respiratory tract

ГЕПАЗАК

КОМПЛЕКС БЕТАЇНУ ТА L-АРГІНІНУ



Допомога при **ацетоанемічному синдромі¹**
та **підтримка нормальної функції**
гепатобіліарної системи



20 пакетів по 10 мл

Гепазак. Дієтична добавка.

Склад: очищена вода, сахароза, бетаїн, регулятори кислотності (яблучна кислота, лимонна кислота), L-аргінін, ароматизатор виноградний, консервант – сорбат калію. **Рекомендації до споживання:** ГЕПАЗАК® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування осіб, що знаходяться під впливом шкідливої дії факторів навколишнього середовища, при станах, пов'язаних з порушенням білкового метаболізму (стреси, астенія, травми, голодування, ацетоанемічний стан та ін.), як додаткове джерело аргініну та бетаїну, з метою підтримки нормального функціонального стану гепатобіліарної системи, загального зміцнення організму. **Поєднання аргініну та бетаїну сприяє:** підвищенню синтезу білків та фосфоліпідів мембран гепатоцитів, покращенню детоксикаційних можливостей печінки шляхом дезактивації аміаку, підтримки нормального кровообігу та процесів мікроциркуляції у печінці, зменшенню гіпоксії печінки. Бетаїн сприяє підтримці нормального рівня гомоцистеїну.

Застереження до споживання: індивідуальна чутливість. Вагітні жінки або жінки, які годують груддю, люди похилого віку або будь-яка особа з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні радитися з лікарями. Цей продукт не призначений для діагностики, лікування або попередження будь-яких хвороб, не повинен використовуватися як заміна повноцінному раціону харчування. Не перевищувати рекомендовану

добову дозу. Не використовувати розчин із зпсованої упаковки. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед застосуванням обов'язкова консультація лікаря. **Не є лікарським засобом. Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1-3 саше на добу після прийому їжі. Вміст одного саше можна розчинити у невеликій кількості води або приймати без води дітям в віці від 3 років тільки за рекомендацією лікаря. Якщо лікар не рекомендує інакше, то вживати по 1-2 саше на добу (зранку та ввечері). Вміст одного саше розвести в половині склянки (100 мл) питної води та приймати по 1 чайній ложці кожні 10-15 хвилин.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах.

Найменування виробника: ERBOZETA S.P.A., Strada delle Seriole 41/43, loc. Galavotto – 47894 Chiesanuova (SMR), Республіка Сан Маріно, на замовлення Pharmunion LLC, 3524 Silverside Road, Suite 35B, Wilmington, Delaware, 19810, США.

Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лєнсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

1. Інформація з листка-вкладишу дієтичної добавки Гепазак®.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua



НАРЕШТІ!

Смачний комплекс Омега-3

з вітамінами та мікроелементами



Рекомендована добова доза (5 мл) містить:	
Риб'ячий жир (у т. ч. поліненасичені жирні кислоти)	1750 мг
Омега-3	455,0 мг
- ейкозапентаєнова кислота (ЕПК)	175,0 мг
- докозагексаєнова кислота (ДГК)	280,0 мг
Цинк	1,88 мг
Вітамін С	7,5 мг
Вітамін В6	1,0 мг
Вітамін D	5,0 мкг (200 МО)

ІННОВАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ! зручність використання

Скорочена інструкція для медичного застосування дітичної добавки ОмегаБаланс Zn ПЛЮС®

1 ложка (5 мл) містить: риб'ячий жир — 1750 мг, у т. ч. поліненасичені жирні кислоти Омега-3 — 455 мг (ейкозапентаєнова кислота (ЕПК) — 175 мг, докозагексаєнова кислота (ДГК) — 280 мг), цинк — 1,88 мг, вітамін С — 7,5 мг, вітамін В6 — 1 мг, вітамін D — 5 мкг (200 МО). Витяг про науково-дослідну роботу з аналізу наданих замовником документів та дослідження № 3/8-A-5462-17-65203E від 14.12.2017.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ І ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

Категорія відпуску: без рецепта. Перед застосуванням слід ознайомитися з листком-вкладішем всередині. Найменування та місцезнаходження виробника: «Berko Ilac Ve Kimya Sanayi A.S.», Yenisehir Mah. Ozgur Sok. No:16-18 Atasehir/Istanbul, Turkey. Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281 -23-33.

Скорочена інструкція для медичного застосування дітичної добавки ОмегаБаланс Zn

1 ложка (5 мл) містить: риб'ячий жир — 1750 мг, у т. ч. поліненасичені жирні кислоти Омега-3 — 455 мг (ейкозапентаєнова кислота (ЕПК) — 175 мг, докозагексаєнова кислота (ДГК) — 280 мг), цинк — 1,88 мг, вітамін D — 5 мкг (200 МО). Витяг про науково-дослідну роботу з аналізу наданих замовником документів та дослідження № 3/8-A-2155-18-66053E від 22.05.2018.

Рівень цинку й особливості перебігу атопічного дерматиту в дітей

Резюме. Актуальність. У пошуках основних патогенетичних механізмів атопічного дерматиту (АД) і покращення варіантів профілактики й лікування все більше уваги приділяється забезпеченню мікроелементами організму дитини. Особлива роль надається цинку, який є одним із найбільш багатofункціональних мікроелементів. **Мета:** вивчити особливості клінічного перебігу АД в дітей залежно від вмісту цинку в сироватці крові. **Матеріали та методи.** У роботі наведені матеріали клінічного спостереження, клініко-лабораторного та інструментального обстеження 168 дітей віком від 7 до 18 років із АД. Контрольну групу становили 60 практично здорових дітей. Уміст цинку в сироватці крові визначали методом атомно-абсорбційної спектроскопії на спектрофотометрі С-115-М1, згідно з інструкціями, що додаються до приладу. **Результати.** Більше половини дітей (55,6 %) мали дуже низький рівень цинку — $0,35 \pm 0,11$ мг/л, ще 22,2 % — у край низький ($0,12 \pm 0,02$ мг/л). Відзначена низка особливостей клінічного перебігу АД: частіші епізоди гострих респіраторних вірусних інфекцій, переважання середньотяжкого та тяжкого перебігу з періорбітальним, періоральним, періанальним дерматитом, дистрофічними змінами і гіперкератозом нігтів, підвищеною ламкістю волосся, вираженою сухістю шкіри ($2,31 \pm 0,73$ бала проти $1,92 \pm 0,69$ бала; $p < 0,01$). Виявлено зворотні кореляційні зв'язки між концентрацією цинку в сироватці крові і сухістю шкірних покривів ($p = 0,001$; $r = -0,67$; $t = -2,99$), значенням індексу SCORAD ($p = 0,01$; $r = -0,49$; $t = -2,34$) і тривалістю перебігу АД ($p = 0,001$; $r = -0,46$; $t = -2,13$). Встановлено вірогідно нижчі показники зросту ($p < 0,05$), особливо в дітей із дуже низьким вмістом цинку ($0,12 \pm 0,02$ мг/л). **Висновки.** У дітей, хворих на атопічний дерматит, вміст цинку в плазмі крові вірогідно нижчий, ніж у здорових дітей. У дітей зі зниженим вмістом цинку в організмі відзначена низка особливостей клінічного перебігу атопічного дерматиту (більш тяжкий та затяжний перебіг із періорбітальною та періанальною локалізацією, часті респіраторні інфекції, виражені дистрофічні зміни придатків шкіри, затримка зросту).

Ключові слова: діти; атопічний дерматит; рівень цинку

Вступ

У структурі алергічної патології провідне місце належить атопічному дерматиту (АД) — багатofакторно-му генетично детермінованому захворюванню, в основі якого лежать імунологічні механізми та який характеризується наявністю певних фенотипів: АД із дебютом у ранньому дитячому віці, який може самостійно завершуватися після досягнення дитиною п'ятирічного віку, АД із дебютом у підлітковому віці, АД у дорослих легкого та середнього ступеня тяжкості або з тяжким персистуючим перебігом. Актуальність АД зумовлена: епідеміо-

логічним аспектом (поширеність АД у дітей коливається від 10 до 20 % і продовжує неухильно зростати [1–3]; стійкий АД виявляється у 50 % дорослих пацієнтів, яким діагноз встановлений у шкільному віці [4]), психосоціальним аспектом (АД як хронічне захворювання суттєво погіршує якість хворого та його родини, призводить до порушень в емоційній сфері та соціальної дезадаптації [5]), науковим і практичним медичним аспектом (патогенез АД не може вважатись остаточно з'ясованим, існуючі методи лікування не забезпечують повного видужання), економічним аспектом (ціна лікування одно-

го хворого на АД з легким, середньої тяжкості та тяжким перебігом хвороби становить відповідно 330, 818 та 1255 австралійських доларів на рік і перевищує витрати на лікування дітей із інсулінозалежним цукровим діабетом та бронхіальною астмою [6]). Гострота проблеми АД зумовлена не тільки його високою поширеністю в популяції, але також і ранньою маніфестацією захворювання та переходом у хронічні форми.

Дослідження за останнє десятиліття виявили генетичні, екологічні й імунологічні патогенетичні фактори АД [7–12]. У пошуках основоположних патогенних механізмів і покращення варіантів профілактики й лікування все більше уваги приділяється стану імунної системи та забезпеченню мікроелементами організму дитини [13–15]. З'являються окремі дослідження, в яких наголошується на ролі дефіциту есенціальних мікроелементів у формуванні та несприятливому перебігу алергічних хвороб [16–19]. Незважаючи на вкрай низький вміст мікроелементів в організмі, значення їх для нормального перебігу фізіологічних процесів важко переоцінити. Фізіологічне значення мікроелементів у першу чергу зумовлене їх роллю в складі ферментативних систем організму, оптимальне функціонування яких великою мірою залежить від надходження мікроелементів із навколишнього середовища. Особлива роль надається цинку, який є одним із найбільш багатofункціональних мікроелементів [20]. Цинк впливає на всі види обміну, сприяє стабільності клітинних мембран, бере участь у забезпеченні клітинного метаболізму, становленні та реалізації імунних реакцій [21].

Значення цинку як есенціального ростового фактора для нижчих грибів було вперше показано в 1869 році, але лише через 70 років встановлено, що цинк входить до складу карбоангідрази і відіграє важливу роль у біохімічних процесах, що перебігають в організмі людини. У даний час відомо більше 200 цинквмісних ферментів. Всмоктування цинку з жіночого молока значно ефективніше, ніж із коров'ячого, що може бути пов'язано саме з особливостями білкового складу цих продуктів. Зокрема, відомо, що в жіночому молоці цинк зв'язаний із лактоферіном, а в коров'ячому — з казеїном [22, 23]. Сприяє всмоктуванню цинку і вітамін А, який стимулює утворення в ентероциті цинкзв'язуючого білка, відіграючи при цьому, мабуть, таку ж роль, що і вітамін D відносно до кальцію. На тлі запальних процесів у кишечнику всмоктування цинку зменшується, швидше за все, під впливом інтерлейкіну-1.

Розвиток імунопатологічних реакцій, що лежать в основі алергії, пов'язаний із дефіцитом цинку [24]. Серед досліджень, присвячених біологічній та клінічній ролі цинку, дуже мало робіт, що стосуються вивчення особливостей формування і перебігу АД у дітей залежно від забезпеченості організму цинком [25–30].

Мета: вивчити особливості клінічного перебігу АД в дітей залежно від вмісту цинку в сироватці крові.

Матеріали та методи

У роботі наведені матеріали клінічного спостереження, клініко-лабораторного та інструментального обстеження 168 дітей віком від 7 до 18 років із АД.

Клінічне обстеження дітей із АД включало збір анамнестичних даних: алергологічного анамнезу, анамнезу життя і захворювання, а також ретельний огляд дитини з визначенням фізичного розвитку. Середній вік дітей становив $11,1 \pm 0,7$ року, серед них 108 хлопчиків та 60 дівчаток. Критеріями включення були: вік пацієнтів від 7 до 18 років; проживання в Чернівецькій області; підтверджений діагноз АД. Критеріями виключення були: вік дітей до 1 року; діти зі шкірними захворюваннями інфекційно-запального, паразитарного та аутоімунного генезу, генодерматозами, контактними дерматитами, наявністю вродженого імунodefіциту, шкірними проявами системних захворювань, метаболічних порушень та неопластичних процесів. Контрольну групу становили 60 практично здорових дітей. Критеріями включення дітей у контрольну групу були: відсутність алергічного захворювання, необтяжений спадковий анамнез щодо atopії; відсутність хронічних захворювань, інфекційних захворювань упродовж 3 місяців до моменту обстеження; відповідність показників загального аналізу крові і сечі віковій нормі.

Для встановлення діагнозу АД використовували клінічні дані, результати загальних і спеціальних лабораторно-інструментальних обстежень згідно з загальноновизнаними діагностичними критеріями J.M. Hanifin та G. Rajka (1980), клінічною класифікацією АД відповідно до Наказу МОЗ України № 670 від 04.07.2016 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) допомоги: atopічний дерматит», Наказом МОЗ України № 767 від 27.12.2005 року «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей», «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: atopічний дерматит» Державного експертного центру МОЗ України від 2016 року. Діти розподілені на групи за періодом клінічного перебігу АД (гострий, підгострий, ремісія). Оцінка тяжкості перебігу АД проводилась напівкількісним методом за індексом SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), розробленим Європейською робочою групою експертів. Уміст цинку в сироватці крові визначали методом атомно-абсорбційної спектроскопії на спектрофотометрі С-115-М1, згідно з інструкціями, що додаються до приладу.

Усі дослідження проводились після підписання інформованої згоди дітьми та батьками. У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження, з урахуванням основних положень GCP ICH та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007).

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалась за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики, для розрахунків використовувалась комп'ютерна програма Excel (Microsoft Office, США), Statistica 6.0 та on-line калькулятор SISA (Simple Interactive Statistical Analysis), із використанням кореляційного та параметричного аналізу. Середні величини

ни подані у вигляді ($M \pm m$), де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка середнього; n — обсяг аналізованої групи.

Результати

Розподіл дітей за віком і тривалістю АД поданий таким чином: 80 (47,6 %) дітей — віком від 7 до 10 років, 88 (52,4 %) — 11–18 років; за тривалістю хвороби: до 1 року — 32,1 % дітей, до 3 років — 32,1 %, більше 3 років — 35,7 % дітей. Тяжкість шкірних проявів АД у дітей оцінювали за шкалою SCORAD (табл. 1, 2).

У дітей віком 7–10 років значно рідше вражалась ділянка обличчя, і водночас висипання були чітко локалізовані, обмежені періорбітально, періорально, помітно вища частота локалізації висипань на верхніх і нижніх кінцівках, особливо на згинальних поверхнях. У дітей віком 11–15 років рідше порівняно з молодшими дітьми спостерігалось ураження обличчя, найчастіше вражались згинальні поверхні верхніх і нижніх кінцівок. У всіх дітей реєструвався шкірний свербіж, інтенсивність якого є одним із критеріїв тяжкості захворювання. Свербіж був легким, епізодичним, не порушував сон, працездатність і загальний стан у 24,2 % дітей; сильний постійний свербіж, який викликав появу на шкірі глибоких розчухів, порушував нічний сон, знижував працездатність і зумовлював неспокій, відмічався у 75,8 % дітей.

Дослідження цинку в плазмі крові 45 дітей із АД виявив вірогідно нижчі показники щодо таких у дітей групи порівняння (рис. 1).

Середній вміст цинку в плазмі крові дітей із АД становив $0,69 \pm 0,38$ мг/л, у дітей групи порівняння — $0,91 \pm 0,42$ мг/л ($p < 0,01$). При аналізі розподілу вмісту цинку в дітей із АД встановлено, що більше половини дітей (55,6 %) мали дуже низький його рівень — $0,35 \pm 0,11$ мг/л, ще 22,2 % — у край низький ($0,12 \pm 0,02$ мг/л).

У дітей зі зниженим вмістом цинку в організмі відзначена низка особливостей клінічного перебігу АД. Діти, у яких низькі рівні цинку, вірогідно частіше хво-

рили на гострі респіраторні вірусні інфекції: кількість епізодів інфекції у них становив $6,5 \pm 0,8$ рази проти $4,3 \pm 0,6$ рази в дітей із нормальним вмістом цинку. У цих дітей переважали середньотяжкий і тяжкий перебіг АД. При цьому середній індекс SCORAD становив $64,2 \pm 2,3$ проти $37,9 \pm 1,9$ у дітей без дефіциту цинку. Встановлено також залежність показника SCORAD від тривалості АД: чим більша тривалість АД, тим вищий показник (рис. 2).

При недостатній забезпеченості цинком вірогідно частіше ($p < 0,05$) відзначено періорбітальний і періоральний дерматит, дистрофічні зміни нігтів, гіперкератоз нігтів, підвищену ламкість волосся, виражену сухість шкіри ($2,31 \pm 0,73$ бала проти $1,92 \pm 0,69$ бала; $p < 0,01$) (табл. 3).

Виявлено високий зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією цинку в сироватці крові і сухістю шкірних покривів (у балах від 0 до 3) ($p = 0,001$; $r = -0,67$; $t = -2,99$), зворотний середній із значенням індексу SCORAD ($p = 0,01$; $r = -0,49$; $t = -2,34$) та тривалістю перебігу АД ($p = 0,001$; $r = -0,46$; $t = -2,13$). Оцінка зросту в дітей виявила тенденцію до затримки зросту в дітей із АД щодо показників у дітей групи порівняння (табл. 4). Однак при зіставленні показників

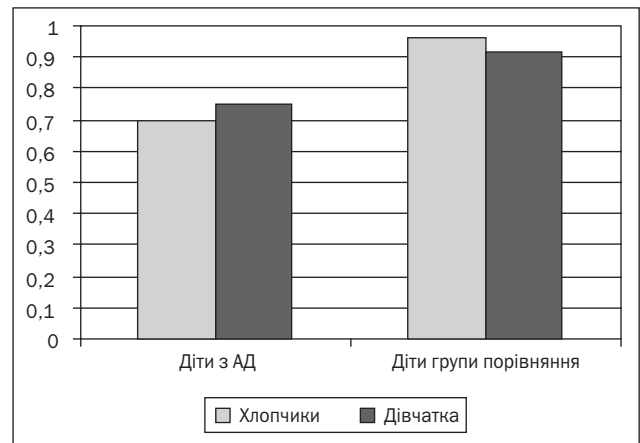


Рисунок 1. Рівні цинку в плазмі дітей (мг/л)

Таблиця 1. Характеристика перебігу АД у дітей

Характеристика	Середнє значення	Хлопчики	Дівчатка
Середній вік, роки	$11,1 \pm 0,7$	$11,4 \pm 0,4$	$10,7 \pm 0,4$
SCORAD, бали	$57,78 \pm 8,45$	$58,91 \pm 9,44$	$50,45 \pm 7,12$
Кількість загострень на рік	$2,67 \pm 0,91$	$2,98 \pm 0,62$	$2,56 \pm 0,81$
Тривалість загострень, дні	$31,27 \pm 9,88$	$28,56 \pm 8,21$	$22,99 \pm 7,67$
Тривалість ремісії, місяці	$4,45 \pm 1,12$	$3,78 \pm 1,09$	$5,12 \pm 1,11$

Таблиця 2. Середні значення індексу SCORAD залежно від тяжкості клінічного перебігу АД у дітей ($M \pm m$)

Клінічний перебіг АД	SCORAD індекс, бали
Легкий ($n = 50$)	$18,73 \pm 0,27$
Середньотяжкий ($n = 90$)	$49,87 \pm 1,62$
Тяжкий ($n = 28$)	$83,59 \pm 2,18$

зросту в дітей із низьким вмістом цинку в плазмі крові дітей із АД встановлено вірогідно нижчі показники зросту ($p < 0,05$), особливо значне відставання зросту встановлено в дітей із дуже низьким вмістом цинку ($0,12 \pm 0,02$ мг/л).

Обговорення

Таким чином, цинк — важливий компонент багатьох металоензимів, що беруть участь у різноманітних метаболічних процесах [13, 14]. Через його багатофункціональний вплив все більше досліджень присвячено вивченню запальних захворювань, таких як АД [31]. Оскільки загальний вміст цинку в організмі зберігається в основному в кістках, м'язах, шкірі, вільного в організмі немає, потреби в ньому задовольняються постійним надходженням із продуктів харчування [32]. В осіб із дефіцитом цинку виявляються специфічні ураження, такі як акродерматит, підвищена ламкість волосся, повільна регресія шкірних симптомів та загоєння ран [28, 31]. Експериментальні дослідження на мишах показали, що дефіцит цинку може викликати подібні до ознак АД зміни шкіри, при цьому чим більший дефіцит цинку, тим ширші та серйозніші ураження шкіри. Враховуючи імунологічні ефекти цинку, можна припусти-

ти, що його дефіцит призведе до дисбалансу в імунній системі. Це припущення підтверджене в дослідженнях [23, 24, 33–35], які показали, що дефіцит цинку призводить до дисбалансу між Th1- і Th2-клітинами. У науковій літературі є кілька суперечливих результатів щодо визначення рівня цинку в плазмі крові пацієнтів із АД [14, 29]. Можливо, різні результати щодо вмісту

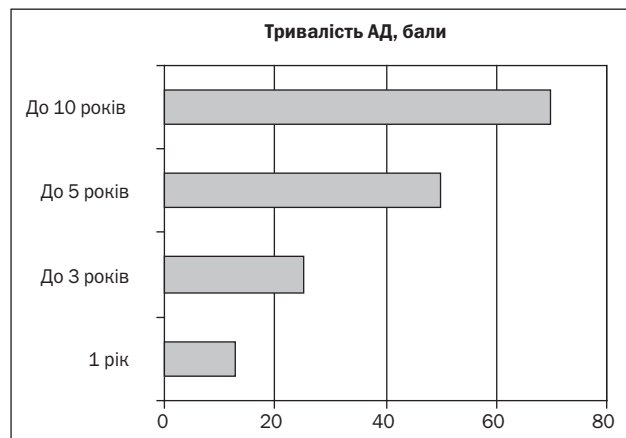


Рисунок 2. Показники SCORAD в дітей залежно від тривалості atopічного дерматиту

Таблиця 3. Частота клінічних симптомів у дітей з atopічним дерматитом залежно від рівня цинку в плазмі крові, %

Клінічна ознака	Рівень цинку, мг/л (n = 45)			P
	0,12 (n = 10)	0,35 (n = 25)	0,69 (n = 10)	
Підвищена ламкість волосся	90,0	76,0	50,0	< 0,05
Гіперкератоз нігтів	80,0	64,0	20,0	
Дистрофічні зміни нігтьової пластинки	80,0	60,0	20,0	
Шкірний свербіж	70,0	52,0	30,0	
Періорбітальний дерматит	70,0	52,0	30,0	
Періанальний дерматит	60,0	40,0	10,0	
Періоральний дерматит	70,0	64,0	20,0	

Таблиця 4. Показники зросту дітей з atopічним дерматитом (см), $M \pm m$

Вік, роки	N	Діти з АД		Група порівняння	
		Хлопчики	Дівчатка	Хлопчики	Дівчатка
7	22	125,42 ± 3,02	125,38 ± 3,16	127,11 ± 3,06	126,13 ± 2,06
8	23	127,67 ± 2,72	127,04 ± 2,63	129,71 ± 2,12	128,04 ± 2,45
9	24	134,59 ± 3,61	132,25 ± 3,39	136,19 ± 3,11	134,15 ± 3,09
10	19	140,36 ± 4,80	136,18 ± 3,54	142,16 ± 4,01	139,18 ± 3,13
11	13	144,39 ± 4,23	142,10 ± 4,23	144,39 ± 4,23	142,10 ± 4,23
12	20	148,71 ± 3,50	147,56 ± 4,15	153,23 ± 3,21	150,56 ± 4,05
13	21	154,60 ± 3,39	150,89 ± 2,48	159,62 ± 4,71	155,89 ± 1,48
14	20	160,94 ± 4,52	152,08 ± 2,85	166,14 ± 2,12	160,18 ± 4,85
15	17	160,18 ± 5,49	153,64 ± 4,79	169,28 ± 4,09	165,64 ± 4,11
16	12	163,63 ± 3,03	154,58 ± 3,95	172,63 ± 7,03	167,38 ± 2,11
17	15	167,18 ± 5,49	157,64 ± 2,79	177,44 ± 2,42	168,64 ± 1,99
18	14	169,63 ± 4,03	160,58 ± 3,95	178,93 ± 4,11	169,58 ± 3,46

цинку в пацієнтів з АД пов'язані з тим, що на вміст цинку в плазмі крові впливають різноманітні фактори (інфекція, стрес, темпи приросту тощо) [36]. Наші дослідження підтверджують результати інших авторів щодо більш низьких рівнів цинку в плазмі крові дітей із АД. Відносно мала кількість пацієнтів і короткий час спостереження є основними обмеженнями цього дослідження.

Висновки

Встановлено, що у дітей, хворих на atopічний дерматит, вміст цинку в плазмі крові вірогідно нижчий, ніж у здорових дітей. Відзначена низка особливостей клінічного перебігу atopічного дерматиту в дітей зі зниженим вмістом цинку в організмі (більш тяжкий і затяжний перебіг із періорбітальною та періанальною локалізацією, часті респіраторні інфекції, виражені дистрофічні зміни придатків шкіри, затримка зросту).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2016. 15(3). 279-294. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1566.
2. Shaw T.E., Currie G.P., Koudelka C.W., Simpson E.L. Eczema prevalence in the United States: Data from the 2003 National Survey of Children's Health. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011. 131. 67-73. doi: 10.1038/jid.2010.251.
3. Siegfried E.C., Hebert A.A. Diagnosis of atopic dermatitis: Mimics, overlaps, and complications. *Journal of Clinical Medicine*. 2015. 4. 884-917. doi: 10.3390/jcm4050884.
4. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C. et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015. 70. 836-845. doi: 10.1111/all.12619.
5. Arima M., Shimizu Y., Sowa J. et al. Psychosomatic analysis of atopic dermatitis using a psychological test. *J. Dermatol.* 2005. 32(3). 160-168. PMID: 15863860.
6. Su J.C., Kemp A.S., Varigos G.A., Nolan T.M. Apotic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch. Dis. Child.* 1997. 76. 159-162. PMID: PMC1717083.
7. Lee J., Noh G., Lee S. et al. Atopic dermatitis and cytokines: recent patents in immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis — part I: cytokines in atopic dermatitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2012 Sep. 6(3). 222-47. PMID: 22827753.
8. Wen H.J., Chen P.C., Chiang T.L. et al. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br. J. Dermatol.* 2009. 161. 1166-1172. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09412.x.
9. Harris V.R., Cooper A.J. Atopic dermatitis: the new frontier. *Med. J. Aust.* 2017. 207(8). 351-356. PMID: 29020907.
10. Wen H.J., Wang Y.J., Lin Y.C. et al. Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011. 22(7). 695-703. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01177.x.
11. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. 134(5). 993-9. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.023.
12. Sayaseng K.Y., Vernon P. Pathophysiology and Management of Mild to Moderate Pediatric Atopic Dermatitis. *J. Pediatr Health Care*. 2018. 32(2). 2-12. doi: 10.1016/j.pedhc.2017.10.002.
13. Vaughn A.R., Foolad N., Maarouf M., Tran K.A., Shi V.Y. Micronutrients in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2019. doi: 10.1089/acm.2018.0363.
14. Tasaki M., Hanada K., Hashimoto I. Analyses of Serum Copper and Zinc Levels and Copper/Zinc Ratios in Skin Diseases. *The Journal of Dermatology*. 2015. 20(1). 21-24.
15. El Hachem M., Di Mauro G., Rotunno R. et al. Pruritus in pediatric patients with atopic dermatitis: a multidisciplinary approach — summary document from an Italian expert group. *Ital. J. Pediatr.* 2020. 46(1). 11. doi: 10.1186/s13052-020-0777-9.
16. Gray N.A., Dhana A., Stein D.J., Khumalo N.P. Zinc and atopic dermatitis: a systematic review and meta analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. 33(6). 1042-1050.
17. Kambe T., Fukue K., Ishida R., Miyazaki S. Overview of Inherited Zinc Deficiency in Infants and Children. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 2015. 61. 44-6. doi: 10.3177/jnsv.61.S44.
18. Aida M. Yousef and Ekramy Elmorsy. Serum zinc level in bronchial asthma. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2017. 66(1). 1-4. doi: 10.1016/j.ejcdt.2016.10.009.
19. Wahab A.A., Zeidan A., Avades T. et al. Serum Zinc Level in Asthmatic and Non-Asthmatic School Children. *Children*. 2018. 5(3). 42. doi: 10.3390/children5030042.
20. Umair M., Alfadhel M. Genetic Disorders Associated with Metal Metabolism. *Cells*. 2019. 9(8). 12. doi: 10.3390/cells8121598.
21. Ackland M.L., Michalezyk A.A. Zinc and infant nutrition. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016. 1(611). 51-57. doi: 10.1016/j.abb.2016.06.011.
22. Samuel T.M., Thomas T., Thankachan P., Bhat S., Viratanen S.M., Kurpad A.V. Breast milk zinc transfer and early post-natal growth among urban South Indian term infants using measures of breast milk volume and breast milk zinc concentrations. *Matern. Child Nutr.* 2014. 10(3). 398-409.
23. Sabatier M., Garcia-Rodenas C.L., Castro C.A. Longitudinal Changes of Mineral Concentrations in Preterm and Term Human Milk from Lactating Swiss Women. *Nutrients*. 2019. 11(8). E1855. doi: 10.3390/nu11081855.
24. Rosenkranz E., Hilgers R.D., Uciechowski P. et al. Zinc enhances the number of regulatory T cells in allergen-stimulated cells from atopic subjects. *Eur. J. Nutr.* 2017. 56(2). 557-567. Epub 2015 Nov 20.
25. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020. 16(12(1)). E236. doi: 10.3390/nu12010236.
26. Chen M., Sun Y., Wu Yili. Lower circulating zinc and selenium levels are associated with an increased risk of asthma: evidence from a meta-analysis. *Public Health Nutrition*. 2019. 5. 1-8. doi: 10.1017/S1368980019003021.
27. Kumar S., Thakur V., Choudhary R., Vinay K. Acrodermatitis Enteropathica. *J. Pediatr.* 2020. 21. S0022-3476(20)30030-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.01.017.
28. Kim J.E., Yoo S.R., Jeong M.G., Ko J.Y., Ro Y.S. Hair zinc levels and the efficacy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 2014. 94(5). 558-62. doi: 10.2340/00015555-1772.
29. Yamada T., Saunders T., Kuroda S. et al. Cohort study for prevention of atopic dermatitis using hair mineral contents. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2013. 27. 126-131.
30. Ogawa Y., Kinoshita M., Shimada S., Kawamura T. Zinc in Keratinocytes and Langerhans Cells: Relevance to the Epidermal Homeostasis. *J. Immunol. Res.* 2018. 9. 5404093. doi: 10.1155/2018/5404093.
31. Gil-Soon Choi, Min-Soo Jang, Hee-Kyoo Kim. Acquired acrodermatitis enteropathica caused by zinc deficiency in a heavy drinker: A case report. *Allergy Asthma Respir. Dis.* 2017. 5(6). 361-365.
32. Maggini S., Wenzlaff S., Hornig D. Essential role of vitamin C and zinc in child immunity and health. *J. Int. Med. Res.* 2010. 38. 386-414.

33. Rizk P., Rodenas M., De Benedetto A. Allergen Immunotherapy and Atopic Dermatitis: the Good, the Bad, and the Unknown. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2019. 19(12). 57. doi: 10.1007/s11882-019-0893-z.

34. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016. 387. 1109-1122.

35. Sánchez Caraballo J.M., Cardona Villa R. Clinical and immunological changes of immunotherapy in patients with atopic dermatitis: randomized controlled trial. *ISRN Allergy.* 2012. 2012. 183983. doi: 10.5402/2012/183983.

36. Nakamura T., Yamada T., Kataoka K. et al. Statistical resolutions for large variabilities in hair mineral analysis. *PLoS ONE.* 2018. 13(12). E0208816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208816>.

Отримано/Received 11.01.2020

Рецензовано/Revised 20.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.01.2020 ■

Information about authors

T. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; ORCID ID: 0000-0001-7615-3466.

N. Popelyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID ID: 0000-0003-3961-7529.

Сорокман Т.В., Попелюк Н.А.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

Уровень цинка и особенности течения атопического дерматита у детей

Резюме. Актуальность. В поисках основных патогенетических механизмов атопического дерматита (АД) и улучшения вариантов профилактики и лечения все больше внимания уделяется обеспечению организма ребенка микроэлементами. Особая роль принадлежит цинку, который является одним из самых многофункциональных микроэлементов. **Цель:** изучить особенности клинического течения АД у детей в зависимости от содержания цинка в сыворотке крови. **Материалы и методы.** В работе представлены материалы клинического наблюдения, клиничко-лабораторного и инструментального обследования 168 детей в возрасте от 7 до 18 лет с АД. Контрольную группу составили 60 практически здоровых детей. Содержание цинка в сыворотке крови определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрофотометре С-115-М1, согласно инструкциям, прилагаемым к прибору. **Результаты.** Более половины детей (55,6 %) имели очень низкий уровень цинка — $0,35 \pm 0,11$ мг/л, еще 22,2 % — крайне низкий ($0,12 \pm 0,02$ мг/л). Отмечен ряд особенностей клинического течения АД: более частые эпизоды острых респираторных вирусных инфекций, преобладание среднетяжелого и тяжелого течения с периорбитальным,

периоральным, перианальным дерматитом, дистрофическими изменениями и гиперкератозом ногтей, повышенной ломкостью волос, выраженной сухостью кожи ($2,31 \pm 0,73$ балла против $1,92 \pm 0,69$ балла; $p < 0,01$). Выявлены обратные корреляционные связи между концентрацией цинка в сыворотке крови и сухостью кожных покровов ($p = 0,001$; $r = -0,67$; $t = -2,99$), значением индекса SCORAD ($p = 0,01$; $r = -0,49$; $t = -2,34$) и длительностью течения АД ($p = 0,001$; $r = -0,46$; $t = -2,13$). Установлены достоверно более низкие показатели роста ($p < 0,05$), особенно у детей с очень низким содержанием цинка ($0,12 \pm 0,02$ мг/л). **Выводы.** У детей с атопическим дерматитом содержание цинка в плазме крови достоверно ниже, чем у здоровых детей. У детей с пониженным содержанием цинка в организме отмечен ряд особенностей клинического течения атопического дерматита (более тяжелое и затяжное течение с периорбитальной и перианальной локализацией, частые респираторные инфекции, выраженные дистрофические изменения придатков кожи, задержка роста).

Ключевые слова: дети; атопический дерматит; уровень цинка

T.V. Sorokman, N.O. Popelyuk

SHEI of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Zinc levels and features of atopic dermatitis in children

Abstract. Background. Searching for the fundamental pathogenic mechanisms of atopic dermatitis (AD) and improvement of options for prevention and treatment, increasing attention is paid to the state of trace elements supply of the child's body. Particular role is given to zinc, which is one of the most versatile trace elements. The purpose was to study the features of atopic dermatitis in children depending on the serum content of zinc. **Materials and methods.** The paper presents the materials of clinical observation, clinical laboratory and instrumental examination of 168 children aged 7 to 18 years with AD. The control group consisted of 60 healthy children. The serum zinc content was determined by atomic absorption spectroscopy on a C-115-M1 spectrophotometer according to the instructions that are attached to the device. **Results.** More than half of children (55.6 %) had very low levels of zinc (0.35 ± 0.11 mg/l), while another 22.2 % had extremely low levels (0.12 ± 0.02 mg/l). Several features of AD clinical course were noted: more frequent episodes of acute respiratory infection, predominance of mode-

rate and severe course with periorbital, perioral, perianal dermatitis, dystrophic changes and hyperkeratosis of the nails, increased hair brittleness, expressed skin dryness (2.31 ± 0.73 vs. 1.92 ± 0.69 points, $p < 0.01$). High inverse correlation between serum zinc concentration and dry skin ($p = 0.001$; $r = -0.67$; $t = -2.99$), the value of the SCORAD index ($p = 0.01$; $r = -0.49$; $t = -2.34$) and the duration of the course of AD ($p = 0.001$; $r = -0.46$; $t = -2.13$). Significantly lower growth rates ($p < 0.05$) were found, especially significant growth retardation was found in children with very low zinc content (0.12 ± 0.02 mg/l). **Conclusions.** In children with atopic dermatitis, the plasma zinc content is probably lower than in healthy children. The children with low zinc content presented with some features of the clinical course of atopic dermatitis (more severe and prolonged course with periorbital and perianal localization, frequent respiratory infections, pronounced dystrophic changes of skin supplements, growth retardation).

Keywords: children; atopic dermatitis; zinc level

Cefavora

Цефавора

Чинить комплексну дію
Застосовується у дітей та дорослих



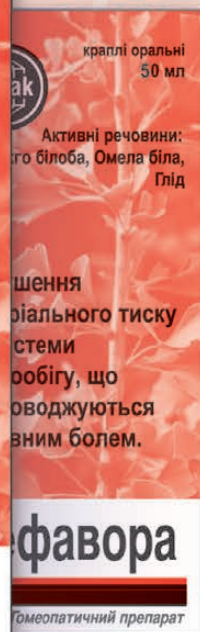
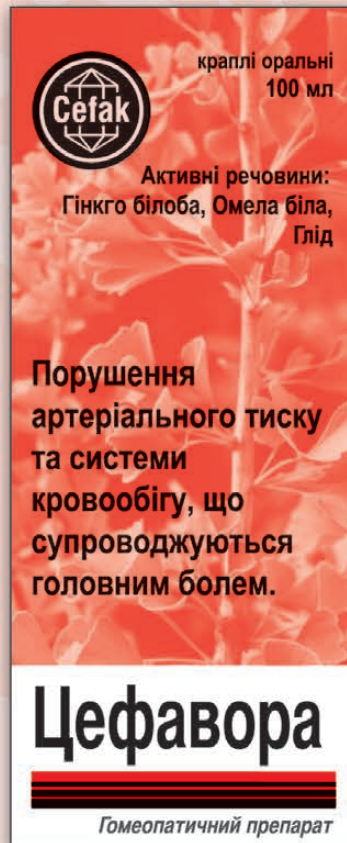
Покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові



Стабілізує артеріальний тиск
Нормалізує серцевий ритм



Нормалізує периферичний кровообіг



Гінкго білоба



Омела біла



Глід

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефавора.

Склад: 100 г (=98 мл) препарату містять Ginkgo biloba Ø 1,3 г, Viscum album Ø 2,7 г, Crataegus Ø 7,5 г. Фармакотерапевтична група. Комплексний гомеопатичний препарат. Показання для застосування. Порушення артеріального тиску та системи кровообігу, що супроводжуються головним болем. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Через вміст алкоголю (20 %) препарат Цефавора не слід застосовувати пацієнтам, які страждають на алкоголізм. Дитячий вік до 6 років. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують внутрішньо. Завдяки приємному смаку препарат Цефавора можна приймати у нерозведеному вигляді. Дорослим та дітям віком від 12 років – по 20 - 30 крапель 3 - 4 рази на добу. Дітям віком від 6 до 12 років – по 10 - 15 крапель 3 - 4 рази на добу. Побічні ефекти. Можливі розлади травлення, головний біль, алергічні реакції.

Р.н.: № UA/10843/01/01

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

 **MEGAKOM**
Сприяємо здоров'ю



EXPERTISE DANS LE MICROBIOTE INTESTINAL

Диференційована пробіотична терапія



ВІД 5 ДНІВ
Тривалість терапії

LGG
1 млрд КУО у складі
Пробіолог Бейбі

1000+
наукових
публікацій



Більше 200
клінічних
досліджень¹



При терапії
Clostridium
Difficile²

Інформація для спеціалістів у сфері охорони здоров'я. *Пробіолог Бейбі: звіт щодо відповідності вимогам українського санітарного законодавства та європейських регламентів № 3/8-A-3426-64590E від 29.06.2017. НЦПТХХБ ім. ак. Л.І. Медведя МОЗ України. 1. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: modulation of signaling pathways in the intestine. Gut Microbes. 2010;1(3):148-163. doi: 10.4161/gmic.1.3.11712 2. Biller JA, Katz AJ, Flores AF, et al. Treatment of recurrent Clostridium difficile colitis with Lactobacillus GG. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1995; 21:224-226.



PRO10-02/20

Няньковський С.Л.¹, Няньковська О.С.¹, Яцула М.С.¹, Городиловська М.І.¹, Томків Я.В.², Вівчарівська Г.З.², Шайдич В.Д.², Горайська О.М.², Заставна Л.В.², Томків З.В.¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова», м. Львів, Україна

Особливості застосування пробіотиків при антибіотикоасоційованій діарейі в дітей

Резюме. Антибіотикоасоційована діарея (ААД) виникає тоді, коли антибіотик порушує екологію мікробіоти кишечника, змінюючи різноманітність і кількість бактерій у ньому. Ці зміни можуть вплинути на здатність резидентної мікробіоти протистояти вторгненню патогенних мікроорганізмів або зростанню умовно-патогенних видів, що ендогенно присутні в мікробіомі. Тому ААД може призвести до тривалої госпіталізації, збільшення витрат і погіршення якості життя. Діарея найчастіше пов'язана із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії. Пробіотики — це «живі мікроорганізми, які при застосуванні в достатній кількості дають користь здоров'ю хазяїна». Численні клінічні дослідження вивчають ефективність *Lactobacillus rhamnosus GG* для запобігання ААД. Метою роботи було вивчити ефективність застосування препарату Пробіолог Бейбі у дітей віком від 4 міс. до 9 років життя з діагнозом антибіотикоасоційованої діареї, а також дослідити його вплив на дисбіотичні зміни кишок. Під нашим спостереженням перебували 28 дітей віком від 4 міс. до 9 років (середній вік $4,6 \pm 1,9$ року) з діагнозом антибіотикоасоційованої діареї, серед них 57 % хлопчиків і 43 % дівчаток. Діти отримували Пробіолог Бейбі по 1 стіку на день протягом 10 днів. Через 10 днів лише у 2 дітей (7,2 %) були скарги на діарею проти 100 % на початку спостереження. Застосування штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* (ATCC 53103) у дітей з антибіотикоасоційованою діареєю сприяє зменшенню діареї, кольок, здуття живота, нудоти, блювання, неспокою і поганого сну. Беручи до уваги комплексний вплив штаму *Lactobacillus rhamnosus GG*, можна стверджувати, що Пробіолог Бейбі збільшує рівень біфідобактерій і лактобактерій у випорожненнях, а також зменшує ріст грибків роду *Candida* й патогенної кишкової флори.

Ключові слова: антибіотикоасоційована діарея; *Lactobacillus rhamnosus GG*; дисбіоз; *Candida*; біфідобактерії; лактобактерії; Пробіолог Бейбі; діти

Вступ

Антибіотики — це лікарські препарати, що часто використовуються в педіатричній практиці. Їх застосування пов'язане з різноманітними побічними ефектами. Найпоширенішими з них є шлунково-кишкові, такі як нудота й діарея. Антибіотикоасоційована діарея (ААД) виникає в тих випадках, коли антибіотик порушує екологію мікробіоти кишечника, змінюючи різноманітність і кількість бактерій у ньому. Ці зміни можуть вплинути на здатність резидентної мікробіоти протистояти вторгненню патогенних мікроорганізмів [1] або зростанню умовно-патогенних видів, що ен-

догенно присутні в мікробіомі [2, 3]. Навіть після відновлення загальної кількості бактерій може спостерігатися тривалий вплив на баланс кишкової мікробіоти і, отже, на сприйнятливості пацієнта до інфекції та інших захворювань [4, 5]. Тому ААД може призвести до тривалої госпіталізації, збільшення витрат, погіршення якості життя та інших ускладнень. Діарея найчастіше пов'язана із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії [6–9].

У педіатричній популяції захворюваність на ААД становить 5–30 %, у дорослих — 5–70 % [10]. До антибіотиків, що найчастіше пов'язані з ААД, належать

цефалоспори́ни, кліндаміцин, пеніцилі́ни широкого спектра дії, такі як амоксицилін та ампіцилін, фторхінолони, такі як ципрофлоксацин і левофлоксацин. ААД може виникнути через кілька годин після прийому антибіотиків або через декілька місяців після їх відміни [7, 11]. У більшості випадків ААД інфекційного агента не виявлено. Однак *Clostridium difficile* висівається в найтяжчих випадках [12, 13].

Точних патофізіологічних механізмів розвитку ААД не встановлено. Порушення складу кишкової мікрофлори супроводжується ланцюгом патогенетичних реакцій, що спричинюють порушення функції кишечника. Ключовим є вплив на фекальну мікрофлору: зміни мікроорганізмів у товстій кишці можуть знизити метаболізм коротколанцюгових жирних кислот з подальшими змінами рН у просвіті й осмотичним навантаженням. Зміни метаболізму вуглеводів флорою можуть спричинити діарею, що за патофізіологією схожа на діарею при непереносимості лактози [14].

Пробіотики — це «живі мікроорганізми, які при застосуванні в достатній кількості дають користь здоров'ю хазяїна» [15]. Основна перевага пробіотиків полягає в сприянні підтриманню збалансованої мікробіоти і, отже, створенні сприятливого кишкового середовища [16]. Крім того, пробіотики підтримують здоров'я травного тракту й імунної системи [16]. Позитивний вплив пробіотиків на здоров'я кишечника в різних умовах (ААД, синдром подразненого кишечника, некротизуючий ентероколіт тощо) оцінювався в низці рандомізованих контрольованих клінічних досліджень [17]. Пробіотики можуть антагонізувати з хвороботворними мікроорганізмами різними способами. Вони можуть конкурувати з патогенами за поживні речовини й місце адгезії на слизовій шлунково-кишкового тракту [18, 19] у процесі виключення конкуренції [20]. Крім того, прями́й антагонізм може виникати через вироблення бактеріоцинів або метаболітів з антимікробною активністю проти патогенних мікроорганізмів [21, 22]. Нарешті, пробіотики здатні модулювати й стимулювати місцеві та системні імунні реакції в пацієнта [23].

У кокранівському огляді було переглянуто 33 дослідження застосування пробіотиків у дітей для запобігання розвитку ААД. Під час досліджень були обстежені 6352 дитини (віком від 3 днів до 17 років), які отримували пробіотики разом з антибіотиками для профілактики ААД. Учасники отримували пробіотики (*Lactobacilli* spp., *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus* spp. або *Saccharomyces boulardii* самостійно або в комбінації), плацебо (таблетки, що не включають пробіотики), інші методи лікування, які, як вважають, запобігають ААД (наприклад, діосмектит або дитяча суміш), або не отримували лікування. Дослідження були короткочасними й тривали від 5 днів до 12 тижнів. Аналізи показали, що пробіотики ефективні для профілактики ААД. Захворюваність на ААД у групі, яка приймала пробіотики, становила 8 % (259/3232) порівняно з 19 % (598/3120) у контрольній групі [24].

На кожних 9 дітей, які лікуються антибіотиками, пробіотики запобігають одному випадку діареї. Крім

того, дані свідчать про те, що більш високі дози пробіотиків ($\geq 5 \times 10^9$ КУО на день) знижують захворюваність на ААД. У 8 % дітей із групи, що приймала пробіотики (162/2029), останні призначались у високих дозах. Пробіотики, як правило, добре переносяться, і незначні побічні ефекти (наприклад, висип, нудота, гази, метеоризм, здуття живота, запори) трапляються нечасто. Дані свідчать про те, що пробіотики ефективні для помірного зменшення тривалості діареї (майже на один день). Серед різних оцінюваних пробіотиків найбільш відповідними для запобігання ААД у дітей, які отримують антибіотики, виявляються *Lactobacillus rhamnosus* або *Saccharomyces boulardii* в дозуванні $5\text{--}40 \times 10^9$ КУО [24].

Численні клінічні дослідження вивчають ефективність *Lactobacillus rhamnosus* GG (*LGG*) для запобігання ААД. Майже всі вони виявили перевагу над плацебо [25].

Lactobacillus rhamnosus GG — один з найбільш вивчених пробіотиків на ринку. З моменту відкриття Шервудом Горбахом і Баррі Голдіном у 1985 році його застосовували при різних станах і захворюваннях у клінічних випробуваннях.

Систематичний огляд 2005 року оцінював ефективність *Lactobacillus rhamnosus* GG у профілактиці ААД. Було знайдено шість рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень. У чотирьох з них було встановлено, що прийом *LGG* порівняно з плацебо значно знижує ризик розвитку ААД у пацієнтів, які отримували антибіотики [26]. Запропоновано низку механізмів, за допомогою яких *LGG* може запобігти ААД [27]. Серед них — дія розчинних білків *LGG*, що підсилюють прилипання *LGG* до клітин епітелію кишечника і захищають їх від пошкодження, спричиненого цитокінами, регулюючи кілька сигнальних шляхів. Крім того, із середовища, що кондиціонується *LGG*, було виділено сім різних пептидів, які виявляли антиграмнегативну та антигрампозитивну бактеріцидну активність [28].

Пробіолог Бейбі (Mayoly Spindler, Франція) — це харчова добавка у формі стіка для дітей і немовлят, що містить *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) 10^9 КУО — додаткове джерело життєздатних пробіотичних бактерій для відновлення балансу мікрофлори кишечника й покращання природного захисту організму. Бактерії надійно захищені від низького рівня рН шлункового соку, жовчних кислот і травних ферментів завдяки запатентованій технології мікроінкапсуляції — Місробас®. Відзначається не менше ніж 90% виживання. Препарат не містить лактози й глютену.

Мета роботи: вивчити ефективність застосування препарату Пробіолог Бейбі в дітей віком від 4 міс. до 9 років життя з діагнозом антибіотикоасоційованої діареї, а також дослідити його вплив на дисбіотичні зміни кишок.

Матеріали та методи

Під наше спостереження були взяті 32 дитини віком від 4 міс. до 9 років життя з діагнозом антибіотикоасоційованої діареї. Тривалість спостереження становила

10 днів, у кінці залишилось 28 дітей, 4 дитини вибули у зв'язку з недотриманням протоколу призначеної терапії. Діти отримували Пробіолог Бейбі по 1 стіку протягом 10 днів.

Критерії включення: вік дітей від 4 місяців до 9 років; діагноз — антибіотикоасоційована діарея; доношена дитина — термін гестації 37–42 тижні; маса при народженні — понад 2500 г; згода на отримання препарату й повторне обстеження під час і після закінчення терапії.

Критерії виключення — наявність будь-якої вродженої та органічної патології, тяжких супутніх захворювань, непереносимість препаратів або їх компонентів, недотримання протоколу призначеної терапії.

Оцінка ефективності застосування препарату Пробіолог Бейбі проводилась за допомогою анкетно-опитувальних, клінічних, лабораторних (копрограма, кал на біоценоз) та інструментальних (ультразвукове дослідження внутрішніх органів) методів обстеження на початку спостереження й через 10 днів. Симптоми й скарги оцінювали згідно з показниками ступеня вираженості, де 0 — симптому немає, 1 — незначний ступінь, 2 — значний ступінь.

Отже, під нашим спостереженням перебували 28 дітей віком від 4 міс. до 9 років (середній вік — $4,6 \pm 1,9$ року) з діагнозом антибіотикоасоційованої діареї, серед них 57 % хлопчиків і 43 % дівчаток, які лікувалися на базі КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова».

Статистичні розрахунки проведені з використанням статистичного пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 6.0 (StatSoft, США), електронних таблиць Excel 2009 (Microsoft, США).

Результати та обговорення

На початку спостереження перед застосуванням Пробіолог Бейбі в анкетах 28 дітей (які закінчили спостереження) з антибіотикоасоційованою діареєю реєстрували діарейний синдром без температури у 82,1 % дітей; діарейний синдром із субфебрильною темпера-

турою — у 17,9 % дітей, кольки — у 85,7 % дітей; здуття живота — у 92,9 % дітей, нудоту — у 64,3 % дітей, блювання — у 42,9 % дітей, поганий сон — у 82,1 %, неспокій — у 42,9 % (табл. 1).

Середня маса дітей становила $18,8 \pm 4,6$ кг, середній зріст — $105,80 \pm 14,08$ см. У всіх дітей психомоторний розвиток відповідав віку, а фізичний розвиток не відповідав віку у 2 дітей (7,1 %).

Загальний стан як незадовільний відзначали батьки 19 дітей на початку спостереження. У 25 дітей (89,2 %) перед початком дослідження висіяли *Candida* у випорожненнях, з них: у 12 дітей (42,9 %) — 10^4 КУО, у 7 дітей (25 %) — 10^5 КУО, у 6 дітей (21,4 %) — $\geq 10^6$ КУО. Патогенні мікроорганізми родини кишкових було висіяно в 14 дітей (50 %) на початку спостереження. Недостатня кількість *Bifidobacterium* ($\leq 10^7$ КУО/г) на початку спостереження була виявлена в 19 дітей (67,9 %), дефіцит *Lactobacillus* ($\leq 10^7$ КУО/г) — у 24 дітей (85,7 %).

При копрологічному дослідженні калу на початку спостереження патологічні зміни було виявлено в 100 % дітей. Так, лейкоцити було виявлено в 4 дітей (14,3 %), неперетравлену клітковину — у 4 дітей (14,3 %), нейтральний жир — у 9 дітей (32,2 %), м'язові волокна — у 13 дітей (46,4 %), слиз — у 16 дітей (57,1 %), крохмаль — у 5 дітей (17,8 %), йодофільну флору — у 22 дітей (78,6 %).

Дані анкетного опитування свідчать про те, що застосування препарату Пробіолог Бейбі сприяло покращанню динаміки всіх клінічних симптомів. Так, через 10 днів тільки у 2 дітей (7,2 %) були скарги на діарею проти 100 % на початку спостереження (рис. 1). При цьому в одній дитині — без температури і в одній — із субфебрилітетом. У цих дітей ступінь вираженості даного симптому змінився від значного до незначного.

Така ж істотна позитивна динаміка спостерігалась при кишкових кольках і здутті живота. Так, на початку нашого спостереження кишкові кольки відзначались у 85,7 % дітей, а через 10 днів їх не було в жодній дитині, здуття живота відзначалося в 92,9 % дітей проти 18 %

Таблиця 1. Клінічна симптоматика в дітей з антибіотикоасоційованою діареєю на початку спостереження

Ознака	Ступінь вираженості ознаки			
	Незначний		Значний	
	Абс.	%	Абс.	%
Діарейний синдром без температури	15	53,5	8	28,6
Діарейний синдром із субфебрилітетом	1	3,6	4	14,3
Кольки	19	67,9	5	17,8
Здуття живота	17	60,7	9	32,2
Нудота	11	39,3	7	25
Блювання	9	32,2	3	10,7
Поганий сон	20	71,4	3	10,7
Неспокій	9	32,2	3	10,7

дітей відповідно, але ступінь його вираженості зменшився (рис. 2).

Схожа ситуація спостерігалася і з такими симптомами, як нудота й блювання. Так, нудота після лікування утримувалася лише в 4 дітей (14,3 %) проти 64,3 % на початку спостереження, блювання не було в жодній дитини проти 42,9 % дітей відповідно (рис. 3).

Аналогічна ситуація була з поганим сном і неспокоєм дітей. Так, поганий сон, який на початку спостереження батьки відзначали у 23 дітей (82,1 %), через 10 днів утримувався в 3 дітей (10,7 %), а неспокій — у 2 дітей (7,1 %) проти 12 дітей (42,9 %) на початку спостереження (рис. 4).

У 13 дітей (46,4 %) на початку спостереження визначалася сухість шкіри, а після проведеного лікування — у 4 дітей (14,3 %).

Через 10 днів загальний стан дитини як незадовільний не відзначили жодні батьки, у той час як на початку спостереження — 19 батьків (67,5 %).

При повторному аналізі калу на біоценоз було виявлено позитивну динаміку. Так, гриби роду *Candida* висіялися в 14 дітей (50 %) проти 25 дітей (89,2 %) на початку спостереження (табл. 2).

У той же час після 10 днів прийому Пробиолог Бейбі збільшився рівень біфідо- і лактофлори і зменшився рівень патогенних мікроорганізмів родини кишкових (табл. 3).

Також спостерігалися позитивні зміни при копрологічному дослідженні. Так, лейкоцитів не було виявлено в жодній дитини, неперетравлена клітковина все ще виявлялася у 2 дітей (7,1 %), нейтральний жир — у 3 дітей (10,7 %), м'язові волокна — у 7 дітей (25 %), слиз — у 4 дітей (14,3 %), крохмаль — у 3 дітей (10,7 %), йодофільна флора — в 11 дітей (39,3 %).

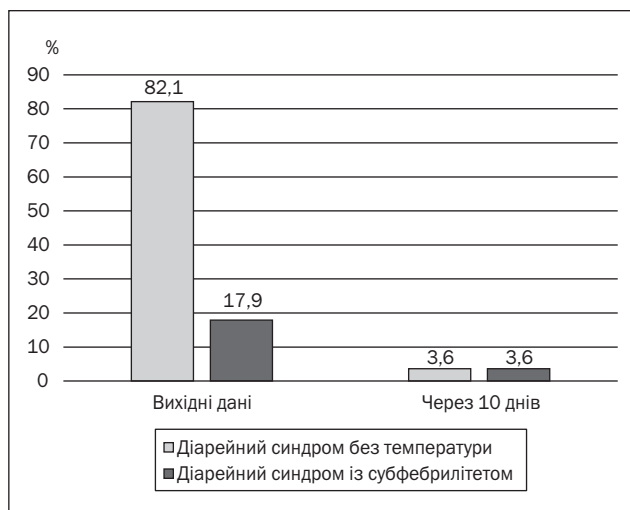


Рисунок 1. Динаміка діарейного синдрому в дітей на початку та в кінці спостереження

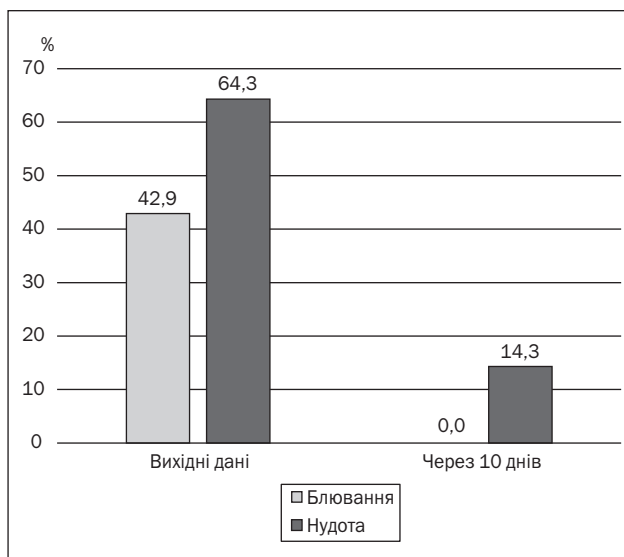


Рисунок 3. Динаміка нудоти та блювання у дітей на початку та в кінці спостереження

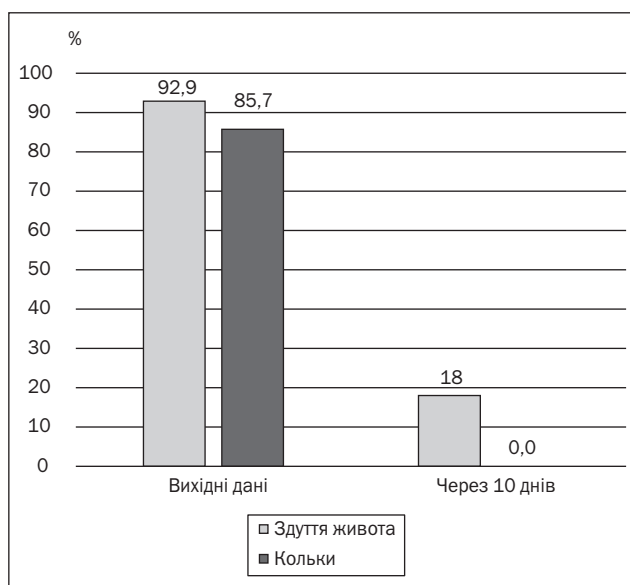


Рисунок 2. Динаміка кольок і здуття живота в дітей на початку та в кінці спостереження

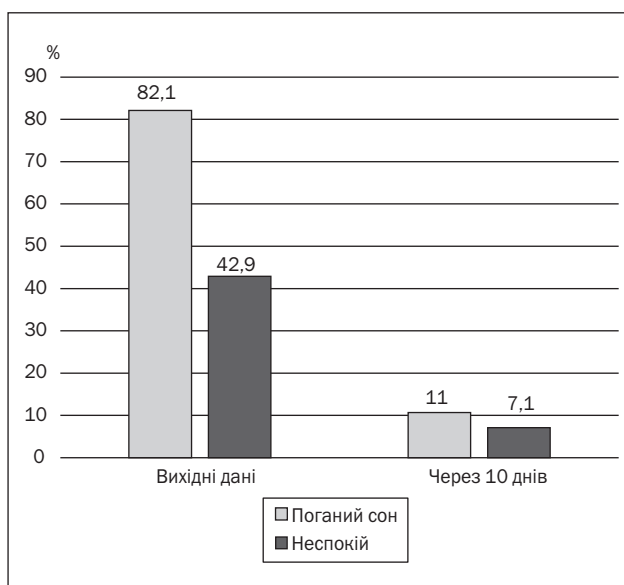


Рисунок 4. Динаміка поганого сну й неспокою в дітей на початку та в кінці спостереження

Таблиця 2. Динаміка кількості грибів роду *Candida* при дослідженні калу

	До початку дослідження			Через 10 днів		
	10 ³ –10 ⁴ КУО/г	10 ⁵ КУО/г	10 ⁶ КУО/г і більше	10 ³ –10 ⁴ КУО/г	10 ⁵ КУО/г	10 ⁶ КУО/г і більше
Частка дітей, у яких виявлено гриби роду <i>Candida</i> , %	42,9	25	21,4	39,3	3,6*	3,6

Примітка: * – вірогідно ($p < 0,05$) щодо даних на початку спостереження.

Таблиця 3. Динаміка кишкового мікробіоценозу в дітей з антибіотикоасоційованою діареєю

Склад мікрофлори	Частка дітей, %	
	До початку спостереження	Через 10 днів
<i>Bifidobacterium</i> ($\leq 10^7$ КУО/г)	67,9	35,7
<i>Lactobacillus</i> ($\leq 10^7$ КУО/г)	85,7	25*
Патогенні мікроорганізми родини кишкових	50	17,8*

Примітка: * – вірогідно ($p < 0,05$) щодо даних на початку спостереження.

При повторному ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини відхилення від норми все ще мали місце в 10 дітей (35,7 %) проти 23 дітей (82,1 %) на початку спостереження.

Висновки

Результати проведеної оцінки ефективності пробіотичного препарату Пробиолог Бейбі дозволяють дійти висновку, що застосування штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) у дітей з антибіотикоасоційованою діареєю сприяє зменшенню діареї, кольок, здуття живота, нудоти, блювання, неспокою і поганого сну в дітей. Беручи до уваги комплексний вплив штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG, можна стверджувати, що Пробиолог Бейбі збільшує рівень біфідобактерій і лактобактерій у випорожненнях, а також зменшує ріст грибів роду *Candida* й патогенної кишкової флори.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Keeney K.M., Yurist-Doutsch S., Arrieta M.-C., Finlay B.B. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu. Rev. Microbiol.* 2014. Vol. 68. P. 217-235.
- Francino M.P. Antibiotics and the human gut microbiome: Dysbioses and accumulation of resistances. *Front. Microbiol.* 2016. Vol. 6. P. 1-11.
- Sarker P., Mily A., Mamun A. et al. Ciprofloxacin affects host cells by suppressing expression of the endogenous antimicrobial peptides cathelicidins and beta-defensin-3 in colon epithelia. *Antibiotics.* 2014. Vol. 3. P. 353-374.
- Croswell A., Amir E., Tegatz P. et al. Prolonged impact of antibiotics on intestinal microbial ecology and susceptibility to enteric *Salmonella* infection. *Infect. Immun.* 2009. Vol. 77. P. 2741-2753.
- Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J.K. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* 2007. Vol. P. 56-66.
- Turck D., Bernet J.-P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003. Vol. 37. P. 22-6.
- Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B. et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001. Vol. 47. P. 43-50.
- Kramer M.S., Hutchinson T.A., Naimark L. et al. Antibiotic-associated gastrointestinal symptoms in general pediatric outpatients. *Pediatrics.* 1985. Vol. 76. P. 365-370.
- Agamennone V., Krul C.A.M., Rijkers G., Kor R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterology.* 2018. Vol. 18. P. 103-115.
- McFarland L.V. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 14. P. 2202-2222.
- Coté G.A., Buchman A.L. Antibiotic-associated diarrhoea. *Expert Opin. Drug Saf.* 2006. Vol. 5. P. 361-372.
- Hurley B.W., Nguyen C.C. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 28. P. 2177-2184.
- Szajewska H., Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 42. P. 1149-1157.
- Surawicz C.M. Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: How Many Dirty Diapers? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2003. Vol. 37. P. 2-3.
- Joint FAO/WHO expert consultation. Health and nutrition properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2001.
- Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 11. P. 506-514.
- Ritchie M.L., Romanuk T.N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One.* 2012. Vol. 7. P. e34938.

18. Lee Y.K., Puong K.Y., Ouwehand A.C., Salminen S. Displacement of bacterial pathogens from mucus and Caco-2 cell surface by lactobacilli. *J. Med. Microbiol.* 2003. Vol. 52. P. 925-930.
19. Von Ossowski I., Reunanen J., Satokari R. et al. Mucosal adhesion properties of the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG SpaCBA and SpaFED pilin subunits. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010. Vol. 76. P. 2049-2057.
20. Collado M.C., González A., González R. et al. Antimicrobial peptides are among the antagonistic metabolites produced by *Bifidobacterium* against *Helicobacter pylori*. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2005. Vol. 25. P. 385-391.
21. Cotter P.D., Hill C., Ross P.R. et al. Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nat. Rev. Microbiol.* 2005. Vol. 3. P. 777-788.
22. Servin A.L. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol. Rev.* 2004. Vol. 28. P. 405-440.
23. Ashraf R., Shah N.P. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2014. Vol. 54. P. 938-956.
24. Guo Q., Goldenberg J.Z., Humphrey C., El Dib R., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 4. Art. No.: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.*
25. Gorbach S., Doron S., Magro F. *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology. Implications for Human Health, Prebiotics, Probiotics, and Dysbiosis.* 2017. P. 79-88.
26. Hawrelak J.A., Whitten D.L., Myers S.P. Is *Lactobacillus rhamnosus* GG effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review. *Digestion.* 2005. Vol. 72. P. 51-56.
27. Yan F., Polk D.B. *Lactobacillus rhamnosus* GG: an updated strategy to use microbial products to promote health. *Funct. Food Rev.* 2012. Vol. 4. P. 77-84.
28. Lu R., Fasano S., Madayiputhiya N. et al. Isolation, identification, and characterization of small bioactive peptides from *Lactobacillus* GG conditional media that exert both anti-Gram-negative and Gram-positive bactericidal activity. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009. Vol. 49. P. 23-30.

Отримано/Received 11.01.2020

Рецензовано/Revised 18.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.01.2020 ■

Information about authors

S.L. Nyankovskyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>
 O.S. Nyankovska, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics and neonatology of Faculty of postgraduate education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7683-9588>
 M.S. Yatsula, MD, PhD, Assistant Professor at the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>
 M.I. Horodylovska, MD, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4962-3455>
 Y.V. Tomkiv, children's gastroenterologist at the Municipal nonprofit organization "Lviv city children's clinical hospital", Lviv, Ukraine
 H.Z. Vivcharivska, children's gastroenterologist at the Municipal nonprofit organization "Lviv city children's clinical hospital", Lviv, Ukraine
 V.D. Shaidych, children's gastroenterologist at the Municipal nonprofit organization "Lviv city children's clinical hospital", Lviv, Ukraine
 O.M. Horayska, children's gastroenterologist at the Municipal nonprofit organization "Lviv city children's clinical hospital", Lviv, Ukraine
 L.V. Zastavna, children's gastroenterologist at the Municipal nonprofit organization "Lviv city children's clinical hospital", Lviv, Ukraine
 Z.V. Tomkiv, MD, PhD, Assistant at Department of pediatrics and neonatology of Faculty of postgraduate education, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Няньковский С.Л.¹, Няньковская Е.С.¹, Яцула М.С.¹, Городилова М.И.¹, Томкив Я.В.², Вивчаривская Г.З.², Шайдич В.Д.², Горайская О.М.², Заставная Л.В.², Томкив З.В.¹

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

²Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская детская клиническая больница г. Львова», г. Львов, Украина

Особенности применения пробиотиков при антибиотикоассоциированной диарее у детей

Резюме. Антибиотикоассоциированная диарея (ААД) возникает тогда, когда антибиотик нарушает экологию микробиоты кишечника, изменяя разнообразие и количество бактерий в нем. Эти изменения могут повлиять на способность резидентной микробиоты противостоять вторжению патогенных микроорганизмов или росту условно-патогенных видов, которые эндогенно присутствуют в микробиоме. Поэтому ААД может привести к длительной госпитализации, увеличению расходов и ухудшению качества жизни. Диарея чаще всего связана с применением антибиотиков широкого спектра действия. Пробиотики — это «живые микроорганизмы, которые при применении в достаточном количестве приносят пользу здоровью хозяина». Многочисленные клинические исследования изучают эффективность *Lactobacillus rhamnosus* GG для предотвращения ААД. Целью работы было изучить эффективность применения препарата Пробиолог Бейби у детей в возрасте от 4 мес. до 9 лет жизни с диагнозом антибиотикоассоциированной диареи, а также исследовать его влияние на дисбио-

тические изменения кишечника. Под нашим наблюдением находилось 28 детей в возрасте от 4 мес. до 9 лет (средний возраст — $4,6 \pm 1,9$ года) с диагнозом антибиотикоассоциированной диареи, среди них 57 % мальчиков и 43 % девочек. Дети получали Пробиолог Бейби по 1 стикку в день в течение 10 дней. Через 10 дней только у 2 детей (7,2 %) были жалобы на диарею против 100 % в начале наблюдения. Применение штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) у детей с антибиотикоассоциированной диареей способствует уменьшению диареи, колики, вздутия живота, тошноты, рвоты, беспокойства и плохого сна. Принимая во внимание комплексное воздействие штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG, можно утверждать, что Пробиолог Бейби увеличивает уровень бифидобактерий и лактобактерий в кале, а также уменьшает рост грибов рода *Candida* и патогенной кишечной флоры.

Ключевые слова: антибиотикоассоциированная диарея; *Lactobacillus rhamnosus* GG; дисбиоз; *Candida*; бифидобактерии; лактобактерии; Пробиолог Бейби; дети

S.L. Nyankovskyy¹, O.S. Nyankovska¹, M.S. Yatsula¹, M.I. Horodylovska¹, Ya.V. Tomkiv², H.Z. Vivcharivska², V.D. Shaidych², O.M. Horayska², L.V. Zastavna², Z.V. Tomkiv¹

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Municipal Nonprofit Organization "Lviv City Children's Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

Features of the use of probiotics for antibiotic-associated diarrhea in children

Abstract. Antibiotic-associated diarrhea arises when the antibiotic disrupts the ecology of the intestinal microbiota, by altering the diversity and number of bacteria in the gut. These changes can affect the capacity of the resident microbiota to resist the invasion of pathogenic microorganisms or the overgrowth of opportunistic pathogens species that are endogenously present in the microbiome. Therefore, antibiotic-associated diarrhea may result in prolonged hospitalization, increased health care costs and other complications. Diarrhea is most frequently associated with the use of broad-spectrum antibiotics. Probiotics are "live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host". Numerous clinical researches evaluate the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. The aim of our research was to study the efficacy of the probiotic Probiolog Baby in children aged from 4 months to 9 years with antibiotic-associated diarrhea, and

to investigate its effect on dysbiotic bowel changes. We observed 28 children aged from 4 months to 9 years (average age 4.6 ± 1.9 years) with antibiotic-associated diarrhea, including 57 % of boys and 43 % of girls. The children received the probiotic Probiolog Baby — 1 stick daily for 10 days. In 10 days, only 2 children (7.2 %) had complaints about diarrhea against 100 % at the beginning of our research. The use of *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) in children with antibiotic-associated diarrhea helps reduce diarrhea, colic, bloating, nausea, vomiting, anxiety and poor sleep in children. Considering the combined effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG strain, it can be argued that Probiolog Baby increases the levels of bifidobacteria and lactobacilli in the stool and also reduces the growth of *Candida* and pathogenic intestinal flora.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea; *Lactobacillus rhamnosus* GG; dysbiosis; *Candida*; bifidobacteria; lactobacilli; Probiolog Baby; children



Лікування порушень кісткового обміну у хворих на вітамін-D-резистентний рахіт

Резюме. Мета: визначити вплив консервативної терапії на генетично зумовлені порушення метаболізму кісткової тканини у хворих на вітамін-D-резистентний рахіт. **Матеріали та методи.** На базі консультативно-поліклінічного відділу ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМНУ» були обстежені та проліковані 39 пацієнтів із діагнозом «вітамін-D-резистентний рахіт, фосфат-діабет» (ВДРР). Консервативне лікування пацієнтів проводилось в кілька етапів. Перший етап включав повне обстеження пацієнта на визначення рівня кальцію і фосфору в крові та сечі, кальцидіолу та кальцитріолу крові, показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину, а також маркера кісткоутворення PINP і остеорезорбції В-СТх. На першому етапі в обов'язковому порядку діти проходили генетичне дослідження. Метою дослідження було виявлення змін (поліморфізму) в аелях рецепторів до вітаміну D (VDR) та колагену першого типу (COL1). Обстеження на наступних етапах проводилось повністю, окрім генетичних досліджень. **Результати.** Всебічне вивчення метаболізму вітаміну D та біохімічних показників життєдіяльності кісткової тканини у хворих на ВДРР, включаючи формування органічної основи кістки, дозволило ґрунтовно вивчити деякі питання патогенезу та сутності остеомаліційних і в подальшому остеопоротичних змін різного ступеня. Залежно від цих змін вдалось розробити різні схеми медикаментозної корекції порушень кісткового метаболізму при фосфат-діабеті. **Висновки.** Лікування ортопедичних проявів вітамін D-резистентного рахіту повинно розпочинатись з 60 000 одиниць вітаміну D, 12 мкг альфакальцидолу та 18 г кальцію гліцерофосфату на місяць. Після 3 місяців лікування повинно проводитись повторне вивчення показників кісткового метаболізму, внаслідок чого доза вітаміну D чи гормональної форми вітаміну D (альфакальцидолу) може змінюватись. Кальцій-фосфорну суміш діти повинні споживати в середній дозі 600–800 мг на добу.

Ключові слова: D-резистентний рахіт; фосфат-діабет; спадкова фосфатемія; рахіт; метаболізм вітаміну D; кальцидіол; кальцитріол; деформації нижніх кінцівок у дітей

Вступ

Уперше захворювання вітамін-D-резистентний рахіт (ВДРР, фосфат-діабет, спадкова фосфатемія) відмежовано від D-дефіцитного рахіту McCune в 1935 році. Більш поглиблено характерні особливості хвороби та деякі метаболічні аспекти вивчені та висвітлені F. Albright, A.M. Butler, E. Bloomberg в 1937 році [1]. Х-зчеплений тип спадковості був описаний R.W. Winters зі співавт. в 1958 році [2].

Вітамін-D-резистентний рахіт розвивається внаслідок вродженого розпаду кодуєчого гена фосфатно-регулюючого білка (клас ендопептидази) (Grieff M.,

1997), що впливає на процеси реабсорбції фосфатів у ниркових каналцях, викликаючи тим самим фосфатурію [3]. Фактор росту фібробластів 23 (FGF-23) має пригнічуючий вплив на 1α -гідроксилування, що безпосередньо впливає на утворення кальцитріолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) [4, 5]. Також FGF-23 збільшує реабсорбцію фосфатів сечею. Таким чином, дитячий організм не отримує достатньої кількості іонів кальцію і втрачає іони фосфору, необхідні для формування кісткової тканини.

Є багато різних причин рахітичних (остеомаліційних) синдромів, але всі вони призводять до відсутності

доступного кальцію і фосфору для мінералізації новоутвореного остеоїду. Оскільки в цих порушеннях є спільний напрям (дефекти в мінералізації кісток), діти з рахітом і рахітоподібними захворюваннями мають дуже схожу клінічну картину. Цей стереотип спонукає лікаря разом із клінічними чи рентгенологічними широко застосовувати досить складні лабораторні дослідження для деталізації характеру порушень кісткового метаболізму. Деякі з них стали доступними для нас лише віднедавна [6–8]. Отримані нами дані щодо метаболізму кісткової тканини [9] дали можливість проводити лікування порушень кісткового обміну при ВДРР під біохімічним контролем; лікування проводилось на основі даних про патогенез даного захворювання.

Метою роботи було визначити вплив консервативної терапії на генетично зумовлені порушення метаболізму кісткової тканини у хворих на вітамін-Д-резистентний рахіт.

Матеріали та методи

На базі консультативно-поліклінічного відділу ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМНУ» були обстежені та проліковані 39 пацієнтів із діагнозом ВДРР. Хлопчиків було 64 %. Вік пацієнтів — 2–18 років, 54,3 % звернулись у віці 3–9 років, що збігалось з прогресуванням ортопедичних проявів.

Консервативне лікування пацієнтів з рахітоподібними захворюваннями проводилось в 4 етапи. Перший етап включав повне обстеження пацієнта на кальцій, фосфор крові та сечі, визначення рівня кальцидіолу та кальцитріолу крові, показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину, а також маркера кісткоутворення P1NP і остеорезорбції В-СТх. На першому етапі в обов'язковому порядку діти проходили генетичне дослідження для виявлення змін (поліморфізму) в алелях рецепторів до вітаміну D (VDR) та колагену першого типу (COL1). Обстеження на наступних етапах проводилось в повному обсязі, окрім генетичних досліджень.

Кількість пролікованих пацієнтів залежно від нозології й етапу лікування: 1-й етап — 39, 2-й — 15, 3-й — 5, 4-й етап — 4. Періодичність обстеження між етапами лікування — 3–3,5 місяця.

Результати та обговорення

Патогенез формування рахітного процесу при ВДРР, а саме пригнічення активності кальцитріолу FGF-23, шляхом зниження 1α -гідроксилювання, з супутнім порушенням реабсорбції фосфору в нирках, спонукав нас застосовувати в лікуванні не тільки препарати, що містять кальцій, фосфор та вітамін D, але й альфакальцидол, який може обійти процеси 1α -гідроксилювання в нирках, бо має формулу, де 1α -гідроксилювання вже проведено штучно (рис. 1).

Лікування ортопедичних проявів ВДРР розпочиналось з 60 000 одиниць вітаміну D, 12 мкг альфакальцидолу та 18 г кальцію гліцерофосфату на місяць. Після 3 місяців лікування проводилось повторне вивчення показників кісткового метаболізму, внаслідок чого доза

вітаміну D не мінялась, а доза гормональної форми вітаміну D була знижена до 8 мкг на день (в середньому діти отримували 0,25 мкг альфакальцидолу на день). Після 6 місяців терапії дозу альфакальцидолу зменшували до 0,25 мкг через день (4 мкг/місяць). На жаль, альфакальцидол недоступний в Україні в рідкій формі, тому ми мали деякі труднощі в застосуванні даного препарату у малих дітей. Кальцій-фосфорну суміш діти споживали в дозі 600–800 мг на добу.

Тепер розглянемо, як змінювались показники крові та сечі в процесі метаболізму кісткової тканини у хворих на ВДРР під час патогенетично обґрунтованого лікування.

Як видно з табл. 1, після першого етапу лікування показники крові вірогідно покращувались, натомість дослідження фосфору крові та екскреції кальцію з сечею не мали вірогідної різниці. Тенденцію позитивного лікування, близьку до вірогідності, виявлено в показниках кальцію іонізованого та загального, фосфору сечі.

Дослідження мікроелементів крові на етапах лікування показало слабкопозитивну динаміку лікування в межах нормовікових показників кальцію. Фосфор крові зростав повільно, збільшення в межі норми не відбулося (рис. 2).

Вже на першому етапі лікування ми спостерігали значний приріст кальцидіолу та кальцитріолу в крові, в подальшому рівень кальцидіолу був в межах вікової норми, а кальцитріол мав тенденцію до утримання в цифрах дещо вище за норму (рис. 3).

У наших дослідженнях ми спостерігали зниження рівня паратиреоїдного гормону після першого етапу лікування, який до та після лікування загалом не виходив за межі вікових норм. Маркер кісткового обміну реагував активніше з чіткою тенденцією до значного зниження після 9 місяців терапії, нормалізуючи утворення гідроксилапатитної групи в кістках (рис. 4).

Кісткоутворення та кісткоруйнування мали чітку тенденцію до зменшення показників після початку лікування. Як видно на рис. 5, показники P1NP і В-СТх мають стійку регресію, що, в свою чергу, значно спо-

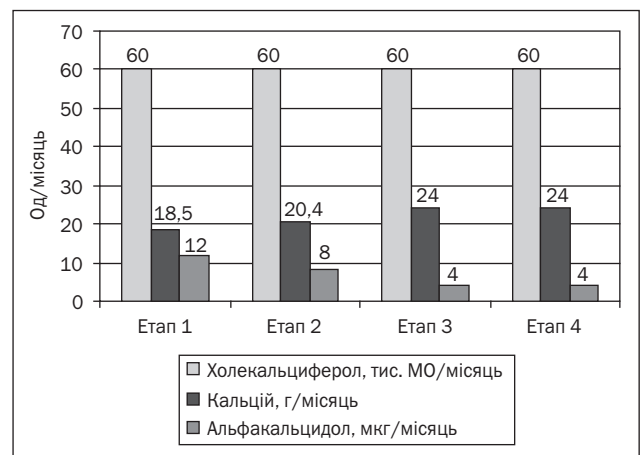


Рисунок 1. Середні місячні дози препаратів, що використовувались для лікування хворих на ВДРР

вільнює кістковий обмін, дозволяючи кістковій тканині стати повноцінно зрілою.

Ниркова реабсорбція кальцію була майже незмінною, показник добового вмісту кальцію в сечі утримувався в межах нижче норми, тим самим акумулюючи його в кров'яному руслі. Фосфор сечі після першого етапу лікування дещо знизився й утримувався в верхній межі екскреції після лікування протягом 1 року (рис. 6).

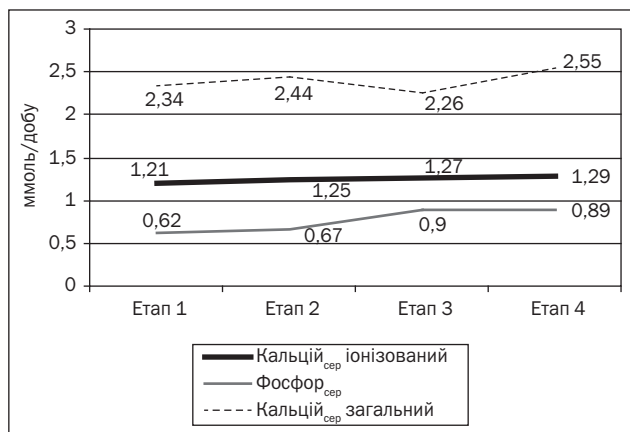


Рисунок 2. Показники кальцію та фосфору крові в процесі лікування

Біохімічні дані сироватки крові у пацієнтів з вітамін-D-резистентним рахітом, які загалом відрізняють його від інших форм рахіту, характеризуються низьким рівнем фосфатів, нормальним або низьким рівнем кальцитріолу, нормальним рівнем кальцію, підвищеною активністю лужної фосфатази, а також нормальним або злегка підвищеним рівнем паратгормону (вторинно).

Вивчаючи кореляційні залежності на першому етапі лікування, ми спостерігали при адекватній, так званій патогенетичній терапії, значне збільшення та посилення кореляційних зв'язків. Дане твердження можна чітко побачити у табл. 2 (до лікування) та 3 (після першого етапу лікування). За браком кількості пацієнтів в групах 3-го і 4-го етапу лікування кореляційні подібності між показниками крові та сечі не прораховувались.

На наше переконання, це унікальні дані, що характеризують нормалізацію відношень між учасниками в системі кісткового метаболізму. Вже після 3 місяців запропонованої нами терапії можна побачити вірогідне покращення синхронності рівнів кальцію іонізованого та кальцію загального, кальцитріолу з кальцієм загальним та іонізованим. Кореляційна залежність також спостерігалась між рівнем паратгормону та кальцитріолу, які є антагоністами у впливі на гомеостаз кальцію

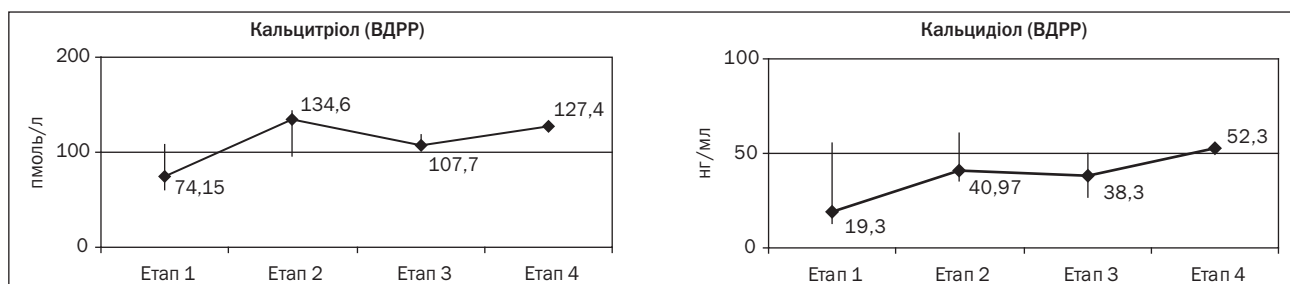


Рисунок 3. Показники кальцидіолу та кальцитріолу в процесі лікування

Таблиця 1. Показники кісткового обміну на етапах лікування хворих на ВДРР (M ± m)

Показник кісткового обміну	Етап 1 (n = 39)	Етап 2 (n = 15)	Етап 3 (n = 5)	Етап 4 (n = 4)
Кальцій іонізований	1,21 ± 0,01	1,25** ± 0,02	1,2700* ± 0,0134	1,2900* ± 0,0077
Фосфор крові	0,62 ± 0,03	0,67 ± 0,07	0,9000** ± 0,0236	0,8900** ± 0,1378
Кальцій загальний	2,34 ± 0,02	2,44** ± 0,03	2,260** ± 0,035	2,5500** ± 0,0262
Вітамін D загальний (25(OH) ₂ D ₃)	19,30 ± 2,01	40,97* ± 7,07	38,3000* ± 6,5518	52,3000* ± 18,4309
1,25(OH) ₂ D ₃	74,15 ± 3,89	134,60* ± 13,39	107,7000* ± 14,5257	127,4000* ± 24,4436
Паратгормон інтактний	48,66 ± 4,59	39,01 ± 12,86	28,0300** ± 3,9761	26,3000 ± 4,0618
Остеокальцин	123,35 ± 10,27	59,11* ± 34,05	60,4000** ± 3,0247	29,7000 ± 3,1348
Кальцій сечі (добовий)	2,42 ± 0,25	2,54 ± 0,94	1,2000 ± 0,2668	1,5000 ± 0,3432
Фосфор сечі (добовий)	34,09 ± 1,36	26,52** ± 3,15	18,2000 ± 0,6064	15,1000** ± 0,7370
P1NP	815,03 ± 59,86	576,40 ± 205,65	450,4000** ± 25,3347	524,6000** ± 32,3429
B-CTx	2,16 ± 0,11	1,69 ± 0,46	1,8000** ± 0,1652	1,5000** ± 0,1367

Примітки: * – вірогідна різниця параметра порівняно з 1-м етапом лікування (p < 0,05); ** – тенденція до вірогідної різниці параметра порівняно з 1-м етапом лікування (0,1 > p > 0,05).

в організмі, хоча до лікування взаємозв'язок був порушений (кореляційна залежність була менше $-0,40$). Також ми спостерігали синхронізацію деяких ланок реабсорбції нирок, де показники екскреції кальцію та фосфору почали корелювати в тенденції до нормалізації. Процеси кісткоруйнування отримали сильну негативну кореляцію з рівнем загального вітаміну D, остеокальцином та екскрецією фосфору.

Вважаємо, що подальше вивчення таких кореляційних зв'язків може стати в нагоді при оцінці нормалізації процесів кісткового метаболізму не тільки при остеомаліційному процесі, але й при дослідженні остеопоротичних змін, в тому числі вікових.

Лікар повинен усвідомлювати важливість ранньої діагностики вітамін-D-резистентного рахіту, тому що правильний діагноз та вчасно розпочате лікування на ранніх стадіях захворювання можуть запобігти тяжким ортопедичним деформаціям нижніх кінцівок та вчасно нормалізувати баланс відношень між показниками кісткового метаболізму. Враховуючи автосомно-домінантний тип успадкування, діти в постраждалих сім'ях повинні бути обстежені на рівень фосфору в сироватці та сечі й активності лужної фосфатази сироватки протягом першого місяця життя, а за відсутності інформативних даних — знову через 3 і 6 місяців. Надані результати є показанням для рентгенологічного дослідження. Якщо рахіт присутній, терапія починається з вітаміну D, альфакальцидолу та фосфатів.

Чому застосовується гормональний метаболіт, а не звичайний вітамін D? На це питання нам дають відповідь сучасні патофізіологічні погляди на розвиток ВДРР. Хоча РНEX, як відомо, є ендопептидазою, роль РНEX в патофізіології ФД досі обговорюється різними авторами. Відомо, що рівень FGF-23 підвищений при ФД, і ця зміна, підвищення концентрації, призводить

до втрати фосфатів та дефіциту концентрації кальцитріолу в сироватці крові. FGF-23 пригнічує експресію SLC34A1, таким чином пригнічуючи рівень білка NaPi1a, що призводить до втрати фосфатів. FGF-23 також знижує рівень 1α -гідроксилази та підвищує рівень 25-гідроксивітамін-D-24-гідроксилази, внаслідок чого зменшується синтез та збільшується інактивація $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [10–12]. Альфакальцидол ($1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$), на відміну від готового кальцитріолу, повинен пройти 25-гідроксильовання в печінці і отримати формулу кальцитріолу — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Таким чином, ми можемо виключити вплив FGF-23 на 1α -гідроксилазу і формуємо в організмі готовий кальцитріол за допомогою печінкового 25-гідроксильовання.

Як зазначалось вище, лікування в обов'язковому порядку включало вітамін D звичайний, альфакальцидол та кальцій-фосфорну суміш. Пацієнти потребують регулювання дозування в процесі лікування.

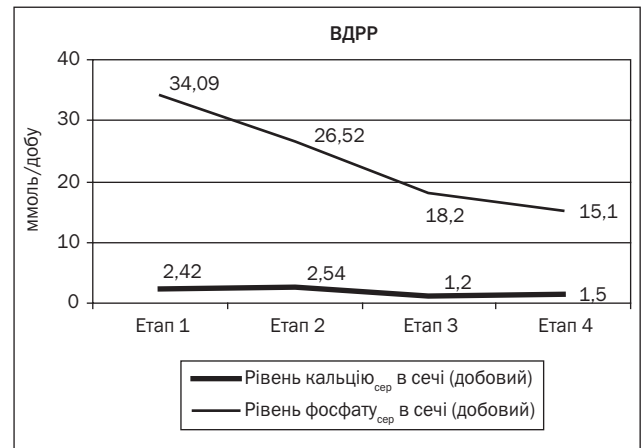


Рисунок 6. Показники екскреції кальцію та фосфору нирками в процесі лікування

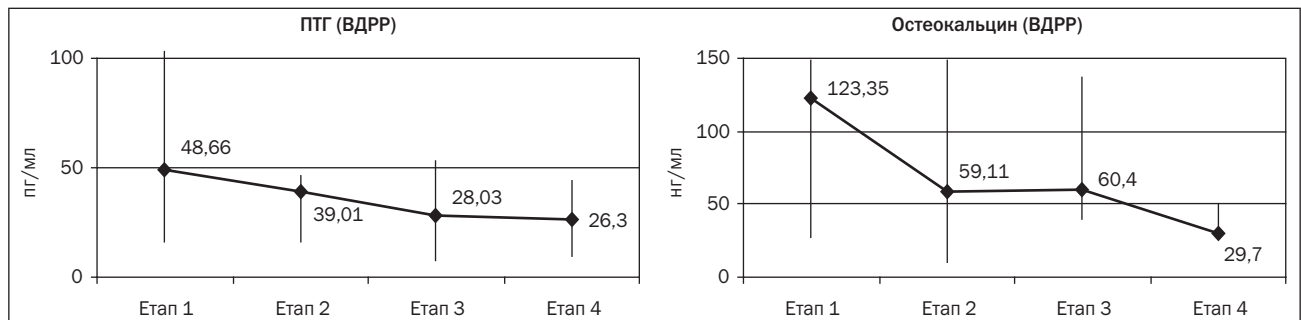


Рисунок 4. Показники паратиреоїдного гормону та остеокальцину в процесі лікування

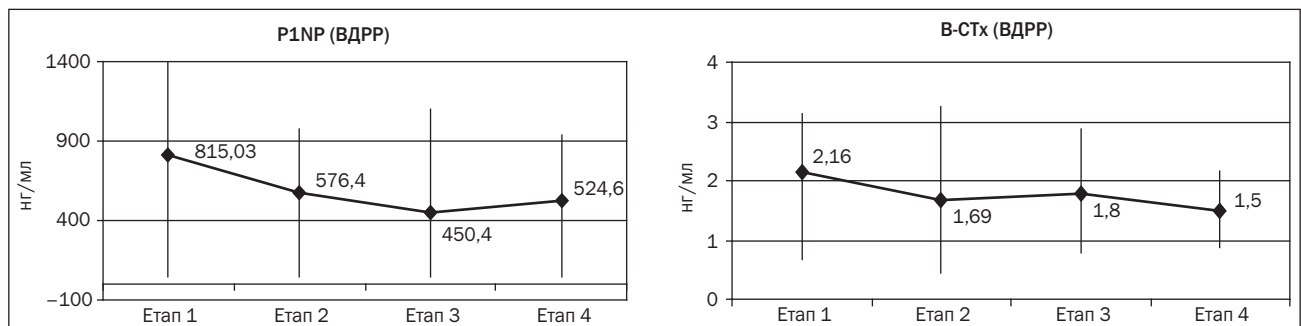


Рисунок 5. Показники кісткоутворення та кісткоруйнування в процесі лікування

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хворих на ВДРР (до лікування)

Кореляція											
Виражена кореляція вірогідна при $p < 0,5000$											
N = 39 (видалення по рядках пропущених даних)											
	Кальцій іонізований	Фосфор крові	Кальцій загальний	Вітамін D загальний 25(OH) ₂ D ₃	1,25(OH) ₂ D ₃	Паратгормон інтактний	Остеокальцин	Кальцій сечі (добовий)	Фосфор сечі (добовий)	P1NP	B-CTx
Кальцій іонізований	1,00	0,16	0,24	0,04	0,03	0,06	0,06	0,27	-0,02	0,35	0,02
Фосфор крові	0,16	1,00	0,25	0,27	0,24	0,07	0,19	-0,04	-0,63	0,04	0,04
Кальцій загальний	0,24	0,25	1,00	0,23	0,52	-0,38	-0,13	-0,18	-0,42	0,24	-0,09
Вітамін D загальний 25(OH) ₂ D ₃	0,04	0,27	0,23	1,00	0,80	-0,34	-0,01	-0,30	-0,13	0,06	0,23
1,25(OH) ₂ D ₃	0,03	0,24	0,52	0,80	1,00	-0,39	-0,38	-0,31	-0,34	-0,04	0,05
Паратгормон інтактний	0,06	0,07	-0,38	-0,34	-0,39	1,00	-0,32	0,49	0,37	-0,36	-0,62
Остеокальцин	0,06	0,19	-0,13	-0,01	-0,38	-0,32	1,00	-0,02	-0,19	0,52	0,60
Кальцій сечі (добовий)	0,27	-0,04	-0,18	-0,30	-0,31	0,49	-0,02	1,00	0,41	0,27	-0,01
Фосфор сечі (добовий)	-0,02	-0,63	-0,42	-0,13	-0,34	0,37	-0,19	0,41	1,00	-0,13	-0,18
P1NP	0,35	0,04	0,24	0,06	-0,04	-0,36	0,52	0,27	-0,13	1,00	0,74
B-CTx	0,02	0,04	-0,09	0,23	0,05	-0,62	0,60	-0,01	-0,18	0,74	1,00

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між показниками крові та сечі у хворих на ВДРР (після першого етапу лікування)

Кореляція											
Виражена кореляція вірогідна при $p < 0,5000$											
N = 5 (видалення по рядках пропущених даних)											
	Кальцій іонізований	Фосфор крові	Кальцій загальний	Вітамін D загальний 25(OH) ₂ D ₃	1,25(OH) ₂ D ₃	Паратгормон інтактний	Остеокальцин	Кальцій сечі (добовий)	Фосфор сечі (добовий)	P1NP	B-CTx
Кальцій іонізований	1,00	0,11	0,85	-0,35	0,86	-0,50	-0,28	0,61	0,06	0,48	0,03
Фосфор крові	0,11	1,00	-0,37	-0,60	-0,12	0,69	-0,28	0,70	0,59	0,18	-0,53
Кальцій загальний	0,85	-0,37	1,00	-0,16	0,74	-0,70	-0,23	0,18	-0,25	0,24	0,16
Вітамін D загальний 25(OH) ₂ D ₃	-0,35	-0,60	-0,16	1,00	0,16	-0,57	0,90	-0,66	-0,68	0,40	0,92
1,25(OH) ₂ D ₃	0,86	-0,12	0,75	0,16	1,00	-0,79	0,18	0,38	-0,21	0,75	0,52
Паратгормон інтактний	-0,50	0,69	-0,70	-0,57	-0,79	1,00	-0,41	0,20	0,56	0-0,50	-0,78
Остеокальцин	-0,28	-0,28	-0,23	0,90	0,18	-0,41	1,00	-0,56	-0,75	0,64	0,89
Кальцій сечі (добовий)	0,61	0,70	0,18	-0,66	0,38	0,20	-0,56	1,00	0,77	0,18	-0,46
Фосфор сечі (добовий)	0,06	0,59	-0,25	-0,68	-0,21	0,56	-0,75	0,77	1,00	-0,41	-0,75
P1NP	0,48	0,18	0,24	0,40	0,75	-0,50	0,64	0,18	-0,41	1,00	0,68
B-CTx	0,03	-0,53	0,16	0,92	0,52	-0,78	0,89	-0,46	-0,75	0,68	1,00

Адекватно це можливо робити лише за наявності моніторингу показників крові та сечі що три місяці, поки показники (кальцій, фосфор крові та сечі, визначення рівня кальцидіолу та кальцитріолу крові, показників паратиреоїдного гормону та остеокальцину, а також маркера кісткоутворення P1NP і остеорезорбції В-СТх) не наблизяться до нормовікових. В подальшому перевірку та корекцію лікування можна проводити раз на пів року. Метою моніторингу є підтримка нормальної концентрації Са та ПТГ крові, щоб уникнути гіперкальціурії, а також зниження активності процесів кісткоруйнування, активність яких призводить до пришвидшення обмінних процесів в кістці.

Після 1–2 років лікування та періодично пізніше треба проводити ультразвукове дослідження нирок для оцінки розвитку нефрокальцинозу. Якщо при цьому дослідженні показники нирок стабільні, то частоту цього дослідження зменшують. Ми виконуємо рентгенографію нижніх кінцівок через 1 рік після лікування, в тому числі оперативного, та кожні 2 роки після цього протягом росту дитини, щоб переконатися, що зона росту оптимально реагує на лікування. Таким чином, рентгенографічні характеристики епіфізів є важливими датчиками медикаментозного лікування та можуть бути важливими індикаторами для регулювання доз поряд з біохімічними дослідженнями.

Запропонована нами терапія дозволила нам досягнути в пацієнтів з ВДРР нормовікових показників тривалості зрощення після багаторівневих корекційних остеотомій із застосуванням інтрамедулярних конструкцій, в тому числі ті, де мали місце відкриті зони росту. Цими даними ми плануємо поділитись в наших наступних публікаціях.

Висновки

Біохімічні дані сироватки крові у пацієнтів з вітамін-Д-резистентним рахітом, які загалом відрізняють його від інших форм рахіту, характеризуються низьким рівнем фосфатів, нормальним або низьким рівнем кальцитріолу, нормальним рівнем кальцію, підвищеною активністю лужної фосфатази, а також нормальним або злегка підвищеним рівнем паратгормону (вторинно).

Лікування ортопедичних проявів ВДРР повинно розпочинатись з 60 000 одиниць вітаміну D, 12 мкг альфакальцидіолу та 18 г кальцію гліцерофосфату на місяць. Після 3 місяців лікування повинно проводитись повторне вивчення показників кісткового метаболізму,

внаслідок чого доза вітаміну D чи гормональної форми вітаміну D (альфакальцидіолу) може змінюватись. Кальцій-фосфорну суміш діти повинні споживати в середній дозі 600–800 мг на добу. Запропонована схема лікування дозволяє покращити взаємозв'язки між учасниками метаболічного процесу в кістковій тканині пацієнтів з ВДРР, що впливає на роботу зон росту, формування деформацій кісток та терміни зрощення після остеотомій ($p < 0,05$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Albright F., Butler A.M., Bloomberg E. *Rick-ets resistant to vitamin D therapy.* *Am. J. Dis. of Child.* Sept. 1937. 54. 529-547.
2. Winters R.W., Graham J.B., Williams T.F. et al. *A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature.* *Medicine.* 1958. 7. 97-142.
3. Grief M., Mumm S., Waelz P. et al. *Expression and cloning of the human X-linked hypophosphatemia gene cDNA.* *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997. 231. 635-639.
4. Hochberg Z. *Vitamin D and Rickets.* *Endocr. Dev. Basel: Karger.* 126-155.
5. Econs M.J. *Bone disease resulting from inherited disorders of renal tubule transport and vitamin D metabolism.* In *Disorders of Bone and Mineral Metabolism.* New York: Raven Press, 1992. 935-950.
6. Fu G.K., Portale A.A., Miller W.L. *Complete structure of the human gene for the vitamin D 1 α -hydroxylase, P450c1 α .* *DNA Cell. Biol.* 1997.
7. Holick M.F. *The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites.* *J. Nutr.* 1990. 120(Suppl. 11). 1464-1469.
8. Tohme J.F., Seibel M.J., Silverberg S. J. et al. *Biochemical markers of bone metabolism.* *Zietschr. Rheumatol.* 1991. 50. 133-141.
9. Martsyniak S., Guk I., Kinchaya-Polishchuk I T. et al. *Results of conservative treatment in patients with phosphate diabetes.* *Bone Abstracts.* 2015. 4. 194.
10. Gattineni J., Baum M. *Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF-23): implications for disorders of phosphate metabolism.* *Pediatr. Nephrol.* 2010. 25. 591-601.
11. Ramon I., Kleynen P., Body J.J., Karmali R. *Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis.* *Eur. J. Endocrinol.* 2010. 162. 1-10.
12. Strom T.M., Juppner H. *PHEX, FGF-23, DMP1 and beyond.* *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008; 17. 357-62.

Отримано/Received 05.01.2020

Рецензовано/Revised 10.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.01.2020 ■

Information about authors

S.M. Martsyniak, PhD, Head the Department of polyclinic, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

S.S. Strafun, MD, PhD, Professor, Head of the Department for Microsurgery and Reconstructive-Recovery Surgery of Upper Limb, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

T.A. Kincha-Polishchuk, PhD, physician at the Department of children orthopedic, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Information about funding.

The work is carried out in accordance with the scientific research plan of State Institution "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the NAMS of Ukraine". The research funding institution is the NAMS of Ukraine.

All patients and their parents signed the informed agreement for participating in this study.

Марциняк С.М., Страфун С.С., Кинча-Полищук Т.А.

ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Лечение нарушений костного обмена у больных витамин-D-резистентным рахитом

Резюме. Цель: определить влияние консервативной терапии на генетически обусловленные нарушения метаболизма костной ткани у больных витамин-D-резистентным рахитом.

Материалы и методы. На базе консультативно-поликлинического отдела ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМНУ» было обследовано и пролечено 39 пациентов с диагнозом «витамин-D-резистентный рахит, фосфат-диабет» (ВДРР). Консервативное лечение пациентов проводилось в несколько этапов. Первый этап включал полное обследование пациента на определение уровня кальция и фосфора в крови и моче, кальцидиола и кальцитриола крови, показателей паратиреоидного гормона и остеокальцина, а также маркера костеобразования PINP и остеорезорбции В-СТх. На первом этапе в обязательном порядке дети проходили генетическое исследование. Целью исследования было выявление изменений (полиморфизма) в аллелях рецепторов к витамину D (VDR) и коллагену первого типа (COL1). Обследование на следующих этапах проводилось полностью, кроме генетических исследований. **Результаты.** Всестороннее изучение метаболизма витамина D и биохимических пока-

зателей жизнедеятельности костной ткани у больных ВДРР, включая формирование органической основы кости, позволило основательно изучить некоторые вопросы патогенеза и сущности остеомаляционных и в дальнейшем остеопоротических изменений разной степени. В зависимости от этих изменений удалось разработать различные схемы медикаментозной коррекции нарушений костного метаболизма при фосфат-диабете. **Выводы.** Лечение ортопедических проявлений витамин-D-резистентного рахита должно начинаться с 60 000 единиц витамина D, 12 мкг альфакальцидиола и 18 г кальция глицерофосфата в месяц. После 3 месяцев лечения должно проводиться повторное изучение показателей костного метаболизма, в результате чего доза витамина D или гормональной формы витамина D (альфакальцидиола) может меняться. Кальций-фосфорную смесь дети должны потреблять в средней дозе 600–800 мг в сутки.

Ключевые слова: D-резистентный рахит; фосфат-диабет; наследственная фосфатемия; рахит; метаболизм витамина D; кальцидиол; кальцитриол; деформации нижних конечностей у детей

S.M. Martsyniak, S.S. Strafun, T.A. Kincha-Polishchuk

Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Treatment of bone metabolic disorders in patients with vitamin D-resistant rickets

Abstract. Background. The purpose was to determine the effect of drug therapy upon genetically determined disorders of bone tissue metabolism in patients with vitamin D-resistant rickets. **Materials and methods.** In the consultative out-patient department of the Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMSU, 39 patients who had been diagnosed with vitamin D-resistant rickets, phosphate diabetes (VDRR), were examined and treated. Medical treatment of the patients was carried out in several stages. Stage 1 included a patient complete examination to determine the level of calcium and phosphorus in blood and urine, calcidiol and calcitriol in blood, parathyroid hormone and osteocalcin parameters as well as the marker of bone formation PINP and that of osteoresorption B-CTx. At the first stage, children were obliged to undergo a genetic study. The aim of the study was to detect changes (polymorphism) in receptor alleles to vitamin D (VDR) and collagen type I (COL1). The examination at the next stages was conducted entirely, in addition to genetic studies. **Results.** Comprehensive

study of vitamin D metabolism and biochemical parameters of bone function in patients with VDRR, including the formation of the organic basis of bone, allowed examine thoroughly some issues of pathogenesis and the essence of osteomalacia and later osteoporotic changes of different degrees. Depending on these changes, it was possible to develop different regimens of medical correction of bone metabolism disorders in phosphate-diabetes. **Conclusions.** The treatment of orthopedic VDRR should begin with 60 000 units of vitamin D, 12 µg of alpha-calcidol and 18 g of calcium glycerophosphate per month. In 3 months of treatment, a re-examination of bone metabolism should be performed, resulting in alterations of vitamin D or the hormonal form of vitamin D alpha-calcidol intake. The calcium-phosphorus mixture should be consumed by children at an average dose of 600–800 mg per day.

Keywords: D-resistant rickets; phosphate diabetes; hereditary phosphatemia; rickets; vitamin D metabolism; calcidiol; calcitriol; deformations of lower extremities in children



Фактори ризику виразкового коліту в дітей

Резюме. Актуальність. Запальні хвороби кишечника на сьогодні є однією з актуальних проблем дитячої гастроентерології, що обумовлено стрімким поширенням даної патології, зміщенням дебюту хвороби на ранній вік дитини (перші три роки життя), формуванням тяжких ускладнень, низькою ефективністю сучасних схем лікування. Проблема виразкового коліту в дітей вимагає подальшого всебічного вивчення, в тому числі факторів ризику виникнення захворювання, що надасть можливість формування груп ризику розвитку хвороби, обґрунтування профілактичних заходів з її попередження. **Матеріали та методи.** Вивчення факторів ризику проводилось шляхом опитування 100 матерів, діти яких хворіли на виразковий коліт. Контрольну групу становили 30 матерів здорових дітей. **Результати.** На підставі математичного аналізу медико-біологічних факторів ризику розвитку виразкового коліту в дітей визначені найбільш значимі: обтяжена спадковість по захворюванням органів травлення, а саме хворобам кишечника, кишечні дисфункції в ранньому віці, повторні курси антибіотикотерапії, вторинна лактазна недостатність, часті респіраторні хвороби. Розроблено алгоритм прогнозування виразкового коліту в дитячому віці, обґрунтовані підходи до профілактики даної патології.

Ключові слова: виразковий коліт; діти; фактори ризику

Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) — виразковий коліт (ВК) і хвороба Крона (ХК) на сьогодні є однією з актуальних проблем дитячої гастроентерології, що обумовлено стрімким поширенням даної патології, зміщенням дебюту хвороб на ранній вік дитини (перші три роки життя), формуванням тяжких ускладнень, низькою ефективністю сучасних схем лікування [3, 18, 21].

Останніми роками завдяки низці проведених фундаментальних клініко-експериментальних досліджень отримано нові наукові дані щодо ролі генетичних факторів, стану імунної системи, мікробіоценозу, протективної функції слизового бар'єру товстої кишки, які суттєво розширили існуючі уявлення відносно патології запальних хвороб кишечника, зокрема ВК у дитячому віці [4, 7, 9, 15].

У той же час найменш вивченою залишається проблема профілактики ВК, розробка якої сприяла би попередженню розвитку хвороби, особливо тотальних

високоактивних її форм як найбільш загрозливого клінічного варіанта даної патології.

Доцільність значимості даного напрямку наукових досліджень знайшла своє підтвердження у низці досліджень, результатами яких доведено, що ризик виникнення гастроентерологічних хвороб у дітей вірогідно підвищують фактори перинатального періоду, обтяжена спадковість по хворобах органів травлення, кишкові інфекції, повторні курси антибіотикотерапії в ранньому дитинстві [1, 8, 10, 11, 13, 14, 17, 20, 22, 23].

Слід відмітити, що в педіатричній літературі є поодинокі публікації, в яких наведена частота зустрічальності та інформативність генетичних, соціально-біологічних і перинатальних факторів ризику розвитку ВК як можливих тригерів формування хвороби. Так, М.Ф. Денисовою (1985) на підставі вивчення у 135 дітей з ВК частоти та інформативної цінності факторів ризику було показано, що найбільшу інформативну цінність у дітей з ВК мають патологія вагітності, рецидивуючі бактеріально-вірусні інфекції, частий прийом

антибіотиків, непереносимість молока, дисфункції кишечника в ранньому віці [6].

За даними епідеміологічного дослідження А. Нвіід et al. [19] доведено, що використання антибіотиків в ранньому дитинстві є фактором ризику розвитку ЗЗК, і чим частіше призначалися повторні курси антибіотиків, тим частіше було формування цих хвороб.

Педіатри звертають увагу на тип харчування дитини в самому ранньому віці з точки зору його впливу на склад мікрофлори кишечника, який сьогодні розглядається як ключовий фактор патогенезу ЗЗК [16].

В.Г. Румянцев (2009) наводить публікації, висновки яких свідчать про те, що ризик ВК в 10–15 разів перевищує популяційний, якщо один з батьків хворів на це захворювання [12]. Ці дані підкреслюють суттєву роль родинної схильності у розвитку запальних хвороб кишечника, зокрема ВК.

На жаль, перші кроки з вивчення ролі факторів ризику у формуванні ВК у дітей залишилися на стадії визначення їх частоти, не було запропоновано конкретних рекомендацій щодо первинної профілактики ВК в дитячому віці, а саме можливості формування груп ризику розвитку даної хвороби, обґрунтуванню профілактичних заходів з її попередження.

Виходячи з вищенаведеного, **метою** роботи була розробка алгоритму прогнозування виразкового коліту в дітей шляхом вивчення факторів ризику його розвитку.

Матеріали та методи

Вивчення факторів ризику проводилось шляхом опитування 100 матерів, діти яких хворіли на виразковий коліт, із них 29 (29 %) дітей дошкільного віку (3–6 років), 31 (31 %) дитина шкільного віку (7–11 років), 40 (40 %) підлітків (12–18 років). Дівчат було 46 (46 %), хлопчиків — 54 (54 %). Тотальний ВК мали 65 (65 %) пацієнтів, сегментарний — 23 (23 %), дистальний — 12 (12 %); тяжку форму — 28 (28 %), середньотяжку — 62 (62 %), легку — 10 (10 %) дітей. Контрольну групу становили 30 матерів здорових дітей.

Аналіз даних проводили непараметричним методом статистики з використанням критерію χ^2 Пірсона, статистично значущими вважалися відмінності частот у двох незалежних групах при $p < 0,05$. Для виявлен-

ня провідних анамнестичних прогностичних факторів ризику розвитку ВК у дітей та визначення найбільш інформативних показників застосовували послідовну діагностичну процедуру Вальда — Генкіна із розрахунком діагностичного коефіцієнта (ДК) та оцінкою значимості ознак на основі міри інформативності. Для оцінки впливу факторів ризику на клінічні критерії перебігу ВК використовували метод однофакторного дисперсійного аналізу з розрахунком фактичного значення критерію Фішера (F), порівнянням його з критичним значенням ($F_{кр}$) при $p = 0,05$ та визначенням його значущості (p) [5].

Результати та обговорення

За нашими даними, у 75 % дітей з ВК батьки та найближчі родичі мали хвороби органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). У 24 % родин (в одного або кількох її членів) були діагностовані захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки, жовчовидільної системи (хронічні гастродуоденіти, виразки шлунка, хронічний холецистит). Родичі 20 % дітей мали в анамнезі захворювання кишечника (хронічні коліти, в тому числі в 2 % випадків — виразковий коліт, в 1 % — хвороба Крона). У 16 % родин було виявлено лише онкологічні хвороби органів травлення, серед яких у 70 % (11 випадків) діагностовано рак кишечника. У 15 % родин вищезазначені патології спостерігалися в різних поєднаннях: одні родичі мали хронічні захворювання органів травлення, інші — хронічні коліти, онкопатологію (рис. 1).

Таким чином, індивідуальне опитування батьків дозволило виявити значну питому вагу (75 %) родинної схильності до хвороб органів травлення, що значно більше порівняно з аналогічними показниками, встановленими в 80-ті роки минулого століття (20 % родин). При цьому ми вперше документували в їх структурі рак кишечника, хворобу Крона, виразковий коліт.

Нами проведено порівняльний аналіз частоти зустрічальності факторів обтяженої спадковості у дітей з ВК та у здорових дітей. Встановлено, що у близьких родичів дітей контрольної групи також мають місце хвороби шлунково-кишкового тракту, але частота їх зустрічальності значно нижче, ніж в родинах дітей з ВК; особливо це стосується хвороб кишечника (табл. 1).

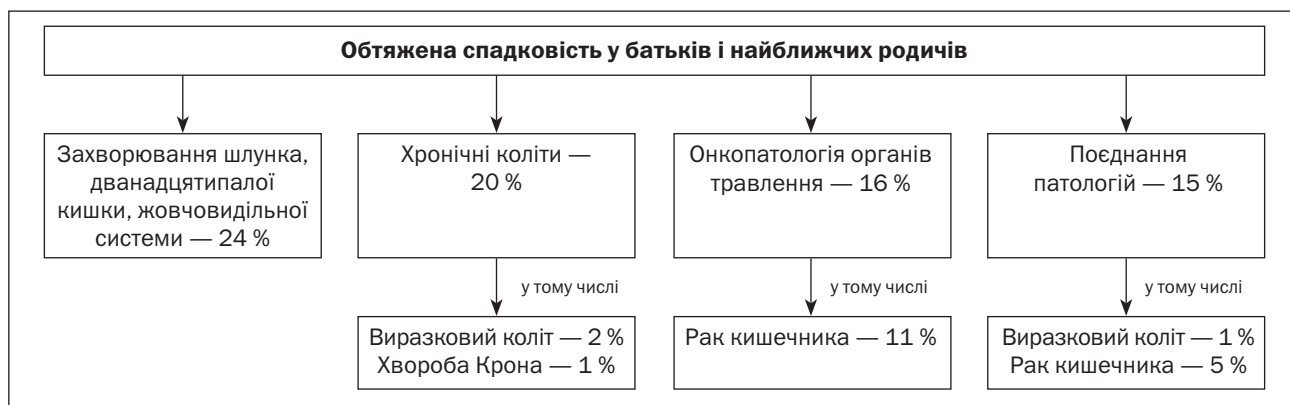


Рисунок 1. Структура захворювань органів шлунково-кишкового тракту в батьків і найближчих родичів дітей з виразковим колітом (n = 100)

Таким чином, проведений аналіз обтяженої спадковості в родинях хворих на ВК дітей підкреслює значимість спадкових факторів як факторів ризику розвитку ВК в дитячому віці.

Виходячи з даних літератури про те, що різноманітні захворювання та стани перинатального періоду несприятливо впливають на плід [2], нами був проведений аналіз акушерського анамнезу матерів обстежених дітей (табл. 2).

Наведена структура визначених факторів свідчить про досить питому їх вагу в анамнезі обстежених дітей з ВК. Так, згідно з отриманими даними, обтяжений акушерський анамнез, а саме перебіг вагітності, встановлено у 66 (66 %) дітей з ВК; серед вивчених факторів домінували ранній гестоз, загроза переривання вагітності та патологія пологів. Зіставлення частоти наведених факторів в двох групах дітей показало, що статистичну розбіжність з контрольною групою мав лише один фактор — загроза переривання вагітності (18 % проти 3,3 % у групі здорових дітей ($p < 0,05$)).

Отримані дані щодо акушерського анамнезу матерів обстежених дітей з ВК є важливими з урахуванням існуючої точки зору про те, що один з найчастіших факторів порушення внутрішньоутробного розвитку плода — проблеми жіночого здоров'я в різні терміни гестації, серед яких, за нашими даними, суттєва роль належить загрози переривання вагітності як маркера несприятливого постнатального розвитку дитини [2].

Також у дітей з виразковим колітом були проаналізовані фактори, що визначають преморбідний фон хворої дитини (табл. 3).

Відомо, що в розвитку хвороб органів травлення педіатри суттєву роль відводять тривалості грудного вигодовування. За нашими даними, на грудному вигодовуванні до 6 місяців і більше були 61 % дітей, на змішаному з 2–3-го місяця — 28 % (проти 10 % в

контрольній групі, $p < 0,05$), на штучному — 11 % (проти 10 %, $p > 0,05$). Можливо, на сьогодні поряд із встановленим несприятливим впливом на стан здоров'я дитини разом зі штучним вигодовуванням зростає роль раннього змішаного вигодовування з урахуванням існуючих в літературі даних щодо негативного впливу типу харчування на мікробіоту кишечника [11, 13, 15]. Заслугує на увагу діагностована вторинна лактазна недостатність у 44 % дітей з виразковим колітом (проти 13,3 % в групі контролю, $p < 0,05$), роль якої в патогенезі запальних захворювань кишечника залишається ще досі не вивченою (табл. 3).

Проведений аналіз структури наведених факторів визначив також низку захворювань, які з раннього віку дитини здатні формувати несприятливий преморбідний фон. Відповідно їх ранговому розподілу, суттєву питому вагу мають кишкові дисфункції в ранньому віці, повторні курси антибіотикотерапії, супутні хвороби ШКТ, часті респіраторні інфекції. Наявність встановлених факторів, з нашої точки зору, може сприяти прогресуванню ВК шляхом посилення порушень епітеліального бар'єру кишечника, рівноваги між показниками вродженого й адаптивного імунітету, змін мікробіоти та інше.

Згідно з отриманими даними, усі наведені фактори мали статистичну розбіжність відносно контрольної групи ($p < 0,05$), за виключенням такого фактора, як алергічні захворювання.

На підставі вивчених факторів ризику встановлено статистичні відмінності за низкою ознак між групами хворих та здорових дітей ($p < 0,05$). Це дало підставу для розробки алгоритму прогнозування виразкового коліту в групі обстежених пацієнтів. Усі фактори ризику розвитку ВК ранжирували у порядку спадання інформативності (табл. 4). Ознаки з позитивними ДК розглядали як маркери схильності до ВК, ознаки з негативними ДК — як маркери його відсутності [5].

Таблиця 1. Частота спадкових факторів ризику у дітей з виразковим колітом, абс. (%)

Обтяжена спадковість у батьків і найближчих родичів	Група дітей з ВК (n = 100)	Контрольна група (n = 30)
Захворювання шлунка, дванадцятипалої кишки, жовчовидільної системи	24 (24,0)*	2 (6,7)
Хронічні коліти	20 (20,0)*	2 (6,7)
Онкопатологія органів травлення	16 (16,0)*	1 (3,3)
Поєднана патологія органів травлення	15 (15,0)*	1 (3,3)
Усього	75 (75,0)*	6 (20,0)

Примітка: тут і в табл. 2, 3: * — статистична різниця між групами, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Структура перинатальних факторів ризику у дітей з виразковим колітом, абс. (%)

Перинатальні фактори	Група дітей з ВК (n = 100)	Контрольна група (n = 30)
Ранній гестоз	40 (40,0)	11 (36,7)
Загроза переривання вагітності	18 (18,0)*	1 (3,3)
Анемія вагітних	6 (6,0)	1 (3,3)
Перенесені інфекції під час вагітності	2 (2,0)	3 (10,0)
Патологія пологів (кесарів розтин, вакуум-екстракція)	8 (8,0)	3 (10,0)

Згідно з аналізом анамнестичних даних, інформативними вважали критерії з коефіцієнтом інформативності $\geq 1,0$. Прогнозування виразкового коліту за допомогою розробленого алгоритму здійснюють шляхом алгебраїчного складання діагностичних коефіцієнтів до моменту досягнення діагностичного порогу. Для групи високого ризику виявлення ВК діагностичний поріг встановлено +28,0 (наявність п'яти послідовних діагностичних критеріїв); середнього ризику — +23,0 (наявність чотирьох послідовних діагностичних критеріїв); низького ризику — +13,0 (наявність в анамнезі хоча б одного з двох факторів з найбільшим коефіцієнтом інформативності — кишкової дисфункції в

ранньому дитинстві або обтяженої спадковості за кишечними захворюваннями та інших послідовних діагностичних критеріїв). Якщо після складання ДК усіх ознак діагностичний поріг не досягнуто — діагноз невизначений, тобто дана сукупність показників не дозволяє надійно діагностувати захворювання; для його уточнення слід виконати поглиблене клініко-параклінічне обстеження.

Виявлено, що наявність одразу кількох послідовних, більш інформативних факторів частіше спостерігається у дошкільнят і підлітків, ніж у школярів ($F = 6,1$, $F_{кр} = 3,5$, $p = 0,01$); у дітей з тотальним і сегментарним колітом, ніж з дистальним ($F = 33,4$,

Таблиця 3. Структура факторів преморбідного фону у дітей з виразковим колітом, абс. (%)

Обтяжуючі фактори	Група дітей з ВК (n = 100)	Контрольна група (n = 30)
Кишкові дисфункції в ранньому віці	72 (72,0)*	4 (13,3)
Частий прийом антибіотиків	65 (65,0)*	6 (20,0)
Супутня патологія ШКТ	44 (44,0)*	5 (16,7)
Часті респіраторні захворювання	43 (43,0)*	4 (13,3)
Паразитарні захворювання	37 (37,0)*	4 (13,3)
Алергічні захворювання	23 (23,0)	3 (10,0)
Тип грудного вигодовування дітей на першому році життя:		
— до 6 місяців і більше	61 (61,0)	24 (80,0)
— змішане з 2–3-го місяця	28 (28,0)*	3 (10,0)
— штучне	11 (11,0)	3 (10,0)
Вторинна лактазна недостатність	44 (44,0)*	4 (13,3)

Таблиця 4. Алгоритм прогнозування виразкового коліту в дітей

№	Фактор ризику	Наявність ознаки (так/ні)	Діагностичний коефіцієнт	Інформативність
1	Кишкові дисфункції в ранньому дитинстві	Так	7	3,6
		Ні	-5	
2	Обтяжена спадковість	Так	6	3,0
		Ні	-5	
3	Частий прийом антибіотиків	Так	5	2,0
		Ні	-4	
4	Вторинна лактазна недостатність	Так	5	1,1
		Ні	-2	
5	Часті респіраторні захворювання	Так	5	1,0
		Ні	-2	
6	Супутня патологія кишечника	Так	4	0,8
		Ні	-2	
7	Паразитарна інфекція	Так	4	0,7
		Ні	-1	
8	Змішане грудне вигодовування	Так	4	0,6
		Ні	-1	
9	Загроза переривання вагітності	Так	4	0,5
		Ні	-1	

$F_{кр} = 3,5$, $p = 0,003$); при тяжкому і середньотяжкому перебігу захворювання, ніж легкому ($F = 9,5$, $F_{кр} = 3,5$, $p = 0,01$); статистичної різниці в показниках за статтю не встановлено ($F = 0,6$, $F_{кр} = 4,6$, $p = 0,46$).

Показники ефективності даної математичної моделі прогнозу розвитку виразкового коліту в дітей становили: специфічність — 67 %, чутливість — 63 %, точність — 66 %.

Висновки

Таким чином, проведений аналіз факторів ризику розвитку ВК в дитячому віці дозволив визначити низку найбільш значущих, серед яких, безперечно, суттєва роль належить родинній схильності до хвороб органів травлення. Це положення підсилюється встановленою наявністю у родичів захворювань кишечника (20 %), в структурі яких виявлені виразковий коліт, хвороба Крона. Заслуговує на увагу значна частка онкологічної патології кишечника в родинна хворих дітей. Суттєве значення, за нашими даними, мають кишкові дисфункції невстановленої етіології, необґрунтовані повторні курси антибіотикотерапії, вторинна лактазна недостатність. Наведені фактори ризику в поєднанні з іншими факторами, встановленими в анамнезі, створюють несприятливий преморбідний фон, що може негативно впливати на перебіг та ефективність лікування ВК.

На підставі проведеного аналізу розроблено алгоритм прогнозування виразкового коліту в дитячому віці. Отримані дані дозволяють формувати групи пацієнтів можливого розвитку виразкового коліту із родин зі спадковою обтяженістю по хворобах органів травлення та проводити профілактичні заходи, якими є максимальне збереження тривалості грудного вигодовування, своєчасна діагностика лактазної недостатності та виявлення супутніх захворювань органів травлення, призначення антибіотиків за суворими показаннями, попередження вірусно-респіраторних захворювань.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Белоусова О.Ю. Факторы риска развития хронического неспецифического неязвенного колита у детей. *Здоровье ребенка*. 2008. № 3(12). С. 2-8.
2. Володин Н.Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения. *Педиатрия*. 2004. № 5. С. 18-29.
3. Всемирная организация здравоохранения. URL: <http://www.who.org>.
4. Главнов П.В. и др. Язвенный колит и болезнь Крона: современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы). *Вестник СПбГУ*. 2015. Вып. 4. С. 48-72.
5. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. *Л.: Медицина*, 1973. 144 с.
6. Денисова М.Ф. Заболевания кишечника. В кн.: *Справочник детского гастроэнтеролога*. К.: Здоровье, 1985. С. 102-121.
7. Дорофеева Г. Морфологические особенности слизистой оболочки толстой кишки больных с ранним и поздним дебютом неспецифического

выразкового колита. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка*. 2019. № 1(26). С. 12-17.

8. Кіку П.Ф., Жигаєв Д.С., Шутер і др. Концепція факторів ризику для здорового населення. *Бюлетень фізіології та патології дихання*. 2016. Вып. 62. С. 101-109.

9. Лісяна Т.О., Денисова М.Ф., Чернега Н.В. та ін. Стан біоценозу кишечника у дітей з виразковим колітом. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2019. № 1(33). С. 8-12.

10. Муквіч О.М., Лавренчук О.В., Грізіна Т.А., Полун Т.А. Особливості клінічного перебігу хронічного гастродуоденіту у дітей з дисплазією сполучної тканини. *Перинатологія та педіатрія*. 2015. № 1. С. 8-6.

11. Радушинська Т.Ю. Оптимізація діагностики та лікування хронічної діареї, обумовленої лактазною недостатністю у дітей раннього віку: Автореф. дис. ... на здобут. наук. ст. канд. мед. наук: 14.01.10 — «педіатрія». К., 2018. 18 с.

12. Румянцев В.Г. Язвенный колит у детей. *Руководство для врачей*. М., 2009. С. 20-24.

13. Сміщук В.В., Слободянюк О.В., Кошова А.О. Пріоритетні напрямки генетичних досліджень у дітей з холелітазом та групи ризику. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2012. № 1. С. 218.

14. Шадрін О.Г., Платонова О.М. Педіатричні аспекти діагностики та лікування функціональних розладів шлунково-кишкового тракту. *Практична медицина*. 2012. № 6(54). С. 25-27.

15. Шадрін О.Г., Задорожня Т.Д., Березенко В.С., Басараба Н.І. та ін. Особливості перебігу та диференційної діагностики хронічної діареї у дітей раннього віку. *Перинатологія і педіатрія*. 2018. № 1(79). С. 105-110.

16. Шадрін О.Г., Марушко Р.В., Брюзгіна Т.С. та ін. Функціональне харчування та запальні захворювання кишечника у дітей раннього віку. *Современная педиатрия*. 2010. № 6(34). С. 82-86.

17. Ahmad T., Satsangi J., McGovern D. et al. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001 Jun. Vol. 15(6). P. 731-48. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00981.x.

18. Ashton James J., Batra Akshay, Beattie R. Mark. Paediatric inflammatory bowel disease — brief update on current practice. *Paediatrics and Child Health*. 2018. Vol. 28(11). P. 507-514. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2018.08.007>.

19. Hviid A., Svanström H., Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011. Vol. 60(1). P. 49-54. DOI: 10.1136/gut.2010.219683.

20. Orholm M., Munkholm P., Langholz E. et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *Engl. J. Med.* 1991 Jan 10. Vol. 324(2). P. 84-8. DOI: 10.1056/NEJM199101103240203.

21. Putowski M., Padala O., Krupa A. et al. Inflammatory bowel disease in children. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9(8). P. 406-411. eISSN 2391-8306. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3379040>.

22. Russel M.G., Pastoor C.J., Janssen K.M. et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease: a population-based study in South Limburg, The Netherlands. *The South Limburg IBD Study Group. Scand. J. Gastroenterol.* 1997. Suppl. 223. P. 88-91.

23. Santos M.P.C., Gomes C., Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann. Gastroenterol.* 2018. 31(1). 14-23. doi: 10.20524/aog.2017.0208.

Отримано/Received 02.01.2020

Рецензовано/Revised 08.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 19.01.2020 ■

Information about author

Nana Bukulova, Researcher in Children Digestive Issues Department, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Information about funding

The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine". The research funding institution is the NAMS of Ukraine. All patients and their parents signed the informed agreement for participating in this study.

Букулова Н.Ю.

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина

Факторы риска язвенного колита у детей

Резюме. Актуальность. Воспалительные болезни кишечника на сегодняшний день являются одной из актуальных проблем детской гастроэнтерологии, что обусловлено стремительным распространением данной патологии, смещением дебюта болезни на ранний возраст ребенка (первые три года жизни), формированием тяжелых осложнений, низкой эффективностью современных схем лечения. Проблема язвенного колита у детей требует дальнейшего всестороннего изучения, в том числе факторов риска возникновения заболевания, что позволит формирование групп риска развития болезни, обоснование профилактических мероприятий по ее предупреждению. **Материалы и методы.** Изучение факторов риска проводилось

путем опроса 100 матерей, дети которых болели язвенным колитом. Контрольную группу составили 30 матерей здоровых детей. **Результаты.** На основании математического анализа медико-биологических факторов риска развития язвенного колита у детей определены наиболее значимые: отягощенная наследственность по заболеваниям органов пищеварения, кишечные дисфункции в раннем возрасте, повторные курсы антибиотикотерапии, вторичная лактазная недостаточность, частые респираторные болезни. Разработан алгоритм прогнозирования язвенного колита в детском возрасте, обоснованы подходы к профилактике данной патологии.

Ключевые слова: язвенный колит; дети; факторы риска

N.Yu. Bukulova

State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Risk factors for ulcerative colitis in children

Abstract. Background. Inflammatory bowel disease is one of the pressing problems in pediatric gastroenterology, due to the rapid spread of this pathology, displacement in the onset of the disease at an early age of a child (the first three years of life), the formation of severe complications, low efficiency of modern treatment regimens. The problem of ulcerative colitis in children requires further comprehensive study, including risk factors of the emergence of disease that will enable the formation of risk groups for the development of the disease, rationale for the preventive measures for the notification. **Materials and methods.** Study of risk factors was conducted by interviewing 100 mothers whose children suffered

from ulcerative colitis. The control group consisted of 30 mothers of healthy children. **Results.** Based on mathematical analysis of biomedical risk factors for the development for ulcerative colitis in children, the most significant are identified as follows: burdened heredity for diseases of the digestive system, intestinal dysfunctions at an early age, repeated courses of antibiotic therapy, secondary lactase deficiency, frequent respiratory diseases. The algorithm was developed for predicting ulcerative colitis in childhood as well as the well-grounded approaches to the prevention of this pathology.

Keywords: ulcerative colitis; children; risk factors

УДК 616-07-053.2:001.894

Абатуров О.Є.¹, Агафонова О.О.¹, Харшман В.П.², Токарева Н.М.¹¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна² Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Новітні технології у веденні дітей раннього віку

Резюме. У статті наведено інноваційний метод вирішення проблеми моніторингу стану здоров'я дитини й профілактики розвитку інфекційних і неінфекційних захворювань — упровадження в лікарську практику інтегрованої системи *Guarders*[®] (виробник «Палма Груп С.А.», Фрібург, Швейцарія), що складається з мобільних додатків *Guarders*[®] apps. і системи скринінгу сечі *Guarders*[®] MiniLab[®]. Система *Guarders*[®] вирішує проблему якості надання медичної допомоги за рахунок підвищення взаємодії між лікарем і батьками пацієнта. За допомогою безкоштовних мобільних додатків *Guarders*[®] Baby Pass[®] Pro (для лікарів) і *Guarders*[®] Baby Pass[®] (для батьків пацієнта) здійснюється постійне тривале дистанційне спостереження лікаря за станом здоров'я дитини. Доведено, що саме скринінг у даний час є найбільш оптимальним методом раннього виявлення інфекційних та неінфекційних захворювань. Для вирішення зазначеної проблеми перспективним є застосування в домашніх умовах комплексу *Guarders*[®] MiniLab[®] для проведення швидкого (за 1 хвилину) скринінгового аналізу сечі в дітей раннього віку, за допомогою якого надається можливість оцінки 8 показників: рН сечі, екскреції: нітритів, кетонів, глюкози; показника питомої ваги сечі, наявності лейкоцитурії, еритроцитурії і протеїнурії. Зазначено, що *Guarders*[®] MiniLab[®] містить спеціальний елемент для забору й зберігання сечі, вбудований у діагностичний підгузок *Guarders*[®], що не має аналогів у світі. Збір сечі є безболісним і може бути виконаний у будь-який час із подальшим скануванням, зберіганням і передачею результатів аналізу сечі лікарю за допомогою мобільних додатків *Guarders*[®]. Вірогідність і надійність технології *Guarders*[®] MiniLab[®] підтверджена даними клінічних досліджень і становить від 94 до 100 % порівняно з традиційним аналізом; її застосування є економічно обґрунтованим для батьків, державних лікувальних установ і страхових компаній. Наведено результати клінічної апробації системи *Guarders*[®], що проводилась у поліклінічних відділеннях шести регіонів України (Харків, Полтава, Київ, Дніпро, Одеса, Львів). Визначено, що при комплексному використанні в дітей перших 2 років життя вона є легким та інформативним інструментом, що дозволяє швидко провести скринінговий аналіз сечі й виявити відхилення від норми за такими показниками, як рівень кетонів, нітритів, глюкози, рН.

Ключові слова: діти; скринінг; інноваційна система *Guarders*[®]; мобільні додатки: *Guarders*[®] Baby Pass[®] Pro (для лікарів) і *Guarders*[®] Baby Pass[®] (для батьків пацієнта); комплект *Guarders*[®] MiniLab[®]; діагностичний підгузок *Guarders*[®]

Діти — це наше майбутнє, і забезпечення їх здорового росту й розвитку має бути найважливішим завданням усіх спільнот. Діти, особливо раннього віку, вразливі щодо недостатності харчування й інфекційних хвороб, багатьом з яких можна ефективно запобігти або які можна лікувати.

Згідно з міжнародними дослідженнями, до 30 років у більшій частини населення земної кулі відзначаються так звані хвороби цивілізації, такі як: інфаркт, інсульт, атеросклероз, гіпертонічна хвороба,

бронхіальна астма, ожиріння й цукровий діабет другого типу. На думку ВООЗ, в основі вирішення цієї проблеми лежить збереження здоров'я дитячого населення за рахунок контролю харчування й моніторингу стану здоров'я починаючи з раннього дитячого віку. ЮНІСЕФ і провідні наукові інститути (Charite (Berlin), NNI (Switzerland)) впроваджують у практичну охорону здоров'я програму «Перші кроки». Основним принципом програми є аксіома щодо впливу перших 1000 днів життя дитини на все подальше жит-

тя. Саме їх вплив може сприяти розвитку хронічних захворювань у дорослому віці.

Перші місяці життя є відправною точкою для повноцінного й здорового розвитку спочатку дитини, а потім і дорослої людини. Тому так важливо організувати раціональне харчування немовляти, а також моніторинг стану його здоров'я з метою раннього виявлення різних відхилень розвитку, які можуть привести в подальшому до формування хронічної патології.

Моніторинг стану здоров'я дитини в перші місяці життя становить певні труднощі. Перш за все виникають комунікаційні проблеми. Зміни в системі організації охорони здоров'я і фінансування медицини України (у тому числі медичного страхування) також позначилися на атмосфері медичної практики. Сьогодні час для педіатра є дефіцитним ресурсом. Постійні організаційні складнощі позбавляють лікарів можливості приділяти достатньо часу не тільки діагностиці, а й з'ясуванню потреб пацієнта і членів його сім'ї. Має значення також відсутність інформації про стан дитини до її візиту до лікаря. На сьогодні глобальною метою ВООЗ є впровадження ресурсозберігаючих організаційних форм надання медичної допомоги з метою зниження смертності за рахунок раннього виявлення захворювань.

Одним із методів вирішення проблеми моніторингу стану здоров'я дитини й профілактики розвитку інфекційних і неінфекційних захворювань є впровадження в лікарську практику інтегрованої системи **Guarders®** (виробник «Палма Груп С.А.», Фрібург, Швейцарія), що складається з мобільних додатків **Guarders® apps**. і унікальної системи скринінгу сечі **Guarders® MiniLab**.

Система **Guarders®** — це унікальна технологія моніторингу стану здоров'я дітей перших років життя й інформування лікаря про можливі невідкладні стани. Водночас **Guarders®** вирішує проблему якості надання медичної допомоги за рахунок підвищення взаємодії між лікарем і батьками пацієнта. За допомогою безкоштовних мобільних додатків **Guarders® Baby Pass® Pro** (для лікарів) і **Guarders® Baby Pass®** (для батьків пацієнта) здійснюється постійне тривале дистанційне спостереження лікаря за станом здоров'я дитини.

Глобальне охоплення стільниковим зв'язком і персональна залежність від нього сучасного покоління поряд із постійно зростаючими технічними можливостями мобільних телефонів сприяють появі такого нового напрямку в громадській охороні здоров'я, як мобільна охорона здоров'я (**mHealth**), пов'язана з використанням мобільних телефонів для формування здорового способу життя, діагностики, профілактики й лікування захворювань.

Мобільні додатки **Guarders®** є складовою мобільної охорони здоров'я, включеної Організацією Об'єднаних Націй і ВООЗ до числа головних інновацій для досягнення цілей, визначених у Глобальній стратегії запобігання дитячій і материнській смертності, яку було запущено з 2010 року. Активна підтримка додатків **mHealth** на всіх рівнях охорони здоров'я з роботою міжнародних рекомендацій з використання

професіоналами запланована ВООЗ у рамках Проекту глобальної стратегії з цифрової охорони здоров'я на 2020–2024 рр.

Guarders® Baby Pass® Pro — це надійний ресурс для доступу в будь-який час до будь-якої інформації, що зберігається в батьків у додатку **Guarders® Baby Pass®**. Додаток дає можливість лікарю:

- отримувати інформацію про поточний стан здоров'я дитини й оперативно реагувати на його зміни;
- оптимізувати прийом пацієнтів у клініці;
- мати на руках основну й важливу інформацію про пацієнта до того, як лікар зможе його оглянути;
- стежити за дотриманням календаря вакцинації;
- стежити за рекомендованим дотриманням режиму харчування й сну;
- відправляти інформацію про стан здоров'я дитини батькам;
- призначити візит або необхідні дослідження;
- запитувати додаткову інформацію про пацієнта;
- сканувати самостійно, отримувати й зберігати результати аналізу сечі.

Саме ця інноваційна функція скринінгу сечі **Guarders®** привернула увагу сучасних педіатрів різних країн світу. Адже саме скринінг у даний час є найбільш оптимальним методом раннього виявлення інфекційних та неінфекційних захворювань. У медицині скринінг трактується як метод активного виявлення осіб із будь-якою патологією або факторами ризику її розвитку. Статистичні дослідження останніх років показали, що поширеність захворювань і захворюваність серед дітей в Україні не тільки не мають тенденції до спаду, але і збільшились на 40 %.

Сучасними тенденціями розвитку європейської педіатрії є стандартизація медичної допомоги дітям на засадах доказової і персоніфікованої медицини й активне вживання заходів щодо запобігання інфекційним і неінфекційним хворобам з упровадженням інновацій у педіатричну практику.

Згідно з міжнародними даними, клінічний аналіз сечі є одним з найбільш часто призначуваних аналізів як для хворих, так і для здорових дітей. Найчастіше аналіз сечі необхідний для виключення інфекції сечової системи (ІСС) у малюків при лихоманці. На дітей перших років життя з лихоманкою припадає 35 % усіх амбулаторних звернень у педіатрії. У дітей із лихоманкою ІСС становлять 6–8 %. Понад 30 % дітей з ІСС, за даними фундаментальних досліджень, мають рецидивуючий перебіг захворювання. Анатомо-фізіологічні особливості сечовидільної системи дітей перших років життя зумовлюють латентний перебіг захворювання або маніфестацію лише лихоманкою. Це призводить до пізньої діагностики ІСС, формування ускладнень і необхідності стаціонарного лікування. На дітей віком до двох років з ІСС припадає вагомий частка госпіталізації у стаціонар, що поступається лише захворюванням верхніх дихальних шляхів.

Саме тому, ґрунтуючись на міжнародних протоколах, у тому числі адаптованих, розміщених на сайті МОЗ України, усім дітям з лихоманкою (особливо ді-

тям до 2 років) рекомендоване проведення клінічного аналізу сечі. Клінічний аналіз сечі є інформативним, швидким і простим методом обстеження, що дозволяє на ранніх стадіях виявити патологічні стани й захворювання в організмі дитини. Разом з тим, як показує практичний досвід, на шляху своєчасного проведення клінічного аналізу сечі (як лабораторного, так і за допомогою тест-смужок) у дітей раннього віку виникають труднощі зі збором матеріалу за допомогою сечозбірника. Тому на практиці проведення аналізу сечі в немовлят досить часто відкладається на тривалий час (від 1 до 3 діб). Більш того, за даними європейських досліджень, частка хибнопозитивних результатів при використанні сечозбірників у дітей становить понад 60 %.

Для вирішення зазначеної проблеми перспективним є застосування в домашніх умовах комплексу **Guarders® MiniLab®** для проведення швидкого (за 1 хвилину) скринінгового аналізу сечі в дітей раннього віку, за допомогою якого надається можливість оцінки 8 показників. Перший планшет (з'явився на ринку України із серпня 2019 року) оцінює рівень рН сечі, екскрецію: нітритів, кетонів, глюкози. За допомогою другого планшета (наявний на ринку України з березня 2020 року) лікар може оцінити показник питомої ваги сечі, наявність лейкоцитурії, еритроцитурії та протеїнурії. Планшети можна використовувати як окремо, так і одночасно.

Guarders® MiniLab® містить спеціальний елемент для забору й зберігання сечі, вбудований у діагностичний підгузок **Guarders®**, що не має аналогів у світі. Діагностичний підгузок **Guarders®** наявний у 4 розмірах (Mini, Midi, Maxi, Junior), адаптованих під стрімку зміну фізичних параметрів дітей перших 2 років життя. Сеча просочується через діагностичний підгузок у накопичувач без змін, кумулюється й зберігається для подальшого аналізу без контакту з тілом дитини. Збір сечі є безболісним і може бути виконаний у будь-який час (вдома, коли дитина спить або грається) протягом 1 хвилини з подальшим скануванням, зберіганням і передачею результатів аналізу сечі лікарю за допомогою мобільних додатків **Guarders®**.

Лікар отримує результат аналізу сечі одразу, як тільки його зробили батьки вдома, тобто ще до візиту пацієнта. Вірогідність і надійність технології **Guarders® MiniLab®** підтверджена даними клінічних досліджень і становить від 94 до 100 % порівняно з традиційним аналізом сечі.

Згідно з британськими рекомендаціями (NICE Guidance) одночасне виявлення лейкоцитів і нітритів у сечі дозволяє невідкладно призначити антибактеріальну терапію без підтвердження іншими лабораторними методами, а раннє виявлення ІСС, у свою чергу, дозволяє знизити відсоток **ускладнень** даної патології і кількість госпіталізацій немовлят у стаціонар.

Отже, застосування комплексу **Guarders® MiniLab®** для проведення скринінгового аналізу сечі в дітей раннього віку є економічно обґрунтованим для батьків, державних лікувальних установ і страхових компаній.

Харчування дітей у період перших 1000 днів має визначальний вплив на їх зростання й розвиток. З їжею організм дитини отримує необхідну енергію, пластичний матеріал для побудови й оновлення всіх клітин і тканин, речовини, що забезпечують опірність захворюванням, витривалість щодо несприятливих факторів зовнішнього середовища, стресових ситуацій. У той самий час відбувається програмування метаболізму дитини на все подальше доросле життя: ті чи інші порушення харчування можуть збільшити ризик розвитку низки захворювань, таких як алергія, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет тощо. Сучасні технології **Guarders®** дозволяють впливати на формування харчової поведінки дитини й запобігати стрімкому росту хронічної патології дитячого віку.

Додаток для лікарів **Guarders® Baby Pass® Pro**, який із легкістю встановлюється на мобільний телефон лікаря та є повністю конфіденційним, дозволяє лікарю мати доступ і оцінювати всі необхідні дані раціону маленького пацієнта, які вносять батьки у своєму мобільному додатку **Guarders® Baby Pass®**. За допомогою аналізу сечі додатково лікар може оцінити, як організм дитини реагує на харчування, зміни таких показників, як рН, глюкоза й кетони сечі, що дозволяє сімейному лікарю/педіатру своєчасно (до початку клінічних проявів) провести корекцію раціону харчування дитини й запобігти маніфестації атопії на доклінічній стадії.

Отже, **Guarders®** забезпечує комплексний підхід до спостереження за здоровою дитиною і дає можливість раннього виявлення мультифакторних порушень у стані здоров'я дитини, адаптуючи модель програми ВООЗ/ЮНІСЕФ «Інтегроване ведення хвороб дитячого віку».

Дослідження системи **Guarders®** проводилося в поліклінічних відділеннях шести регіонів України (Харків, Полтава, Київ, Дніпро, Одеса, Львів). У дослідженні взяли участь 246 пацієнтів у віці від 1 міс. до 2 років. Під час дослідження використовувалися обидва додатки системи **Guarders®** (**Guarders® Baby Pass® Pro** і **Guarders® Baby Pass®**) і інноваційний комплект для скринінгу сечі (**Guarders® MiniLab®**) із першим планшетом. Віковий і гендерний склад пацієнтів поданий у табл. 1.

Здорові діти

У здорових дітей (110 осіб) досліджувалася можливість застосування системи **Guarders®** для оцінки стану здоров'я дитини під час планового огляду, при введенні прикорму, проведенні планової вакцинації.

Плановий огляд і введення прикорму

Використання системи **Guarders®** дозволило узгодити з батьками час проведення планового огляду дитини, оцінити готовність дитини до введення прикорму, а також постійно контролювати правильність введення та адекватність харчування.

Користування програмою **Guarders® Baby Pass® Pro** дозволило скоротити час прийому, тому що лікар уже мав дані про динаміку фізичного розвитку й загального стану дитини, план вакцинації і дієту дитини. Бать-

ки, які взаємодіяли з лікарем у режимі реального часу, при особистому контакті ставили менше питань, що також дозволило дотримуватися таймінгу.

При плановому огляді в 6 (5,5 %) дітей, яким був введений віковий прикорм, було виявлено зміну кислотної реакції сечі (рН), що вимагало корекції введення страв прикорму.

У 2 (1,8 %) дітей при плановому огляді була виявлена нітритурія, кетонурія й алкалоз сечі без видимих клінічних змін у стані дитини. При подальшому обстеженні було виявлено ІСС із латентним перебігом.

Огляд дітей перед проведенням вакцинації

У 18 (16,4 %) дітей, оглянутих перед проведенням вакцинації, було виявлено відносний ацидоз сечі, що вимагало корекції харчування, однак не завадило проведенню вакцинації. Батьки відзначили зручність отримання нагадування про майбутню вакцинацію в додатку *Guarders® Baby Pass®*, а також вибір відповідного часу. У той же час лікарі помітили, що батьки з більшою впевненістю і спокоєм проводять вакцинацію своєї дитини після тестування за допомогою системи *Guarders®*.

Діти з функціональними розладами травлення

У 27 (24,5 %) дітей із функціональними гастроінтестинальними розладами (кольки, зригування, регургітація) були виявлені зміни кислотності сечі. З огляду на результати тестування системою *Guarders®*, а також аналіз даних програми *Guarders® Baby Pass® Pro* батькам були надані рекомендації щодо корекції раціону харчування, а також призначена медикаментозна корекція, контроль ефективності якої також здійснювався за допомогою програми.

Діти, що мають відхилення в стані здоров'я

Діти з підвищенням температури тіла і/або нудотою (блюванням)

Використання системи *Guarders®* у дітей із підвищенням температури тіла дозволило виявити ацетонурію, а також виділити групу дітей із наявністю інфекції сечовивідних шляхів.

Так, у 48 (35,2 %) дітей була виявлена кетонурія різного ступеня вираженості, залежно від якої була призначена регідратаційна терапія. Ефективність терапії також контролювалася лікарем за допомогою додатку *Guarders® Baby Pass® Pro*.

У 4 (2,9 %) дітей було виявлено підвищення рівня нітритів у сечі в поєднанні з алкалозом, що дозволило запідозрити наявність у них інфекції сечовивідних шляхів і призначити подальше обстеження, яке підтвердило наявність даної патології в даної групи дітей.

Діти з інфекцією сечовивідних шляхів

Під спостереженням перебували 23 дитини, у яких була діагностована інфекція сечовивідних шляхів в анамнезі. Тестування системою *Guarders®* проводилося планово кожні 10 днів, а також на вимогу при зміні стану здоров'я дитини (підвищення температури тіла, зміна частоти сечовипускань, зміни в поведінці дитини).

Зміни в стані здоров'я, які проявлялися підвищенням температури тіла і/або збільшенням частоти сечовипускань, були виявлені в 5 (21,7 %) дітей. У 3 із них при тестуванні системою *Guarders®* виявлена нітритурія і зміна кислотної реакції сечі, що вимагало призначення терапії ІСС, у 1 дитини підвищувався рівень кетонів — їй була призначена дезінтоксикаційна терапія.

Протирецидивне лікування уросептичними препаратами отримували 8 дітей. У даній групі дітей змін у стані здоров'я відзначено не було, однак у 2 (8,7 %) дітей при плановому тестуванні були виявлені нітрити в сечі, що потребувало корекції протирецидивного лікування.

Використання програми *Guarders® Baby Pass® Pro* дозволило своєчасно виявити загострення ІСС і провести корекцію терапії. Лікар мав можливість негайного отримання інформації, дані тестування системою *Guarders®* сканувалися батьками й передавалися лікарю за допомогою додатка *Guarders® Baby Pass® Pro*. Батьки мали можливість фіксувати прийом призначених препаратів у вкладці «Лікування», з фіксацією доз і реакцією малюка на лікарський засіб, а лікар, у свою чергу, відстежував коректність прийому ліків і наявність побічних ефектів. Використання програми *Guarders® Baby Pass® Pro* дозволило прискорити діагностику й лікування рецидивів ІСС.

Мобільний додаток *Guarders® Baby Pass® Pro*

У тестуванні додатка *Guarders® Baby Pass® Pro* взяли участь 29 лікарів. Оцінювалася можливість використання програми в спостереженні за здоровими дітьми, а також для виявлення патологічних станів (кетонурія, ІСС). Лікарі в 100 % випадків оцінили зручність і ефективність програми. З 29 лікарів 26 (89,7 %) осіб використовували всі можливості програми *Guarders®*

Таблиця 1. Віковий і гендерний склад пацієнтів

Вік	Стать	Хлопчики	Дівчатка
1–6 міс.		17	33
6 міс. — 1 рік		15	28
1–2 роки		80	73
Усього		112	134

Baby Pass® Pro в повному обсязі, і лише 3 (10,3 %) лікарі використовували тільки інформацію про годування малюка в додатку.

Висновки

Клінічна апробація інноваційної системи Guardians® показала, що при комплексному використанні в дітей перших 2 років життя вона є легким та інформативним інструментом, що дозволяє швидко провести скринінговий аналіз сечі й виявити відхилення від норми за такими показниками, як рівень кетонів, нітритів, глюкози, рН.

Особливо необхідно відмітити, що, на відміну від інших засобів для скринінгового аналізу сечі, даний комплект має спеціальний діагностичний підгузок Guardians®, використання якого значно спрощує процес забору сечі в дітей раннього віку й надає можливість провести тестування в найкоротший час.

Користування спеціальними мобільними додатками (Guarders® Baby Pass® Pro і Guardians® Baby Pass®) дозволяє залучати батьків до процесу контролю за розвитком дитини, сканувати результати аналізу сечі й зберігати їх у базі даних, а також забезпечує взаємозв'язок між лікарем і батьками, що розширює можливості дистанційного консультування, особливо в умовах недоступності лікаря (карантин, відпустка батьків з дитиною за кордон, віддаленість населеного пункту тощо).

Усім дітям із виявленою кетонурією й нітритурією своєчасна діагностика методом Guardians® допомогла у виборі тактики лікування, у тому числі визначенні

старту антибактеріальної та обсягу регідраційної терапії.

У всіх дітей із проблемами харчування було відмічено зміни рН сечі, що свідчить про доцільність використання даного показника з метою визначення й корекції дієти в дітей.

Guarders® слід рекомендувати для широкого використання в лікувально-профілактичних закладах, що надають медичну допомогу дітям раннього віку, для моніторингу стану здоров'я дітей перших років життя й інформування лікаря про можливі невідкладні стани. Guardians® — це інноваційний інструмент для сучасного педіатра під час планового огляду дитини (особливо якщо вона знаходиться на штучному вигодовуванні, їй вводиться прикорм, вона має схильність до зайвої ваги та/або функціональних гастроінтестинальних розладів), перед плановою вакцинацією, під час гострої респіраторної вірусної інфекції і/або лихоманки й після перенесених захворювань сечовидільної системи.

Отже, інноваційна система Guardians® дозволяє в перші 1000 днів життя дитини запобігти виникненню хронічних захворювань, не піддавати ризику майбутнього життя малюка й підтримати правильний розвиток у найбільш фундаментальний період становлення його здоров'я.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Отримано/Received 06.01.2020

Рецензовано/Revised 16.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.01.2020 ■

Абатуров А.Е.¹, Агафонова Е.А.¹, Харшман В.П.², Токарева Н.М.¹

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

² Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Новейшие технологии в ведении детей раннего возраста

Резюме. В статье представлен инновационный метод решения проблемы мониторинга состояния здоровья и профилактики развития инфекционных и неинфекционных заболеваний — внедрение во врачебную практику интегрированной системы Guardians® (производитель «Палма Групп С.А.», Фрибург, Швейцария), состоящей из мобильных приложений Guardians® apps. и системы скрининга мочи Guardians® MiniLab®. Система Guardians® решает проблему качества оказания медицинской помощи за счет повышения взаимодействия между врачом и родителями пациента. С помощью бесплатных мобильных приложений Guardians® Baby Pass® Pro (для врачей) и Guardians® Baby Pass® (для родителей пациента) осуществляется постоянное длительное дистанционное наблюдение врача за состоянием здоровья ребенка. Показано, что именно скрининг в настоящее время является наиболее оптимальным методом раннего выявления инфекционных и неинфекционных заболеваний. Для решения указанной проблемы перспективным является применение в домашних условиях комплекта Guardians® MiniLab® для проведения быстрого (за 1 минуту) скринингового анализа мочи у детей раннего возраста, с помощью которого предоставляется возможность оценки 8 показателей: рН мочи, экскреции: нитритов, кетонов, глюкозы; показателя удельного веса мочи, наличия лейкоцитурии, эритроцитурии и протеинурии. Отмечено,

что Guardians® MiniLab® содержит специальный элемент для забора и хранения мочи, который встроен в диагностический подгузник Guardians®, не имеющий аналогов в мире. Сбор мочи является безболезненным и может быть выполнен в любое время с последующим сканированием, хранением и передачей результатов анализа мочи врачу с помощью мобильных приложений Guardians®. Достоверность и надежность технологии Guardians® MiniLab® подтверждена данными клинических исследований и составляет от 94 до 100 % по сравнению с традиционным анализом мочи; ее применение является экономически обоснованным для родителей, государственных лечебных учреждений и страховых компаний. Представлены результаты клинической апробации системы Guardians®, которая проводилась в поликлинических отделениях шести регионов Украины (Харьков, Полтава, Киев, Днепр, Одесса, Львов). Выявлено, что ее комплексное использование для детей первых 2 лет жизни является информативным инструментом, позволяющим быстро провести скрининговый анализ мочи и выявить отклонения от нормы по таким показателям, как уровень кетонов, нитритов, глюкозы, рН.

Ключевые слова: дети; скрининг; инновационная система Guardians®; мобильные приложения: Guardians® Baby Pass® Pro и Guardians® Baby Pass®; комплект Guardians® MiniLab®; диагностический подгузник Guardians®

O.E. Abaturov¹, O.O. Agafonova¹, V.P. Harshman², N.M. Tokarieva¹

¹State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Newest technologies in the management of young children

Abstract. The article presents an innovative method for solving the problem of monitoring the health of the child and the prevention of infectious and non-communicable diseases — introduction into the medical practice of Guardians® integrated system (manufacturer is Palma Group SA, Fribourg, Switzerland), consisting of Guardians® mobile applications and Guardians® MiniLab systems for urine screening. The Guardians® system addresses the quality of care by enhancing physician-parent interaction. The Guardians® Baby Pass® Pro (for doctors) and Guardians® Baby Pass® (for the patient's parents) free mobile applications provide ongoing, long-term, remote monitoring of child's health by physician. It is proved that screening is currently the most optimal method of early detection of infectious and non-communicable diseases. To address this problem, it is promising to use the Guardians® MiniLab® kit at home for rapid (1 minute) urine screening in young children, which provides the ability to evaluate 8 indicators: urine pH, excretion: of nitrites, ketones, glucose; urinary specific gravity, leukocyturia, erythrocyturia and proteinuria. Guardians® MiniLab® is described to contain a special urine collection and storage unit that is integrated into the

Guardians® Diagnostic Diaper, which has no analogues in the world. Urine collection is painless and can be performed at any time with the subsequent scanning, storage and transfer of urine test results to physician using Guardians® mobile applications. The accuracy and reliability of Guardians® MiniLab® technology is confirmed by clinical trial data, ranging from 94 to 100 % over traditional urine testing, and is cost-effective for parents, state healthcare providers, and insurance companies. The clinical testing of Guardians® system, which was conducted in polyclinic departments of six regions of Ukraine (Kharkiv, Poltava, Kyiv, Dnipro, Odesa, Lviv), is presented. It is determined that its comprehensive use in children of the first 2 years of life is an easy and informative tool that allows conducting urgent screening analysis of urine and detecting deviations from the norm of indicators such as the level of ketones, nitrites, glucose, pH.

Keywords: children; screening; innovative Guardians® system; mobile applications: Guardians® Baby Pass® Pro (for doctors) and Guardians® Baby Pass® (for patient's parents); Guardians® MiniLab® Kit; Guardians® Diagnostic Diaper

GUARDERS®

НОВА ЯКІСТЬ
ПЕДІАТРИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Швидкість

Зручність



Простота

Співпраця

Інформативність



Система моніторингу
стану здоров'я
і розвитку дитини
перших двох років життя

Палма Груп С.А.:

Авеню де Борегар 1, СН-1700 Фрібург, Швейцарія.

Тел.: +41264224790, факс: +41264224792, e-mail: office@palma-group.com

Уповноважений представник в Україні:

ТОВ «МЕДАКОРД», Україна, 04166, м. Київ, пров. Тбіліський, буд. 4/10,

тел./факс: +380971802222; e-mail: medakordukraine@gmail.com

Лінійка нейроадаптогенів* для гармонізації діяльності нервової системи



- ✓ Сприяє нормалізації нервово-психічної діяльності;
- ✓ Сприяє підвищенню розумової та фізичної працездатності;
- ✓ Сприяє поліпшенню пам'яті та здатності до навчання.
- ✓ Сприяє зменшенню емоційного збудження;
- ✓ Сприяє зниженню тривожності і нервово-м'язової збудливості;
- ✓ Сприяє покращенню засинання і нормалізації сну.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Когівіс. Склад: 5 мл сиропу містить: активні речовини: аспаратину моногідрат – 35 мг [мг]; DL-фосфоренін – 35 мг [мг]; N-ацетил-L-глутамін - 32,5 мг [мг]; вітаміни B6 - 0,75 мг [мг], допоміжні речовини: сахароза; загущувач: ксантанова камедь; консервант; какао сорбат; натуральний ароматизатор; ібанон; антиоксиданти: аскорбінова кислота, лимонна кислота; вода очищена. Упаковка: сироп, 100 мл ± 5%. Показання: компоненти, які входять до складу Когівісу, сприяють легкій адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень, під час якої можуть виникати такі стани, як: остеноверотичний синдром, синдром дефіциту уваги і гіперактивності, когнітивні порушення, затримка розвитку мовлення, затримка розумового та фізичного розвитку. Протипоказання: підвищена чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Спосіб застосування та дози: діти віком від 3 до 6 років: по 2,5 мл 2 рази на добу, діти віком від 6 до 12 років: по 5 мл 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі: по 5 мл 2-3 рази на добу. Рекомендований термін споживання 10 днів. Курс прийому можна повторити через 20 днів.

Сілента. Склад: 5 мл сиропу містить: активні речовини: шират магнію – 278,2 мг [мг]; в тому числі магнію – 30 мг [мг]; сухий екстракт квіток ромашки аптечної (Matricaria chamomilla L.) - 80 мг [мг]; сухий екстракт листя меліси лікарської (Melissa officinalis L.) - 50 мг [мг]; L-триптофан – 50 мг [мг]; сухий екстракт суцвіт'я мити широколистої (Pilea peltata Willd.) - 20 мг [мг], допоміжні речовини: фруктоза; стабілізатор: гліцерин; емульгатор: складні ефіри сахарози та жирних кислот; загущувач: ксантанова камедь; консерванти; натрію бензоат, какао сорбат; натуральний ароматизатор; вішніня; вода питна очищена. Упаковка: сироп, 150 мл ± 5%. Показання: компоненти, які входять до складу Сіленти, сприяють легкій адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень, під час якої можуть виникати такі прояви, як: невротичні та невротоподібні стани, психомоторне збудження, вегетативні невротичні різноманітного походження, вегетосудинна дистонія, порушення сну та безсоння (в тому числі нічні страхи та порушення засинання). Протипоказання: підвищена чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Спосіб застосування та дози: діти віком від 3 до 6 років: по 5 мл 2-3 рази на добу, діти віком від 6 до 12 років: по 10 мл 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі: по 15 мл 2 рази на добу. Рекомендований термін споживання 14 днів. Курс прийому можна повторити через два тижні. Не є алергичними засобами. Дієтична добавка. Без ГМО. Більш детальна інформація вказана у листку-вкладці до сиропу Когівіс та сиропу Сілента. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Науково-експертна оцінка (Когівіс) № 53 від 24.05.18; Науково-експертна оцінка (Сілента) № 52 від 24.05.2018.

Найменування та місцезнаходження і номер телефону виробника: Перрері Фармацевуці С.р.л., Корсо Сан Лоренцо 1, 37026, Песканина, Верона (VR), Італія /Perrey Farmaceutici S.r.l. Corso San Lorenzo 1 – 37026 Pescaantina (VR), Italia; tel.: +390 4523785724. Найменування та місцезнаходження і номер телефону імпортера і прийняття претензій: ТОВ "ЗДРАВОО", Україна, 04114, вул. Автозаводська, 54/19, літ. А, офіс, тел. (044) 503-78-68 *Бухановська Т. М., Кухта Н. М. Вплив нейроадаптогенів на процес відновлення функцій нервової системи дитини // Здоров'я дитини. - 2018 - Т. 13, № 5.

БЕЗКОШТОВНА
ТАРГАДА ПІВНІ
БУДНІ: 9:00 - 18:00



0 800-500 1320

zdravo
КОМПАНІЯ ФАРМАКЕТИНГУ



УДК 615.065-053.2

Хайтович М.В.

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

Несприятливі побічні реакції на лікарські засоби: напрями запобігання в дітей

Резюме. У статті наведено класифікацію проблем, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, і класифікацію несприятливих побічних реакцій на лікарські засоби. На прикладі застосування когнітивних підсилювачів подано найбільш часті побічні реакції і напрями запобігання їм.

Ключові слова: побічні реакції; ліки; діти; Когівіс; Сілента

Основними вимогами до лікарських засобів (ЛЗ) є їх ефективність і безпека. Розвиток фармацевтичної індустрії і результати досліджень у фармакології дозволили суттєво розширити можливості фармакотерапії багатьох захворювань. Однак при цьому зросла і кількість патологічних станів, пов'язаних із ЛЗ. Проблеми, пов'язані із ЛЗ (DRPs — Drug Related Problems), не лише досить поширені й спричиняють значну захворюваність пацієнтів, у деяких випадках вони призводять до летального кінця, а також збільшують витрати на охорону здоров'я [1–3]. Так, у США несприятливі побічні реакції на лікарські засоби (НПР) щорічно є причиною понад 100 тис. фатальних випадків і спричиняють економічні витрати в середньому близько 136 мільярдів доларів [4].

Згідно з кваліфікаційною системою DRP PCNE V5.01 (Pharmaceutical Care Network Europe) 2006 року, DRPs кодують за 4 основними категоріями: Р (Problems) — проблеми, С (Causes) — причини, І (Interventions) — втручання і О (Outcomes) — наслідки. За кодом «Р» DRPs виділяються: а) прояви НПР (алергічні/неалергічні); б) раціональність вибору підозрюваного і супутніх ЛЗ, режиму їх дозування і лікарської форми; в) помилки, що виникають у процесі прийому ЛЗ пацієнтами; г) вірогідність взаємодії ЛЗ тощо. Причини DRPs за кодом «С» класифікуються таким чином: а) DRPs, обумовлені вибором підозрюваного ЛЗ і його дози; б) DRPs унаслідок застосування супутніх ЛЗ і можливості взаємодії ЛЗ між собою;

в) пацієнт-орієнтовані психологічні чинники появи DRPs (неможливість пацієнтом прийняти підозрюваний і/або супутній ЛЗ); г) DRPs, що виникають у результаті низької інформованості лікарів і пацієнтів про раціональне застосування ЛЗ; д) DRPs, пов'язані з доступністю отримання ЛЗ. Втручання лікаря або клінічного провізора, позначені кодом «І», розглядаються на 3 рівнях: І рівень — рівень фахівця, який призначив ЛЗ; II рівень — рівень пацієнта; III рівень — рівень ЛЗ. Серед таких втручань можна виділити відміну підозрюваного ЛЗ, відміну супутніх ЛЗ, а також призначення ЛЗ для корекції наслідків, викликаних НПР. Серед наслідків DRPs (код «О») виділяють 2 основні варіанти: повністю вирішені DRPs і невирішені DRPs [5].

НПР є однією з ключових DRPs. Згідно із сучасними уявленнями НПР — небажані стани, що виникають в організмі людини при прийомі лікарських засобів у звичайних дозах. У наш час переважно користуються ABCDE-системою класифікації НПР [6].

Тип А (augmented — доповнені) — дозозалежні й передбачувані (прогнозовані) НПР, виникають унаслідок перебільшення нормальної фармакологічної дії ЛЗ.

Тип В (bizarre — дивні) — непередбачувані (непрогнозовані), незалежні від дози. До даного типу НПР належать імунні (алергічні) і неімунні (псевдоалергічні реакції, ідіосинкразія).

Тип С (continuing — тривати) — реакції, що виникають при тривалому застосуванні ЛЗ.

Тип D (delayed — затриманий) — реакції, що з'являються через певний час (мутагенні, канцерогенні, тератогенні).

Тип E (end-of-use — відміна) — реакції відміни.

Залежно від тяжкості виділяють НПП легкі, помірні й тяжкі, а з урахуванням наслідків для пацієнта — серйозні й несерйозні.

Серед госпіталізованих дітей НПП зустрічаються в 5 % [7]. Частіше (у 4,9–21,1 % дітей) відмічаються шкірні реакції (почервоніння шкіри, кропив'янка) [8, 9]; лихоманка (2,9–10,3 %) [8, 9]; гіперчутливість — у 4,1 % [8], блювання — у 2,8 % [8]. Серед зареєстрованих у дітей НПП у 0,28 % випадків вони були зі смертельними наслідками [10].

Для прикладу розглянемо ризики розвитку НПП у дітей, які потребують лікування когнітивної дисфункції.

Як відомо, поширення цифрових технологій призвело до суттєвого зростання об'ємів інформації, які сучасна людина повинна щоденно обробляти. Це збільшує вимоги до когнітивних процесів і ставить завдання підтримки центральної нервової системи в стані високої готовності до розумової діяльності, у тому числі до навчання. Цим, зокрема, обумовлена, з одного боку, поширеність когнітивних розладів у дітей, а з іншого — потреба в застосуванні засобів, що покращують когнітивні функції (ноотропів), у тому числі пам'ять і увагу [11]. Вважається, що когнітивне посилення є важливою складовою прискорення процесів навчання та зменшення ризиків розвитку відхилення поведінки в дітей і підлітків. Але воно залишається однією із найбільш інтригуючих і суперечливих тем нейронауки [12].

Умовно ЛЗ ноотропної дії поділяють на ноотропи прямої дії («справжні» ноотропи або когнітивні під-

силювачі — cognitive enhancers) і нейропротектори з ноотропною дією [13]. Вважається, що когнітивні підсилювачі мають імітувати дію певних нейромедіаторів, створюючи або підсилюючи нейронну молекулярну сигналізацію. Крім психостимуляторів (амфетаміну, метилфенілату), інгібіторів ацетилхолінестерази (мемантин тощо), до засобів, що історично використовуються для когнітивного підсилення, належать глюкоза [14], кофеїн [15], омега-3 жирні кислоти, фолієва кислота, біофлавоноїди [11], фітозасоби гінкго білоба [16] тощо. Значні сподівання покладались на неамфетамінний препарат модафініл, його називали першим розумним препаратом (smart drug) [17]. Його дія пояснюється здатністю інгібувати зворотний захват дофаміну та модуляцією норадренергічного, серотонінергічного, орексинергічного, гістамінергічного, глутаматергічного і ГАМКергічного шляхів [18].

Побічні ефекти когнітивних підсилювачів досить часті. Так, доведено, що модафініл може спричинити головний біль, запаморочення, сухість у роті, нудоту, діарею, інсомнію, тривожність, підвищення артеріального тиску й частоти серцевих скорочень (ЧСС), дещо рідше викликає серйозні реакції гіперчутливості, у тому числі мультиформну еритему й синдром Стівенса — Джонса [18]. Серед побічних ефектів кофеїну — серцебиття, головний біль, інсомнія, більш тяжкі побічні ефекти — біль у ділянці серця, суправентрикулярна тахікардія, шлуночкові аритмії.

Частота побічних ефектів гінкго становить близько 1,7 % (зрідка диспепсія, ще рідше — головний біль і шкірний алергічний висип). Інколи відмічаються випадки внутрішньочерепних крововиливів і післяопераційних кровотеч. Мемантин може викликати низку побічних ефектів із боку центральної нервової систе-

Таблиця 1. Основні нейромоделюючі механізми та часті побічні ефекти деяких когнітивних підсилювачів

Когнітивні підсилювачі	Нейромоделюючі механізми	Побічні ефекти
Метилфенілат, амфетамін	Інгібітори зворотного захвату дофаміну й норадреналіну	Зміни артеріального тиску та ЧСС, лихоманка, затримка фізичного розвитку, алопеція, свербіж тощо
Кофеїн	Неселективний антагоніст аденозинових рецепторів	Серцебиття, головний біль, інсомнія, більш тяжкі побічні ефекти — біль у ділянці серця, суправентрикулярна тахікардія, шлуночкові аритмії
Атомоксетин	Інгібітор зворотного захвату норадреналіну	Головний біль, біль у животі, знижений апетит, затримка фізичного розвитку, підвищення ЧСС та артеріального тиску, ортостатична гіпотензія
Донепезил, галантамін, ривастигмін	Блокатори ацетилхолінестерази	Діарея, м'язові спазми, підвищена втомлюваність, нудота, блювання й безсоння
Мемантин	Неконкурентний низькоафінний блокатор відкриття каналів NMDA-рецепторів	Запаморочення, неспокій, у тому числі руховий, відчуття втоми, тяжкості в голові. Крім того, іноді можлива нудота
Модафініл	Інгібування зворотного захвату дофаміну та модуляція норадренергічного, серотонінергічного, орексинергічного, гістамінергічного, глутаматергічного та ГАМКергічного шляхів	Головний біль, запаморочення, сухість у роті, нудота, діарея, інсомнія, тривожність, підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, дещо рідше — серйозні реакції гіперчутливості, у тому числі мультиформна еритема й синдром Стівенса — Джонса

ми: запаморочення, неспокій, у тому числі руховий, відчуття втоми, важкості в голові, нудоту [19].

На рис. 1 показано залежність між дозою і впливом когнітивних підсилювачів на когнітивні функції — збільшення концентрації лікарського засобу в крові вище від необхідного спричиняє погіршення когнітивних функцій.

Крім того, що когнітивні підсилювачі асоціюються з ризиком побічних ефектів, доказова база щодо їх використання недостатньо переконлива [20], оскільки результати досить варіабельні. Так, холін розглядають як важливий компонент для зменшення когнітивного дефіциту внаслідок алкогольного впливу в матерів [21], тоді як результати іншого дослідження [22] не показали ефективності даного впливу. Метилфенідат підвищує акуратність у виконанні завдань, але при цьому збільшує тривалість часу реакції [23].

Тому широко обговорюються етичні аспекти застосування лікарських засобів «для розуму» [24]. Не може не турбувати те, що останнім часом з'явилися тенденції застосовувати когнітивні підсилювачі й у здорових людей з метою профілактики навчальних проблем. Так, наприклад, метилфенідат та інші психостимулятори були розроблені для лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю. Однак з метою підвищення продуктивності в навчанні все частіше їх стали застосовувати здорові підлітки й дорослі. Тому наголошується на ризиках зловживання психостимуляторами, особливо в здорових підлітків [25]. Тим більше що досі до кінця не зрозуміло, як ці ЛЗ можуть впливати на когнітивні показники, особливо в молодому мозку.

З огляду на зазначене, зокрема часті побічні реакції на когнітивні підсилювачі, почали розроблятися напрями нутритивної підтримки (з використанням амі-

нокислот, вітамінів, мінеральних речовин) і фітозасоби для посилення нейроадаптації дітей до інтенсивних інтелектуальних навантажень. Так, триптофан є незамінною амінокислотою, пул якої поновлюється завдяки триптофану їжі й катаболізму білків. З точки зору когнітивного підсилення триптофан — це джерело для синтезу нікотинамідних коферментів — нікотинамідаденіндинуклеотиду й нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату, ніотинової кислоти, біогенного моноаміну серотоніну, гормону мелатоніну, що здатні значною мірою впливати на метаболічні процеси в різних органах і тканинах організму. Серотонін є одним з основних медіаторів центральної нервової системи, а також виконує важливі гормональні функції на периферії організму.

Глутамін — найпоширеніша заміна вільна амінокислота (її вміст становить близько 20 % від загального вмісту амінокислот) в організмі людини, вона є важливою складовою гомеостазу. Глутамін містить два атоми азоту, тому є також джерелом для побудови амінокислот в організмі. Глутамін є попередником головних збуджуючих та інгібуючих нейротрансмітерів мозку, таких як ГАМК і глутамат.

Аспарагін — амід аспарагінової кислоти, він бере участь у синтезі сечовини та піримідинових основ, а також у переамінуванні амінокислот.

DL-фосфосерин міститься в мембранах усіх клітин організму, і найбільше — у головному мозку. Фосфатаза фосфосерину перетворює його на L-серин (потужний нейротрофічний фактор, попередник низки важливих сполук, включно з фосфатидилсерином, сфінгомієліном, гліцином і D-серином).

Вітамін B₆ відіграє ключову роль у розвитку мозку. Його активний метаболіт є коферментом у реакціях

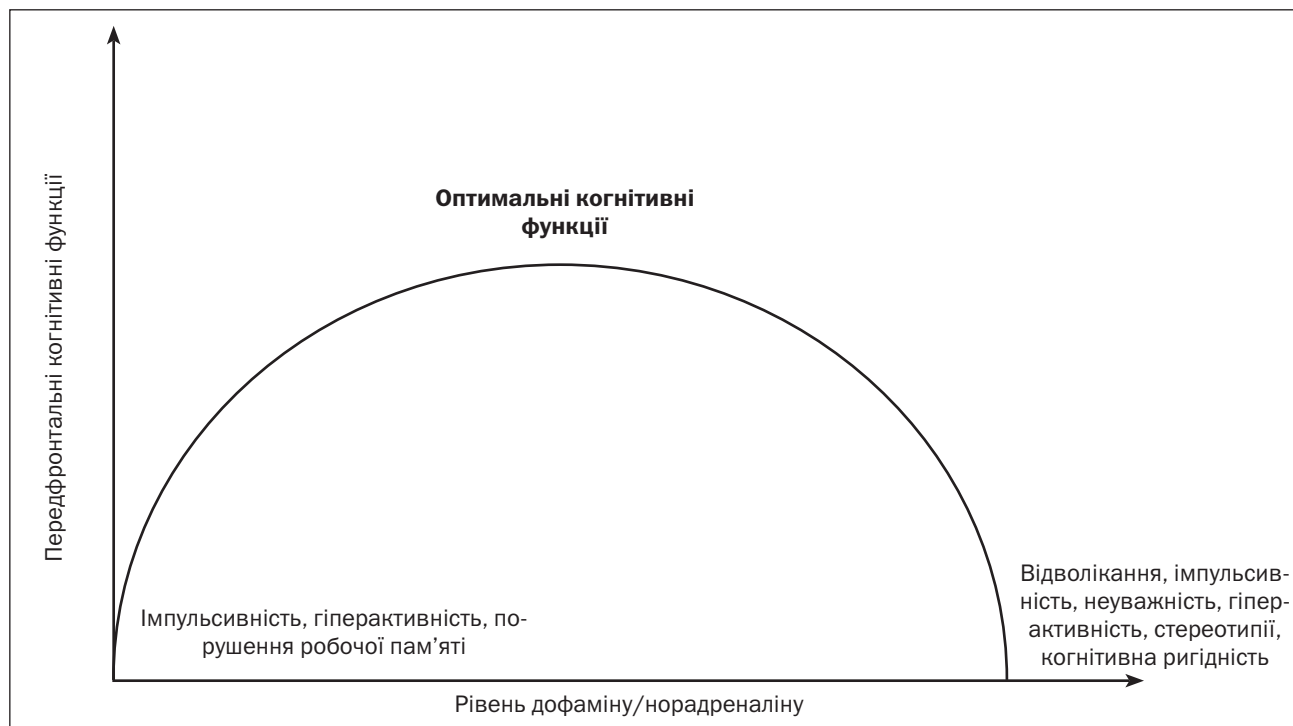


Рисунок 1. Залежність стану когнітивних функцій від рівня дофаміну й норадреналіну [25]

декарбоксілювання амінокислот, що беруть участь у синтезі всіх нейромедіаторів. Вітамін В₆ також виявляє антиоксидантні властивості, відіграє важливу роль у регуляції клітинного транспорту кальцію, захищає від нейротоксичності, викликаної ішемією і глутаматом. Піридоксин також сприяє функціонуванню гіпокампу шляхом підвищення гідроксилазної імунореактивності серотоніну й тирозину [26]. Хронічне додаткове вживання піридоксину покращує диференціювання нейробластів у зубчастій звивині й індукує нові зрілі нейрони в гіпокампі [27]. Піридоксин також виявляє нейропротекторну дію [28].

Як відомо, магній є регулятором ДНК-транскрипції, зв'язування гормонів із рецепторами, **мітохондріального окисного фосфорилювання, трансмембранного перенесення іонів, активності аденілатциклази**, м'язового скорочення, судинного тонуусу тощо. Дефіцит магнію спричиняє хронічне низькоінтенсивне запалення [29]. Магній здійснює нейропротекторну дію через антагоністичний вплив на глутаматні рецептори, оскільки блокує надходження іонів кальцію в клітину, та антиоксидантні ефекти [30].

Властивості покращувати когнітивні функції є і в лікарських рослин [31] (наприклад, у водного розчину листя *Albizia adianthifolia* [32]). Нейротропні ефекти флавоноїдів липи широколистої проявляються в седативній і антистривожній дії, зменшенні локомоторної [33] і судомної [34] активності. Флавоноїд ромашки аптекарської апігенін знижує тривожність [35], а інший флавоноїд лютеолін дає антиоксидантні, протизапальні, нейропротекторні ефекти [35].

Враховуючі особливості вказаних біологічно активних нутрієнтів і фітозасобів, створюють комбінації, у яких кожний компонент поданий у незначній дозі, що мінімізує ризик дозозалежної побічної реакції, однак за рахунок потенціювання дії досягається виражений нейропротекторний ефект.

Так, препарат Сілента (містить у 5 мл 278,2 мг цитрату магнію (у тому числі 30 мг магнію); 50 мг L-триптофану; 80 мг сухого екстракту квіток ромашки аптечної; 50 мг сухого екстракту листя меліси лікарської і 20 мг сухого екстракту суцвіть липи широколистої) і препарат Когівіс (у 5 мл сиропу містить 35 мг аспарагіну моногідрату, 32,5 мг N-ацетил-L-глутаміну, 35 мг DL-фосфосерину та 0,75 мг вітаміну В₆) чинять відповідно седативну й тонізуючу дію на нервову систему, підвищують розумову й фізичну працездатність [36]. Як показали дослідження, належність Когівісу і Сіленти до природних препаратів дозволяє їх поєднувати з будь-якими нейротропними лікарськими засобами для використання в дітей із різними проявами порушення вегетативної нервової системи [36].

Отже, ризик розвитку несприятливих побічних реакцій на лікарські засоби може обумовити зміну парадигми лікування багатьох захворювань у дітей. Певною мірою неоднозначність реакцій на когнітивні підсилювачі можна пояснити фармакогенетичними особливостями [24]. Це вказує на необхідність подальшого вивчення ролі поліморфізмів генів, що кодують рецептори нейрональних сигнальних систем.

Для запобігання НПР велике значення має орієнтація лікаря в частоті НПР даного конкретного засобу, ретельний збір медикаментозного, у тому числі алергологічного, анамнезу. Оскільки частіше відмічаються дозозалежні НПР, необхідно мінімізувати застосування лікарських засобів із вузьким терапевтичним індексом і/або значну увагу приділяти запобігання фармакокінетичній або фармакодинамічній взаємодії ЛЗ, використовувати найбільш синергічні комбінації малих доз ЛЗ із широким терапевтичним індексом.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Ruths S., Viktil K.K., Blix H.S. Classification of drug-related problems. *Tidsskr Nor. Laegeforen.* 2007. 127(23). 3073-3076. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18049498>.
- Adusumilli P., Adepu R. Drug related problems: an over view of various classification systems. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2014. 7(4). 7-10. URL: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/2728/1122>.
- Roshanzamiri S., Eslami K., Najmeddin F. et al. Validating a Drug-Related Problems Classification System in Outpatient Setting in Iran. *J. Res. Pharm. Pract.* 2018. 7(3). 117-122. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_18_17.
- Tan Y., Hu Y., Liu X. et al. Improving drug safety: From adverse drug reaction knowledge discovery to clinical implementation. *Methods.* 2016. 110. 14-25. doi: 10.1016/j.jymeth.2016.07.023.
- PCNE Classification for Drug related problems (revised 01-05-06 vm) V5.01. URL: https://www.pcne.org/upload/files/16_PCNE_classification_V5.01.pdf
- Guidance on adverse drug reactions. URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/403098/Guidance_on_adverse_drug_reactions.pdf.
- Kurian J., Mathew J., Sowjanya K. et al. Adverse Drug Reactions in Hospitalized Pediatric Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J. Pediatr.* 2016. 83(5). 414-419. doi: 10.1007/s12098-015-2002-1.
- Saint-Martin C., Kanagaratnam L., de Boissieu P. et al. Adverse drug reactions in pediatrics: Experience of a regional pharmacovigilance center. *Therapie.* 2016. 71(5). 467-473. doi: 10.1016/j.therap.2016.04.001.
- Obeidi Cliff-Eribo K., Sammons H., Star K. et al. Adverse drug reactions in Nigerian children: a retrospective review of reports submitted to the Nigerian Pharmacovigilance Centre from 2005 to 2012. *Paediatr. Int. Child Health.* 2016. 36(4). 300-304. DOI: 10.1179/2046905515Y.0000000059
- Rosli R., Ming L.C., Aziz N.A., Manan M.M. A Retrospective Analysis of Spontaneous Adverse Drug Reactions Reports Relating to Paediatric Patients. *PLOS ONE.* 2016. 11(6). e0155385. doi: 10.1371/journal.pone.0155385. eCollection 2016.
- Dresler M., Sandberg A., Bublitz C. et al. Hacking the Brain: Dimensions of Cognitive Enhancement. *ACS Chem. Neurosci.* 2019. 10(3). 1137-1148. doi: 10.1021/acschemneuro.8b00571.
- Urban K.R., Gao W.-J. Performance enhancement at the cost of potential brain plasticity: neural ramifications of nootropic drugs in the healthy developing brain. *Frontiers in Systems Neuroscience.* 2014. 8. 38. 1-10. doi: 10.3389/fnsys.2014.00038.
- Чекман И.С., Беленичев И.Ф., Демченко А.В. и др. Ноотропы в комплексной терапии хронической ишемии мозга. *Наука та інновації.* 2014. 10(4). 61-75. URL: <ftp://nas.gov.ua/>
- Sun F.H., Cooper S.B., Gui Z. Effects of carbohydrate and protein co-ingestion during short-term moderate-intensity exercise on cognitive function. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2020. doi: 10.23736/S0022-4707.20.10322-0.
- Cappelletti S., Piacentino D., Sani G., Aromatario M. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? *Curr. Neuropharmacol.* 2015. 13(1). 71-88. doi: 10.2174/1570159X13666141210215655.

16. Suliman N.A., Taib C.N.M., Moklas M.A.M. et al. Establishing Natural Nootropics: Recent Molecular Enhancement Influenced by Natural Nootropic Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2016. 4391375. 1-12. URL: <https://doi.org/10.1155/2016/4391375>.
17. Sharp C. Cognitive enhancers — performance or problem? Occupational Medicine. 2016. 66. 88-91. doi: 10.1093/occmed/kqv190.
18. Sousa A., Dinis-Oliveira R.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of the cognitive enhancer modafinil: Relevant clinical and forensic aspects. Subst. Abus. 2020. 17. 1-19. doi: 10.1080/08897077.2019.1700584.
19. Штрыголь С.Ю., Кортунова Т.В., Штрыголь Д.В. Побочные эффекты ноотропных средств. Провізор. 2003. 11. URL: http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N11/art_31.php.
20. Schleim S., Quednow B.B. How Realistic Are the Scientific Assumptions of the Neuroenhancement Debate? Assessing the Pharmacological Optimism and Neuroenhancement Prevalence Hypotheses. Front Pharmacol. 2018. 9. 3. doi: 10.3389/fphar.2018.00003. eCollection 2018.
21. Akison L.K., Kuo J., Reid N. et al. Effect of Choline Supplementation on Neurological, Cognitive, and Behavioral Outcomes in Offspring Arising from Alcohol Exposure During Development: A Quantitative Systematic Review of Clinical and Preclinical Studies. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2018. 42(9). 1591-1611. doi: 10.1111/acer.13817.
22. Nguyen T.T., Risbud R.D., Mattson S.N. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of choline supplementation in school-aged children with fetal alcohol spectrum disorders. Am. J. Clin. Nutr. 2016. 104(6). 1683-1692.
23. ter Huurne N., Fallon S.J., van Schouwenburg M. et al. Methylphenidate alters selective attention by amplifying salience. Psychopharmacology (Berl). 2015. 232(23). 4317-23. doi: 10.1007/s00213-015-4059-y.
24. Fond G., Micoulaud-Franchi J.A., Brunel L. et al. Innovative mechanisms of action for pharmaceutical cognitive enhancement: A systematic review. Psychiatry Res. 2015. 229(1-2). 12-20. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.006.
25. Urban K.R., Gao W.-J. Psychostimulants As Cognitive enhancers in Adolescents: More Risk than Reward? Frontiers in Public Health. 2017. 5. 260. 1-7. doi: 10.3389/fpubh.2017.00260
26. Jung H.Y., Kim D.W., Nam S.M. et al. Pyridoxine improves hippocampal cognitive function via increases of serotonin turnover and tyrosine hydroxylase, and its association with CB1 cannabinoid receptor-interacting protein and the CB1 cannabinoid receptor pathway. Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj. 2017. 861(12). 3142-3153. doi: 10.1016/j.bba-gen.2017.09.006.
27. Yoo D.Y., Kim W., Nam S.M. et al. Chronic effects of pyridoxine in the gerbil hippocampal CA1 region after transient forebrain ischemia. Neurochem. Res. 2012. 37(5). 1011-1008. doi: 10.1007/s11064-011-0696-7.
28. Abraham P.M., Kuruvilla K.P., Mathew J. et al. Alterations in hippocampal serotonergic and INSR function in streptozotocin induced diabetic rats exposed to stress: neuroprotective role of pyridoxine and Aegle marmelose. J. Biomed. Sci. 2010. 17. 78. doi: 10.1186/1423-0127-17-78.
29. Nielsen F.H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. J. Inflamm. Res. 2018. 11. 25-34. doi: 10.2147/JIR.S136742.
30. Magnesium in the Central Nervous System / Edited by R. Vink, M. Nechifor. 2011. URL: <https://www.adelaide.edu.au/press/titles/magnesium/magnesium-ebook.pdf>.
31. Kulkarni R., Girish K.J., Kumar A. Nootropic herbs (Medhya Rasayana) in Ayurveda: An update. Pharmacogn. Rev. 2012. 6(12). 147-53. doi: 10.4103/0973-7847.99949.
32. Beppe G.J., Dongmo A.B., Foyet H.S. et al. Memory-enhancing activities of the aqueous extract of Albizia adianthifolia leaves in the 6-hydroxydopamine-lesion rodent model of Parkinson's disease. BMC Complement Altern. Med. 2014. 14. 142. doi: 10.1186/1472-6882-14-142.
33. Loscalzo L.M., Wasowski C., Marder M. Neuroactive flavonoid glycosides from Tilia petiolaris DC. Extracts. Phytother. Res. 2009. 23(10). 1453-1457. doi: 10.1002/ptr.2800.
34. Cárdenas-Rodríguez N., González-Trujano M.E., Aguirre-Hernández E. et al. Anticonvulsant and antioxidant effects of Tilia americana var. mexicana and flavonoids constituents in the pentylenetetrazole-induced seizures. Oxid. Med. Cell Longev. 2014. 2014. 329172. doi: 10.1155/2014/329172.
35. Taliou A., Zintzaras E., Lykouras L. Francis K. An open-label pilot study of a formulation containing the anti-inflammatory flavonoid luteolin and its effects on behavior in children with autism spectrum disorders. Clin. Ther. 2013. 35(5). 592-602. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.04.006.
36. Квашина Л.В., Майдан І.С., Ігнатова Т.Б. Можливості комплексної корекції проявів шкільної дезадаптації в дітей молодшого шкільного віку. Здоров'я ребенка. 2019. 14(2). 2-7. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/47704>.

Отримано/Received 02.12.2019

Рецензовано/Revised 10.12.2019

Прийнято до друку/Accepted 16.12.2019 ■

Information about author

M.V. Khaitovych, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: nik3061@gmail.com; contact phone: +380503521786; ORSID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Хайтович Н.В.

Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Неблагоприятные побочные реакции на лекарственные средства: направления предупреждения у детей

Резюме. В статье приведена классификация проблем, связанных с применением лекарственных средств, и классификация неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства. На примере применения когнитивных усилителей

представлены наиболее частые побочные реакции и направления их предупреждения.

Ключевые слова: побочные реакции; лекарства; дети; Когивис; Силента

M.V. Khaitovych

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Adverse drug reactions: directions for prevention in children

Abstract. The article presents the classification of drug-related problems and the classification of adverse drug reactions. The most common adverse reactions and directions for their pre-

vention are presented using the example of cognitive enhancers.

Keywords: adverse drug reactions; drugs; children; Cogivis; Silenta



Складні питання ранньої діагностики системного червоного вовчак у дітей

Резюме. Наведено дані про сучасні клінічні прояви системного червоного вовчак (СЧВ) у дітей та підлітків з описом поліморфізму окремих симптомів ураження шкіри, кістково-м'язової системи та внутрішніх органів, які є складними щодо ранньої діагностики захворювання. Висвітлено питання класифікаційного аналізу СЧВ, акцентовано увагу на тому, що класифікаційні критерії не завжди достатні для ранньої діагностики захворювання в дитячому віці, що в окремих випадках призводить до «випадання» хворих із неповністю сформованими синдромами та/або нетиповими формами захворювання. Діагностичні критерії СЧВ SLICC (2012) є достатньо інформативними, але вони не знайшли широкого впровадження в клінічній практиці дитячої ревматології. Наведено класифікаційні критерії ACR/EULAR (2017). Подані результати динамічного моніторингу стану 22 пацієнтів, які протягом останніх 10 років лікувались у дитячій клініці інституту. Показано, що у 28 % хворих діагноз було верифіковано лише при повторних госпіталізаціях, у 10 % — майже через 6 років після дебюту хвороби. Наведено опис окремих клінічних випадків СЧВ: у пацієнта з первинно-хронічним перебігом (ураження шкіри та кістково-м'язової системи) і дитини з підгострим тяжким перебігом хвороби з ураженням нирок. Висвітлено можливості їх діагностики в дебюті захворювання при застосуванні запропонованих ACR/EULAR (2017) класифікаційних критеріїв СЧВ. Застосування сучасних клінічних та імунологічних критеріїв діагностики СЧВ здебільшого дозволяє встановити діагноз у ранні терміни захворювання та своєчасно розпочати патогенетичну терапію.

Ключові слова: системний червоний вовчак; діагностика; діти

Системний червоний вовчак (СЧВ) — хронічне автоімунне захворювання невизначеної етіології, що розвивається під впливом численних ендогенних і екзогенних факторів на основі генетичної схильності, характеризується гіперпродукцією широкого спектра аутоантитіл та імунних комплексів, що викликають імунозапальні ураження внутрішніх органів [1, 13].

На СЧВ хворіють переважно дівчата або особи жіночої статі; хлопчики і чоловіки становлять лише 5–10 % від загальної кількості хворих. Підвищення захворюваності у дітей починається з 9-річного віку, пік її припадає на 12–15 років, тобто на вік максимального напруження фізіологічних процесів в організмі у пубертатному періоді [2, 15].

У дебюті СЧВ клінічна картина хвороби може бути поліморфною та включати різноманітні симптоми — від незначних до тяжких проявів, захворювання може мати

хвилеподібний або безперервно прогресуючий перебіг. З урахуванням широкого спектра клінічних проявів СЧВ у дитячому та підлітковому віці проблема ранньої діагностики захворювання і призначення своєчасної адекватної терапії залишається актуальною, потребує постійної уваги педіатрів і дитячих ревматологів [3, 14].

Найчастішими клінічними проявами СЧВ у дітей є лихоманка, ураження шкіри, суглобовий, м'язовий, судинний, церебральний, гематологічний синдроми, серозити, полівісцерити (кардит, пульмоніт, нефрит, гепато- і спленомегалія) на тлі патологічного загально-трофічного симптомокомплексу: різке схуднення у поєднанні з розладами трофіки (підвищене випадіння та ламкість волосся, алопеція, дистрофічні зміни нігтів і шкіри) [5, 16].

Класичні прояви СЧВ — так звана вовчакова тріада (дерматит на обличчі у формі метелика, неерозивні

артрити, полісерозити) спостерігається далеко не в усіх пацієнтів. У низці випадків висип на шкірі має настільки неспецифічний характер, що його природа може бути остаточно визначена лише завдяки результатам морфологічних досліджень.

До числа ранніх симптомів СЧВ відносять лихоманку, загальне нездужання (37–100 % пацієнтів), втрату маси тіла (21–32 %), лімфаденопатію (13–45 %). Від 60 до 90 % пацієнтів з ювенільний дебютом СЧВ мають ураження шкірних покривів і слизових оболонок. «Візитною карткою» СЧВ є еритематозна висипка без свербіж, що злегка піднімається над рівнем шкіри, поширюється на перенісся і нагадує за формою крила метелика, спостерігається у 60–85 % дітей [4, 10]; висипка може захоплювати підборіддя, вушні раковини, але не поширюється на носогубні складки і не призводить до рубцювання. У більше ніж третини хворих подібна висипка фоточутлива і в разі загострення хвороби є передвісником системних проявів. Крім типової еритеми на обличчі, при ювенільному дебюті, на відміну від дорослих пацієнтів, у дітей можуть спостерігатися різноманітні шкірні прояви захворювання. Для дітей і підлітків більш характерне гостре ураження шкіри. Хронічні, дискоїдні ураження в дітей, за даними великого проспективного дослідження, проведеного L. Hiraki та співавт., становлять не більше 10 %, але, на відміну від дорослих, вони дуже часто супроводжуються системними проявами хвороби. Ризик прогресування за наявності дискоїдного вовчака значно вище у дітей, ніж у дорослих (23,5–26 проти 5–10 %).

У дитячому віці також частіше фіксуються зміни, специфічні для СЧВ, тоді як у дорослих частіше спостерігаються неспецифічні прояви хвороби (феномен Рейно — 45 % у дорослих і 12 % у дітей, livedo reticularis — 35 і 12 % відповідно) [6, 12].

Досить часто маніфестація захворювання на СЧВ починається з ураження одного органа чи однієї системи та/або залучення до патологічного процесу одразу декількох органів і систем без певної послідовності, незалежно один від одного та в різні терміни від дебюту. В окремих хворих типові для СЧВ симптоми швидко зникають, а в клінічній картині домінують синдроми, позбавлені нозологічної специфічності. Тривалий час пацієнти з СЧВ можуть мати окремі прояви захворювання, зокрема дискоїдного вовчака, синдрому Рейно, аутоімунних гематологічних порушень або епілептиформного, суглобового чи суглобово-м'язового синдромів [2, 7].

Поліморфізм клінічних проявів, нетиповість окремих симптомів у дебюті або наявність спільних клінічних ознак з іншими ревматичними хворобами обумовлюють труднощі та тривалість встановлення діагнозу СЧВ, з огляду на це в світі продовжуються дослідження зі стандартизації підходів до ранньої діагностики захворювання у дітей, що є невід'ємною умовою своєчасного призначення патогенетичної терапії, яка визначає перебіг і прогноз хвороби.

Проблема класифікаційного аналізу СЧВ зі спробою виділити групи хворих, подібних за клінічними проявами, перебігом і наслідками захворювання, за-

вжди залишалась в центрі уваги дитячих ревматологів. Упродовж останніх років діагноз СЧВ встановлювали на підставі даних клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень відповідно до класифікаційних критеріїв Американської колегії ревматологів (ACR, 1997), за якою для верифікації вірогідного діагнозу СЧВ враховуються 4 і більше з 11 критеріїв [8]. Однак слід визнати, що застосування цих діагностичних критеріїв не завжди дозволяє діагностувати СЧВ у дебюті захворювання в дитячому віці.

Суворе дотримання кількісної відповідності критеріям ACR призводить до «випадання» хворих із ранніми, ще не повністю сформованими синдромами та/або нетиповою формою хвороби. Різноманітність клінічних проявів і різні ступені їх вираженості, а відповідно, і вибір терапевтичної тактики можуть визначатися проявами, які не увійшли в критерії, що особливо актуально для дитячого віку. У низці випадків хвилеподібність перебігу СЧВ для підтвердження вірогідного діагнозу вимагає спостереження пацієнтів у динаміці. Згідно з дослідженням, проведеним S.M. Benseker та E.D. Silverman, терміни верифікації діагнозу можуть становити від 1 місяця до 3,3 року [3]. На терміни встановлення діагнозу впливає також можливість моноорганного дебюту СЧВ, який спостерігається в більше ніж 20 % випадків. Такі пацієнти протягом тривалого часу спостерігаються у гематологів, нефрологів, неврологів та інших фахівців залежно від ураження тих чи інших органів і систем. На етапі встановлення діагнозу недостатньо вивченою, але прогностично значущою залишається проблема «неповного» вовчака (pre-SLE, preclinical lupus, incomplete lupus erythematosus, latent lupus, lupus-like, probable lupus, undifferentiated connective tissue disease) з наявністю у хворих діагностичних титрів аутоантитіл і клінічних ознак, характерних для СЧВ, але недостатніх за кількістю для встановлення діагнозу (менше чотирьох за ACR, 1997), а також у осіб із підвищеним генетичним ризиком розвитку СЧВ, але без будь-яких критеріїв для верифікації діагнозу [3, 9]. У дослідженні G.S. Alagson та співавт. продемонстровано, що від 15 до 80 % пацієнтів дитячого віку з «неповним» вовчаком у подальшому мають вірогідно встановлений діагноз ще до переходу у дорослий стан [4]. Найчастішими проявами при «неповному» вовчаку є артрити, фотосенсибілізація, висип на вилицях, феномен Рейно, лейкопенія, позитивний антинуклеарний фактор (ANA). Такі пацієнти потребують ретельного клініко-лабораторного моніторингу, виключення дії можливих провокуючих чинників у вигляді інсоляції, стресових ситуацій, вакцинації і, при високих титрах ANA, призначення амінохінолінових препаратів. При розвитку в подальші періоди життя вірогідних ознак СЧВ такі пацієнти мають більш тяжкі необоротні зміни з боку життєво важливих органів і систем та більш тяжкий прогноз захворювання [10, 15].

Водночас у клінічній практиці актуальною залишається проблема гіпердіагностики СЧВ, обумовлена недостатніми знаннями щодо специфічних клінічних проявів захворювання, механічним підходом до набору симптомів, часто розрізнених за часом, — гіперемія

шкіри обличчя, поліартралгії, субфебрилітет, втрата маси тіла, кардіалгії, лейкопенія, лейкоцитурія, білок у сечі, наявності у пацієнтів ANA в низьких титрах. Істотним недоліком критеріїв ACR є відсутність стандартизованих вимог до певного набору діагностичних параметрів; наприклад, всі чотири критерії можуть бути тільки клінічними, а імунологічні — відсутні.

Діагностичні критерії СЧВ SLICC (2012) [9, 11] передбачають наявність у хворого клінічних та імунологічних критеріїв (будь-який з наступних лабораторних показників: антитіла до нативної ДНК, ANA, анти-Sm антитіла, антифосфоліпідні антитіла: кардіоліпінові антитіла, вовчаковий антикоагулянт, антитіла проти глікопротеїну- 2, та зниження вмісту в сироватці крові С3, С4 — білків комплекменту), але вони не знайшли широкого впровадження в практичній діяльності дитячих ревматологів.

Запропоновані ACR та EULAR (2017) нові критерії для діагностики СЧВ остаточно не затверджені та потребують подальшої валідації.

За цими критеріями пацієнти, класифіковані як такі, що мають системний червоний вовчак, повинні мати сироватковий титр антинуклеарних антитіл щонайменше 1 : 80 на людських епітеліальних-2-позитивних (Her-2) клітинах або еквівалентний позитивний тест. Крім того, пацієнт із підозрою на СЧВ для верифікації діагнозу повинен мати щонайменше 10 балів за клініко-імунологічними критеріями (табл. 1). Критерії не враховуються, якщо вони можуть мати більш вірогідне інше пояснення, ніж захворювання СЧВ. Наявність окремого критерію лише один раз в анамнезі достатньо для того, щоб підрахувати відповідні бали, а час, коли пацієнт позитивний за одним із критерієм, не повинен перетинатися з часом, коли пацієнт позитивний за іншими критеріями. Зазначена класифікація СЧВ вимагає врахування балів щонайменше за одним клінічним показником. Якщо пацієнт позитивний за більше ніж одним показником з домену, то підрахунок проводиться за тим, який має найбільше значення (табл. 1).

Таблиця 1. Класифікаційні критерії СЧВ ACR/EULAR (2017)

Клінічні показники	Бали
Конституційний домен Лихоманка	2
Шкірний домен Безрубцева алопеція Виразки порожнини рота Підгострий шкірний або дискоїдний вовчак Гострий шкірний вовчак	2 2 4 6
Домен артриту Синовіт не менше двох суглобів або болючість не менше двох суглобів, не менше 30 хвилин вранішньої скутості	6
Неврологічний домен Делірій Психоз Судоми	2 3 5
Домен серозиту Плевральний або перикардальний випіт Гострий перикардит	5 6
Гематологічний домен Лейкопенія Тромбоцитопенія Автоімунний гемоліз	3 4 4
Імунологічні показники	Бали
Домен антифосфоліпідних антитіл Антикардіоліпінові IgG > 40 GPL, або анти-β2GP1 IgG > 40 ОД, або вовчаковий антикоагулянт	2
Домен комплекменту Низький С3 або низький С4 Низький С3 і низький С4	3 4
Домен високоспецифічних антитіл Антитіла до анти-дволанцюгової ДНК (anti-dsDNA) Антитіла до анти-Smith (anti-Smith)	
Нирковий домен Протеїнурія > 0,5 г/24 год Клас II або V вовчакового нефриту Клас III або IV вовчакового нефриту	8 10 10

За останні 10 років у дитячій клініці інституту перебували 22 пацієнти з СЧВ, більшість з них були дівчата (81,8 %). Тривалість спостереження становила від 2 до 6 років, кратність госпіталізації в клініку — від 1 до 3 разів на рік. Дебют захворювання відзначався у віці 11–17 років, тобто у період вікового піка, характерного для розвитку СЧВ. Остаточний діагноз СЧВ встановлено 13 хворим через 1–3,5 року після дебюту захворювання при першому зверненні в клініку інституту, а 7 (28,0 %) пацієнтам — при повторних госпіталізаціях в клініку інституту або в медичні заклади за місцем проживання, у двох дітей термін від дебюту до моменту встановлення діагнозу становив 6 років. У 12 (54,4 %) хворих протягом декількох тижнів (2–4) з моменту появи перших симптомів формувалася полісиндромна клінічна картина із залученням уражень шкіри, суглобів, серозних оболонок, периферичної нервової системи, у 2 хворих — нирок, у 1 — печінки та кишечника.

В дебюті СЧВ у цих дітей переважали підгострий або гострий початок хвороби з високою частотою лихоманки, ураження шкіри, суглобів, у багатьох випадках у патологічний процес залучались серозні оболонки, серце, нирки, судинна і периферична нервова системи. Спостерігались поодинокі випадки ураження печінки, шлунково-кишкового тракту, розвиток антифосфоліпідного синдрому.

У 8 (36,4 %) дітей в початковому періоді та протягом досить тривалого часу в подальшому (1–2,5 року) домінували ознаки тільки одного з синдромів: шкірного (2 дітей), представленого у формі метелика на обличчі, який посилювався у весняно-літній період на тлі інсоляції, та/або судинного синдрому (Рейно), суглобового синдрому (6 дітей) з ураженням периферичних суглобів із наявністю больових і стійких ексудативних проявів. У 3 (13,6 %) дівчат в дебюті хвороби спостерігались здебільшого шкірно-суглобово-м'язові симптоми, короточасна лейкопенія, незначно виражені ознаки залучення в патологічний процес периферичної нервової системи. При такому дебюті хвороби досить часто встановлюються помилкові діагнози (алергічний дерматит, синдром Рейно, ювенільний ревматоїдний артрит, реактивний артрит) або недиференційованого захворювання сполучної тканини, що відтермінує початок патогенетичного лікування.

Наводимо клінічні спостереження пацієнтів, які мали особливості дебюту і труднощі встановлення діагнозу з СЧВ.

Клінічний випадок 1. Хворий хлопчик К., 15 років, спостерігався в інституті протягом 5 років. Анамнез життя без особливостей. Ріс та розвивався відповідно до віку. Профілактичні щеплення згідно з календарем щеплень. Медикаментозну та харчову алергію у дитини батьки заперечують. Переніс вітряну віспу у 3 роки. Із сімейного анамнезу: у бабусі ревматоїдний артрит. З анамнезу захворювання відомо, що протягом 6 місяців хлопчик скаржився на біль у ліктьових суглобах, набряк та локальне підвищення температури, що було розцінено як післятравматичне ураження. Після підвищеної інсоляції з'явилися вперше гіперемовані плями, що виступали над поверхнею шкіри на облич-

чі, повіках, плечах, спині та зникали на короткий час після застосування гормонального крему. У дитини також періодично відзначались підйоми температури до субфебрильних цифр. При стаціонарному обстеженні за місцем проживання встановлено діагноз: «системний васкуліт, ANA позитивний». Отримував дексаметазон, розпочато терапію плаквенілом, після чого стан дитини покращився. Через 3 місяці після самостійної відміни призначеного лікування у дитини була помічена виражена слабкість, посилювались артралгії, больові контрактири ліктьових суглобів, міалгії, з'явився висип на обличчі, еритематозні плями на кінцівках. Хворий схуднув на 2 кг. Для уточнення діагнозу хлопчик був направлений в інститут із діагнозом «системне захворювання сполучної тканини (дерматоміозит?)».

При надходженні загальний стан середньотяжкий. Відзначались скарги на артралгії, міалгії, артрит і згинальні контрактири ліктьових суглобів. На верхніх і нижніх повіках, на правому плечі візуалізувались еритематозні плями округлої форми, підвищені над поверхнею шкіри, з лущенням, долонний капілярит, ознаки хейліту, збільшені шийні регіональні лімфатичні вузли. Тони серця звучні, ритмічні, ясні, вислуховувався м'який систолічний шум. Проводилась диференціальна діагностика між ювенільним ідіопатичним артритом, дерматоміозитом, СЧВ.

При обстеженні: Нв — 128 г/л, ер. — $5,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. — $5,6 \times 10^9$ /л, тромб. — 310×10^9 /л, ШОЕ — 10 мм/год, е. — 4 %, п. — 3 %, с. — 50 %, л. — 37 %, м. — 6 %. Біохімічне дослідження крові: білок — 64,4 г/л, альбумін — 52,4 г/л, α_1 -глобулін — 9,3 %, α_2 -глобулін — 9,3 %, β -глобулін — 12,6 %, γ -глобулін — 18,6 %, А/Г коеф. — 1,12, СРБ — 14 мг/л, білірубін — 8,2 мкмоль/л, тимолова проба — 2,6 Од., ЛФ — 200,0 Од/л, АЛТ — 15 Од/л, АСТ — 18 Од/л, сечовина — 4,38 мкмоль/л, креатинін — 66 мкмоль/л, креатинфосфокиназа — 82 Од/л (норма), фібриноген загальний — 4,42 г/л, фібриноген В (+), глюкоза — 4,06 ммоль/л, вітамін D — 52,6 нг/мл. Імунологічне дослідження крові: IgG — 17,2 г/л (норма 7,7–15,1 г/л), IgA — 1,47 г/л (норма 1,0–3,3 г/л), IgM — 0,45 г/л (норма 0,7–2,0 г/л), ЦІК — 0,013 г/л (норма < 0,025 г/л), АНА — (3+), титр — 1 : 320, тип — гомогенний, Sm-антитіла IgG > 8 (позитивний результат), Sm/RNP, антитіла IgG-7 (позитивний результат); RNP, антитіла IgG > 8 (позитивний результат), Smith-антиген — 65,5 (норма < 15,0); антитіла до однокланцевої ДНК — 1,2 (норма < 1,1), антитіла до двокланцевої ДНК — 0,9 (норма < 1,0); антикардіоліпінові IgM GPL — 12,0 (норма < 10), антифосфатидил-сериніві IgM — 22,3 U/ml (норма < 10 U/ml), антифосфатидил-етаноламінів IgM — 14,0 U/ml (норма < 12 U/ml), РФ і АССР негативні. Дитині проведена електроміографія (ЕМГ): швидкість проведення збудливості по нервах верхніх кінцівок, сила скорочення дистальних м'язів у межах норми, ЕМГ-ознаки зниження функції периферичних нервів (поліневропатії, супутні тунельні синдроми) не виявлено. За даними голчастої ЕМГ поточних гострих денерваційних змін не виявлено. У проксимальних м'язах верхніх кінцівок відзначається помірне зниження параметрів потенці-

алів рухових одиниць у вигляді зменшення середньої тривалості, поліфазія потенціалів (переважно в правому дельтаподібному). **Висновок:** відсутні ознаки поточного запального процесу в м'язах, зниження середньої ПДЕ в проксимальних м'язах і перебудова потенціалів може бути проявом міогенних змін.

ЕКГ: синусова аритмія, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. **ЕхоКГ:** ПМК I ст., гемодинамічно незначний. **Спирографія:** функція зовнішнього дихання не порушена.

УЗД ліктьових суглобів: синовіт ліктьових суглобів справа не визначається; зліва — незначний; висота по передній поверхні 3 мм. Незначна кількість ексудату по латеральних поверхнях обох ліктьових суглобів. По задній поверхні ліктьового суглоба ексудату не визначається. Васкуляризація не посилена. Латеральна та медіальна колатеральні зв'язки без особливостей з обох боків. Суглобові поверхні плечової та ліктьової кісток без особливостей. Товщина хрящового шару — до 1–3 мм, без дефекту. УЗ-ознаки відповідають ексудативному синовіту лівого ліктьового суглоба. МРТ суглобів: ознаки хронічного бурситу підшкірно слизової сумки ліктьового відростку зліва; синовіт лівого ліктьового суглоба; зона набряку в ліктьовому відростку лівої ліктьової кістки.

Проведене **патогістологічне дослідження біоптату шкіри:** в епідермісі явища вогнищового гіперкератозу і гіпотрофії, помірного акантозу, що чергуються з ділянками потоншення надсосочкових ділянок мальпігійового шару; в базальних клітинах вогнищева вакуольна дистрофія. У сосочковому та сітчастому шарах дерми явища дезорганізації сполучної тканини, дрібновогнищеві лімфо-макрофагальні інфільтрати, помірні явища мікроваскуліту. Відзначається вогнищева атрофія придатків шкіри. **Висновок:** морфологічна картина в наданих препаратах відповідає системному захворюванню сполучної тканини з наявністю васкуліту.

На основі даних анамнезу (суглобовий синдром, фотосенсибілізація), клінічного (фіксована еритема, еритематозний висип, капілярит, хейліт, артрит) і лабораторного обстеження (збільшення рівня анти-ДНК, позитивний тест на ANA, наявність антифосфоліпідних антитіл, Sm-антитіл) та результатів патогістологічних досліджень біоптату шкіри хворому вперше встановлено діагноз: «системний червоний вовчак, хронічний перебіг: синдром дискоїдного вовчака, фотосенсибілізація, артрит ліктьових суглобів, активність 1 (SLEDAI — 29 балів)». Призначено лікування: плаквеніл, моваліс, гормональні мазі на елементи висипу, омепразол; кальцемін. Стан дитини нормалізувався, досягнута клініко-лабораторна ремісія.

Цей приклад демонструє, що діагноз СЧВ був встановлений хворому лише через 9 місяців від початку хвороби, незважаючи на неухильне прогресування суглобового синдрому, приєднання шкірних проявів вовчака та фотосенсибілізації. Відповідно до нових діагностичних критеріїв у дитини вже під час першої госпіталізації за місцем проживання можна нарахувати до 10 балів, що дозволило б запідозрити

СЧВ та призначити специфічне імунологічне дообстеження.

Клінічний випадок 2. Хвора дівчина А., 17 років, спостерігається в інституті протягом останніх двох років. Дебют захворювання у віці 15 років розпочався з висипки на обличчі, тулубі, кінцівках та фотосенсибілізації. За місцем проживання встановлено діагноз алергічного дерматиту, призначено елімінаційну дієту, антигістамінні препарати, ентеросорбенти; позитивного ефекту не було досягнуто. Через 3 місяці влітку після тривалої інсоляції стан прогресивно погіршився, з'явилися лихоманка (до 39 °С), головний біль, підвищення артеріального тиску до 160/120 мм рт.ст., періодична набряклість обличчя, гомілок, прогресування висипки на шкірі, бульозний дерматит шкіри на грудній клітці, випадіння волосся, стоматит, хейліт, артрит колінних і дрібних суглобів кистей, стоп, втрата маси тіла до 10 кг. Через 5 місяців від початку перших симптомів за місцем проживання в крові виявлено: ШОЕ — 77 мм/год, лейкопенія ($2,55 \times 10^9$ /л), анемія (еритроцити — $2,85 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 76 г/л), тромбоцитопенія (145×10^9 /л), позитивні антинуклеарні антитіла (АНА), антитіла до двоспіральної ДНК, Sm-антитіла та зміни в аналізах сечі (мікроеритроцитурія, мікропротеїнурія). На підставі сукупності результатів клінічного та лабораторного обстеження діагностовано СЧВ, призначено преднізолон 60 мг на добу. Незважаючи на призначену терапію, відзначалось прогресування хвороби, і через 6 місяців від початку захворювання дитина була направлена до інституту.

З анамнезу життя відомо, що дитина народилась від першої нормальної вагітності, фізіологічних пологів, доношена. Щеплення за календарем. Часто хворіла на застудні захворювання. Спадковий анамнез має певні особливості, а саме: бабуся по лінії матері хворіє на гормонозалежну бронхіальну астму, у матері — розсіяний склероз.

Стан при госпіталізації тяжкий. Температура — до 39 °С, ЧСС — 120 уд/хв, ЧД — 26 уд/хв, артеріальний тиск — 160/120 мм рт.ст. Дівчина бліда, млява, виражена слабкість, скаржить на м'ялгіі, біль в гомілково-стопних, променезап'ясткових, ліктьових, плечових, скронево-нижньошелепному суглобах. На шкірі обличчя, грудей, над суглобами — еритематозна висипка з елементами некрозу, виразками, кров'янистими кірками, синдром Рейно, вогнищева алопеція, хейліт. На слизовій оболонці порожнини рота — прояви афтозно-некротичного та ангулярного стоматиту, гінгівіту з елементами кандидозного ураження. Мають місце набряк і дефігурація колінних, дрібних суглобів кистей і стоп, невиражена пастозність гомілок. Полінейропатія. Перкуторно над легеньми відзначався легеневий звук із притупленням у задньонижніх відділах, аускультативно — жорстке дихання. Межі відносної серцевої тупості розширені в поперечнику, аускультативно серцеві тони приглушені, аритмічні, вислуховується систолічний шум на верхівці, в V точці. Живіт при пальпації безболісний, пастозність передньої черевної стінки, пупок помітно згладжений. Печінка виступала з-під краю реберної дуги на 3,5 см, селезінка — на 1,5 см. Ви-

порожнення зі схильністю до запорів. Діурез до 1000 мл на добу.

При обстеженні: в загальному аналізі крові — анемія (еритроцити — $2,81 \times 10^{12}/л$, гемоглобін — 80 г/л), лейкопенія ($3,55 \times 10^9/л$), тромбоцитопенія ($125 \times 10^9/л$), ШОЕ — 58 мм/год. Час та тривалість кровотечі: початок — 41'05'', кінець — 5'40'', тривалість — 1'35''. Ретикулоцити — 40,00 % (норма 2,0–12,0 %), феритин — 142,1 нг/мл (норма 20–200 нг/мл), залізо сироваткове — 17,30 мкмоль/л (норма 5,90–18,30 мкмоль/л), загальне залізо — 26,60 мкмоль/л (норма 41,0–77,0 мкмоль/л), коефіцієнт насичення трансферином — 0,05 г/л (норма 0,10–0,40 г/л). *Біохімічне дослідження крові:* загальний білок — 56,4 г/л, білірубін — 7,0 мкмоль/л, холестерин — 4,98 ммоль/л, тимолова проба — 1,2 Од, АЛТ — 19 Од/л, АСТ — 24 Од/л, сечовина — 8,95 мкмоль/л, креатинін — 0,115 мкмоль/л, глюкоза — 5,44 ммоль/л, креатиніназа — 154,0 Од/л (норма 15,0–123,0 Од/л), тропонін Т (високочутливий) < 0,003 нг/мл (норма 0,00–0,03 нг/мл), 25(ОН) — 27,13 нг/мл (недостатній рівень). *Коагулограма:* фібриноген — 4,42 г/л, протромбіновий індекс — 71 %, фібрин — 32 мг, МНО — 0,91 %, фібриноген В (++)). *Протеїнограма:* загальний білок — 57,3 г/л, альбумін — 36,55 г/л, α_1 -глобулін — 7,49 %, α_2 -глобулін — 13,42 %, β -глобулін — 15,30 %, γ -глобулін — 27,25 %, А/Г коефіцієнт — 0,6. *Тиреоїдні гормони:* ТТГ — 3,1 мМО/л (норма 0,17–4,05 мМО/л), Т4 — 98,9 нмоль/л (норма 60–160 нмоль/л), анти-ТПО — 77,2 МО/мл (норма до 20 МО/мл).

При дослідженні загального аналізу сечі в динаміці встановлені коливання питомої ваги (1015–1022), білка (0,5–0,7) г/л, лейкоцитів (12–15 в полі зору), змінених та вилужених еритроцитів (все поле зору), гіалінових циліндрів (2–3 в полі зору). Креатинін у сечі — 2,2 ммоль/л, швидкість клубочкової фільтрації — 109 мл/хв. Аналіз сечі за Зимницьким: коливання денної кількості — 220–600 мл, нічної — 320–420 мл, питомої ваги — 1010–1020. В добовій сечі: білок — 0,5–0,7 г/л. Аналіз сечі за Нечипоренком: лейкоцити — 12500–8000 в 1 мл, еритроцити — все поле зору, змінені та частково вилужені. Посів сечі на флору — росту немає.

Субпопуляції лімфоцитів: лімфоцити — 29,36 % (норма 35–55 %), 2450 мкл (норма 1100–5900 мкл); Т-лімфоцитів — 81,9 % (норма 55–75 %), 2005/мкл (норма 700–4200/мкл); Т-хелпери (CD3+, CD4+) — 47,18 % (норма 30–55 %), 1156/мкл (норма 300–1800/мкл); Т-цитотоксини (CD3+, CD8+) — 34,42 % (норма 12–30 %), 843/мкл (норма 200–700/мкл); Тх-Тц співвідношення — 1,37 (норма 1,0–2,5); В-лімфоцити (CD19+) — 15,74 % (норма 10–25 %); НК-лімфоцити — 1,54 % (норма 5–17 %), 38/мкл (норма 90–900/мкл). НСТ-тест: спонтанний — 7 % (норма 5–12 %), стимульований — 14 %, функціональний резерв — 7 %. *Фагоцитоз:* активність — 15 % (норма 50–90 %), інтенсивність — 5,0 (норма 4–15). *Імунограма:* IgG — 12,4 г/л (норма 7,7–15,1 г/л), IgA — 2,9 г/л (норма 1,0–3,3 г/л), IgM — 1,7 г/л (норма 0,7–1,5 г/л), ЦІК — 0,150 г/л (норма < 0,025 г/л). Комплемент С3 — 0,57 г/л (норма 0,90–1,80 г/л). *Антифосфоліпідні антитіла:* антикар-

діоліпінові aCL IgG — 20,8 U/ml (норма < 10 U/ml), антифосфатидил-серинові aPS IgG — 22 U/ml (норма < 10 U/ml), антифосфатидил-etanoламінові aPE IgG — 14,1 U/ml (норма < 12 U/ml). Антинуклеарні антитіла (АНА) — 1 : 1000, антитіла до одноланцюгової ДНК — 2,6 (норма до 1,1), антитіла до дволанцюгової ДНК — 1,9 (норма до 1,1). Вовчаковий антикоагулянт — позитивний.

ЕКГ: синусовий ритм, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, метаболічні зміни міокарда. *ЕхоКГ:* клапанний апарат без особливостей, розміри порожнини серця не збільшені, гіпертрофії стінок міокарда не виявлено, скоротливість міокарда помірно знижена (ФВ — 51 %), рідина в перикарді. *УЗД органів черевної порожнини:* дифузні зміни паренхіми печінки, реактивні зміни підшлункової залози, мінімальна кількість вільної рідини в плевральній порожнині, в ділянці малого таза. *УЗД суглобів:* ексудативний синовіт колінних, гомілково-стопних, кульшових, ліктьових суглобів, міжфалангових суглобів кистей та стоп. *УЗД щитоподібної залози:* дифузне збільшення розмірів щитоподібної залози. *Рентгенографія органів грудної порожнини:* розширення меж серця в поперечнику, посилення інтерстиціально-го рисунка легень.

З урахуванням спадкового анамнезу (наявність родичів по материнській лінії з автоімунними захворюваннями), анамнезу захворювання, даних клінічного та лабораторного обстеження у дитини діагностовано: СЧВ, підгострий перебіг, з ураженням шкіри і слизових оболонок («метелик», алопеція, афтозний стоматит, бульозний дерматит, панікуліт); синдром Рейно; ураження суглобів (поліартрит), легень (пульмоніт), серця (кардит), нирок (вовчаковий гломерулонефрит), нервової системи (полінейропатія); полісерозити; лейкопенія; тромбоцитопенія; автоімунний гемоліз та імунологічні порушення (підвищення антитіл до нативної ДНК, позитивні Sm-антитіла, ANA, зниження комплекменту С3); високий ступінь активності (SLEDAI — 65 балів).

Була проведена індукційна терапія, що включала високодозну глюкокортикоїдну (солумедрол) і цитостатичну (циклофосамід) терапію, — пульс-терапія 1 раз на місяць протягом 6 місяців, антикоагулянти, дезагреганти, блокатори АПФ. Після завершення пульс-терапії дівчина продовжувала отримувати ГК-терапію *per os* з поступовою відміною до підтримуючої дози, ендоксан, лізиноприл, плаквеніл, вітамін D. У стані медикаментозної стабілізації хвороби передана під нагляд дорослих кардіоревматологів.

У цьому випадку підгострий розвиток СЧВ дебютував зі шкірного синдрому, фотосенсибілізації. Однак навіть після прогресуючого погіршення стану дитини (втрата маси тіла, фебрильна лихоманка, головний біль, підвищення артеріального тиску, збільшення вогнищ висипки на шкірі з бульозним дерматитом, випадіння волосся, стоматит, хейліт, артрит колінних і дрібних суглобів кистей, стоп) діагноз не був запідозреним, а лише після залучення до патологічного процесу життєво важливих органів (нирок, серця), появи показників лабораторної активності через 5 місяців від перших

симптомів проведено імунологічне дообстеження та діагностовано СЧВ. Відповідно до нових критеріїв діагностики вже через 3 місяці від дебюту захворювання у пацієнтки можна було нарахувати 16 балів тільки за клінічними критеріями та верифікувати СЧВ. Більш рання діагностика та лікування дозволили б запобігти прогресуванню й генералізації хвороби із залученням до патологічного процесу життєво важливих органів (нирок, легенів, серця), що потребувало агресивної терапії, та уникнути тяжкого необоротного органного ушкодження і досягти в більш короткі терміни неактивної фази захворювання.

Висновки

Досвід дитячої клініки ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» і наведені випадки свідчать про те, що системний червоний вовчак у дітей — захворювання з гетерогенною клінічною картиною, особливостями дебюту, прогресування та прогнозу, що потребує всебічного клінічного, лабораторного, інструментального обстеження хворих, кваліфікованого та персоналізованого підходів до оцінки його результатів з метою більш ранньої діагностики та своєчасного призначення адекватного лікування.

Більш агресивний перебіг СЧВ у дітей і підлітків як у самому дебюті, так і з плином часу призводить до більшої частоти органних ушкоджень. Своєчасна діагностика з визначенням активності й варіанту перебігу хвороби та призначенням адекватної терапії сприяє запобіганню генералізації процесу із залученням життєво важливих органів, мінімізації ускладнень у пацієнтів, їх інвалідизації, збільшенню тривалості та поліпшенню якості життя.

Діагностика СЧВ у дебюті в дітей до цього часу певною мірою є складною як для сімейного лікаря, педіатрів, так і для дитячих ревматологів. Застосування нових діагностичних критеріїв дозволяє встановити діагноз у більш ранні терміни захворювання та розпочати патогенетичну терапію.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никушина И.П., Денисова Р.В., Подчерняева Н.С., Сухоруких О.А., Шубина Л.С. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Ч. 1. Вопросы современной педиатрии. 2018. 17(1). 19-37. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1853).
2. O'Gorman W.E., Kong D.S., Balboni I.M., Rudra P., Bolen C.R., Ghosh D. et al. Mass cytometry identifies a distinct monocyte cytokine signature shared by clinically heterogeneous pediatric SLE patients. *J. Autoimmun.* 2017. 10.1016/j.jaut.2017.03.010 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Benseker S.M., Silverman E.D. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2005 Apr. 52(2). 443-67.
4. Graciela S. Alarcón, Gerald McGwin, Ana M. Bertoli, Barri J. Fessler, Jaime Calvo-Alén, Holly M. Bastian, Luis M. Vilá, John D. Reveille, for the LUMINA Study Group Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann. Rheum. Dis.* 2007 Sep. 66(9). 1168-1172. PMID: 17389655.
5. Zhang C.X., Cai L., Shao K., Wu J., Zhou W., Cao L.F. et al. Serum IP-10 is useful for identifying renal and overall disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Nephrol.* 2018. 33(5). 837-45. 10.1007/s00467-017-3867-1 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
6. Haddon D.J., Diep V.K., Price J.V., Limb C., Utz P.J., Balboni I. Autoantigen microarrays reveal autoantibodies associated with proliferative nephritis and active disease in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* 2015. 17. 162. 10.1186/s13075-015-0682-6 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
7. Hiraki L.T., Benseker S.M., Tyrrell P.N. et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J. Pediatr.* 2008. 152(4). 550-556. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019.
8. Богмат Л.Ф., Никонова В.В., Шевченко Н.С., Бессонова И.М. Особенности нарушения функции почек у детей с системной красной волчанкой и ювенильным идиопатическим артритом. *Здоровье ребенка.* 2017. Т. 12. № 6. С. 663-669.
9. Чуриліна А.В. Діагностика та лікування системного червоного вовчка. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології* 2018, квітень/червень. Т. 12. № 2. С. 23-32.
10. Brinks R., Fischer-Betz R., Sander O., Richter J.G., Chehab G., Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus.* 2014. 23. 1407-1411.
11. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. Diagnose & Klassifikation. www.dgrh.de/kriterienassessments.html. (last accessed on 19 March 2015).
12. Cozzani E., Drosera M., Gasparini G., Parodi A. Serology of lupus erythematosus: correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis.* 2014. 2014 [PMC free article].
13. Pan N., Amigues I., Lyman S. et al. A surge in anti-dsDNA titer predicts a severe lupus flare within six months. *Lupus.* 2014. 23. 293-298.
14. Sakthiswary R., Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus.* 2014. 23. 225-235.
15. Maneiro J.R., Lopez-Canoa N., Salgado E., Gomez-Reino J.J. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2014. 53. 834-838.
16. Kuhn A., Sigges J., Biazar C. et al. Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *Br. J. Dermatol.* 2014. 171. 571-579.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV — Belimumab (Benlysta) Modul 1. www.g-ba.de/downloads/92-975-94/2012-01-27_Modul1_Belimumabpdf? (last accessed on 19 March 2015).
18. Xu L., Cai M., Shi BY., Li Z.L., Li X., Jin H.L. A prospective analysis of the effects of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil co-medicated with a proton pump inhibitor in kidney transplant recipients at a single institute in China. *Transplant. Proc.* 2014. 46. 1362-1365.

Отримано/Received 05.01.2020

Рецензовано/Revised 20.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 28.01.2020 ■

Information about authors

Olena M. Mukvich, MD, Professor, Chief Research Fellow at the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 Lyudmila I. Omelchenko, MD, Professor, Deputy Director of scientific work at the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 Olena A. Belskaya, PhD, Chief Researcher, Associate Professor, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 Irina V. Dudka, PhD, Senior Researcher at the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 Tetiana A. Ludvik, PhD, Senior Researcher at the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 Anna M. Matskevych, PhD student, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Муквич Е.Н., Омельченко Л.И., Бельская Е.А., Дудка И.В., Людвик Т.А., Мацкевич А.Н.

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина

Сложные вопросы ранней диагностики системной красной волчанки у детей

Резюме. Приведены данные о современных клинических проявлениях системной красной волчанки (СКВ) у детей и подростков с описанием полиморфизма отдельных симптомов поражения кожи, костно-мышечной системы и внутренних органов, представляющих трудности в ранней диагностике заболевания. Освещены вопросы классификационного анализа СКВ, акцентировано внимание на том, что классификационные критерии не всегда достаточны для ранней диагностики заболевания в детском возрасте, что в отдельных случаях приводит к «выпадению» больных с полностью сформированными синдромами и/или нетипичными формами заболевания. Диагностические критерии СКВ SLICC (2012) достаточно информативны, однако не нашли широкого внедрения в клинической практике детской ревматологии. Приведены классификационные критерии ACR/EULAR (2017). Представлены результаты динамического мониторинга 22 пациентов, кото-

рые в течение последних 10 лет лечились в детской клинике института. Показано, что у 28 % больных диагноз был верифицирован только при повторной госпитализации, у 10 % — почти через 6 лет после дебюта болезни. Приведено описание клинических случаев СКВ: у пациента с первично-хроническим течением (поражением кожи и костно-мышечной систем) и ребенка с подострым тяжелым течением болезни с поражением почек. Обсуждаются вопросы их диагностики в дебюте заболевания при применении классификационных критериев СКВ, предложенных ACR/EULAR (2017). Применение современных клинических и иммунологических критериев диагностики СКВ в большинстве случаев позволяет установить диагноз в ранние сроки заболевания и своевременно начать патогенетическую терапию.

Ключевые слова: системная красная волчанка; диагностика; дети

O.M. Mukvich, L.I. Omelchenko, O.A. Belska, I.V. Dudka, T.A. Ludvik, A.M. Matskevich

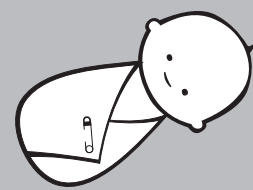
State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Complex issues of early diagnosis of systemic lupus erythematosus in children

Abstract. Data on the current clinical manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) in children and adolescents are presented with a description of the polymorphism of individual symptoms of skin lesions, musculoskeletal system and internal organs, which are difficult for early diagnosis of the disease. The questions of classification analysis of SLE are highlighted, attention is focused on the fact that classification criteria are not always sufficient for early diagnosis of the disease in childhood, which in some cases leads to the "loss" of patients with not fully formed syndromes and/or atypical forms of the disease. The diagnostic criteria for SLE of Systemic Lupus Collaborating Clinics (2012) are quite informative, but they have not been widely adopted in the clinical practice of pediatric rheumatology. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) classification criteria (2017) are provided. The

results of dynamic monitoring of 22 patients who were treated in the children's clinic of the Institute over the past 10 years are presented. It is shown that in 28 % of patients the diagnosis was verified only with repeated hospitalizations, in 10 % — almost 6 years after the onset of the disease. The clinical cases of SLE are described: in a patient with a primary chronic course (lesions of the skin and musculoskeletal systems) and a child with a subacute severe course of the disease with kidney damage. The issues of their diagnosis in the onset of the disease are discussed using the classification criteria for SLE proposed by ACR/EULAR (2017). The use of modern clinical and immunological criteria for the diagnosis of SLE in most cases allows you to establish the diagnosis at an earlier stage of the disease and to start timely the pathogenetic therapy.

Keywords: systemic lupus erythematosus; diagnosis; children



Экспресс-метод для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных

Резюме. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 году во всем мире от пневмонии умерло 15 % детей в возрасте младше пяти лет. **Цель исследования:** разработка математической модели для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных экспресс-методом. Проведено комплексное обследование 116 доношенных новорожденных, находившихся в педиатрическом отделении для новорожденных детей и родильном физиологическом отделении Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в период с 2017 по 2019 год. Произведен сравнительный анализ 174 данных анамнеза жизни, исходов предыдущих беременностей, осложнений настоящей беременности у матерей, клинических и рутинных лабораторных методов исследования у новорожденных на 1–2-е сутки жизни. В последующем определены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у доношенных новорожденных. На основании бинарной логистической регрессии и ROC-анализа проведен математический анализ 387,4 млн связей переменных. В результате проведенного обследования установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у доношенных новорожденных: из акушерско-гинекологического и соматического анамнеза жизни матери — самопроизвольный выкидыш; из осложнений беременности — хроническая внутриматочная гипоксия плода и хроническая фетоплацентарная недостаточность; по результатам клинических проявлений в первые сутки жизни — наличие дыхательной недостаточности. На основании полученных данных разработана модель с чувствительностью, равной 90,6 %, специфичностью — 92,1 % и площадью под ROC-кривой — $AUC = 0,93 \pm 0,054$; $p < 0,001$ (95% доверительный интервал 0,88–0,98). С помощью прогностической модели рассчитаны пороговые значения: для самопроизвольного \pm выкидыша — 0,836; хронической внутриматочной гипоксии плода — 0,537; хронической фетоплацентарной недостаточности — 0,533; наличия дыхательной недостаточности — 0,939, что при пороговых значениях $\geq 0,53$ ROC-кривой позволяет выделить группу высокого риска по развитию врожденной пневмонии среди доношенных новорожденных. С действующей математической моделью для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных экспресс-методом можно ознакомиться на сайте <http://pneu.bsmtu.by> или <https://www.bsmtu.by> (внизу страницы меню «Врач/провизор: диагностика врожденной пневмонии»).

Ключевые слова: модель; факторы риска; доношенные новорожденные; врожденная пневмония

Введение

Пневмония является одним из основных инфекционных заболеваний в педиатрии, приводящим к летальным исходам. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 году от пневмонии умерли 808 694 детей в возрасте младше пяти лет, что состав-

ляет 15 % всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет во всем мире [1].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2018 году заболеваемость врожденной пневмонией у всех новорожденных составила 10,5 ‰ на 1000 родившихся живыми, из них: у доно-

шенных новорожденных — 6,1 ‰, у недоношенных с массой тела 1000 г и более — 76,2 ‰, у недоношенных с массой тела 500–999 г — 239,8 ‰. Смертность среди всех новорожденных от врожденной пневмонии составила 0,11 ‰ на 1000 родившихся живыми, из них: у доношенных новорожденных — 0,05 ‰, у недоношенных с массой тела 1000 г и более — 1,0 ‰, у недоношенных с массой тела 500–999 г — 22,2 ‰ [2].

Разработка новых путей исследования, позволяющих на основании анамнеза, клинических проявлений и рутинных лабораторных методов диагностики (до проведения рентгенограммы органов грудной клетки) в первые сутки жизни выделить доношенных новорожденных в группу высокого риска по развитию врожденной пневмонии, имеет практическое значение.

Цель исследования: разработать математическую модель для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных экспресс-методом.

Материалы и методы

Обследованы 116 доношенных новорожденных, находившихся на выхаживании и лечении в педиатрическом отделении для новорожденных детей и родильном физиологическом отделении Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (далее — ГУ «РНПЦ «Мать и дитя») в период с 2017 по 2019 год.

Тип исследования — «случай — контроль». Все новорожденные были распределены на две группы.

Исследуемую группу составили 53 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации $39,50 \pm 0,69$ недели, с массой тела $3337,50 \pm 354,42$ г, длиной тела $52,20 \pm 2,13$ см, окружностью головы $34,60 \pm 1,08$ см, окружностью груди $33,70 \pm 1,19$ см.

Контрольную группу составили 63 здоровых доношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации $39,30 \pm 0,63$ недели, с массой тела $3417,30 \pm 253,82$ г, длиной тела $52,50 \pm 1,57$ см, окружностью головы $34,70 \pm 1,08$ см, окружностью груди $33,70 \pm 1,04$ см.

Проведен анализ антропометрических данных доношенных новорожденных обеих групп (табл. 1).

При оценке показателей физического развития доношенных новорожденных с врожденной пневмонией и группы контроля статистически значимых различий не выявлено.

Дети поступили в педиатрическое отделение в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» из 10 учреждений здравоохранения Республики Беларусь.

Критерии постановки диагноза «врожденная пневмония»: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни. Критериями исключения являлись: антенатально выявленные пороки развития, наличие генетических заболеваний и хромосомной патологии, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Среди обследованных новорожденных было 65 (56,0 %) мальчиков и 51 (44,0 %) девочка, в исследуемой группе — 31 (58,5 %) мальчик и 22 (41,5 %) девочки, в группе контроля — 34 (54,0 %) и 29 (46,0 %) соответственно.

Во всех случаях после родов проводилось макроскопическое исследование плаценты. В дальнейшем плацента направлялась в Городское клиническое патологоанатомическое бюро г. Минска для гистологического исследования.

Проведен анализ анамнестических данных матерей обследованных детей: возраст, количество и исходы предыдущих беременностей, наличие гинекологических заболеваний и экстрагенитальной патологии, особенности течения беременности и родов. Из 53 рожениц исследуемой группы первые роды были у 26 (49,1 %) женщин, вторые — у 18 (34,0 %), третьи и более — у 9 (17,0 %) рожениц. В контрольной группе первые роды — у 29 (46,0 %), вторые — у 29 (46,0 %), третьи и более — у 5 (7,9 %). Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Средний возраст 53 матерей новорожденных исследуемой группы составил $31,2$ ($27,0$ – $34,0$) года и по сравнению с возрастом 63 матерей контрольной группы — $31,0$ ($27,0$ – $35,0$) года не имел достоверных различий.

Гемостазиограмма проводилась на четырехканальном автоматическом коагулометре ACL 10000 (Instrumentation Laboratory, США). Исследование показателя гемостаза в плазме крови проводилось реагентами Hemosil (Normal Control Assayed, США). Для определения D-димера в сыворотке крови использовался полуавтоматический биохимический анализатор Clima MC-15 (Испания), метод исследования турбидиметрический, реагентами производителя P.Z. CORMAY S.A. (Польша). Коагулограмма оценивалась по показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), коэффициента АЧТВ (R), протром-

Таблица 1. Сравнение антропометрических показателей доношенных новорожденных, $M \pm SD (\pm 95\% \text{ ДИ})$

Показатели	Исследуемая группа, n = 53	Контрольная группа, n = 63	Статистическая значимость различий, p
Срок гестации, недели	$39,50 \pm 0,69$ (39,3–39,7)	$39,30 \pm 0,63$ (39,1–39,4)	0,103446
Масса тела, г	$3337,50 \pm 354,42$ (3239,9–3435,2)	$3417,30 \pm 253,82$ (3353,4–3481,2)	0,161807
Длина тела, см	$52,20 \pm 2,13$ (51,6–52,8)	$52,50 \pm 1,57$ (52,1–52,9)	0,380614
Окружность головы, см	$34,60 \pm 1,08$ (34,3–34,9)	$34,70 \pm 1,08$ (34,5–35,1)	0,499989
Окружность груди, см	$33,70 \pm 1,19$ (33,4–34,0)	$33,70 \pm 1,04$ (33,5–34,0)	0,876800

бинового времени, протромбинового индекса по Квику, международного нормализованного отношения, тромбинового времени, фибриногена и D-димера.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 (№ ВХХR207F38350FA-D) и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова — Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала (95% доверительный интервал (\pm ДИ)), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального — медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75 %), критерий Манна — Уитни (U). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрата Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера (F). При статистически значимых показателях проводился расчет отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (\pm 95% ДИ).

Прогностическая ценность факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у доношенных новорожденных, оценивалась с помощью бинарной логистической регрессии, анализа ROC-кривой, отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия ($-2LL$) и меры определенности (R^2). Использование данных для построения модели основывалось на гипотезе, объеме выборки и отсутствии между факторами статистически значимых корреляционных связей.

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М17-002; сроки выполнения — с 18.04.2017 г. по 31.03.2019 г.

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие на выполнение исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», протокол № 18 от 18.07.2017 г.

На всех обследованных новорожденных получены информированные согласия от законных представителей (мать или отец).

Результаты и обсуждение

На основании анамнеза матерей, данных акушерско-гинекологического и соматического статуса проведена оценка по следующим факторам: пиелонефрит, самопроизвольный выкидыш, вакуумный аборт, неразвивающаяся беременность, медикаментозный аборт, гипотиреоз, хронический тонзиллит, хронический гастрит, герпес, миопия. По результатам отношения шансов анамнеза матерей новорожденных исследуемой группы выявлено, что доля женщин с самопроизвольным выкидышем ($F = 0,06$, $p = 0,008$, ОШ = 11,02 (8,00–15,18)), неразвивающейся беременностью ($F = 0,04$, $p = 0,034$, ОШ = 7,91 (5,46–11,47)) и пиелонефритом ($F = 0,07$, $p = 0,005$, ОШ = 5,85 (4,14–8,27)) была больше в сопоставлении с данными жен-

щин контрольной группы), что соответствует данным литературы [3–5].

Анализ осложнений беременности проводился по следующим состояниям: хроническая внутриматочная гипоксия плода, хроническая фетоплацентарная недостаточность, пиелонефрит беременной, эрозия шейки матки, синдром задержки развития плода, изменение объема околоплодных вод (мало- или многоводие), гестоз, кольпит, острые респираторные инфекции, анемия беременной, истмико-цервикальная недостаточность, угроза прерывания беременности. Выявлено, что у матерей новорожденных исследуемой группы по сравнению с матерями контрольной группы значительно чаще наблюдалась хроническая внутриматочная гипоксия плода ($F = 0,06$, $p = 0,008$, ОШ = 11,02 (8,00–15,18)) и хроническая фетоплацентарная недостаточность ($F = 0,06$, $p = 0,008$, ОШ = 11,02 (8,00–15,18)), что соответствует данным литературы [3–12].

В исследуемой группе 38 (71,7 %) новорожденных, а в группе контроля 53 (84,1 %) родились путем естественного родоразрешения, показатель не имел значимых различий.

У 26,4 % матерей новорожденных исследуемой группы по сравнению с 3,2 % контрольной группы выявлены воспалительные изменения в плаценте ($F = 0,11$, $p < 0,001$; ОШ = 10,95 (8,05–14,88)). Характер воспалительных изменений в 13 (24,5 %) случаях был серозным и в 1 (1,9 %) — гнойно-некротическим, что согласуется с данными авторов [13, 14].

При рождении состояние 51 (96,2 %) новорожденного исследуемой группы и 63 (100 %) младенцев контрольной группы оценено в 8–10 баллов по шкале Апгар. Однако из них в течение первых 24 часов жизни у 39 (73,6 %) младенцев исследуемой группы развилась дыхательная недостаточность (ДН) (1-й степени — 32, 2-й степени — 4, 3-й степени — 3 детей), что значительно чаще по сравнению с 2 (3,2 %) новорожденными контрольной группы ($F = 0,54$, $p < 0,001$, ОШ = 87,757 (54,34–141,58)). При рождении у 3 (5,7 %) новорожденных исследуемой группы отмечалась умеренная асфиксия при рождении с быстрым нарастанием тяжелой дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких с первых часов жизни. Длительность пребывания на ИВЛ у этих детей в среднем составила $4,30 \pm 0,06$ суток [3, 15, 16].

Новорожденным обеих групп в первые сутки жизни проведено исследование общего анализа крови. У младенцев исследуемой группы по сравнению с данными литературы [15, 16] и анализом крови в группе контроля отмечались достоверно более низкие значения следующих показателей: эритроциты ($p < 0,001$), гемоглобин ($p = 0,004$), гематокрит ($p < 0,001$), средний объем эритроцита ($p < 0,001$), среднее содержание гемоглобина в эритроците ($p < 0,001$) и тромбоциты ($p < 0,001$), что расценивается как результат повышенного разрушения эритроцитов и тромбоцитов при воздействии экзо- и эндотоксинов. В связи с наличием воспалительного процесса у новорожденных с пневмонией наблюдались высокие значения лейкоцитов ($p = 0,029$) [16, 17].

У доношенных новорожденных исследуемых групп проведен анализ свертываемости крови (табл. 2).

Статистически высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени ($p < 0,001$), коэффициента активированного частичного тромбопластинового времени (R) ($p < 0,001$), протромбинового времени ($p < 0,001$), международного нормализованного отношения ($p < 0,001$), тромбинового времени ($p < 0,001$), D-димера ($p < 0,001$) на фоне низких значений протромбинового индекса по Квику ($p < 0,001$) и фибриногена ($p < 0,001$) у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией по сравнению со здоровыми новорожденными свидетельствуют о гипокоагуляции на всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе, что подтверждается данными литературы [18–20].

Нами не выявлены статистически значимые различия в биохимических показателях крови и в общем анализе мочи.

Проведен сравнительный анализ 174 данных анамнеза жизни, исходов предыдущих беременностей, осложнений настоящей беременности у матерей, клинических и рутинных лабораторных методов исследования у новорожденных на 1–2-е сутки жизни. В

работе нами не были использованы данные гистологического исследования плаценты, рентгенографии органов грудной клетки, показателей коагулограммы, так как вышеперечисленные исследования не относятся к рутинным методам диагностики у доношенных новорожденных.

В последующем определены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у доношенных новорожденных. На основании бинарной логистической регрессии и ROC-анализа проведен математический анализ 387,4 млн связей переменных. При выборе модели учитывался объем выборки, отсутствие между факторами статистически значимых корреляционных связей и возможность включения факторов в зависимости от числа наблюдений (табл. 3).

Для представления работоспособности разработанной прогностической модели в табл. 4 приведены параметры с указанием отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия и меры определенности.

ROC-кривая, являясь графической характеристикой качества бинарного классификатора, указывает на зависимость доли правильных положительных

Таблица 2. Показатели коагулограммы у обследованных доношенных новорожденных, $M \pm SD (\pm 95\% \text{ ДИ}), Me (25-75\%)$

Показатели	Исследуемая группа, n = 53	Контрольная группа, n = 63	Статистическая значимость различий, p
АЧТВ, с M \pm SD ($\pm 95\%$ ДИ)	42,20 \pm 11,27 (39,1–45,3)	32,30 \pm 1,95 (31,8–32,8)	< 0,001
Коэффициент R M \pm SD ($\pm 95\%$ ДИ)	1,50 \pm 0,52 (1,4–1,7)	1,20 \pm 0,09 (1,1–1,2)	< 0,001
ПВ, с M \pm SD ($\pm 95\%$ ДИ)	21,30 \pm 4,48 (20,0–22,5)	16,40 \pm 1,32 (16,1–16,8)	< 0,001
ПИ, % M \pm SD ($\pm 95\%$ ДИ)	55,80 \pm 17,67 (53,9–63,6)	78,10 \pm 7,46 (76,2–80,0)	< 0,001
МНО M \pm SD ($\pm 95\%$ ДИ)	1,70 \pm 0,46 (1,5–1,8)	1,30 \pm 0,10 (1,2–1,3)	< 0,001
ТВ, с M \pm SD ($\pm 95\%$ ДИ)	21,10 \pm 6,97 (19,2–23,1)	16,80 \pm 1,49 (16,4–17,2)	< 0,001
Фибриноген, г/л M \pm SD ($\pm 95\%$ ДИ)	3,10 \pm 0,80 (2,8–3,3)	3,60 \pm 0,53 (3,5–3,7)	< 0,001
D-димер, мкг/мл Me (25–75%)	2,3 (1,6–3,2)	0,3 (0,0–0,6)	U = 60,0; p < 0,001

Таблица 3. Переменные в уравнении

Переменные	B	S.E.	Wald	df	Sig	EXP (B)	95% C.I. for EXP (B)	
							Lower	Upper
Самопроизвольный выкидыш	4,10	1,18	11,97	1	0,001	60,23	5,91	613,92
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	2,60	1,41	3,42	1	0,065	13,48	0,85	212,52
Хроническая внутриматочная гипоксия плода	2,62	1,40	3,52	1	0,061	13,73	0,89	211,69
Наличие дыхательной недостаточности	5,21	0,86	36,37	1	0,000	183,88	33,77	1001,2
Константа	-2,47	0,47	28,04	1	0,000	0,085		

Таблица 4. Параметры прогностической модели развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных

Модель	-2LL	R ²
$P = 1/(1 + e^{(-2,47 + 5,21 \times \text{ДН} + 4,1 \times \text{вык.} + 2,62 \times \text{ХВП} + 2,6 \times \text{ХФПН})})$	61,16	0,77

Таблица 5. Классификационная таблица распределения компонентов на основании предложенной методики

Наблюдаемые	Прогноз		Соответствующий процент
	Группы		
	Здоровые	С пневмонией	
Здоровые	58	5	92,1
С пневмонией	4	49	90,6
Общий процент			91,4

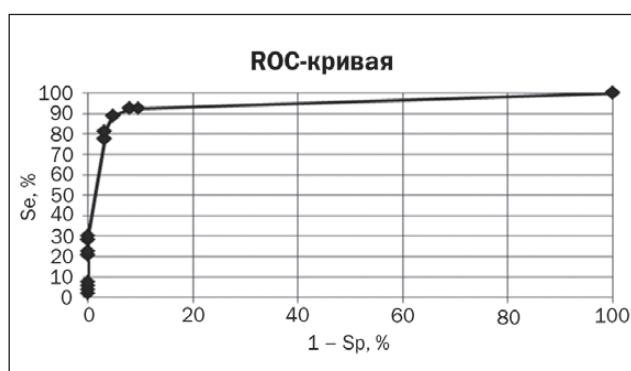


Рисунок 1. ROC-кривая прогностической модели развития пневмонии у доношенных новорожденных

ных результатов от доли ложных положительных результатов при варьировании оптимального порога. На данной кривой оптимальный порог $\geq 0,53$. Следовательно, пороговые значения ($\geq 0,53$) показывают высокую вероятность наличия врожденной пневмонии у доношенных новорожденных. Для данной модели определена чувствительность и специфичность. Чувствительность, отражающая долю положительных результатов, которые правильно идентифицированы как больные, была равна 90,6%. Специфичность, отражающая долю отрицательных результатов, которые правильно идентифицированы как здоровые, — 92,1%, с площадью под ROC-кривой $AUC = 0,93 \pm 0,054$, $p < 0,001$ (95% ДИ 0,88–0,98) (табл. 5, рис. 1).

При расчете прогностической модели получены пороговые данные для наиболее значимых факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у доношенных новорожденных: из анамнеза жизни — самопроизвольный выкидыш, ОШ = 11,02 (8,00–15,18) с пороговым значением 0,836; из осложнений беременности — хроническая внутриматочная гипоксия плода, ОШ = 11,02 (8,00–15,18) с пороговым значением 0,537; хроническая фетоплацентарная недостаточность ОШ = 11,02 (8,00–15,18) с пороговым значением 0,533; по результатам клинико-лабораторных данных в первые сутки жизни — наличие дыха-

тельной недостаточности, ОШ = 87,757 (54,34–141,58) с пороговым значением 0,939.

С действующей математической моделью можно ознакомиться на сайте <http://pneu.bsmu.by> или <https://www.bsmu.by> (внизу страницы меню «Врач/провизор: диагностика врожденной пневмонии») [21].

Выводы

1. В результате проведенного обследования установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у доношенных новорожденных: из акушерско-гинекологического и соматического анамнеза жизни матери — самопроизвольный выкидыш; из осложнений беременности — хроническая внутриматочная гипоксия плода и хроническая фетоплацентарная недостаточность; по результатам клинических проявлений в первые сутки жизни — наличие дыхательной недостаточности.

2. С помощью прогностической модели рассчитаны пороговые значения: для самопроизвольного выкидыша — 0,836; хронической внутриматочной гипоксии плода — 0,537; хронической фетоплацентарной недостаточности — 0,533; наличия дыхательной недостаточности — 0,939, что при пороговых значениях $\geq 0,53$ ROC-кривой позволяет выделить группу высокого риска по развитию врожденной пневмонии среди доношенных новорожденных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Информация о вкладе авторов: Горячко А.Н. — сбор, обработка, анализ полученных результатов и написание текста; Сукало А.В. — концепция и дизайн исследования.

Список литературы

1. Пневмония. Информационный бюллетень ВОЗ. 2 августа 2019 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>. Дата доступа: 27.02.2020.
2. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации за 2018 год. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://>

www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god. Дата доступу: 14.01.2020.

3. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина, Е.Н. Балашов, В.В. Зубков, Д.О. Иванов, О.В. Ионов [и др.] [под ред. Д. Д. Дегтярева]. Неонатология. Новости, мнения, обучение. Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. № 4 (18). С. 133-148.

4. Bhutta Z.A. Interventions to address deaths from childhood pneumonia and diarrhoea equitably: what works and at what cost? *The Lancet*. 2013. № 9875. P. 1417-1429.

5. Косьянчук А.В. Инфекционный фактор у женщин с неразвивающейся беременностью и хроническим эндометритом. Материалы X Съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь, Минск, 9–10 ноября 2017 г. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2017. № 5. С. 791-795.

6. Gill C.J. Bottlenecks, barriers, and solutions: results from multicountry consultations focused on reduction of childhood pneumonia and diarrhoea deaths. *The Lancet*. 2013. № 9876. P. 1487-1498.

7. Можейко Л.Ф. Невынашивание беременности: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2013. 38 с.

8. McGuire W. Infection in the preterm infant. *BMJ*. 2004. Vol. 2. P. 329-341.

9. Мудров В.А. Возможности модификации способов определения объема околоплодных вод. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. № 34. С. 12-17.

10. Малевич Ю.К. Фетоплацентарная недостаточность. Минск: Беларусь, 2007. 157 с.

11. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А. и др. Плацентарная недостаточность. М.: Медицина, 1991. 272 с.

12. Тютюнник В.Л. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и вирусной инфекции (патогенез, диагностика, профилактика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. В.Л. Тютюнник. М., 2002. 46 с.

13. Александрович А.С. Макроскопические и микроскопические особенности плаценты у беременных с фетоплацентарной недостаточностью. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»; редкол.: Е.А. Улезко, И.В. Курлович. Минск, 2019. Вып. 12. С. 16-22.

14. Анистратов С.В. Хламидийная инфекция и ее роль в патологии плаценты: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15. Анистратов Сергей Владимирович. Волгогр. мед. акад. Волгоград, 2001. 23 с.

15. Володин Н.Н. Детские болезни. Т. 1. Неонатология. [Под ред. Н.Н. Володиной, Ю.Г. Мухиной, А.И. Чубаровой]. М.: Династия, 2011. 512 с.

16. Шабалов Н.П. Неонатология: учеб. пособие в 2 т. Т. 1. 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 608 с.

17. Сукало А.В. Справочник по поликлинической педиатрии. Национальная академия наук Беларуси. Минск: Беларуская навука, 2015. 313 с.

18. Рооз Р. Практические рекомендации: пер. с нем.; ред. пер.: Р. Вауэр, Г.А. Шишко. М.: Медицинская литература, 2011. 592 с.

19. Дмитриев В.В. Практические вопросы клинической коагулологии. Минск: Беларуская навука, 2017. 278 с.

20. Зубовская Е.Т. и др. Диагностическое значение лабораторных показателей: практ. пособие. Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». Бел. мед. акад. последиплом. образования. 3-е изд., доп. Минск: БГУФК, 2013. 421 с.

21. Горячко А.Н. Прогностическая модель для определения вероятности развития врожденной пневмонии у доношенных новорожденных. Здоров'я дитини. 2019. Т. 14. № 4. С. 256-261.

Получено/Received 02.01.2020

Рецензировано/Revised 17.01.2020

Принято в печать/Accepted 22.01.2020 ■

Information about authors

A.N. Harachka, PhD, Associate Professor at the 1st Department of Childhood Disease, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
A.V. Sukalo, MD, PhD, Professor, 1st Department of Childhood Disease, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Горячко О.М., Сукало О.В.

Білоруський державний медичний університет, м. Мінськ, Білорусь

Експрес-метод для визначення ймовірності розвитку вродженої пневмонії у доношених новонароджених

Резюме. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в 2017 році в усьому світі від пневмонії померло 15 % дітей віком молодше п'яти років. **Мета дослідження:** розробка математичної моделі для визначення ймовірності розвитку вродженої пневмонії у доношених новонароджених експрес-методом. Проведено комплексне обстеження 116 доношених новонароджених, які перебували в педіатричному відділенні для новонароджених дітей та пологовому фізіологічному відділенні Державної установи «Республіканський науково-практичний центр «Мати і дитя» в період з 2017 по 2019 рік. Проведено порівняльний аналіз 174 даних анамнезу життя, результатів попередніх вагітностей, ускладнень справжньої вагітності у матерів, клінічних і рутинних лабораторних методів дослідження у новонароджених на 1-шу — 2-гу добу життя. В подальшому визначено найбільш значущі фактори, асоційовані з розвитком вродженої пневмонії у доношених новонароджених. На підставі бінарної логістичної регресії та ROC-аналізу проведено математичний аналіз 387,4 млн зв'язків змінних. Внаслідок проведеного обстеження встановлено найбільш значущі фактори, асоційовані з розвитком вродженої пневмонії у доношених новонароджених: з акушерсько-гінекологічного та соматичного анам-

незу життя матері — мимовільний викидень; з ускладнень вагітності — хронічна внутрішньоматкова гіпоксія плода і хронічна фетоплацентарна недостатність; за результатами клінічних проявів у першу добу життя — наявність дихальної недостатності. На підставі отриманих даних розроблена модель з чутливістю 90,6 %, специфічністю 92,1 % і площею під ROC-кривою AUC = 0,93 ± 0,054, p < 0,001 (95% довірчий інтервал 0,88–0,98). За допомогою прогностичної моделі розраховано порогові значення: для мимовільного викидня — 0,836; хронічної внутрішньоматкової гіпоксії плода — 0,537; хронічної фетоплацентарної недостатності — 0,533; наявності дихальної недостатності — 0,939, що при порогових значеннях ≥ 0,53 ROC-кривої дозволяє виділити групу високого ризику з розвитку вродженої пневмонії серед доношених новонароджених. З дякую математичною моделлю для визначення ймовірності розвитку вродженої пневмонії у доношених новонароджених експрес-методом можна ознайомитися на сайті <http://pneu.bsmu.by> або <https://www.bsmu.by> (внизу сторінки меню «Лікар/провізор: діагностика вродженої пневмонії»).

Ключові слова: модель; фактори ризику; доношені новонароджені; вроджена пневмонія

A.N. Harachka, A.V. Sukalo

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Express method for determining the probability of developing congenital pneumonia in full-term newborns

Abstract. According to the World Health Organization, 15 % of children under the age of five died of pneumonia worldwide in 2017. Objective: to create a mathematical model for determining the probability of developing congenital pneumonia in full-term newborns using the express method. A comprehensive examination was conducted in 116 full-term newborn infants, who were admitted to pediatric ward for newborn children and maternity physiological department of the State Institution “Republican Scientific Practical Center “Mother and Child” during the period from 2017 to 2019. A comparative analysis of 174 life history data, outcomes of previous pregnancies, complications of current pregnancy in mothers, clinical and routine laboratory methods used in newborns on day 1–2 of life was performed. Subsequently, the most significant factors associated with the development of congenital pneumonia in full-term newborns were determined. Based on binary logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) analysis, a mathematical analysis of 387.4 million variable relationships was performed. The survey determined the most significant factors associated with the development of congenital pneumonia in full-term newborns: from the past obstetric-gynecologic and somatic history of the mother —

a spontaneous abortion; complications of pregnancy — chronic intrauterine fetal hypoxia and chronic fetoplacental insufficiency; the results of clinical manifestations in the first days of life — the presence of respiratory failure. Based on the obtained data, a model was developed with a sensitivity of 90.6 %, specificity of 92.1 % and the area under the ROC curve = 0.930 ± 0.054 , $p < 0.001$ (95% confidence interval 0.88–0.98). Threshold values were calculated using a predictive model: for spontaneous abortion — 0.836; for chronic intrauterine fetal hypoxia — 0.537; for chronic fetoplacental insufficiency — 0.533; the presence of respiratory failure — 0.939, which at threshold values of ≥ 0.53 of the ROC curve makes it possible to identify a group at high risk of developing congenital pneumonia among full-term newborns. The current mathematical model for determining the probability of developing congenital pneumonia in full-term newborns using the express method can be found on the website <http://pneu.bsmu.by> or <https://www.bsmu.by> (at the bottom of the page, there is Doctor/Pharmacist: Diagnosis of Congenital Pneumonia menu).

Keywords: model; risk factors; full-term newborns; congenital pneumonia



Ентеровірусна інфекція в амбулаторній педіатричній практиці

Резюме. Для ефективного реагування на спалахи ентеровірусної інфекції, запобігання її поширенню й у зв'язку з необхідністю підвищити рівень обізнаності лікарів для своєчасної діагностики захворювання цієї етіології, вчасного інформування органів спостереження за формуванням і поширенням епідемічних варіантів вірусів створено алгоритм дій лікаря першого контакту при виявленні хворої дитини, підозрілої на інфікування ентеровірусом. Першочергове завдання лікаря першого контакту — вчасно запідозрити ентеровірусну інфекцію. Далі надати чітку інструкцію батькам із зазначенням «червоних прапорців» — симптомів, у разі появи яких необхідне негайне звернення до лікаря. А також слід виявити тяжку форму захворювання для своєчасної госпіталізації пацієнта, вибрати обґрунтовану тактику лікування на амбулаторному етапі, ліквідувати джерело загрози поширення інфекції. Ми пропонуємо алгоритм діагностики й лікування ентеровірусної інфекції на амбулаторному етапі надання педіатричної допомоги, спираючись на міжнародний консенсус *A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (2011)*. Вироблення єдиної лікувально-діагностичної тактики стосовно хворих на ентеровірусну інфекцію і контактних з ними осіб є необхідною умовою ефективності надання допомоги даній категорії пацієнтів в умовах реорганізації національної медичної галузі, реалізації чого має допомогти запропонований алгоритм дій лікаря першого контакту при виявленні хворої дитини, підозрілої на інфікування ентеровірусом.

Ключові слова: ентеровірусна інфекція; діти; алгоритм

Вступ

Ентеровірусні інфекції (ЕВІ) спричиняються групою генетично розмаїтих, надзвичайно мутагенно активних вірусів із високим епідеміологічним потенціалом, кожен з яких здатен викликати строкату клінічну картину в заражених ним осіб у межах навіть того самого вогнища: від стертих форм до тяжких летальних випадків. 95,7 % усіх випадків ЕВІ, за даними літературних повідомлень, припадає на дітей [1]. У сучасному глобалізованому світі ЕВІ становлять потенційно дуже небезпечну загрозу санітарно-епідеміологічному благополуччю населення за умови відсутності середників специфічної терапії і профілактики. Ентеровіруси спричиняють паралічі, серозні менінгіти, енцефаліти, синдром Гієна — Барре, герпангіни, екзантеми й енантеми, синдром HFMD («рука — нога — рот»), гострі респіраторні захворювання, хворобу Борнхоль-

ма (епідемічна міалгія), сепсис новонароджених, міокардити, гострий геморагічний кон'юнктивіт, гастроентерит, гепатит тощо [2]. Активно вивчається їх причетність до розвитку синдрому Шегрена, хвороби Грейвса, карциноідної пухлини, діабету центрального генезу в новонароджених [3]. Той самий серотип вірусу в межах одного вогнища може викликати клінічно цілком різні захворювання, і навпаки, різні серотипи ЕВІ можуть провокувати схожі симптоми хвороби. Важливою особливістю цього збудника є здатність до тривалого вірусоносійства. Вірус спроможний виділятися із фекаліями реконвалесцентів 6 і більше тижнів, що створює небезпеку для неімунних та імунокомпрометованих осіб, а також загрожує виникненням групових спалахів. Здатність формувати в людини здорове носійство з тривалим вірусовиділенням сприяє виживанню вірусу в навколишньому середовищі навіть за наявності

ті великого про шарку імунних [4]. Усе це створює епідеміологічну загрозу, особливо для дітей дошкільного й шкільного віку, які в цьому віковому періоді найчастіше перебувають серед достатньо великого колективу людей, що може створити прецедент виникнення великого вогнища інфекції. Тому від лікаря вимагається швидко й правильно відреагувати на одночасне виникнення клінічно різних захворювань у межах одного закладу, сім'ї чи пов'язаних з іншим джерелом і шляхом клінічного пошуку верифікувати причетність до цього спалаху ЕВІ.

З метою ефективного реагування на спалахи ЕВІ й запобігання їх поширенню необхідно підвищити рівень обізнаності лікарів первинної ланки для своєчасної діагностики захворювання, виявлення вогнищ, підтвердження етіології виявленням маркерів ЕВІ в клінічному матеріалі й інформування органів спостереження за формуванням і поширенням епідемічних варіантів ентеровірусів.

Метою дослідження було розробити діагностично-лікувальний алгоритм моніторингу ентеровірусної інфекції в дітей.

Першочергове завдання лікаря першого контакту — вчасно запідозрити ЕВІ. Далі слід надати чітку інструкцію батькам із зазначенням «червоних прапорців» (рис. 1) — симптомів, за появи яких необхідне негайне звернення до лікаря. А також виявити тяжку форму захворювання для вчасної госпіталізації пацієнта, вибрати обґрунтовану тактику лікування на амбулаторному етапі, ліквідувати джерело загрози поширення інфекції.

Діагностичні критерії ЕВІ на підставі аналізу численних літературних повідомлень можна розподілити на спільні для всіх її форм та основні, притаманні кожній формі зокрема [5–7].

Спільні ознаки всіх форм ЕВІ:

1. Варіабельний інкубаційний період від 2 до 35 днів.

2. Низька прогнозованість варіанта перебігу.

3. Гострий початок з інтоксикаційного синдрому, варіабельність гарячки в межах 37–39 °С і часто наявність 2–3 повторних хвиль з інтервалом 2–5 днів світлого проміжку.

4. Катаральний синдром (ринофарингіт: закладеність носа, зернистість задньої стінки глотки, гіперемія з енантемою на піднебінних дужках) різного ступеня вираженості.

5. Склерит, ін'єкція судин склер, відчуття стороннього предмета в очах.

6. Тривалість гострого періоду (першої хвилі) близько тижня.

7. Рецидиви захворювання в 10–30 % дітей.

Клінічні особливості окремих форм

Нетяжкі клінічні форми ЕВІ:

1. **Мала хвороба** («літній грип», триденна гарячка):
 - гарячка не більше від 3 днів;
 - виражена загальна слабкість, сонливість, помірний головний біль розлитого характеру;
 - помірна міалгія;
 - можливі нудота, одноразове блювання;
 - нерізкий біль у животі або відчуття дискомфорту;
 - помірний метеоризм;
 - катаральний синдром не виражений.
2. **Катаральна (респіраторна) форма:**
 - гарячка;
 - виражена загальна слабкість, сонливість;
 - нежить із вираженим набряком слизової носа, рясними серозно-слизовими виділеннями;
 - регіонарний шийний лімфаденіт;
 - сухий нав'язливий кашель.
3. **Ентеровірусна діарея** (вірусний гастроентерит, «блювотна хвороба»):
 - гарячка триває близько тижня й супроводжується різким зниженням апетиту;

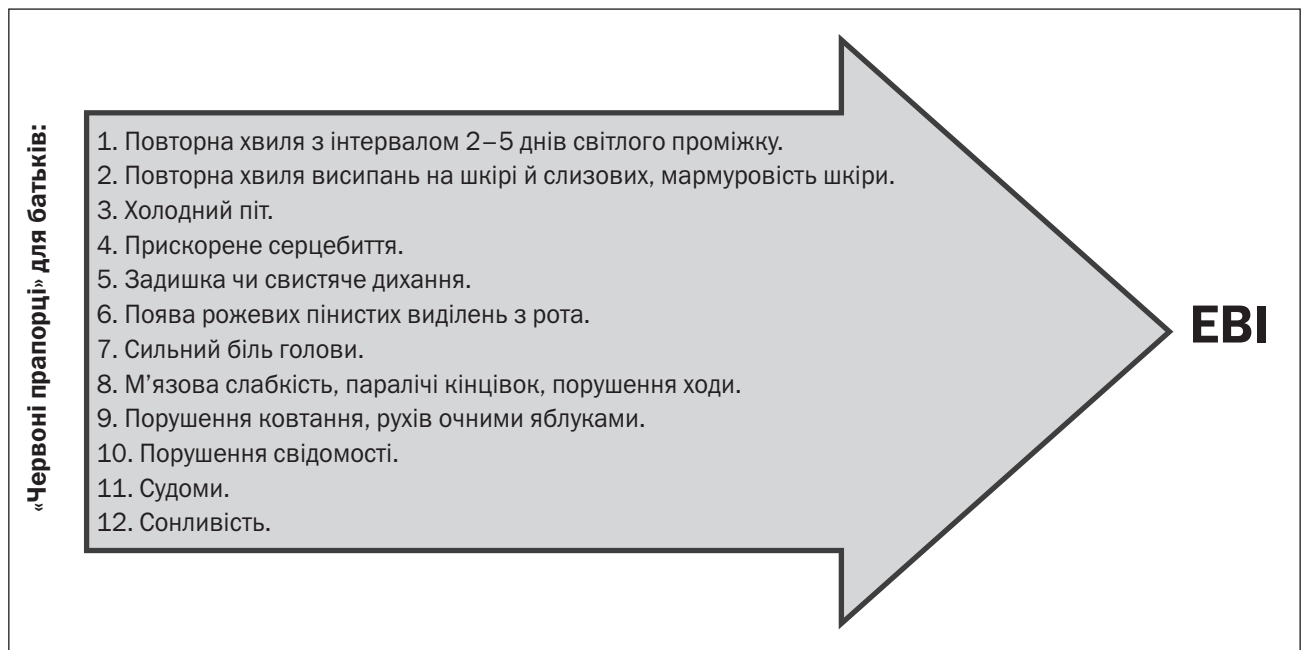


Рисунок 1. «Червоні прапорці» для батьків, у дітей яких є підозра на розвиток ЕВІ

- нерясні рідкі секреторні випорожнення 2–10 разів на добу без патологічних домішок;
- повторне блювання тривалістю від 2 днів до 2 тижнів, що не призводить до значного зневоднення;
- часто помірні ознаки катарального запалення верхніх дихальних шляхів;
- іноді гепатоспленомегалія.

4. Епідемічний геморагічний кон'юнктивіт:

- початок з ураження одного ока з переходом на інше протягом наступних 1–2 діб;
- відчуття стороннього предмета в очах;
- набряк повік;
- крововиливи в гіперемовану кон'юнктиву;
- скупі слизисті чи слизисто-гнійні виділення;
- сльозотеча;
- фотофобія;
- доброякісний перебіг;
- тривалість захворювання 1–2 тижні.

5. Ентеровірусна екзантема (епідемічна, або бостонська, екзантема):

- гарячка в межах 39,0–40,5 °С тривалістю 1–8 днів;
- виражені м'язові й головні болі, аж до проявів менінгізму;
- біль у горлі при ковтанні;
- варіабельний характер висипань: плямисті, петехіальні, макулопапульозні, іноді бульозні з локалізацією на обличчі, тулубі, кінцівках, кистях, стопах;
- енантема на слизовій рота у вигляді дрібних плям, везикул чи виразок;
- шийний лімфаденіт;
- фарингіт;
- кон'юнктивіт;
- можливий розвиток синдрому «рука — нога — рот».

6. Герпангіна:

- короткочасна гарячка в межах 39,0–40,5 °С;
- загальний стан відносно мало порушений;
- помірні болі в горлі при ковтанні або їх відсутність за наявності візуальних змін слизової глотки;
- гіперемія слизової оболонки м'якого піднебіння, піднебінних дужок, язичка, задньої стінки глотки з посиленням судинного рисунка, на тлі якої протягом перших 2 діб з'являються від 3–5 до 20–30 дрібних, розміром 1–2 мм (точкоподібних), одиничних чи згрупованих сіро-білих папул, що швидко трансформуються у везикули й у подальшому — в ерозії з вінчиком гіперемії з повною епітелізацією в наступні 4–6 днів;
- часто кілька рецидивів зі світлим проміжком у 5–7 днів.

Тяжкі клінічні форми ЕВІ:

1. Асептичний менінгіт:

- гарячка в поєднанні з вираженим головним болем;
- менінгізм із відсутністю змін у лікворі й негативні результати бакпосівів спинномозкової рідини.

2. Стовбуровий енцефаліт:

- міоклонус;
- атаксія;
- ністагм;
- тремор;

- окорухові розлади (блукаючі очі, обертальний рух очей без фіксації);
- бульбарні розлади;
- можливе поєднання вищеописаних розладів нервової системи у різних комбінаціях з/без МРТ;
- клінічно діагноз виставляється за наявності міоклонічних посмикувань.

3. Енцефаліт:

- порушення свідомості;
- летаргія;
- сонливість;
- кома;
- судоми;
- міоклонус.

4. Енцефаломієліт:

- поява гострої м'язової слабкості з міоклонусом;
- атаксія;
- ністагм;
- окорухові розлади (блукаючі очі, обертальний рух очей без фіксації);
- бульбарні розлади;
- можливе поєднання вищеописаних розладів нервової системи в різних комбінаціях.

5. Гострий м'язовий параліч:

- гострий млявий параліч;
- відсутність рефлексів.

6. Дисрегуляція вегетативної (автономної) нервової системи:

- мотлінг на шкірі (строката шкіра);
- холодний піт;
- тахікардія;
- тахіпное;
- гіпертензія.

7. Набряк легень/крововилив:

- респіраторний дистрес із тахікардією, тахіпное, хрипами й рожевими пінистими виділеннями з рота, що розвиваються після автономної дисрегуляції нервової системи;

- рентгенографія органів грудної клітки (ОГК) — двобічна інфільтрація легеневої тканини без кардіомегалії.

8. Кардіореспіраторна недостатність:

- тахікардія;
- гострий респіраторний дистрес-синдром;
- набряк легень;
- збіднення периферичної перфузії, що вимагає застосування інотропів;
- ущільнення легеневої тканини на рентгенограмі ОГК;
- зниження скоротливої здатності міокарда на електрокардіограмі.

Такий значний поліморфізм проявів і велика кількість клінічних форм знайшли своє відображення і в МКХ-10, згідно з якою виділяють такі клінічні форми ЕІ:

- А 88.0 Ентеровірусна екзантематозна гарячка (бостонська екзантема);
- В 08.4 Ентеровірусний стоматит з екзантемою;
- В 08.5 Ентеровірусний везикулярний фарингіт (герпангіна);

- В 33.0 Епідемічна міалгія;
- В 34.1 Ентеровірусна інфекція неуточнена;
- В 97.1 Ентеровіруси як причина хвороб, що класифіковані в інших рубриках;
- G 05.1 Ентеровірусний енцефаліт;
- G 02.0 Ентеровірусний менінгіт;
- Н 13.1 Гострий епідемічний геморагічний кон'юнктивіт (ентеровірусний).

Значна поширеність ентеровірусів у природі, розширення їх ареалу обумовлене стрімко прогресуючими міграційними процесами, ймовірність тривалого носійства становить епідеміологічну загрозу для дітей країни. Тому виникає необхідність у чітко означених діях з виявлення таких хворих і лікарської тактики стосовно них, що вельми проблематично через відсутність клінічного протоколу. Ми пропонуємо алгоритм діагностики й лікування ЕВІ на амбулаторному етапі надання педіатричної допомоги (рис. 2), спираючись на міжнародний консенсус A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease 2011 року [8].

Епідемічні спалахи ЕВІ в європейському регіоні виникають у певні періоди року. На теренах України, як правило, спостерігаються два епідеміологічних пікових періоди: кінець зими — початок весни й середина осені. Клінічні прояви, що превалюють у хворих під час різних епідемічних спалахів, мають певний зв'язок

із серотипом вірусу, який виявився лідером. Оскільки захворювання є поліетіологічним і характеризується поліморфізмом клінічної симптоматики, необхідна етіологічна діагностика [9]. Тобто лабораторне підтвердження причетності одного збудника при строкатій клінічній картині в різних хворих допоможе зорієнтуватись в тактиці лікування інших осіб із даного вогнища й подальшого спостереження як за пацієнтами, так і за контактними, зменшить кількість діагностичних помилок, знизить витрати на лікування. Лабораторне підтвердження діагнозу ґрунтується на виявленні РНК вірусу в біологічних матеріалах (фекалії до 14-го дня захворювання двічі з інтервалом 24–48 год, змиви з ротоглотки в перші 3–4 дні захворювання, кров, ліквор, тканина центральної нервової системи (ЦНС), міокарда тощо), наростанні титру антитіл у парних сироватках більше ніж у 4 рази з діапазоном забору матеріалу в 14 днів. Матеріал із позитивним результатом направляється на дослідження класичним вірусологічним методом виділення вірусу на культурі тканин, і в подальшому проводиться генотипування типоспецифічними сироватками. Для виявлення антигену ентеровірусу використовується також імуоферментний аналіз [1].

За даними експертів ВООЗ, більшість ЕВІ у дітей мають нетяжкий перебіг, тож надання дітям медичної допомоги обмежується амбулаторним етапом із застосуванням симптоматичної терапії, а призначення про-

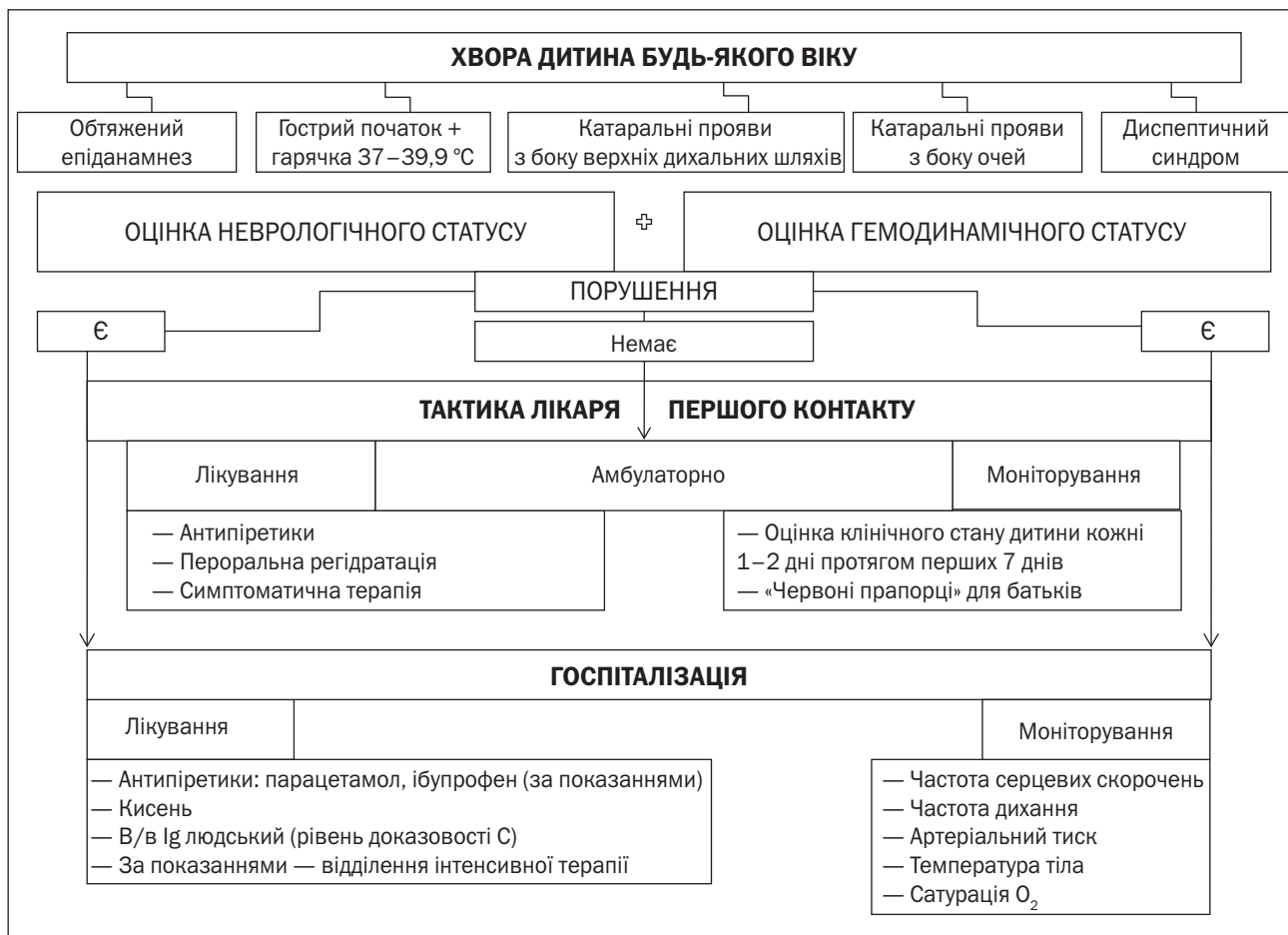


Рисунок 2. Алгоритм дій лікаря першого контакту при виявленні хворої дитини, підозрілої на інфікування ентеровірусом

тивірусної терапії в схемах лікування таких пацієнтів не має доказового підґрунтя [10, 11].

Для припинення поширення ЕВІ рекомендовано ізоляцію хворого на весь період хвороби, контактних — щонайменше на 10 днів, а за наявності у вогнищі проявів ураження ЦНС — до 20 днів і проведення поточно-заключної дезінфекції.

Висновки

Відсутність єдиної етіологічно прив'язаної типової діагностичної комбінації проявів ЕВІ, велика кількість клінічних форм із можливістю локалізації ураження в будь-якій тканині чи органі, реалізація зараження всіма можливими шляхами передачі, етіологічна варіабельність збудника без певної територіальної прив'язаності (високий рівень міграції населення в рамках планети), поширеність по всій території нашої держави, високий рівень захворюваності серед дітей вимагають якісної поінформованості лікарської спільноти для покращення лікувально-діагностичного процесу стосовно даної інфекції. Поліморфізм клінічних проявів ЕВІ обумовлює необхідність оцінювати симптоми хвороби в комплексі з даними епідеміологічного анамнезу й даними лабораторної діагностики. Необхідність лабораторної діагностики ЕВІ обґрунтована значним її поширенням по території країни, високим рівнем захворюваності серед дітей і строкатістю клінічних проявів, викликаних тим самим збудником. Вироблення єдиної лікувально-діагностичної тактики стосовно хворих на ЕВІ та контактних з ними осіб є необхідною передумовою ефективності надання допомоги даній категорії пацієнтів в умовах реорганізації національної медичної галузі, реалізації чого має сприяти запропонований алгоритм дій лікаря першого контакту при виявленні хворої дитини, підозрілої на інфікуванням ентеровірусом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Мартынова Г.П. Энтеровирусная (неполио) инфекция у детей. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014. № 3 (87). С. 100-106.

2. Волянська Л.А., Горишна І.Л., Косовська В.О. Особливості ентеровірусної інфекції сезону 2016 року в дітей Тернопільського регіону. *Актуальна інфектологія*. 2017. № 1. С. 35-41. doi: 10.22141/2312-413x.5.1.2017.98773.

3. Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Сапега Е.Ю. Энтеровирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018. № 4 (301). С. 55-60.

4. Анохин В.А., Сабитова А.М., Кравченко И.Э., Мартынова Т.М. Энтеровирусные инфекции: современные особенности. *Практическая медицина*. 2014. № 9(85). С. 52-59.

5. DeCrom S.C.M., Rossen J.W.A., van Furth A.M., Obihara C.C. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur. J. Pediatr*. 2016. Vol. 175. P. 1023-1029. doi: 10.1007/s00431-016-2725-7.

6. Guerra A.M., Waseem M. *Hand Foot and Mouth Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431082>.

7. Boyarchuk O.R., Volyanska L.A., Dyvonyak O.M. Nail changes in case of enteroviral infections in Western Ukraine: a report of 34 cases. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2016. № 2. P. 14-17. doi: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2016.2.7033.

8. *A guide to clinical management and public health response for hand, foot and mouth disease (HFMD) / World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific, Regional Emerging Diseases Intervention (REDI) Centre. Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific*, 2011. URL: <https://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/5521>.

9. Cisterna D.M., Lema C.L., Martinez L.M. et al. Atypical hand, foot, and mouth disease caused by Coxsackievirus A6 in Argentina in 2015. *Rev. Argent. Microbiol*. 2019. Vol. 51. № 2. P. 140-143. doi: 10.1016/j.ram.2018.05.003.

10. Cardosa J., Farrar J., Zijian F. et al. *A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (HFMD)*. World Health Organization: WHO Press, 2011. 71 p. URL: https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/5521/9789290615255_eng.pdf.

11. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главный государственный санитарный врач Российской Федерации. СП 3.1.2950-11 «Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции: постановление от 27 июля 2011 года № 106. URL: <http://docs.cntd.ru/document/902292230> (дата обращения: 02.02.2020).

Отримано/Received 09.01.2020

Рецензовано/Revised 13.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.01.2020 ■

Information about authors

E. Burbela, PhD, Assistant at the Department of Childrens Diseases with Pediatric Surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine
O. Boyarchuk, MD, PhD, Professor at the Department of pediatric diseases and pediatric surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine
L. Volianska, Associate Professor at the Department of pediatric diseases and pediatric surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine

Бурбела Э.И., Боярчук О.Р., Волянская Л.А.

Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, г. Тернополь, Украина

Энтеровирусная инфекция в амбулаторной педиатрической практике

Резюме. Для эффективного реагирования на вспышки энтеровирусной инфекции, предупреждения ее распространения и в связи с необходимостью повышения уровня осведомленности врачей о своевременности диагностики заболевания этой этиологии, информирования органов наблюдения за формированием и распространением эпидемических вариантов вирусов создан алгоритм действий врача первого контакта

при выявлении больного ребенка, подозрительного на инфицирование энтеровирусом. Первостепенное задание врача первого контакта — вовремя заподозрить энтеровирусную инфекцию. Далее следует дать четкую инструкцию родителям больного ребенка с указанием «красных флажков» — симптомов, в случае появления которых необходимо незамедлительное обращение к врачу. А также выявить тяжелую форму за-

болевания для своевременной госпитализации пациента, выбрать обоснованную тактику лечения на амбулаторном этапе, ликвидировать источник угрозы распространения инфекции. Мы предлагаем алгоритм диагностики и лечения энтеровирусной инфекции на амбулаторном этапе оказания педиатрической помощи, основываясь на международном консенсусе A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease (2011). Определение единой лечебно-диагностической тактики относительно больных эн-

теровирусной инфекцией и контактных с ними лиц является необходимым условием эффективности оказания помощи данной категории пациентов в условиях реорганизации национальной медицинской отрасли, реализации чего должен способствовать предложенный алгоритм действий врача первого контакта при выявлении больного ребенка, подозрительного на инфицирование энтеровирусом.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция; дети; алгоритм

E.I. Burbela, O.R. Boyarchuk, L.A. Volyanska

State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine

Enterovirus infection in outpatient pediatric practice

Abstract. In order to effectively respond to outbreaks of enterovirus infection, to prevent its spread and due to the need to increase doctors' awareness for timely diagnosis of the disease, timely informing the authorities monitoring the formation and spread of epidemic variants of viruses, an algorithm was created of the primary care physician actions in identifying a sick child with enterovirus infection. The primary task of the doctor is to suspect enterovirus infection on time. Next step is to provide clear instructions to parents with determination of "red flags" — the symptoms for the need for immediate medical attention if they occur. And also, it is necessary to detect a severe form of the disease for timely hospitalization of the patient, to choose a reasonable treatment approach at the outpatient stage, and to eliminate

the source of the threat of infection spread. We propose an algorithm for the diagnosis and treatment of enterovirus infection at the outpatient stage of pediatric care, based on the international consensus "A Guide to Clinical Management and Public Health Response for Hand, Foot and Mouth Disease" (2011). The development of a unified treatment and diagnostic approach for patients with enterovirus infection and their contacts is a prerequisite for the effectiveness of providing assistance to this category of people in the context of the reorganization of the national medical industry, and the proposed algorithm which should help primary care physician in identifying a sick child with suspicion of enterovirus infection.

Keywords: enterovirus infection; children; algorithm



УДК 616.98:578.834-02-036-092

DOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598

Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Патогенез COVID-19

Резюме. В статье на основании литературных источников представлены современные данные об основных патогенетических особенностях коронавирусной инфекции, связанной с вирусом SARS-CoV-2, вызвавшим в 2019 году, по определению Всемирной организации здравоохранения, пандемию. В литературном обзоре подробно освещены процессы связывания вируса SARS-CoV-2 с рецептором клеток человека, которые экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), а также интернализация, репликация вируса и высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, которые поражают целевые органы (легкие, пищеварительный тракт, сердце, центральную нервную систему и почки) и индуцируют развитие местного и системного воспалительного ответа. Описаны существующие способы медикаментозного воздействия, препятствующие инфицированию человека вирусом SARS-CoV-2. Выделены основные эпидемиологические моменты инфицирования вирусом SARS-CoV-2, указывающие на преимущественное поражение пожилых людей и чаще лиц мужского пола в связи с более высоким уровнем экспрессии ACE2, в большей степени в альвеолах, чем у лиц женского пола. Продемонстрированы механизмы развития ответной реакции врожденной и адаптивной иммунной системы макроорганизма на инфицирование вирусом SARS-CoV-2. Представлены терапевтические стратегии, связанные с влиянием на различные этапы жизнедеятельности вируса SARS-CoV-2: интернализацию — использование солитабных доменов S-белка, антител против S-белка, одноцепочечного переменного фрагмента антител к ACE2 или ингибирования гликозилирования клеточных рецепторов, блокирования взаимодействия S-протеина вируса SARS-CoV-2 с протеином ACE2 и подавления интернализации вируса за счет назначения препаратов хлорохин и гидроксихлорохин; репликацию — ингибирование вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой и применение фавипиравира, нуклеозидного противовирусного препарата триазавирина, антиретровирусных препаратов (лопинавира в сочетании с ритонавиром), нелфинавира, рибавирина, галидезивира, умифеновира, ингибиторов химотрипсиноподобной протеазы (цинансерина, флавоноидов) и папаиноподобной протеазы. Вышеперечисленные терапевтические методы в ближайшем будущем будут направлены на предупреждение развития и лечение как острого респираторного дистресс-синдрома, так и состояний, обусловленных поражением других целевых органов при COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; острый респираторный дистресс-синдром; патогенез; иммунный ответ; ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа

Введение

Пандемия коронавирусного заболевания 2019 (coronavirus disease 2019 — COVID-19; прежде — 2019-nCoV), вызванная вирусом SARS-CoV-2, началась в декабре 2019 года в провинции Хубэй Китайской Народной Республики, а 30 января 2020 года Чрезвычайный комитет Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) объявил глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения [60].

Коронавирусы — это положительные одноцепочечные крупные оболочечные РНК-содержащие вирусы, которые впервые были описаны в 1966 году Turell и Wupoe как возбудители острых респираторных инфекций [59]. Различают четыре субсемейства коронавирусов: альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы. Вирус SARS-CoV-2 является бета-коронавирусом. Геном вируса SARS-CoV-2 высокоомологичен с геномом вируса SARS-CoV, который вызвал острый респираторный

© «Здоров'я дитини» / «Здоровье ребенка» / «Child's Health» («Zdorov' e rebenka»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Абатуров Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии 1 и медицинской генетики; ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: alexabaturov@i.ua

For correspondence: Oleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabaturov@i.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

торный дистресс-синдром (ОРДС) у тысячи людей в 2003 году. Однако COVID-19 характеризуется более низкой степенью тяжести и летальности, чем SARS-CoV-ассоциированный ОРДС. Вирус SARS-CoV-2 преимущественно поражает пожилых людей и чаще лиц мужского, чем женского пола [52, 74]. Инокуляция SARS-CoV-2 в дыхательные пути человека вызывает подавление активности мукоцилиарного клиренса за счет ингибирования подвижности ресничек эпителия и сопровождается гибелью эпителиоцитов. Вирус SARS-CoV-2 проникает через слизистую оболочку носа, гортани и бронхиального дерева в периферическую кровь [79] и в последующем поражает целевые органы — легкие, пищеварительный тракт, сердце, почки, клетки которых экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2 — ACE2). Предполагается, что основной мишенью вируса SARS-CoV-2 являются эпителиоциты легких. Первоначально вирус SARS-CoV-2 связывается поверхностными шипиками, организованными S-белком, с протеином ACE2, который расположен на клеточной мембране макроорганизма, затем происходит интернализация, репликация вируса и высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, которые поражают целевые органы и индуцируют развитие местного и системного воспалительного ответа (рис. 1) [16, 24, 33, 68].

Связывание вируса SARS-CoV-2 с рецептором клеток человека

Основным рецептором клеток, с которым связывается шиповидный S-белок (spike protein) вируса SARS-CoV-2, был идентифицирован фермент ACE2 [69].

S-белок

Шиповидный S-белок, закрепленный в оболочке коронавируса, представляет собой тримерный остроконечный гликопротеин, молекула которого состоит из трех доменов: эктодомена, домена мембранного якоря и короткого внутриклеточного хвоста (рис. 2) [62].

Эктодомен состоит из рецептор-связывающей субъединицы S1 и мембраносвязанной субъединицы S2. Рецептор-связывающая субъединица S1 содержит два независимых домена: N- (N-terminal domain — NTD) и С-терминальный домен (C-domain — CD). Домен CD S-белка вируса SARS-CoV-2 представляет собой рецептор-связывающий домен (receptor-binding domain — RBD), который распознает в качестве своего рецептора протеин ACE2. Необходимо отметить, что область RBD SARS-CoV-2 является основной мишенью для нейтрализующих антител [41, 62].

Ангиотензинпревращающий фермент 2

Протеин ACE2 представляет собой цинк-зависимую пептидазу, являющуюся ферментом ренин-ангиотензиновой системы и играющую ключевую роль в регуляции артериального давления. Ген ACE2 человека был картирован на X-хромосоме. Протеин ACE2 является трансмембранным гликопротеином I типа, молекула которого содержит два домена: каталитический внеклеточный N-терминальный пептидазный (peptidase domain — PD) и трансмембранный С-терминальный домены (рис. 3).

Каталитический домен содержит активный сайт цинк-металлопептидазы — цинк-связывающий мотив

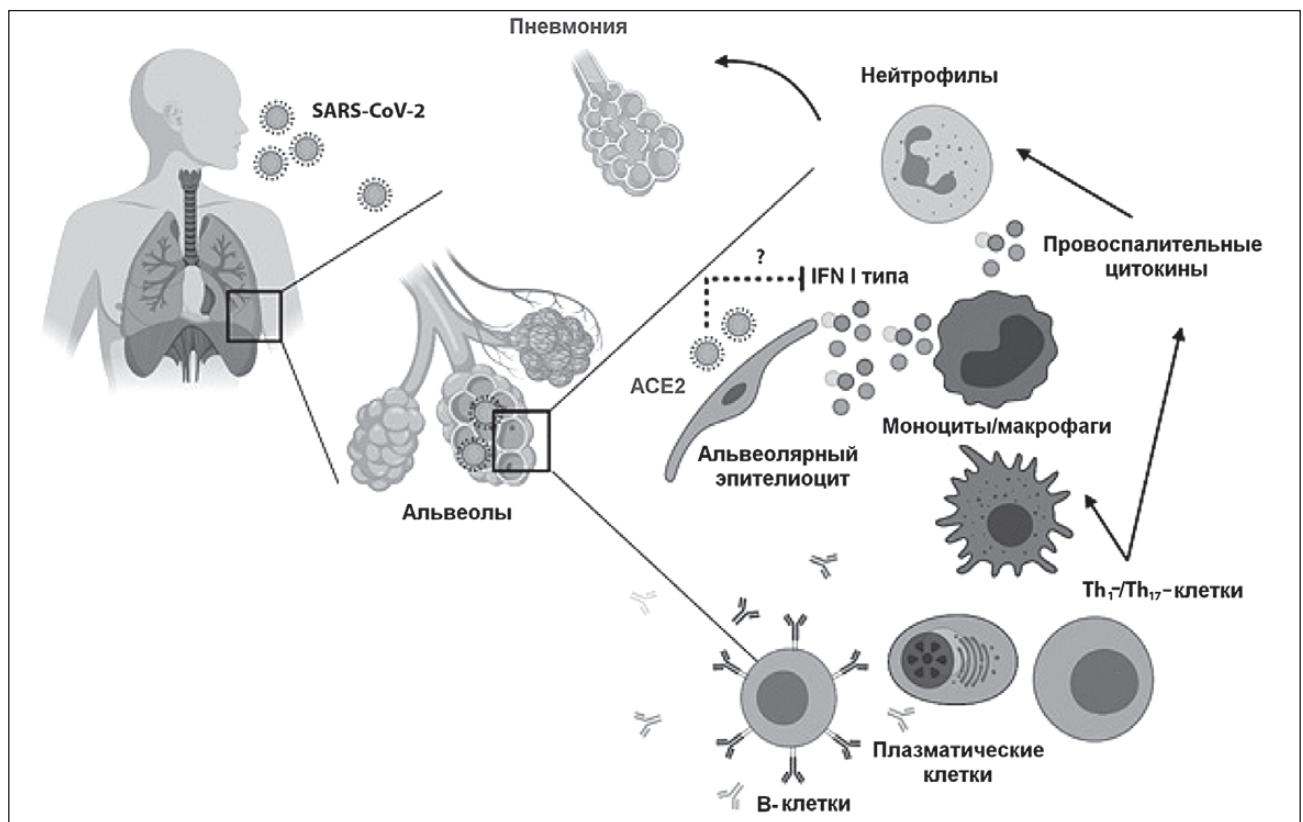


Рисунок 1. Общая схема патогенеза COVID-19 [44]

HEMGN, а С-терминальный домен протеина ACE2 на 48 % идентичен аминокислотной последовательности коллектрина. Коллектрин является некаталитическим протеином, который играет ключевую роль в реабсорбции аминокислот в почках, пролиферации панкреатических β-клеток и экзоцитозе инсулина [2].

Пептидазный домен стереохимически имеет пространственную структуру, похожую на коготь, с двумя долями, между которыми в глубокой полости располагается ферментативный активный сайт ACE2. Протеин ACE2 преимущественно экспрессируется в альвеолах I типа (alveolar epithelial type I cells — АЕС I), особенно АЕС II типа (экспрессия ACE2 отмечается у 83 % АЕС II типа), кардиомиоцитах, холангиоцитах печени, колоноцитах толстой кишки, кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках желудка, подвздошной и прямой кишки, проксимальных канальцев почек, мочевого пузыря [45, 71, 80].

Альвеолярные эпителиальные клетки и эпителиальные клетки тонкого кишечника отличаются высоким уровнем экспрессии ACE2, что позволяет объяс-

нить причину преимущественного поражения нижних дыхательных путей при COVID-19, а также вероятность возникновения у некоторых пациентов абдоминального и диспептического синдромов. Эпителиальные клетки слизистой оболочки носовой, ротовой полости и особенно языка также высоко экспрессируют ACE2, поэтому ношение защитной маски является необходимым профилактическим мероприятием. В то же время селезенка, тимус, лимфатические узлы, костный мозг и иммунные клетки являются ACE2-негативными [https://www.cusabio.com/c-20982.html].

Для лиц мужского пола характерен более высокий уровень экспрессии протеина ACE2 в клетках АЕС, чем у лиц женского пола [54].

Представляет интерес тот факт, что все пептидазы, включая мембранную аланинаминопептидазу (alanyl aminopeptidase, membrane — ANPEP), дипептидилпептидазу 4 (dipeptidyl peptidase 4 — DPP4) и глутамил-аминопептидазу (glutamyl aminopeptidase — ENPEP), проявляют паттерны экспрессии, подобные распределению уровня экспрессии ACE2 в различных тканях

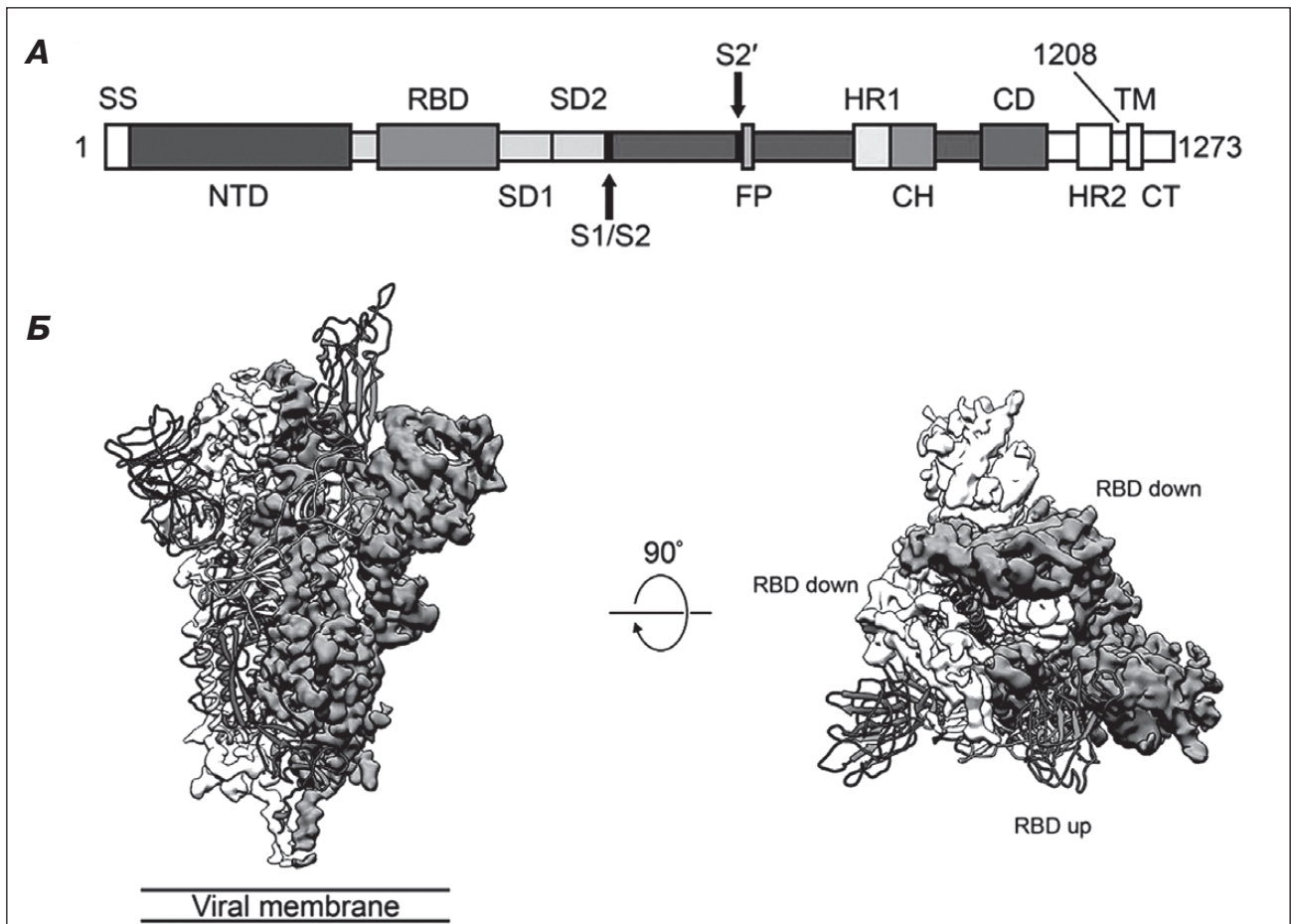


Рисунок 2. Структура S-белка вируса SARS-CoV-2 [69]

Примечания: А — доменное строение молекулы S-белка вируса SARS-CoV-2: SS (signal sequence) — сигнальная последовательность; S1/S2, S2' — сайты расщепления протеазой; FP (fusion peptide) — пептид слияния; HR1 (heptad repeat 1) — гептадный повтор 1; CH (central helix) — центральная спираль; CD (connector domain) — коннекторный домен; HR2 (heptad repeat 2) — гептадный повтор 2; TM (transmembrane domain) — трансмембранный домен; CT (cytoplasmic tail) — цитоплазматический хвост. Стрелками обозначены сайты расщепления протеазой. Б — вид сбоку и сверху перфузионной структуры S-белка вируса SARS-CoV-2 с одним RBD.

человека. Предполагают, что глутамиламинопептидаза (glutamyl aminopeptidase — ENPEP) является вторым вероятным рецептором CoV человека [45].

Протеин ACE2 функционирует как монокарбокси-пептидаза, которая катализирует расщепление ангиотензина II (Ang II) с образованием ангиотензина 1–7 (Ang 1–7). Вазоактивный пептид Ang II, в генерации которого из Ang I участвует ACE, ответствен за системную вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона, пептид Ang 1–7 противостоит действию пептида Ang II, вызывая вазодилатирующий, антипролиферативный и антифиброзный эффекты [2].

Протеин ACE2 участвует не только в регуляции артериального давления человека. Кроме того, что протеин ACE2 является мощным ингибитором активности ренин-ангиотензиновой системы, который, катализируя превращение Ang II в Ang 1–7, индуцирует вазодилатацию, вызывает натрийурез и ингибирует активность воспалительного процесса, он также является рецептором коронавируса SARS-CoV и SARS-CoV-2 и взаимодействует с транспортерами аминокислот и интегринами [27].

Взаимодействие S-белка вируса SARS-CoV-2 с ACE2

Взаимодействие SARS-CoV с ACE2 инициируется проникновением RBD тримеров S-белка вируса SARS-CoV-2 в гидрофобный карман каталитического домена протеина ACE2. Анализируя полноразмерную структуру протеина ACE2, сотрудники лаборатории Чжоу Цян обнаружили, что данный белок существует в форме димера, который как в открытой, так и в закрытой конформации содержит интерфейс, взаимодействующий с коронавирусами. Домен RBD S-белка вируса SARS-CoV-2 распознает внеклеточный пептидазный домен протеина ACE2 в основном полярными аминокислотными остатками [73].

Необходимо отметить, что протеин ACE2 функционирует как рецептор вируса SARS-CoV-2 независимо от пептидазной активности PD. Прикрепление S-белкового тримера вируса SARS-CoV-2 к структуре димера ACE2 предполагает одновременное связывание двух тримеров белка S с димером ACE2 [73].

Аминокислотная последовательность RBD S-белка вирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2 гомологична на 72 %. Сравнение процессов взаимодействия доменов RBD S-протеина вирусов SARS-CoV-2 и SARS-CoV с протеином ACE2 выявило некоторые вариации структуры S-протеинов различных коронавирусов. Так, RBD S-белка вируса SARS-CoV-2 отличается наличием

ем в петле RBD гибких глицильных остатков, в то время как петля RBD S-белка вируса SARS-CoV содержит жесткие пролильные остатки. Молекулярное моделирование показало, что RBD S-белка вируса SARS-CoV-2 обладает значительно большим аффинитетом к протеину ACE2, чем RBD S-белка вируса SARS-CoV [7]. Степень аффинитета S-белка вируса SARS-CoV-2 к ACE2 в 10–20 раз выше, чем у S-белка его близкородственного вируса SARS-CoV [69]. Высокий уровень аффинитета связан с наличием остатка фенилаланина F⁴⁸⁶ в гибкой петле RBD, обеспечивающего свободное проникновение в глубокий гидрофобный карман ACE2 [7, 63].

Мутации гена S-белка могут сопровождаться изменением аффинитета коронавируса к протеину ACE2. Так, одиночная мутация N501T (соответствующая мутации S⁴⁸⁷T вируса SARS-CoV) сопровождается значительным повышением уровня аффинитета RBD S-белка к ACE2 человека [63].

Связывание вируса SARS-CoV-2 с протеином ACE2 индуцирует повышенную экспрессию последнего, что может привести к повреждению АЕС II типа, которое, в свою очередь, может вызвать ряд системных патологических реакций [54].

Медикаментозное противодействие процессу связывания S-белка с мембраноассоциированным ACE2 является одним из терапевтических направлений, препятствующих инфицированию человека вирусом SARS-CoV-2. В частности, считают, что использование растворимых рецепторов ACE2 [3] или внеклеточного домена ACE2 в качестве приманки для связывания с S-белком; антител, направленных против ACE2, или одноцепочечного антительного фрагмента (scFv); комплекса, состоящего из антительного фрагмента Fc и экстрацеллюлярного домена ACE2, блокирует связывание вируса SARS-CoV-2 с рецептором и препятствует инфицированию клеток [26, 75]. Клетки-мишени, экспрессирующие ACE2, в организме человека преимущественно располагаются в тканях легких и пищеварительного тракта. Большой S-белок на поверхности коронавируса связывается с ACE2 на инфицированных клетках, что приводит к проникновению в клетку комплекса SARS-CoV-2/ACE2. Использование солютабных доменов RBD S-белка, антител против S-белка, одноцепочечного вариабельного фрагмента антител к ACE2 (scFv) позволяет блокировать это взаимодействие и предупреждать инфицирование клетки макроорганизма. Синтетический солютабный рецептор-связывающий домен S-белка или scFv, связываясь с ACE2, препятствует связыванию вируса с мембрано-связанным ACE2. Внеклеточный домен ACE2, слитый с фрагментом Fc антител к S-белку, блокирует коронавирус [26].

Также продемонстрировано, что противомаларийный препарат хлорохин, препятствуя гликозилированию клеточных рецепторов, блокирует взаимодействие S-протеина вируса SARS-CoV-2 с протеином ACE2 [9].

Представляет интерес то, что некоторые SARS-CoV-специфические нейтрализующие антитела (m396, CR3014), которые нацелены на сайт связывания ACE2

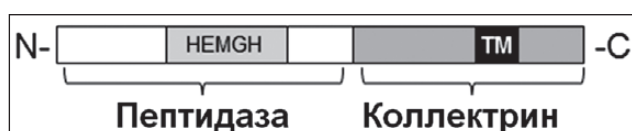


Рисунок 3. Доменная структура молекулы ACE2 [2]

Примечание: молекула ACE2 состоит из двух доменов: домена пептидазы на N-конце с одним активным сайтом (HEMGN) и трансмембранного домена (TM), гомологичного с коллектрином.

с вирусом SARS-CoV, не связывают S-белок вируса SARS-CoV-2 [56].

Однако присутствие ACE2 не является достаточным для того, чтобы произошла интернализация вируса. Например, некоторые эндотелиальные клетки и клеточные линии кишечника человека, экспрессирующие ACE2, не инфицируются SARS-CoV, в то время как клетки без определяемого уровня экспрессии ACE2, такие как гепатоциты, могут быть инфицированы вирусом SARS-CoV [31]. Данные факты позволяют предполагать, что адгезия вируса SARS-CoV-2 с клеткой макроорганизма может происходить с использованием других, не идентифицированных до настоящего времени, рецепторов [28].

Интернализация вируса SARS-CoV-2 и высвобождение РНК вируса

Связывание вируса SARS-CoV-2 с протеином ACE2 стимулирует клатрин-зависимый и клатрин-независимый эндоцитоз. Для эффективного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 необходимо осуществление расщепления как протеина ACE2, так и S-белка. Расщепление молекулы ACE2 осуществляется трансмембранной сериновой протеазой 2 (transmembrane protease serine 2 — TMPRSS2) в регионе аминокислотных остатков 697-716 С-концевого сегмента [21, 38, 43]. Ингибитор TMPRSS2, одобренный для клинического использования, блокирует интернализацию комплекса коронавируса/ACE2 и может представлять собой вариант лечения COVID-19 [21]. Мезилат камостата (FOY 305), первоначально разработанный для лечения хронического панкреатита, подавляет активность протеазы TMPRSS2 и предотвращает проникновение вируса SARS-CoV-2 внутрь клетки [47]. Также присутствие натрийзависимого нейтрального аминокислотного транспортера $B(0)AT_1$ может блокировать доступ TMPRSS2 к месту расщепления ACE2. Также было показано, что транспортер $B(0)AT_1$ взаимодействует с другим рецептором коронавируса, аминокептидазой N (APN или CD13) [73].

Учитывая критическую роль низкого уровня pH в эндосомах в процессе интернализации вируса SARS-CoV-2, было высказано предположение, что противомалярийные препараты хлорохин и его дериват гидроксид хлорохина могут оказывать сильное противовирусное действие благодаря своей способности повышать уровень pH в эндосомах. Положительный заряд хлорохина подщелачивает содержимое фаголизосом и ингибирует как слияние, так и репликацию вируса [13, 35, 58].

Эндосомальная pH-зависимая цистеиновая протеаза катепсин L расщепляет S-белок в 2 сайтах, способствуя слиянию вирусной и клеточной мембран, что приводит к образованию поры в стенке эндосомы и высвобождению РНК коронавируса в цитоплазму клетки [78].

Репликация вируса

После проникновения вируса в клетку происходит высвобождение вирусной РНК в цитоплазму, с которой транслируются два полипротеина, структурные

протеины и начинается репликация вирусного генома. Вновь сформированные гликопротеины оболочки коронавируса встраиваются в мембрану эндоплазматического ретикулума или комплекса Гольджи. Затем вирусные частицы транспортируются в промежуточный компартмент эндоплазматического ретикулума — Гольджи (ERGIC), и, наконец, везикулы, содержащие вирусные частицы, сливаются с плазматической мембраной клетки и высвобождаются из инфицированной клетки [30].

Медикаментозное блокирование синтеза вирусной РНК SARS-CoV-2 может быть осуществлено аналогом аденозина ремдесивиром, который воздействует на РНК-зависимую РНК-полимеразу. Также репликация вируса чувствительна к действию ингибитора вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы фавипиравира, нуклеозидного противовирусного препарата триазиавирина, антиретровирусных препаратов (лопинавира в сочетании с ритонавиром), нелфинавира, рибавирина, галидесвира, умифеновира, ингибиторов химотрипсиноподобной протеазы (цинансерина, флавоноидов) и папаиноподобной протеазы. Папаиноподобная протеаза представляет собой кодируемую вирусом деубиквитиназу и является антагонистом IFN I типа [65].

Иммунный ответ

Реакция врожденной иммунной системы

В настоящее время крайне мало изучена реакция врожденной иммунной системы у SARS-CoV-2-инфицированных больных. Считают, что ключевым проявлением активации врожденного иммунитета при COVID-19 является увеличение общего числа нейтрофилов, повышение концентрации IL-6 и С-реактивного белка в сыворотке крови [37]. Характерной особенностью тяжелой формы COVID-19 является лимфоцитопения [51].

Активация образ-распознающих рецепторов

Врожденная иммунная система человека обнаруживает вирусные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns — PAMP) при помощи образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors — PRR). Семейства PRR представлены: Toll-подобными (toll-like receptor — TLR), RIG-I-подобными (RIG-I-like receptor — RLR), NOD-подобными (NOD-like receptor — NLR), лектиноподобными рецепторами типа C (C-type lectin-like receptors — CLmin) и цитоплазматическими рецепторами — cGAS, IFI16, STING, DAI [1, 29].

В распознавании PAMP вируса SARS-CoV-2 участвуют TLR2, TLR3, TLR4. Продемонстрировано, что TLR-4, распознав S-белок вируса SARS-CoV-2, через MyD88-зависимый сигнальный путь активирует продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов. Активация TLR2, TLR4 индуцирует продукцию про-IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β , CCL2 эпителиальными клетками и макрофагами, а последующая активация инфламмасом приводит к высвобождению активного зрелого IL-1 β , который рекрутирует ней-

трофилы в ткань легких и вызывает лихорадку. Было показано, что подавление активности IL-1 β и IL-6 способствует выздоровлению больных с COVID-19. Предполагают, что IL-37 и IL-38, которые подавляют IL-1 β -ассоциированную воспалительную реакцию, могут быть использованы при лечении больных с тяжелым течением COVID-19 [10]. Блокада рецептора IL-6 тоцилизумабом, который представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, оказывает положительный терапевтический эффект при многих воспалительных заболеваниях, включая COVID-19 [36].

Возбуждение TLR3 вирусными РНК активирует каскад сигнальных путей фактора транскрипции IRF, что приводит к продукции IFN типа I и провоспалительных цитокинов [29].

Участие RLR, NLR, CLmin и других PRR в развитии COVID-19 до настоящего времени не изучено.

Однако коронавирусы могут индуцировать образование двухмембранных везикул, в которых отсутствуют PRR, и, реплицируясь в этих везикулах, они избегают рекогниции своих РНК макроорганизмом, что предупреждает активацию врожденной иммунной системы [30].

Эпителиальные клетки

Эпителиальные клетки дыхательных путей секретуют множество цитокинов, хемокинов, антимикробных пептидов и других факторов в ответ на вирусную инфекцию. В частности, эпителиоциты продуцируют IL-6, TNF- α , CXCL8 (IL-8), гранулоцитарный (granulocyte colony-stimulating factor — G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor — GM-CSF). Данные колониестимулирующие факторы индуцируют дифференцировку клеток миелоидного происхождения: G-CSF активирует дифференцировку, пролиферацию нейтрофилов, а GM-CSF стимулирует пролиферацию и дифференцировку различных типов иммунных клеток-предшественников. В ткани легких GM-CSF вызывает пролиферацию и активацию легочных дендритных клеток и макрофагов. Мыши с дефицитом GM-CSF высокочувствительны к респираторным вирусам. Хемокин CXCL8 целенаправленно рекрутирует нейтрофилы в очаг поражения легких [15, 40].

Нейтрофилы

Гиперпродукция цитокина IL-1 β и хемокина CXCL8 обуславливает как пролиферацию, так и рекрутирование нейтрофилов в пораженные ткани. Многие медиаторы, высвобождаемые самими нейтрофилами, являются нейтрофильными хемоаттрактантами, поэтому нейтрофилы могут рекрутировать другие нейтрофилы. В свою очередь, нейтрофилы, продуцируя провоспалительные цитокины и хемокины, рекрутируют моноциты. Высокий уровень нейтрофилов в периферической крови ассоциирован с неблагоприятным прогнозом COVID-19 [37]. Нейтрофилы характеризуются быстрым темпом фагоцитоза, более высокой

интенсивностью генерации активированных кислородсодержащих метаболитов. Гранулы нейтрофилов содержат достаточно широкий спектр ферментов, которые секретируются во внеклеточное пространство и могут вызывать деструкцию тканей [14]. Несмотря на присутствие нейтрофилов в тканях, инфицированных коронавирусом, их роль в клиренсе коронавирусов остается неизвестной.

Тучные клетки

Коронавирусы (независимо от типов) в первую очередь поражают иммунные клетки, в том числе и тучные клетки, которые расположены в подслизистой оболочке дыхательных путей. Активированные коронавирусом тучные клетки в ранний период заболевания высвобождают такие провоспалительные субстанции, как гистамин и протеазы (триптазу и химазу), а в более поздний период — IL-1 β , IL-6 и IL-33 [25]. Таким образом, тучные клетки поддерживают воспаление пораженных тканей в поздний период развития COVID-19.

Цитокиновый ответ

Заболевание COVID-19 сопровождается чрезвычайно высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , GM-CSF и др.) и хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.), в связи с чем цитокиновая реакция, наблюдаемая у SARS-CoV-2-инфицированных больных, получила название «цитокиновый шторм». Данные цитокины и хемокины рекрутируют эффекторные иммунные клетки, обуславливая развитие местного воспалительного ответа. Характерной особенностью тяжелых форм является снижение продукции IL-10. «Цитокиновый шторм» лежит в основе развития ОРДС и полиорганной недостаточности, которые в тяжелых случаях SARS-CoV-инфекции приводят к летальному исходу [19, 34, 72]. Тяжелое течение COVID-19 сопровождается значительно более высоким уровнем в сыворотке крови таких цитокинов, как IL-1 β , IL-6, TNF- α , CXCL8. Установлено, что риск летального исхода заболевания ассоциирован именно с высоким уровнем IL-6 в сыворотке крови [50]. Предполагают, что вирус начинает вторую атаку, вызывая ухудшение состояния пациента примерно через 7–14 дней после начала заболевания. От появления первых симптомов COVID-19 до развития ОРДС в среднем проходит 8 суток [64].

Установлено, что вирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 высокочувствительны к действию интерферона. В то же время у мышей с дефицитом продукции IFN I типа течение SARS-CoV-инфекции практически не отличается от течения данной инфекции у мышей дикого типа, однако у мышей с нокаутом генов *Stat1* и *Myd88* отмечается более высокий уровень летальности [57]. Как и многие вирусы, SARS-CoV кодируют протеины, которые противодействуют врожденной иммунной защите, в том числе подавляя активность продукции IFN I типа [67]. Вирус SARS-CoV-2 генерирует короткий белок *orf8*, который кодируется *orf3b*-последовательностью.

Протеїн Orf3b вірусу SARS-CoV-2, незважаючи на те, що не містить ні одного відомого функціонального домена або мотива, інгібує експресію гена IFN- β [5].

Реакція адаптивної імунної системи

Антигенпрезентація при коронавірусній інфекції

Реакція адаптивної імунної системи починається з того, що антигенпрезентуючі клітки представляють антиген вірусу SARS-CoV-2 CD4⁺ Th₁-кліткам, індуючи продукцію IL-12, який, в свою чергу, посилює активацію даних імуніцитів. CD4⁺ Th₁-клітки беруть участь в активації антигенспецифічних цитотоксических CD8⁺ Т-кліток, викликаючи лізис SARS-CoV-2-інфікованих кліток. Презентація антигена SARS-CoV в основному асоційована з молекулами HLA I класу, в зв'язі з чим деякі поліморфізми антигенів системи HLA (HLA-B*4601, HLA-B*0703, HLA-DRB1*1202 і HLA-Cw*0801) високоасоційовані з восприимчивістю до коронавірусів, в той час як алелі HLA-DR0301, HLA-Cw1502 і HLA-A*0201 асоційовані з низьким ризиком розвитку коронавірусної інфекції. Активовані CD4⁺ Th₁-клітки стимулюють і В-клітки, викликаючи генерацію антигенспецифічних антитіл [30, 47].

Реакція клітинного імунітету

Розвиток інфекції, асоційованої з вірусом SARS-CoV-2, супроводжується надмірною активацією клітинного імунітету, про що свідчать різке підвищення рівня представельності кліток, експресуючих HLA-DR і CD38 [30], на фоні достовірного зниження популяції CD4⁺- і NK-кліток в периферическій крові хворих. Полагають, що зниження вмісту саме CD4⁺ Т-кліток є характерним ознакою COVID-19 [11, 46]. Рівень представельності цитотоксических CD38⁺HLA-DR⁺CD8⁺ Т-кліток починає з 7-х діб захворювання швидко зростає. Пул даних кліток зменшується тільки після трьох тижнів захворювання. Цитотоксическі CD8⁺ Т-клітки при COVID-19 продукують велику кількість (на 34–54 % більше, ніж у здорових людей) гранзимів А і В і перфорину. Считают, що достатньо швидкий приріст популяції цитотоксических CD38⁺HLA-DR⁺CD8⁺ Т-кліток к 7–9-м діб захворювання сприяє саногенезу COVID-19 [23].

У хворих з COVID-19 спостерігається високе вмісту провоспалительних CCR6⁺ Th₁₇-кліток. Считают, що надмірна активація Th₁₇-кліток і надзвичайно високий рівень цитотоксичесності CD8⁺ Т-кліток лежать в основі тяжесі імунного пошкодження легочної тканини хворих. Також у хворих з COVID-19 спостерігається виснаження пулу Treg-кліток, передбачаюче неограниченну активацію механізмів запалення і віддаляюче процес розрешення запалительного процесу [72].

Реакція гуморального імунітету

Активация вірус-специфіческих В-кліток призводить до диференціації в плазматическі клітки, які послідовно продукують специфіческі антитіла IgM і IgG класу. Продемонстровано, що антитілопродукуючі CD3⁺CD19⁺CD27^{hi}CD38^{hi}-клітки при COVID-19 в периферическому руслі крові з'являються на 7-й діб, їх кількість досягає максимального значення на 8-й діб захворювання. Зміненія в представельності антитілопродукуючих кліток синхронізовані з флуктуаціями розміру пулу фолликулярних CD4⁺CXCR5⁺ICOS⁺PDOS-1⁺T_{FH}-кліток. В час розвитку COVID-19 спостерігається поступове збільшення концентрації SARS-CoV-2-зв'язуючих антитіл IgM і IgG класу в сировотці крові з 7-го по 20-й діб захворювання [23]. Продемонстровано, що SARS-CoV-2-специфіческі антитіла IgM класу зникають в кінці 12-й тижня від моменту початку захворювання, а IgG класу — зберігаються на протязі тривалого періоду часу, визначаючи рівень захисту від повторного інфікування. Детекція специфіческих антитіл в сировотці крові індивідуума лежить в основі швидкої діагностики COVID-19 [32]. Встановлено, що застосування у хворих з гострою і тяжелою формою SARS-CoV-2-інфекції плазми людей, переболевших COVID-19, рекомбінантних людеских моноклональних антитіл (CR3022) супроводжується достовірним позитивним клініческим ефектом [56].

Пораження органів і систем

Відличают дві фази розвитку SARS-CoV-2-інфекції: ранню і пізню. В ранній фазі захворювання, яка, як правило, проявляється легкою ступенню тяжесі COVID-19, основну роль грають неспецифіческі механізми захисту і специфіческий адаптивний імунний відпові, дозволяючі елімінувати коронавірус з макроорганізму. В зв'язі з цим на даному етапі рекомендується проводити медикаментозні заходи, націлені на посилення імунного відпові (застосовувати сировотку людей, переболевших COVID-19, або препарати пегілізованого IFN- α). Однак при неефективності імунного відпові розвивається друга, або пізня, фаза COVID-19, в основі якої лежить суперреплікація вірусу SARS-CoV-2 і «цитокіновий шторм». Масштабна вірусна реплікація супроводжується генерацією великої кількості віріонів, що призводить до масивному ураженню цільових тканин організму, в тому числі ткани легкого. Пошкоджені ACE2-експресуючі клітки продукують провоспалительні цитокіни, які рекрутують ефекторні клітки (макрофаги, нейтрофіли) і звільняють аларми, індуючі активність інфламмасом. Функціонування інфламмасом супроводжується звільненням великої кількості провоспалительних цитокінів і розвитком «цитокінового шторма», які посилюють рекрутинг макрофагів і нейтрофілів, забезпечуючи надзвичайно високий рівень запалительного процесу в легенях.

Таким образом, поздняя фаза COVID-19 требует назначения лекарственных средств, обладающих выраженным противовоспалительным действием (кортикостероидов, блокаторов IL-1 β , IL-6 и TNF), и репарирующих мероприятий (назначения мезенхимальных стромальных/стволовых клеток — MSC). Необходимо отметить, что на животных моделях с блеомицининдуцированным повреждением легких продемонстрирована высокая эффективность применения витамина B₃ (ниацина или никотинамида) в предотвращении повреждения тканей легких [76]. Полагают, что при лечении тяжелых форм COVID-19 MSC необходимо активировать при помощи IFN- γ , чтобы усилить противовоспалительное действие MSC, поскольку при SARS-CoV-2-инфекции T-клетки обладают достаточной резистентностью к активирующим триггерам [51].

Поражение легких

Поражение легких является основной причиной как тяжести течения, так и летальных исходов COVID-19 [72]. После проникновения вируса SARS-CoV-2 в организм человека происходит ингибирование продукции протеина ACE2, что приводит к снижению уровня представительства протеина ACE2, особенно в тканях легкого. Дисбаланс ACE2 и ACE обуславливает повышение концентрации Ang II, который чрезмерно активирует рецепторы AT₁ в легких, что приводит к увеличению проницаемости капилляров и развитию отека легких, активации апоптоза АЕС и развитию воспалительной реакции ткани легкого. Снижение концентрации ACE2 приводит к активации сигнальных путей, ассоциированных с индуцибельным B1-рецептором Des-Arg9 брадикинина, что дополнительно усиливает воспаление и способствует повреждению ткани легких [28, 66].

На первом этапе развития поражения легких альвеолярные макрофаги, распознав вирус SARS-CoV-2, начинают продуцировать провоспалительные интерлейкины и хемокины, которые рекрутируют эффекторные T-лимфоциты. В последующем, в позднем периоде развития болезни, чрезвычайно высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α и др.) данными клетками обеспечивает приток большого количества моноцитов и нейтрофилов, которые усиливают явления воспаления и способствуют развитию отека ткани легких больных с COVID-19.

Цитокины IL-1 β , TNF- α индуцируют активность гиалуронансинтазы 2 (hyaluronan synthase 2 — HAS2) в эндотелиальных CD31⁺-клетках, альвеолярных эпителиальных EpCAM⁺-клетках легких и фибробластах, что приводит к избытку продукции гиалуроново́й кислоты и накоплению жидкости в альвеолярном пространстве [4]. Сверхэкспрессия гиалуронана играет ключевую роль в развитии воспаления и отека [20]. Считают, что уменьшение количества гиалуронана или подавление его продукции будет способствовать увеличению поверхности газообмена в альвеолах и выздоровлению больных с COVID-19 [51]. В частности, препарат, одобренный для лечения дисфункции желчного пузыря, гимекромон (4-Methylumbelliferone, 4-MU) является ингибитором HAS2 [8].

Влияние вируса на сердечно-сосудистую систему

Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 может подавлять активность экспрессии ACE2, что приводит к токсическому избыточному накоплению ангиотензина II, которое вызывает ОРДС и развитие молниеносного миокардита [6, 18].

Артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания ассоциированы с высоким риском летального исхода COVID-19, но механизмы, лежащие в основе этого танатогенеза, остаются неизвестными. У более двух третей больных, которые умерли от COVID-19, в анамнезе отмечались артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания или сахарный диабет [42, 48].

Предполагают, что течение COVID-19 на фоне сердечно-сосудистых заболеваний предопределено состоянием ренин-ангиотензиновой системы. Выдвинуты две конкурирующие гипотезы, которые постулируют, что: 1) блокада ренин-ангиотензиновой системы снижает провоспалительную активность Ang II, уменьшая риск развития ОРДС, миокардита или летальности при COVID-19, или 2) блокада ренин-ангиотензиновой системы увеличивает экспрессию ACE2, способствуя интернализации вируса SARS-CoV-2 в клетки легких и сердца, что приводит к развитию ОРДС, миокардиту и смерти [18]. Показано, что при COVID-19 повышенное представительство ACE2 в легких может сыграть защитную роль, так как ACE2-зависимая генерация пептида Ang 1–7 из Ang II создает цитопротективную среду в легочной ткани, способствует подавлению механизмов вазоконстрикции и активности профибротических процессов. Некоторые авторы считают, что назначение блокаторов ангиотензинового рецептора 1 (angiotensin receptor 1 — AT₁R), таких как лозартан, может благоприятно влиять на течение COVID-19, так как сопровождается увеличением от 2 до 5 раз экспрессии ACE2 в тканях почек и сердца [17]. Прекращение терапии блокаторами AT₁R приводит к ухудшению сердечной функции и сердечной недостаточности в течение нескольких дней или недель с возможным увеличением смертности [28].

Повреждение миокарда, ассоциированное с инфицированием вирусом SARS-CoV-2, произошло у 5 из первых 41 больного с диагнозом COVID-19 в городе Ухане и сопровождалось резким повышением концентрации тропонина I (hs-cTnI) (> 28 пг/мл) [22]. Механизм острого повреждения миокарда, вызванного вирусом SARS-CoV-2, может быть связан с повышенной экспрессией протеина ACE2. Другие предполагаемые механизмы повреждения миокарда включают «цитокиновый шторм», вызванный дисбалансом ответа Th₁- и Treg-клеток, гипоксемию, вызванную COVID-19 [77].

Поражение почек

Почки являются специфической мишенью для вируса SARS-CoV-2 [12, 49], так как ACE2 высоко экспрессируется в эпителиальных клетках, расположенных на границе проксимальных канальцев, и, в меньшей сте-

пени, в подоцитах [70]. Практически у 40 % стационарных больных с COVID-19 выявляются протеинурия и гематурия [32]. При вирусной SARS-CoV-2-инфекции в тубулоинтерстиций рекрутируются провоспалительные CD68⁺-макрофаги и происходит выраженное отложение комплемента C5b-9 в канальцах почек. Данные патологические процессы и кумулирование антигенов вируса SARS-CoV-2 в почечных канальцах могут вызывать развитие острой почечной недостаточности [43].

Поражение центральной нервной системы

Ling Mao и соавт. [38] показали, что у 78–88 % больных с тяжелыми формами COVID-19 отмечаются признаки поражения центральной нервной системы (ЦНС) в виде нарушения сознания и цереброваскулярных расстройств (головокружения, головной боли), пониженной вкусовой (гипогевзии) и обонятельной чувствительности (гипосмии). Потеря сознания преимущественно отмечается в тех случаях, когда течение COVID-19 сопровождается развитием ишемического или геморрагического инсульта. Однако потенциал поражения ЦНС вирусом SARS-CoV-2 остается недостаточно изученным. Впервые наличие гена вируса SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости у больного с COVID-19 и неврологическими расстройствами было идентифицировано 4 марта 2020 года исследователями из пекинской больницы Дитан (Китай) [55]. Экспериментальные исследования с использованием трансгенных мышей показали, что при интраназальном введении коронавируса могут проникать в головной мозг. Предполагают, что вирус SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, первоначально инфицирует периферические нервные окончания, а затем с помощью механизма трансинаптического переноса проникает в ткань ЦНС, преимущественно поражая клетки таламуса и ствола головного мозга [31].

Заключение

Результаты дальнейшего изучения молекулярных механизмов жизнедеятельности вируса SARS-CoV-2, его взаимодействия с различными клетками человека, вероятно, позволят создать новые противовирусные как терапевтические, так и профилактические лекарственные средства, в то время как понимание развития ответной реакции врожденной и адаптивной иммунной системы макроорганизма на инфицирование вирусом SARS-CoV-2 — терапевтические стратегии, которые будут направлены на предупреждение развития и лечение как острого респираторного дистресс-синдрома, так и состояний, обусловленных поражением других целевых органов при COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Инициация воспалительного процесса при вирусных и бактериальных заболеваниях, возможности и перспективы медикаментозного управления (монография). Харьков: ООО «С.А.М.», 2011. 392 с.

- Alenina N., Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models. *Neurochem Res.* 2019 Jun. 44(6). 1323-1329. doi: 10.1007/s11064-018-2679-4.
- Baile D., Wysocki J., Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin. Sci. (Lond.)*. 2020 Mar 13. 134(5). 543-545. doi: 10.1042/CS20200163.
- Bell T.J., Brand O.J., Morgan D.J., Salek-Ardakani S., Jagger C., Fujimori T., Cholewa L., Tilakaratna V., Östling J., Thomas M., Day A.J., Snelgrove R.J., Hussell T. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol.* 2019 Jul. 80. 14-28. doi: 10.1016/j.matbio.2018.06.006.
- Chan J.F., Kok K.H., Zhu Z., Chu H., To K.K., Yuan S., Yuen K.Y. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020 Jan 28. 9(1). 221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.
- Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020 [preprint]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32140732>.
- Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z.J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020 Feb 17. S0006-291X(20)30339-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
- Collum S.D., Chen N.Y., Hernandez A.M., Hanmandlu A., Sweeney H., Mertens T.C.J., Weng T., Luo F., Molina J.G., Davies J., Horan I.P., Morrell N.W., Amione-Guerra J., Al-Jabbari O., Youker K., Sun W., Rajadas J., Bollyky P.L., Akkanti B.H., Jyothula S., Sinha N., Guha A., Karmouty-Quintana H. Inhibition of hyaluronan synthesis attenuates pulmonary hypertension associated with lung fibrosis. *Br. J. Pharmacol.* 2017 Oct. 174(19). 3284-3301. doi: 10.1111/bph.13947.
- Colson P., Rolain J.M., Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020 Mar. 55(3). 105923. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105923.
- Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I., Kritas S.K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020 Mar 14. 34(2). 1. doi: 10.23812/CONTI-E.
- Cossarizza A., De Biasi S., Guaraldi G., Girardis M., Mussini C. Modena Covid-19 Working Group (MoCo19) SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. *Cytometry A.* 2020 Mar 18. doi: 10.1002/cyto.a.24002.
- Diao B., Feng Z., Wang C., Wang H., Liu L., Wang C. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv.* 2020 Mar. 2020.03.04.20031120.
- Duan Y.J., Liu Q., Zhao S.Q., Huang F., Ren L., Liu L., Zhou Y.W. The Trial of Chloroquine in the Treatment of Corona Virus Disease 2019 COVID-19 and Its Research Progress in Forensic Toxicology. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2020 Mar 25. 36(2). doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.001.
- Genschmer K.R., Russell D.W., Lal C., Szul T., Bratcher P.E., Noerager B.D., Abdul Roda M., Xu X., Rezonzew G., Viera L., Dosh B.S., Margaroli C., Abdalla T.H., King R.W., McNicholas C.M., Wells J.M., Dransfield M.T., Tirouvanziam R., Gaggari A., Blalock J.E. Activated PMN Exosomes: Pathogenic Entities Causing Matrix Destruction and Disease in the Lung. *Cell.* 2019 Jan 10. 176(1-2). 113-126.e15. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.002.
- Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J. Pathol.* 2015 Jan. 235(2). 185-95. doi: 10.1002/path.4454.

16. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020 Mar 13. 7(1). 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
17. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug. Dev. Res.* 2020 Mar 4. doi: 10.1002/ddr.21656.
18. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S., Cohen J.B., Mohareb A.M. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Mar 26. ciaa329. doi: 10.1093/cid/ciaa329.
19. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? *J. Med. Virol.* 2020 Mar 14. doi: 10.1002/jmv.25766.
20. Heldin P., Lin C.Y., Kolliopoulos C., Chen Y.H., Skandalis S.S. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol.* 2019 May. 78-79. 100-117. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.017.
21. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Mar 4. S0092-8674(20)30229-4. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
22. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Ji-ang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15. 395(10223). 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
23. Irani Thevarajan, Thi H.O. Nguyen, Marios Koutsakos, Julian Druce, Leon Caly, Carolien E. van de Sandt, Xiaoxiao Jia, Suellen Nicholson, Mike Catton, Benjamin Cowie, Steven Y.C. Tong, Sharon R. Lewin, Katherine Kedzierska. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine.* 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-0819-2.
24. Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W., Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020 Mar 27. 12(4). E372. doi: 10.3390/v12040372.
25. Kritas S.K., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020 Feb 4. 34(1). doi: 10.23812/20-Editorial-Kritas.
26. Kruse R.L. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res.* 2020 Jan 31. 9. 72. doi: 10.12688/f1000research.22211.2.
27. Kuba K., Imai Y., Penninger J.M. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circ. J.* 2013. 77(2). 301-8. DOI: 10.1253/circj.cj-12-1544.
28. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T., Zhou Q., Twerenbold R., Haaf P., Widmer A.F., Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur. Heart J.* 2020 Mar 20. ehaa235. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
29. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol.* 2020 Apr. 92(4). 424-432. doi: 10.1002/jmv.25685.
30. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jppha.2020.03.001>.
31. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25728.
32. Li Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S., Sun R., Wang Y., Hu B., Chen W., Zhang Y., Wang J., Huang B., Lin Y., Yang J., Cai W., Wang X., Cheng J., Chen Z., Sun K., Pan W., Zhan Z., Chen L., Ye F. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J. Med. Virol.* 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25727.
33. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020 Mar 20. 1-14. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
34. Liu J., Zheng X., Tong Q., Li W., Wang B., Sutter K., Trilling M., Lu M., Dittmer U., Yang D. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J. Med. Virol.* 2020 May. 92(5). 491-494. doi: 10.1002/jmv.25709.
35. Liu J., Cao R., Xu M., Wang X., Zhang H., Hu H., Li Y., Hu Z., Zhong W., Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell. Discov.* 2020 Mar 18. 6. 16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
36. Liu R., Miller J. China approves use of Roche drug in battle against coronavirus complications. *Reuters.* 2020 Mar [cited 2020 Mar 11]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-roche-hldg-idUSKBN20R0LF>.
37. Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J., Wang Z., Li J., Feng C., Zhang Z., Wang L., Peng L., Chen L., Qin Y., Zhao D., Tan S., Yin L., Xu J., Zhou C., Jiang C., Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* 2020 Mar. 63(3). 364-374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
38. Mao L., Wang M., Chen S., He Q., Chang J., Hong C. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study. *SSRN Electron. J.* 2020. doi: 10.2139/ssrn.3544840.
39. Matsuyama S., Nao N., Shirato K., Kawase M., Saito S., Takayama I., Nagata N., Sekizuka T., Katoh H., Kato F., Sakata M., Tahara M., Kutsuna S., Ohmagari N., Kuroda M., Suzuki T., Kageyama T., Takeda M. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020 Mar 12. 202002589. doi: 10.1073/pnas.2002589117.
40. Newton A.H., Cardani A., Braciale T.J. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2016 Jul. 38(4). 471-82. doi: 10.1007/s00281-016-0558-0.
41. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L., Guo L., Guo R., Chen T., Hu J., Xiang Z., Mu Z., Chen X., Chen J., Hu K., Jin Q., Wang J., Qian Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications.* 2020. 11(1620).
42. Paz Ocaranza M., Riquelme J.A., García L., Jalil J.E., Chi-ong M., Santos R.A.S., Lavandero S. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020 Feb. 17(2). 116-129. doi: 10.1038/s41569-019-0244-8.
43. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron.* 2020 Mar 23. 1-9. doi: 10.1159/000507305.
44. Prompetcha E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2020 Mar. 38(1). 1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.

45. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020 Mar 18. S0006-291X(20)30523-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
46. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Mar 12. ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
47. Rabi F.A., Al Zoubi M.S., Kasasbeh G.A., Salameh D.M., Al-Nasser A.D. ARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens.* 2020. 9(3). 231; <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>.
48. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet.* 2020 Mar 13. S0140-6736(20)30627-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
49. Rismanbaf A., Zarei S. Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2020 Mar 9. 8(1). e17.
50. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
51. Shi Y., Wang Y., Shao C., Huang J., Gan J., Huang X., Bucci E., Piacentini M., Ippolito G., Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020 Mar 23. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
52. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.* 2020 Apr. 87(4). 281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
53. Sun D., Li H., Lu X.X., Xiao H., Ren J., Zhang F.R., Liu Z.S. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J. Pediatr.* 2020 Mar 19. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4.
54. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J. Med. Virol.* 2020 Feb 25. doi: 10.1002/jmv.25722.
55. Sun T., Guan J. Novel coronavirus and central nervous system. *Eur. J. Neurol.* 2020 Mar 26. doi: 10.1111/ene.14227.
56. Tian X., Li C., Huang A., Xia S., Lu S., Shi Z., Lu L., Jiang S., Yang Z., Wu Y., Ying T. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020 Feb 17. 9(1). 382-385. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069.
57. Tatura A.L., Baric R.S. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr. Opin. Virol.* 2012 Jun. 2(3). 264-75. doi: 10.1016/j.coviro.2012.04.004.
58. Touret F., de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral. Res.* 2020 Mar 5. 177. 104762. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104762.
59. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet.* 1966 Jan 8. 1(7428). 76-7. doi: 10.1016/S0140-6736(66)92364-6
60. Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop. Med. Int. Health.* 2020 Mar. 25(3). 278-280. doi: 10.1111/tmi.13383.
61. Volunteers A-2019-nCoV. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *medRxiv.* 2020 Feb. 2020.02.08.20021212.
62. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Mar 6. S0092-8674(20)30262-2. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
63. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J. Virol.* 2020 Mar 17. 94(7). E00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
64. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
65. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell. Res.* 2020 Mar. 30(3). 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
66. Wevers B.A., van der Hoek L. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis. *Future Virol.* 2010 Mar. 5(2). 145-161. doi: 10.2217/fvl.10.4.
67. Wong H.H., Fung T.S., Fang S., Huang M., Le M.T., Liu D.X. Accessory proteins 8b and 8ab of severe acute respiratory syndrome coronavirus suppress the interferon signaling pathway by mediating ubiquitin-dependent rapid degradation of interferon regulatory factor 3. *Virology.* 2018 Feb. 515. 165-175. doi: 10.1016/j.virol.2017.12.028.
68. Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. Covid-19 and the Digestive System. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020 Mar 25. doi: 10.1111/jgh.15047.
69. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B.S., McLellan J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020 Mar 13. 367(6483). 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
70. Wysocki J., Schulze A., Batlle D. Novel Variants of Angiotensin Converting Enzyme-2 of Shorter Molecular Size to Target the Kidney Renin Angiotensin System. *Biomolecules.* 2019 Dec 17. 9(12). E886. doi: 10.3390/biom9120886.
71. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., Li T., Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral. Sci.* 2020 Feb 24. 12(1). 8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
72. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020 Feb 18. S2213-2600(20)30076-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
73. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020 Mar 4. eabb2762. doi: 10.1126/science.abb2762.
74. Yi Y., Lagniton P.N.P., Ye S., Li E., Xu R.H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2020 Mar 15. 16(10). 1753-1766. doi: 10.7150/ijbs.45134.
75. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
76. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J. Med. Virol.* 2020 May. 92(5). 479-490. doi: 10.1002/jmv.25707.
77. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020 Mar 5. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
78. Zhou N., Pan T., Zhang J., Li Q., Zhang X., Bai C., Huang F., Peng T., Zhang J., Liu C., Tao L., Zhang H. Glycopeptide Antibiotics Potently Inhibit Cathepsin L in the Late Endosome/Lysosome and Block the Entry of Ebola Virus, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

rus (SARS-CoV). *J. Biol. Chem.* 2016 Apr 22. 291(17). 9218-32. doi: 10.1074/jbc.M116.716100.

79. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020 Feb 20. 382(8). 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

80. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020 Mar 12. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.

Получено/Received 20.01.2020

Рецензировано/Revised 26.01.2020

Принято в печать/Accepted 29.01.2020

Information about authors

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; ORCID id: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

O.A. Agafonova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

O.L. Krivusha, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

H.O. Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Абатуров О.Є., Агафонова О.О., Кривуша О.Л., Нікуліна А.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

Патогенез COVID-19

Резюме. У статті на підставі літературних джерел наведені сучасні дані щодо основних патогенетичних особливостей коронавірусної інфекції, пов'язаної з вірусом SARS-CoV-2, що викликав в 2019 році, за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, пандемію. У літературному огляді детально висвітлені процеси зв'язування вірусу SARS-CoV-2 з рецептором клітин людини, що експресують ангіотензин-перетворюючий фермент 2 (ACE2), а також інтерналізація, реплікація вірусу й вивільнення нових віріонів з інфікованої клітини, які вражають таргетні органи (легені, травний тракт, серце, центральну нервову систему та нирки) й індукують розвиток місцевої та системної запальної відповіді. Описано існуючі способи медикаментозного впливу, що перешкоджають інфікуванню людини вірусом SARS-CoV-2. Виділено основні епідеміологічні моменти інфікування вірусом SARS-CoV-2, що вказують на переважне ураження людей похилого віку і частіше осіб чоловічої статі у зв'язку з більш високим рівнем експресії ACE2, більшою мірою в альвеолоцитах, ніж в осіб жіночої статі. Продемонстровані механізми розвитку відповідної реакції вродженої і адаптивної імунної системи макроорганізму на інфікування вірусом SARS-CoV-2. Наведені тера-

певтичні стратегії, пов'язані з впливом на різні етапи життєдіяльності вірусу SARS-CoV-2: інтерналізацію — використання солотабних доменів S-білка, антитіл проти S-білка, одноланцюжкового варіабельного фрагмента антитіл до ACE2 або пригнічення глікозилювання клітинних рецепторів, блокування взаємодії S-протеїну вірусу SARS-CoV-2 з протеїном ACE2 і придушення інтерналізації вірусу за рахунок призначення препаратів хлорохін і гідроксихлорохін; реплікацію — інгібування вірусною РНК-залежною РНК-полімеразою і застосування фавіпіравіру, нунуклеозидного противірусного препарату триазавіру, антиретровірусних препаратів (лопінавіру в поєднанні з ритонавіром), нелфінавіру, рибавіру, галідесивіру, арбідолу, інгібіторів хімотрипсиноподібної протеази (цинансерину, флавоноїдів) і папаїноподібної протеази. Перераховані вище терапевтичні методи в найближчому майбутньому будуть спрямовані на попередження розвитку та лікування як гострого респіраторного дистрес-синдрому, так і станів, обумовлених ураженням інших таргетних органів при COVID-19.

Ключові слова: коронавірусна інфекція; гострий респіраторний дистрес-синдром; патогенез; імунна відповідь; ангіотензинперетворюючий фермент 2-го типу

A.E. Abatur, E.A. Agafonova, E.L. Krivusha, A.A. Nikulina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Pathogenesis of COVID-19

Abstract. Based on the literature, the article presents modern data on the main pathogenetic features of coronavirus infection associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which caused a pandemic, according to the World Health Organization definition, in 2019. The literature review details the processes of SARS-CoV-2 binding to a human cell receptor that express angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), as well as the internalization, replication of the virus, and the release of new virions from an infected cell, which affect target organs (lungs, digestive tract, heart, central nervous system and kidneys) and induce the development of local and systemic inflammatory responses. Existing methods of drug exposure that prevent human infection with SARS-CoV-2 are described. The main epidemiological moments of infection with SARS-CoV-2 were identified, indicating a predominant damage in the elderly and more often males due to the higher level of expression of angiotensin-converting enzyme 2, mostly in alveolocytes, than in females. The mechanisms of the development of the response of the innate and adaptive immune systems of a macroorganism to infection with SARS-CoV-2 are demonstrated.

Therapeutic strategies are presented that are related to the effect of SARS-CoV-2 on various stages of vital activity: internalization — the use of soluble S-protein domains, antibodies against S-protein, single-chain variable fragment of antibodies to ACE2 or inhibition of glycosylation of cell receptors, blocking the interaction of SARS-CoV-2 S-protein with ACE2 protein and suppression of internalization of the virus by administration of chloroquine and hydroxychloroquine; replication — inhibition of a viral RNA-dependent RNA polymerase and the use of favipiravir, a non-nucleoside antiviral drug triazavirin, antiretroviral drugs (lopinavir in combination with ritonavir), nelfinavir, ribavirin, halidesivir, umifenovir, inhibitors of chymotrypsin-like protease (cinancerin, flavonoids) and papain-like protease. The above therapeutic methods in the near future will be aimed at preventing the development and treatment of both acute respiratory distress syndrome and conditions caused by damage to other targeted organs with COVID-19.

Keywords: coronavirus infection; acute respiratory distress syndrome; pathogenesis; immune response; angiotensin-converting enzyme 2



Медикаментозное управление диспергированием биопленки за счет регуляции активности бактериального циклического дигуанозинмонофосфата (часть 2)

Резюме. Инфекционный процесс, вызванный патогенными бактериями, может сопровождаться формированием биопленки, что предопределяет сохранность бактерий и снижение эффективности действия антибактериальных средств. Разработка препаратов, которые способствуют диспергированию бактериальной биопленки, является одним из важнейших терапевтических направлений, способствующих решению проблемы лечения бактериальных инфекций, вызванных микроорганизмами, резистентными к действию антибактериальных средств. Одной из целевых, участвующих в формировании биопленок бактериальных молекул, которые могут быть подвергнуты медикаментозной регуляции, является вторичная мессенджерная нуклеозидная молекула — циклический дигуанозинмонофосфат (ц-ди-ГМФ). Медикаментозное подавление внутрибактериальной концентрации мессенджерной молекулы ц-ди-ГМФ или блокирование ее активности позволяет предотвратить формирование и вызвать разрушение бактериальной биопленки, что сопровождается повышением эффективности лечения бактериальных инфекций. Снижение уровня внутрибактериальной концентрации ц-ди-ГМФ может быть достигнуто ингибированием процессов синтеза за счет 1) подавления активности DGC; 2) ограничения доступности субстратов, необходимых для синтеза ц-ди-ГМФ; 3) усиления деградации молекулы ц-ди-ГМФ за счет усиления активности PDE. Терапия инфекционных заболеваний, которые сопровождаются формированием биопленок, требует медикаментозной индукции диспергирования бактерий из биопленок и применения целенаправленных антибиотических лекарственных средств, вызывающих гибель высвобожденных из биопленок бактерий. Использование аналогов ц-ди-ГМФ, нарушающих функционирование нативного ц-ди-ГМФ, и блокирование таргетных рецепторов и других молекулярных структур также может приводить к диспергированию бактериальной биопленки. Лекарственные средства, модулирующие активность ц-ди-ГМФ, позволят повысить эффективность лечения бактериальных инфекций, которые сопровождаются формированием биопленок.

Ключевые слова: бактериальные биопленки; диспергирование; ц-ди-ГМФ; антибиопленочная терапия

2. Медикаментозная активация диспергирования бактериальной биопленки за счет снижения концентрации или активности циклического дигуанозинмонофосфата

Снижение уровня внутрибактериальной концентрации циклического дигуанозинмонофосфата (ц-ди-ГМФ) может быть достигнуто ингибированием процессов синтеза за счет 1) подавления

активности DGC; 2) ограничения доступности субстратов, необходимых для синтеза ц-ди-ГМФ; 3) усиления деградации молекулы ц-ди-ГМФ за счет усиления активности PDE. Использование аналогов ц-ди-ГМФ, нарушающих функционирование нативного ц-ди-ГМФ, и блокирование таргетных рецепторов и других молекулярных структур также может приводить к диспергированию бактериальной биопленки.

2.1. Подавление синтеза циклического дигуанозинмонофосфата

Неспецифические ингибиторы DGC представляют собой класс наиболее эффективных лекарственных средств, подавляющих образование и способствующих диспергированию бактериальных биопленок.

Гликозилированный тритерпеноидный сапонин

Одним из первых идентифицированных ингибиторов DGC был гликозилированный тритерпеноидный сапонин (рис. 5), полученный из экстракта гороха садового (*Pisum sativum*) [34].

Однако данная молекула не получила развития и не стала лекарственным средством.

Папулакандин В

Антибиотик папулакандин В (Papulacandin В) (рис. 6) также обладает ингибирующей активностью в отношении DGC со значением IC50 70 мкМ [34].

N-(4-анилинофенил) бензамид

N-(4-анилинофенил) бензамид (N-(4-anilinophenyl) benzamide) (рис. 7), ингибируя активность DGC, суще-

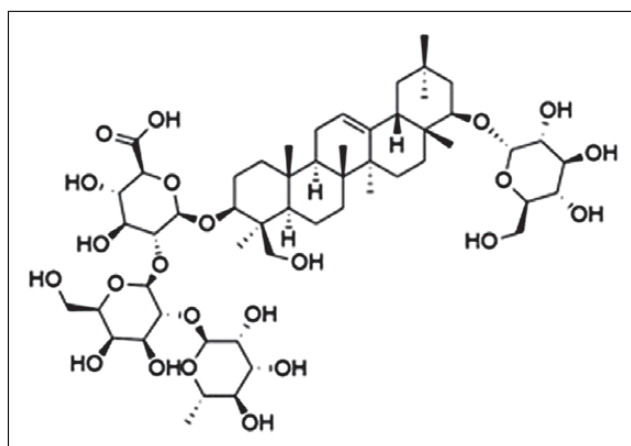


Рисунок 5. Структура молекулы тритерпеноидного сапонина [34]

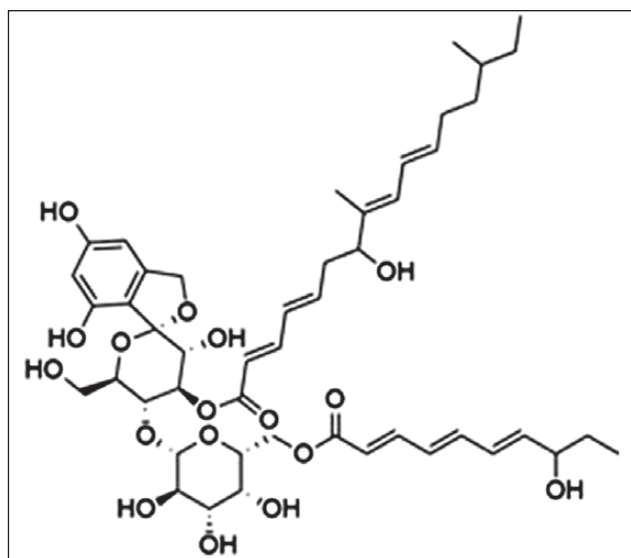


Рисунок 6. Структура молекулы папулакандина В [34]

ственно подавляет образование биопленки бактериями *Pseudomonas aeruginosa* [43].

Соединения Amb2250085 27a и Amb379455 27b

Соединения Amb2250085 27a и Amb379455 27b (рис. 8) связываются с активным сайтом PleD бактериальных дигуанилатциклаз DGC и подавляют их активность [47].

Соединения LP 3134, LP 3145, LP 4010 и LP 1062

Karthik Sambanthamoorthy и соавт. [42] идентифицировали четыре малые молекулы LP 3134, LP 3145, LP 4010 и LP 1062 (рис. 9), которые непосредственно взаимодействуют с DGC бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и подавляют активность данных ферментов, обуславливая диспергирование биопленки.

Малые молекулы LP непосредственно связываются с ферментами DGC. Так, соединения LP 3145, LP 4010 и LP 1062 образуют две водородные связи, а LP 3134 — три водородные связи с N335 домена PleD молекул DGC. Авторы полагают, что модификация данных соединений будет способствовать разработке мощных ингибиторов бактериальных DGC, которые найдут место в клинической практике [42].

Необходимо отметить наличие подобия молекулярных структур соединений LP 3134 и Amb379455. Молекулы данных ингибиторов DGC характеризуются присутствием N-бензилиденбензогидразидного фрагмента, который, вероятно, и взаимодействует с аминокислотной группой (Asn335 остаток) активного сайта DGC. Также эти молекулы содержат пирогаллольный фрагмент, ко-

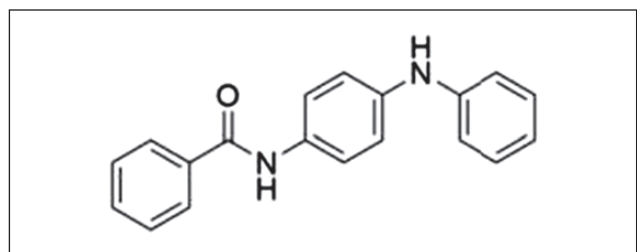


Рисунок 7. Структура молекулы N-(4-анилинофенил) бензамида [43]

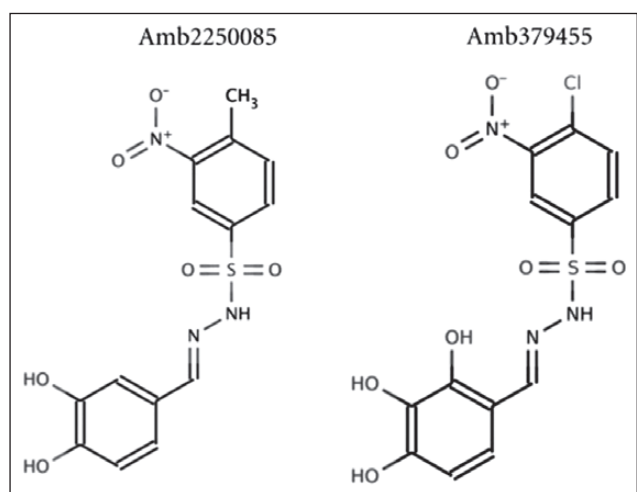


Рисунок 8. Структура молекул Amb2250085 27a и Amb379455 27b [17]

торый может блокировать АНЛ-опосредованную передачу сигналов между бактериями [36].

2.2. Снижение доступности субстрата для синтеза циклического дигуанозинмонофосфата Сульфатиазол

Молекула сульфатиазола (Sulfathiazole) состоит из свободного анилина, ароматического сульфонида и тиазольного кольца, образующих двустороннюю структуру, которая изогнута вокруг сульфонида фрагмента (рис. 10).

Сульфатиазол представляет собой первый пример лекарственного средства, способного влиять на образование биопленки, нарушая метаболизм ц-ди-ГМФ не за счет ингибирования активности DGC, а за счет изменения соотношения пулов нуклеотидов, тем самым ограничивая доступность субстрата ц-ди-ГМФ [9].

Азатиоприн

Азатиоприн оказывает влияние на концентрацию ц-ди-ГМФ подобно сульфатиазолу [9].

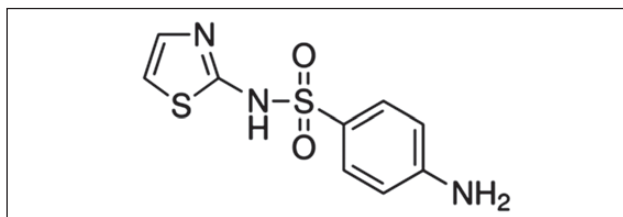


Рисунок 10. Строение молекулы сульфатиазола [9]

2.3. Усиление деградации циклического дигуанозинмонофосфата NO-доноры

Лекарственные средства, которые являются NO-донорами, оказывают выраженное ингибирующее действие на бактериальную биопленку. Продемонстрировано, что низкие нетоксичные концентрации оксида азота (NO) индуцируют диспергирование бактериальных биопленок. Также NO повышает подвижность бактерий и их восприимчивость к действию антибактериальных средств. Оксид азота стимулирует генера-

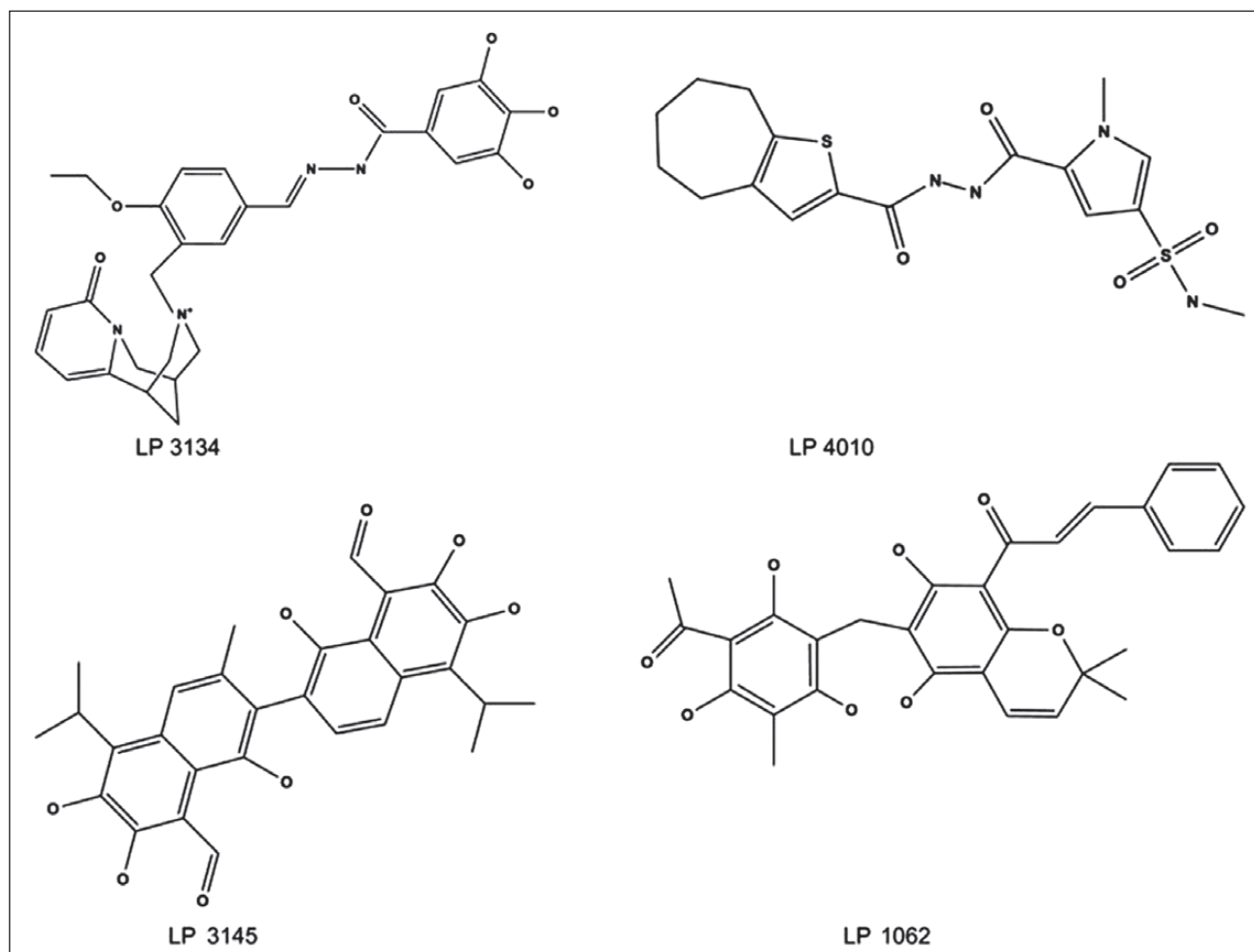


Рисунок 9. Строение молекул LP 3134, LP 3145, LP 4010 и LP 1062 [42]

Примечания: LP 3134 – N'-((1E)-{4-этокси-3-[(8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-a][1,5]дiazоксин-3(4H)-ил)метил]фенил}метил)-3,4,5-тригидроксибензогидразид; LP 3145 – 1,1',6,6',7,7'-гексагидрокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил-2,2'-бинафталин-8,8'-дикарбальдегид; LP 4010 – бензолсульфонамид, 4-амино-N-метил-N-[3-(3,4,7,8-тетрагидро-2,4-диоксо-2H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-1(5H)-ил)пропил]; LP 1062 – (E)-1-[6-[(3-ацетил-2,4,6-тригидрокси-5-метилфенил)метил]-5,7-дигидрокси-2,2-диметил-2H-1-бензопиран-8-ил]-3-фенил-2-пропен-1-он.

цию PDE, что приводит к снижению внутриклеточных уровней ц-ди-ГМФ в бактериях. Помимо снижения внутриклеточного уровня ц-ди-ГМФ, NO-доноры вызывают подавление синтеза пиовердина, который является сидерофором, ответственным за рекрутирование железа, необходимого для формирования биопленки [14, 23, 24].

Для оказания антибактериального эффекта наиболее часто используются два типа NO-доноров: диолат диазения (N-диазениумдиолат) (NONOate) и S-нитрозотиол (RSNO), которые могут высвобождать NO в определенных условиях. Одна молекула NONOate спонтанно высвобождает две молекулы NO, в то время как одна молекула RSNO высвобождает одну молекулу NO. Необходимо отметить, что молекула NONOate высвобождает молекулы NO в физиологических условиях, а RSNO выделяют NO после воздействия ультрафиолетового излучения, высокой температуры, ионов металлов, кислот или ферментов [2, 55].

Использование газообразного NO или спонтанных NO-доноров сопряжено с побочными эффектами из-за потенциальной цитотоксичности NO в результате его системного действия, отсутствия специфичности его действия на бактериальные биопленки.

Для разрешения данной проблемы также разработаны стерически затрудненные аналоги NO — нитроксиды, которые проявляют биологическое действие как NO-миметики. Нитроксиды, или аминоксилы, представляют собой класс стабильных долгоживущих радикалов, содержащих дизамещенный атом азота, связанный с одновалентным атомом кислорода [33]. Поскольку нитроксидные структуры обладают неспаренным электроном, который делокализован по азотно-кислородной связи, нитроксиды представляют собой стерически затрудненную версию оксида азота. Нитроксиды — карбокси-ТЕМРО (4-карбокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-илоксил), СТМЮ (5-карбокси-1,1,3,3-тетраметилизоиндолин-2-илоксил) и DCTEЮ (5,6-дикарбокси-1,1,3,3-тетраэтилизиндолин-2-илоксил) (рис. 11) — индуцируют диспергирование биопленки бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* [26].

Новыми лекарственными NO-донорами, которые удовлетворяют клиническим требованиям, являются полимерные NO-доноры, образованные путем ковалентного конъюгирования или физического инкапсулирования малых молекул NO-доноров на полимерные платформы (хитозана, целлюлозы и альгината).

Данные формы NO-доноров демонстрируют стабильность депонирования NO, пролонгированное высвобождение NO и хороший профиль фармакокинетики. В настоящее время разработаны различные полимеры, высвобождающие NO, такие как наночастицы, нановолокна и гидрогели для покрытия поверхностей катетеров [6, 40].

Показана возможность ингаляционного применения альгинат-полимерных NO-доноров при лечении больных с муковисцидозом. Продемонстрировано, что применение альгинат-полимерных NO-доноров способствует диспергированию биопленок основных бактериальных агентов, инфицирующих респираторный тракт больных муковисцидозом (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*). Показано, что для индукции диспергирования биопленки аэробных бактерий требуются большей концентрации начальных доз NO, чем биопленки анаэробных бактерий [5].

Также разработаны препараты, молекула которых представляет собой соединение антибиотика и NO-донора. В частности, представлены цефалоспорин-3'-диазениумдиолаты (cephalosporin-3'-diazeniumdiolates — C3D), состоящие из цефалоспорина и присоединенного к 3'-положению его β-лактаманного кольца стабилизированного N-диазениумдиолатного NO-донора. Пролекарства C3D обеспечивают селективную доставку NO к бактериальным биопленкам, так как высвобождение NO происходит при расщеплении β-лактаманного кольца, которое выполняют бактериальные β-лактамазы [11].

Samuel A. Collins и соавт. [13] показали, что применение репрезентативного C3D, содержащего диазениумдиолат NO, донор PYRRO-NO (PYRRO-C3D), против биопленок нетипируемых бактерий *Haemophilus influenzae* (NTHi), выращенных на первичном реснитчатом эпителии на границе воздух — жидкость, значительно увеличивает восприимчивость биопленок NTHi к действию азитромицина, вызывая снижение жизнеспособности бактерий в 10 раз *in vitro*.

Также PYRRO-C3D значительно снижает жизнеспособность планктонных и биопленочных пневмококков. Так, установлено, что по отношению к биопленкам, сформированным бактериями *Streptococcus pneumoniae*, PYRRO-C3D обладает более высокой эффективностью, чем азитромицин [7].

Продемонстрировано, что пролонгированное пролекарство диэтиламин-цефалоспорин-3'-диазениумдиолат (DEA-C3D) инициирует диспер-

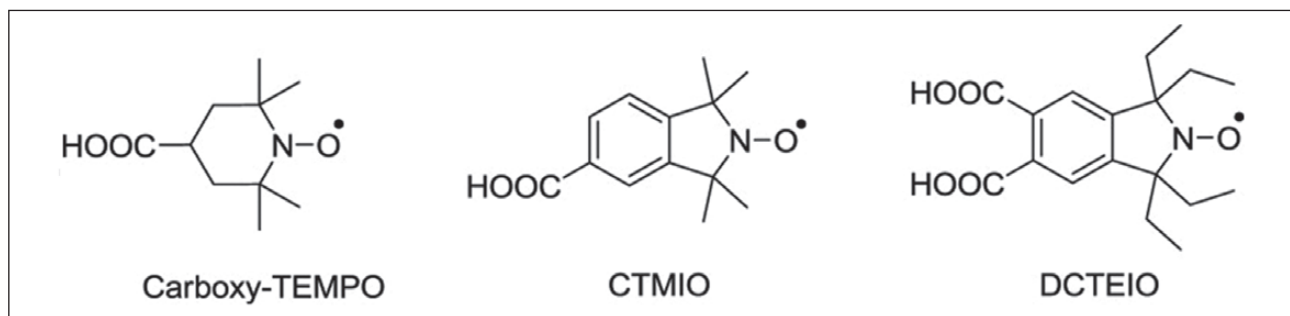


Рисунок 11. Строение молекул карбокси-ТЕМРО, СТМЮ и DCTEЮ [15]

гирование биопленок, образованных лабораторным штаммом бактерий *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Препарат DEA-C3D селективно высвобождает NO в ответ на контакт с бактериальной β-лактамазой. Конфокальная микроскопия показала, что DEA-C3D в сочетании с тобрамицином дает такое же снижение массы биопленки, что и моноиспользование DEA-C3D, в то время как его комбинация с колистином вызывает практически полное уничтожение биопленок, сформированных бактериями *Pseudomonas aeruginosa in vitro* [46].

2.4. Модуляция ц-ди-ГМФ-ассоциированными эффектами при помощи синтетических аналогов ц-ди-ГМФ

Аналоги ц-ди-ГМФ, которые селективно связываются с молекулами определенного класса ц-ди-ГМФ-связывающих протеинов, могут быть использованы в качестве антибиопленочных агентов. С учетом того, что и DGC, и PDE активно взаимодействуют с ц-ди-ГМФ, молекулы различных классов ц-ди-ГМФ-связывающих протеинов могут индуцировать развитие противоположных фенотипов у бактерий, так как DGC способствуют формированию, а PDE — диспергированию биопленки. Продемонстрировано, что в присутствии катионов молекулы ц-ди-ГМФ легко образуют димеры, тетраплексы и агрегаты высшего по-

рядка. Так, двухвалентные катионы, такие как магний, способствуют образованию димеров ц-ди-ГМФ, а одновалентные катионы, такие как калий, способствуют образованию тетраплексов и октаплексов ц-ди-ГМФ. Было сделано предположение о том, что модификация структуры молекулы ц-ди-ГМФ, которая сопровождается изменением ее агрегационной способности, может привести к индукции определенных эффектов. В 2011 году Jingxin Wang и соавт. [50] создали аналог ц-ди-ГМФ — эндо-S-ц-ди-ГМФ, у которого один из атомов кислорода в 50-мостиковой фосфодиэфирной связи был заменен на атом серы, что обусловило склонность его молекулы находиться в открытой конформации и не образовывать димерные формы. Молекула ц-ди-ГМФ в открытой конформации имеет мономерную форму и связывается с PDE, а в закрытой конформации принимает димерную форму и взаимодействует с DGC (рис. 12).

Низкая склонность эндо-S-ц-ди-ГМФ к формированию агрегатов (по сравнению с ц-ди-ГМФ), вероятно, обусловлена затруднением преобразования открытого конформера (где два гуаниновых основания находятся на противоположных сторонах молекулы) в закрытый конформер (где два гуаниновых основания находятся со стороны молекулы). Следовательно, эндо-S-ц-ди-ГМФ обладает селек-

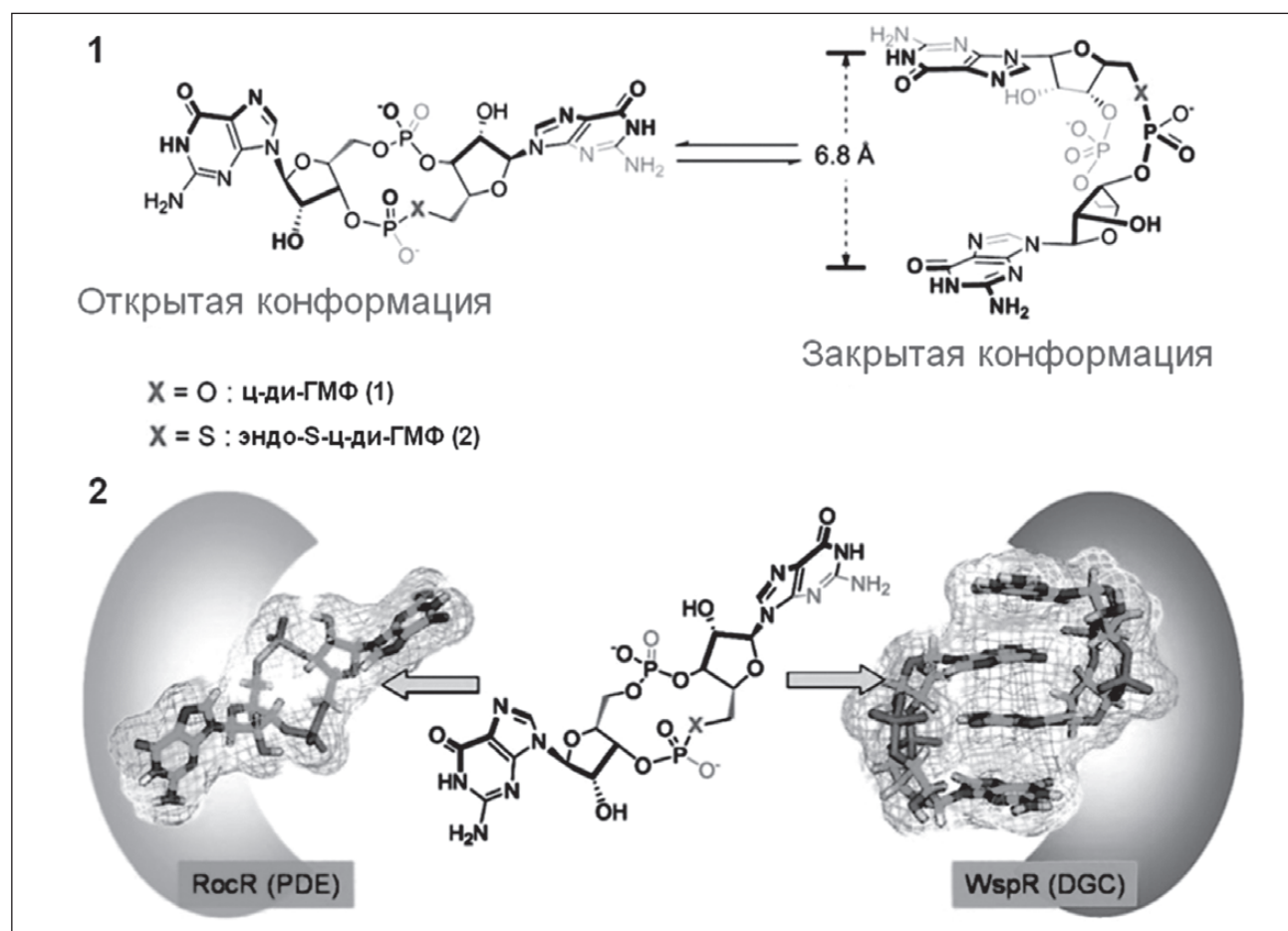


Рисунок 12. Открытая и закрытая конформации молекулы ц-ди-ГМФ [36]

Примечания: 1 — конформации молекулы ц-ди-ГМФ и эндо-S-ц-ди-ГМФ; 2 — взаимодействие молекулы ц-ди-ГМФ с PDE и эндо-S-ц-ди-ГМФ с DGC.

тивностью взаимодействия с протеинами, которые связывают мономерный, но не димерный ц-ди-ГМФ, который формируется из молекул с закрытой конформацией. Например, эндо-S-ц-ди-ГМФ взаимодействует с ферментом PDE — RocR, который связывается с мономерным ц-ди-ГМФ, подавляет гидролиз ц-ди-ГМФ и не взаимодействует с Alg44 (протеин семейства PilZ) и WspR — ферментом DGC, который связывается с димерным ц-ди-ГМФ. Авторы полагают, что будущие исследования позволят создавать аналоги ц-ди-ГМФ, которые будут селективно ингибировать продукцию протеинов, участвующих в формировании биопленки [50].

Silvia Farnicola и соавт. [18] исследовали аналоги ц-ди-ГМФ для выявления аллостерических ингибиторов DGC, которые не влияют на активность PDE. Они синтезировали массив новых молекул, синтезированных путем упрощения нативной структуры молекулы ц-ди-ГМФ и замены заряженного фосфодиэфирного остова изостерическим негидролизующим 1,2,3-триазольным фрагментом. Одним из самых клинически перспективных аналогов ц-ди-ГМФ данного массива авторы считают нейтральную малую молекулу — DCI 061, способную селективно взаимодействовать как с DGC, различая ее I-сайт, так и с PDE, связываясь с ее активным сайтом (рис. 13).

2.5. Блокирование взаимодействия ц-ди-ГМФ с молекулярными мишенями

Нарушение связывания ц-ди-ГМФ с молекулярными мишенями предотвращает развитие биопленки и способствует диспергированию. В настоящее время выделено несколько молекул, которые блокируют связывание ц-ди-ГМФ с протеинами, содержащими домен PilZ, RxxD и др.

2.5.1. Блокирование взаимодействия с протеинами, содержащими домен PilZ

Мессенджер ц-ди-ГМФ, связываясь с рецепторным протеином Alg44, активирует продукцию альгината бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Eric Zhou и соавт. [58] идентифицировали класс соединений тиолбензотриазолохиназолинона, которые ингибируют связывание ц-ди-ГМФ с Alg44 и подавляют способность бактерий *Pseudomonas aeruginosa* продуцировать экзополисахаридный полимер альгинат. Тиолбензотриазолохиназолиноны H19 и 925 (рис. 14) специфически ингибируют взаимодействие ц-ди-ГМФ с Alg44 за счет образования дисульфидной связи с остатком цистеина домена PilZ протеина Alg44. Соединения H19 и 925 на две трети подавляют продукцию альгината бактериями *Pseudomonas aeruginosa* [58].

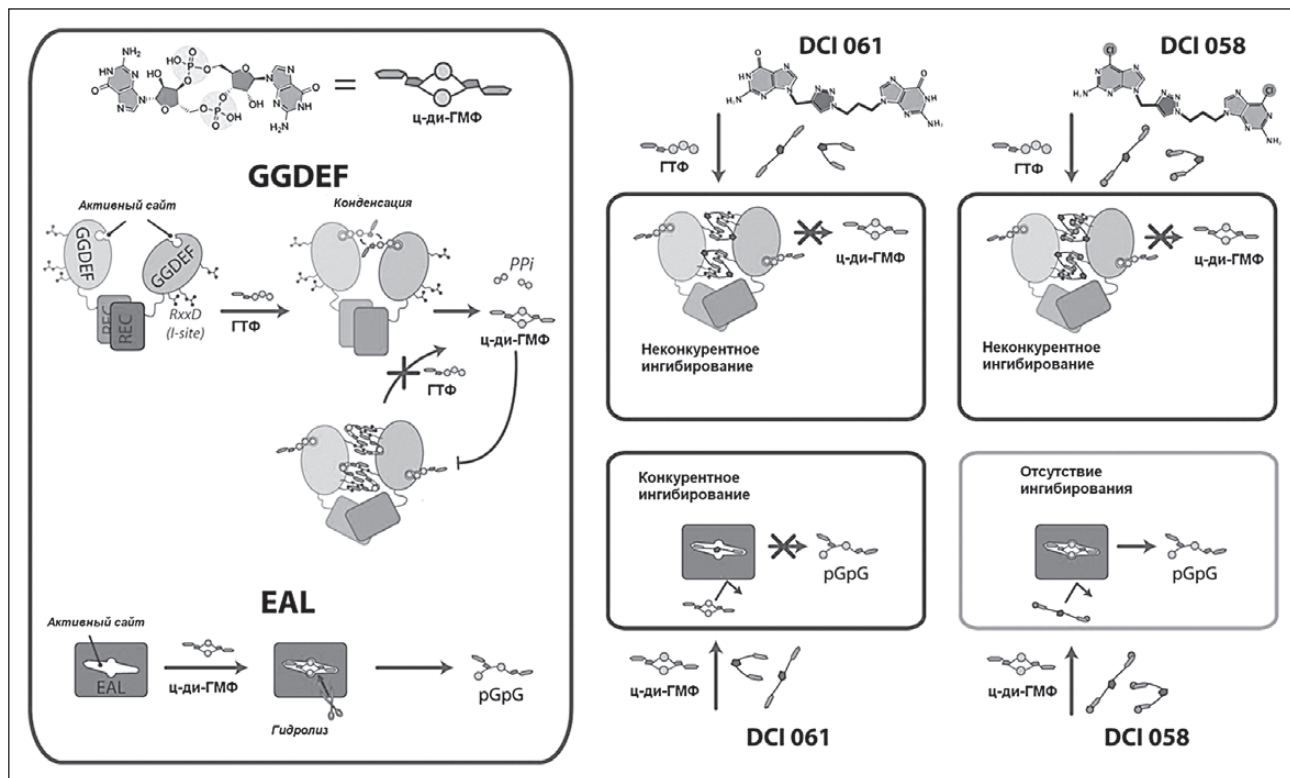


Рисунок 13. Механизм действия ингибитора DGC — DCI 061 [18]

Примечание: слева (в рамке) изображен общий каталитический механизм GGDEF- и EAL-домена, а также конформационная перегруппировка, происходящая во время неконкурентного ингибирования продукта протеинов, содержащих GGDEF-домены. Справа показано влияние и сайт связывания ингибиторов DCI 061 и DCI 058 с протеинами, GGDEF- и EAL-домены (т.е. PleD и RocR). Соединение DCI 061 ингибирует как PleD, так и RocR, а DCI 058 не способно ингибировать RocR, но может связываться с I-сайтом GGDEF-домена. Однако авторы не сообщили о влиянии этого ингибитора на бактериальный фенотип [18].

2.5.2. Блокирование взаимодействия с протеинами, содержащими домен RxxD

Установлено, что эбселен (ebselen) является ингибитором аллостерического связывания ц-ди-ГМФ с рецепторами, содержащими домен RxxD, включая WspR и PelD бактерий *Pseudomonas aeruginosa* [27].

Также эбселен подавляет активность DGC, модифицируя строение ее молекулы за счет образования связи между своим ионом селена и тиолом цистеинового остатка ингибирующего сайта DGC (рис. 15) [27].

Эбселен способен как ингибировать образование биопленки, так и разрушать зрелую биопленку. Продемонстрировано, что применение эбселена у мышей, инфицированных энтерококками, резистентными к ванкомицину (enterococci resistance to vancomycin — VRE), столь же эффективно, как и применение рамoplanina. При сравнительной оценке уровня антибактериального действия против широкого спектра энтерококковых изолятов *in vitro* было обнаружено, что эбселен обладает такой же эффективностью, как и линезолид (минимальная ингибирующая концентрация в отношении 90 % протестированных клинических изолятов составляет 2 мкг/мл) [4].

Shankar Thangaman и соавт. [48] продемонстрировали, что эбселен обладает выраженной бактерицидной активностью по отношению к мультирезистентным изолятам золотистого стафилококка, включая устойчивые к метициллину и ванкомицину бактерии *Staphylococcus aureus* (MRSA и VRSA). Эбселен достоверно способствует уменьшению массы стафилококковых биопленок. Применение эбселена значительно снижает бактериальную нагрузку и уровни провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1 β) и хемокина (протеина-1 хемоаттрактанта моноцитов CCL2) при поражении кожи бактериями. Авторы полагают, что

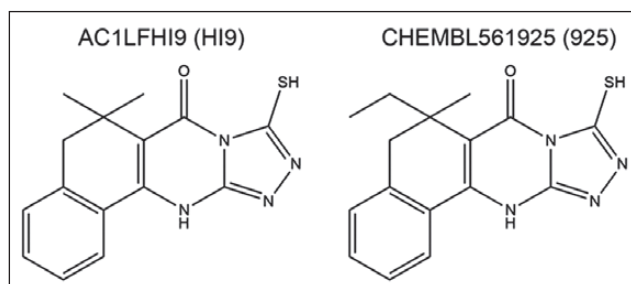


Рисунок 14. Строение молекул H19 и 925 [58]

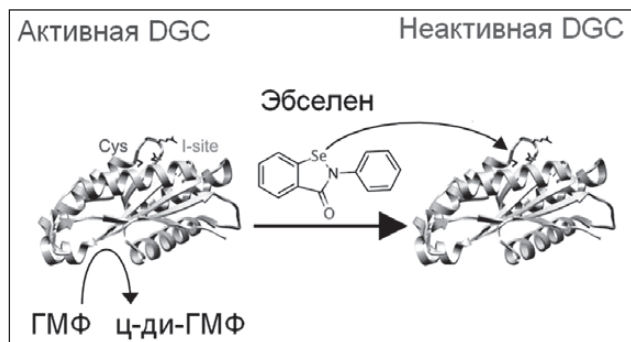


Рисунок 15. Механизм ингибирования активности DGC эбселеном [58]

эбселен обладает терапевтическим потенциалом для местного лечения MRSA-ассоциированных инфекций кожи.

2.6. Селективное ингибирование бактериальной motility

Бензоизотиазолиноны

Yue Zheng и соавт. [58] идентифицировали производное бензоизотиазолинона Соединение 1 (рис. 16) в качестве специфического ингибитора активности RocR PDE бактерии *Pseudomonas aeruginosa*.

Данное соединение не подавляет активность других PDE, включая PA4108, PvrR и DipA. Соединение 1 также дозозависимым образом снижает подвижность бактерии *Pseudomonas aeruginosa*. Представляет интерес, что данный ингибитор RocR не препятствовал формированию биопленки, но подавлял подвижность планктонных бактерий [58].

Заключение

Уровень внутрибактериальной концентрации ц-ди-ГМФ определяет форму жизнедеятельности бактерий. При высокой концентрации ц-ди-ГМФ происходит трансформация бактерий от планктонной формы к биопленочной форме жизнедеятельности. Под влиянием ц-ди-ГМФ усиливается биосинтез полисахаридов (альгината, альгинатного и пленочного полисахарида Pel). При низкой концентрации ц-ди-ГМФ усиливается развитие жгутиков, что способствует бактериальной подвижности, и активируется диспергирование [45]. Медикаментозное подавление уровня внутрибактериальной концентрации мессенджерной молекулы ц-ди-ГМФ или блокирование ее активности позволяет повысить эффективность лечения бактериальных инфекций, развитие которых сопровождается формированием биопленки.

Лечение инфекций, которые сопровождаются формированием биопленок, требует индукции активного диспергирования бактерий из биопленок и применения антибиотиков, вызывающих гибель высвобожденных бактерий.

Основным направлением в разработке препаратов, влияющих на концентрацию ц-ди-ГМФ, является создание лекарственных средств, ингибирующих синтез ц-ди-ГМФ за счет подавления активности DGC или усиливающих деградацию ц-ди-ГМФ за счет стимуляции активности PDE. Однако разработка лекарственных средств, снижающих концентрацию ц-ди-ГМФ, связана с определенной сложностью, которая обусловлена тем, что геномы большинства бактерий кодируют многочисленные протеины, содержащие GGDEF-,

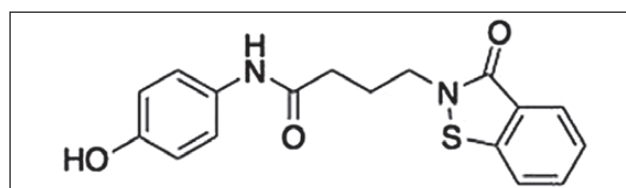


Рисунок 16. Строение молекулы Соединения 1 [58]

EAL- и HD-GYP-домены с различной геометрией активного сайта, и поэтому ингибирование активности данных ферментов невозможно выполнить одним соединением. Например, бактерии *Pseudomonas aeruginosa* продуцируют 18 протеинов с доменом GGDEF, 16 протеинов с доменом GGDEF-EAL, 5 протеинов с доменом EAL и 3 протеина с доменом HD-GYP, а бактерии *Salmonella enterica serovar Typhimurium* синтезируют 12 протеинов с доменом GGDEF и 14 протеинов с доменом EAL. Также продемонстрировано, что ингибирование одного типа молекул DGC не является эффективной стратегией подавления формирования бактериальной биопленки [34].

Дальнейшие разработки лекарственных средств, нацеленных на конкретные DGC и PDE, позволят проводить эффективное лечение бактериальных инфекций, которые сопровождаются формированием биопленок, в зависимости от особенностей причинно-значимого возбудителя.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

- Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Диспергирование бактериальной биопленки и хронизация инфекционного процесса респираторного тракта. *Здоровье ребенка*. 2019. № 5 (14). С. 94-98. DOI: 10.22141/2224-0551.14.5.2019.177411.
- Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Медикаментозное влияние на диспергирование биопленки. *Доноры оксида азота. Здоровье ребенка*. 2019. № 7 (14). С. 79-86. DOI: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184626.
- Абатуров А.Е., Юлиш Е.И. Роль интерферонов в защите респираторного тракта. *Каскад возбуждения системы интерферонов. Здоровье ребенка*. 2007. № 5. С. 136-144.
- AbdelKhalek A., Abutaleb N.S., Mohammad H., Seleem M.N. Repurposing ebselen for decolonization of vancomycin-resistant enterococci (VRE). *PLoS One*. 2018 Jun 28. 13 (6). e0199710. doi: 10.1371/journal.pone.0199710.
- Ahonen M.J.R., Dorrier J.M., Schoenfisch M.H. Antibiofilm Efficacy of Nitric Oxide-Releasing Alginates against Cystic Fibrosis Bacterial Pathogens. *ACS Infect Dis*. 2019 Aug 9. 5 (8). 1327-1335. doi: 10.1021/acsinfecdis.9b00016.
- Ahonen M.J.R., Suchyta D.J., Zhu H.I., Schoenfisch M.H. Nitric Oxide-Releasing Alginates. *Biomacromolecules*. 2018 Apr 9. 19 (4). 1189-1197. doi: 10.1021/acs.biomac.8b00063.
- Allan R.N., Kelso M.J., Rineh A., Yepuri N.R., Feelisch M., Soren O., Brito-Mutunayagam S., Salib R.J., Stoodley P., Clarke S.C., Webb J.S., Hall-Stoodley L., Faust S.N. Cephalosporin-NO-donor prodrug PYRRO-C3D shows β -lactam-mediated activity against *Streptococcus pneumoniae* biofilms. *Nitric Oxide*. 2017 May 1. 65. 43-49. doi: 10.1016/j.niox.2017.02.006.
- Almblad H., Harrison J.J., Rybtke M. et al. The Cyclic AMP-Vfr Signaling Pathway in *Pseudomonas aeruginosa* Is Inhibited by Cyclic Di-GMP. *J. Bacteriol*. 2015 Jul. 197 (13). 2190-200. doi: 10.1128/JB.00193-15.
- Antoniani D., Bocci P., Maciag A., Raffaelli N., Landini P. Monitoring of diguanylate cyclase activity and of cyclic-di-GMP biosynthesis by whole-cell assays suitable for high-throughput screening of biofilm inhibitors. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2010 Jan. 85 (4). 1095-104. doi: 10.1007/s00253-009-2199-x.
- Antoniani D., Rossi E., Rinaldo S., Bocci P., Lolicato M., Paiardini A., Raffaelli N., Cutruzzolà F., Landini P. The immunosuppressive drug azathioprine inhibits biosynthesis of the bacterial signal molecule cyclic-di-GMP by interfering with intracellular nucleotide pool availability. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2013 Aug. 97 (16). 7325-36. doi: 10.1007/s00253-013-4875-0.
- Barraud N., Kardak B.G., Yepuri N.R., Howlin R.P., Webb J.S., Faust S.N., Kjelleberg S., Rice S.A., Kelso M.J. Cephalosporin-3'-diazoniumdiolates: targeted NO-donor prodrugs for dispersing bacterial biofilms. *Angew Chem. Int. Ed. Engl*. 2012 Sep 3. 51 (36). 9057-60. doi: 10.1002/anie.201202414.
- Chou S.H., Galperin M.Y. Diversity of Cyclic Di-GMP-Binding Proteins and Mechanisms. *J. Bacteriol*. 2016 Jan 1. 198 (1). 32-46. PMID: 26055114.
- Collins S.A., Kelso M.J., Rineh A., Yepuri N.R., Coles J., Jackson C.L., Halladay G.D., Walker W.T., Webb J.S., Hall-Stoodley L., Connett G.J., Feelisch M., Faust S.N., Lucas J.S., Allan R.N. Cephalosporin-3'-Diazoniumdiolate NO Donor Prodrug PYRRO-C3D Enhances Azithromycin Susceptibility of Nontypeable *Haemophilus influenzae* Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Jan 24. 61 (2). pii: e02086-16. doi: 10.1128/AAC.02086-16.
- Cutruzzolà F., Frankenberg-Dinkel N. Origin and Impact of Nitric Oxide in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *J. Bacteriol*. 2016 Jan 1. 198 (1). 55-65.
- De la Fuente-Núñez C., Reffuveille F., Fairfull-Smith K.E., Hancock R.E. Effect of nitroxides on swarming motility and biofilm formation, multicellular behaviors in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2013 Oct. 57 (10). 4877-81. doi: 10.1128/AAC.01381-13.
- Düvel J., Bense S., Möller S., Bertinetti D., Schwede F., Morr M., Eckweiler D., Genieser H.G., Jansch L., Herberg F.W., Frank R., Häussler S. Application of Synthetic Peptide Arrays To Uncover Cyclic Di-GMP Binding Motifs. *J. Bacteriol*. 2015 Aug 31. 198 (1). 138-46. doi: 10.1128/JB.00377-15.
- Fernicola S., Paiardini A., Giardina G., Rampioni G., Leoni L., Cutruzzolà F., Rinaldo S. In Silico Discovery and In Vitro Validation of Catechol-Containing Sulfonohydrazide Compounds as Potent Inhibitors of the Diguanylate Cyclase PleD. *J. Bacteriol*. 2015 Sep 28. 198 (1). 147-56. doi: 10.1128/JB.00742-15.
- Fernicola S., Torquati I., Paiardini A., Giardina G., Rampioni G., Messina M., Leoni L., Del Bello F., Petrelli R., Rinaldo S., Cappellacci L., Cutruzzolà F. Synthesis of Triazole-Linked Analogues of c-di-GMP and Their Interactions with Diguanylate Cyclase. *J. Med. Chem*. 2015 Oct 22. 58 (20). 8269-84. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01184.
- Hasan N., Cao J., Lee J., Naeem M., Hlaing S.P., Kim J., Jung Y., Lee B.L., Yoo J.W. PEI/NONOates-doped PLGA nanoparticles for eradicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm in diabetic wounds via binding to the biofilm matrix. *Mater. Sci Eng. C. Mater. Biol. Appl*. 2019 Oct. 103. 109741. doi: 10.1016/j.msec.2019.109741.
- Hengge R. Trigger phosphodiesterases as a novel class of c-di-GMP effector proteins. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 2016 Nov 5. 371 (1707). pii: 20150498. doi: 10.1098/rstb.2015.0498.
- Jenal U., Reinders A., Lori C. Cyclic di-GMP: second messenger extraordinaire. *Nat. Rev. Microbiol*. 2017 May. 15 (5). 271-284. doi: 10.1038/nrmicro.2016.190.
- Kalia D., Mery G., Nakayama S. et al. Nucleotide, c-di-GMP, c-di-AMP, cGMP, cAMP, (p)ppGpp signaling in bacteria and implications in pathogenesis. *Chem. Soc. Rev*. 2013 Jan 7. 42 (1). 305-41. doi: 10.1039/c2cs35206k.

23. Kang D., Kirienko N.V. High-Throughput Genetic Screen Reveals that Early Attachment and Biofilm Formation Are Necessary for Full Pyoverdine Production by *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol.* 2017 Sep 5. 8. 1707. doi: 10.3389/fmicb.2017.01707.
24. Kang D., Turner K.E., Kirienko N.V. PqsA Promotes Pyoverdine Production via Biofilm Formation. *Pathogens.* 2017 Dec 25. 7 (1). pii: E3. doi: 10.3390/pathogens7010003.
25. Karaolis D.K., Means T.K., Yang D., Takahashi M., Yoshimura T., Muraille E., Philpott D., Schroeder J.T., Hyodo M., Hayakawa Y., Talbot B.G., Brouillette E., Malouin F. Bacterial c-di-GMP is an immunostimulatory molecule. *J. Immunol.* 2007 Feb 15. 178 (4). 2171-81. PMID: 17277122.
26. Koo H., Allan R.N., Howlin R.P., Stoodley P., Hall-Stoodley L. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017 Dec. 15 (12). 740-755. doi: 10.1038/nrmicro.2017.99.
27. Lieberman O.J., Orr M.W., Wang Y., Lee V.T. High-throughput screening using the differential radial capillary action of ligand assay identifies ebselen as an inhibitor of diguanylate cyclases. *ACS Chem. Biol.* 2014 Jan 17. 9 (1). 183-92. doi: 10.1021/cb400485k.
28. Mann E.E., Wozniak D.J. *Pseudomonas* biofilm matrix composition and niche biology. *FEMS Microbiol Rev.* 2012 Jul. 36 (4). 893-916. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00322.x.
29. Matsuyama B.Y., Krasteva P.V., Baraquet C. et al. Mechanistic insights into c-di-GMP-dependent control of the biofilm regulator FleQ from *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2016 Jan 12. 113 (2). E209-18. doi: 10.1073/pnas.1523148113.
30. McCarthy R.R., Valentini M., Filloux A. Contribution of Cyclic di-GMP in the Control of Type III and Type VI Secretion in *Pseudomonas aeruginosa*. *Methods Mol Biol.* 2017. 1657. 213-224. doi: 10.1007/978-1-4939-7240-1_17.
31. Moradali M.F., Ghods S., Rehm B.H.A. Activation Mechanism and Cellular Localization of Membrane-Anchored Alginate Polymerase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol.* 2017 Apr 17. 83 (9). pii: e03499-16. doi: 10.1128/AEM.03499-16.
32. O'Connor J.R., Kuwada N.J., Huangyutitham V. et al. Surface sensing and lateral subcellular localization of WspA, the receptor in a chemosensory-like system leading to c-di-GMP production. *Mol. Microbiol.* 2012 Nov. 86 (3). 720-9. doi: 10.1111/mmi.12013.
33. Oliveira C., Benfeito S., Fernandes C., Cagide F., Silva T., Borges F. NO and HNO donors, nitrones, and nitroxides: Past, present, and future. *Med. Res. Rev.* 2018 Jul. 38 (4). 1159-1187. doi: 10.1002/med.21461.
34. Opoku-Temeng C., Sintim H.O. Targeting c-di-GMP Signaling, Biofilm Formation, and Bacterial Motility with Small Molecules. *Methods Mol. Biol.* 2017. 1657. 419-430. doi: 10.1007/978-1-4939-7240-1_31.
35. Orr M.W., Lee V.T. A PilZ domain protein for chemotaxis adds another layer to c-di-GMP-mediated regulation of flagellar motility. *Sci Signal.* 2016 Oct 18. 9 (450). fs16. PMID: 27811181.
36. Qvortrup K., Hultqvist L.D., Nilsson M., Jakobsen T.H., Jansen C.U., Uhd J., Andersen J.B., Nielsen T.E., Givskov M., Tolker-Nielsen T. Small Molecule Anti-biofilm Agents Developed on the Basis of Mechanistic Understanding of Biofilm Formation. *Front Chem.* 2019 Nov 1. 7. 742. doi: 10.3389/fchem.2019.00742.
37. Ravichandran A., Ramachandran M., Suriyanarayanan T. et al. Global Regulator MorA Affects Virulence-Associated Protease Secretion in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *PLoS One.* 2015 Apr 20. 10 (4). e0123805. doi: 10.1371/journal.pone.0123805.e.
38. Römling U., Galperin M.Y. Discovery of the Second Messenger Cyclic di-GMP. *Methods Mol. Biol.* 2017. 1657. 1-8. doi: 10.1007/978-1-4939-7240-1_1.
39. Römling U., Galperin M.Y., Gomelsky M. Cyclic di-GMP: the first 25 years of a universal bacterial second messenger. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2013 Mar. 77 (1). 1-52. doi: 10.1128/MMBR.00043-12.
40. Rong F., Tang Y., Wang T., Feng T., Song J., Li P., Huang W. Nitric Oxide-Releasing Polymeric Materials for Antimicrobial Applications: A Review. *Antioxidants (Basel).* 2019 Nov 15. 8 (11). pii: E556. doi: 10.3390/antiox8110556.
41. Ross P., Weinhouse H., Aloni Y. et al. Regulation of cellulose synthesis in *Acetobacter xylinum* by cyclic diguanylic acid. *Nature.* 1987 Jan 15-21. 325 (6101). 279-81. PMID: 18990795.
42. Sambanthamoorthy K., Luo C., Pattabiraman N., Feng X., Koestler B., Waters C.M., Palys T.J. Identification of small molecules inhibiting diguanylate cyclases to control bacterial biofilm development. *Biofouling.* 2014 Jan. 30 (1). 17-28. doi: 10.1080/08927014.2013.832224.
43. Sambanthamoorthy K., Sloup R.E., Parashar V., Smith J.M., Kim E.E., Semmelhack M.F., Neiditch M.B., Waters C.M. Identification of small molecules that antagonize diguanylate cyclase enzymes to inhibit biofilm formation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012 Oct. 56 (10). 5202-11. doi: 10.1128/AAC.01396-12.
44. Schirmer T. C-di-GMP Synthesis: Structural Aspects of Evolution, Catalysis and Regulation. *J. Mol. Biol.* 2016 Sep 25. 428 (19). 3683-701. doi: 10.1016/j.jmb.2016.07.023.
45. Skariyachan S., Sridhar V.S., Packirisamy S. et al. Recent perspectives on the molecular basis of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and approaches for treatment and biofilm dispersal. *Folia Microbiol. (Praha).* 2018 Jul. 63 (4). 413-432. doi: 10.1007/s12223-018-0585-4.
46. Soren O., Rineh A., Silva D.G., Cai Y., Howlin R.P., Allan R.N., Feelisch M., Davies J.C., Connett G.J., Faust S.N., Kelso M.J., Webb J.S. Cephalosporin nitric oxide-donor prodrug DEA-C3D disperses biofilms formed by clinical cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019 Sep 17. pii: dkz378. doi: 10.1093/jac/dkz378.
47. Sortino S. Light-controlled nitric oxide delivering molecular assemblies. *Chem. Soc. Rev.* 2010 Aug. 39 (8). 2903-13. doi: 10.1039/b908663n.
48. Thangamani S., Younis W., Seleem M.N. Repurposing ebselen for treatment of multidrug-resistant staphylococcal infections. *Sci Rep.* 2015 Jun 26. 5. 11596. doi: 10.1038/srep11596.
49. Valentini M., Filloux A. Biofilms and Cyclic di-GMP (c-di-GMP) Signaling: Lessons from *Pseudomonas aeruginosa* and Other Bacteria. *J. Biol. Chem.* 2016 Jun 10. 291 (24). 12547-55. doi: 10.1074/jbc.R115.711507.
50. Wang J., Zhou J., Donaldson G.P., Nakayama S., Yan L., Lam Y.F., Lee V.T., Sintim H.O. Conservative change to the phosphate moiety of cyclic diguanylic monophosphate remarkably affects its polymorphism and ability to bind DGC, PDE, and PilZ proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 2011 Jun 22. 133 (24). 9320-30. doi: 10.1021/ja1112029.
51. Wang T., Cai Z., Shao X., Zhang W., Xie Y., Zhang Y., Hua C., Schuster S.C., Yang L., Deng X. Pleiotropic Effects of c-di-GMP Content in *Pseudomonas syringae*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2019 May 2. 85 (10). pii: e00152-19. doi: 10.1128/AEM.00152-19.
52. Wei Q., Leclercq S., Bhasme P., Xu A., Zhu B., Zhang Y., Zhang M., Wang S., Ma L.Z. Diguanylate Cyclases and Phosphodiesterases Required for Basal-Level c-di-GMP in *Pseudomonas aeruginosa* as Revealed by Systematic Phylogenetic and Transcriptomic Analyses. *Appl. Environ. Microbiol.* 2019 Oct 16. 85 (21). pii: e01194-19. doi: 10.1128/AEM.01194-19.
53. Wo Y., Li Z., Brisbois E.J., Colletta A., Wu J., Major T.C., Xi C., Bartlett R.H., Matzger A.J., Meyerhoff M.E. Origin of Long-Term Storage Stability and Nitric Oxide Release Behavior of CarboSil Polymer Doped with S-Nitroso-N-acetyl-D-penicillamine. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2015 Oct 14. 7 (40). 22218-27. doi: 10.1021/acsami.5b07501.

54. Yan J., Deforet M., Boyle K.E. et al. Bow-tie signaling in c-di-GMP: Machine learning in a simple biochemical network. *PLoS Comput. Biol.* 2017 Aug 2. 13 (8). e1005677. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005677.
55. Yang L., Feura E.S., Ahonen M.J.R., Schoenfisch M.H. Nitric Oxide-Releasing Macromolecular Scaffolds for Antibacterial Applications. *Adv. Healthc Mater.* 2018 Jul. 7 (13). e1800155. doi: 10.1002/adhm.201800155.
56. Yin W., Wang Y., Liu L., He J. Biofilms: The Microbial "Protective Clothing" in Extreme Environments. *Int. J. Mol. Sci.* 2019 Jul 12. 20 (14). pii: E3423. doi: 10.3390/ijms20143423.
57. Zheng Y., Tsuji G., Opoku-Temeng C., Sintim H.O. Inhibition of *P. aeruginosa* c-di-GMP phosphodiesterase RocR and swarming motility by a benzoisothiazolinone derivative. *Chem. Sci.* 2016 Sep 1. 7 (9). 6238-6244. doi: 10.1039/c6sc02103d.
58. Zhou E., Seminara A.B., Kim S.K., Hall C.L., Wang Y., Lee V.T. Thiol-benzo-triazolo-quinazolinone Inhibits Alg44 Binding to c-di-GMP and Reduces Alginate Production by *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Chem. Biol.* 2017 Dec 15. 12 (12). 3076-3085. doi: 10.1021/acscchembio.7b00826.

Получено/Received 23.12.2019

Рецензоровано/Revised 14.01.2020

Принято в печать/Accepted 23.01.2020 ■

Information about author

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabatur@i.ua; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Абатур О.Є.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Медикаментозне управління диспергуванням біоплівки за рахунок регуляції активності бактеріального циклічного дигуанозинмонофосфату (частина 2)

Резюме. Інфекційний процес, викликаний патогенними бактеріями, може супроводжуватися формуванням біоплівки, що зумовлює збереження бактерій і зниження ефективності дії антибактеріальних засобів. Розробка препаратів, що сприяють диспергуванню бактеріальної біоплівки, є одним з найважливіших терапевтичних напрямків, що сприяють вирішенню проблеми лікування бактеріальних інфекцій, викликаних мікроорганізмами, резистентними до дії антибактеріальних засобів. Однією з цільових молекул, що беруть участь у формуванні бактеріальних біоплівок і можуть бути піддані медикаментозній регуляції, є вторинна месенджерна нуклеозидна молекула — циклічний дигуанозинмонофосфат (ц-ди-ГМФ). Медикаментозне пригнічення внутрішньобактеріальної концентрації месенджерної молекули ц-ди-ГМФ або блокування її активності дозволяє запобігти формуванню і викликати руйнування бактеріальної біоплівки, що супроводжується збільшенням ефективності лікування бактеріальних інфекцій. Зниження рівня внутрішньобактеріальної

концентрації ц-ди-ГМФ може бути досягнуто інгібуванням процесів синтезу за рахунок 1) пригнічення активності DGC; 2) обмеження доступності субстратів, необхідних для синтезу ц-ди-ГМФ; 3) посилення деградації молекули ц-ди-ГМФ за рахунок підвищення активності PDE. Терапія інфекційних захворювань, які супроводжуються формуванням біоплівок, вимагає медикаментозної індукції диспергування бактерій із біоплівок і застосування цілеспрямованих антибіотичних лікарських засобів, що викликають загибель вивільнених із біоплівок бактерій. Використання аналогів ц-ди-ГМФ, що порушують функціонування нативного ц-ди-ГМФ, і блокування таргетних рецепторів та інших молекулярних структур також може призводити до диспергування бактеріальної біоплівки. Лікарські засоби, що модулюють активність ц-ди-ГМФ, дозволять підвищити ефективність лікування бактеріальних інфекцій, що супроводжуються формуванням біоплівок.

Ключові слова: бактеріальні біоплівки; диспергування; ц-ди-ГМФ; антибіоплівкова терапія

A.E. Abatur

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Drug control of biofilm dispersion due to regulation of the activity of bacterial cyclic guanosine monophosphate (part 2)

Abstract. The infectious process caused by pathogenic bacteria can be accompanied by the formation of a biofilm, which determines the safety of bacteria and a decrease in the effectiveness of antibacterial agents. The development of drugs that contribute to the dispersion of bacterial biofilms is one of the most important therapeutic areas that contribute to solving the problem of treating bacterial infections caused by microorganisms that are resistant to antibacterial agents. One of the target bacterial molecules involved in biofilm formation, which can be subjected to drug regulation, is a secondary messenger nucleoside molecule — cyclic dinucleotide GMP (c-di-GMP). Drug suppression of the level of intra-bacterial concentration of the messenger molecule of c-di-GMP or blocking its activity helps prevent the formation and causes the destruction of the bacterial biofilm, which is accompanied by an increase in the level of effectiveness of treatment of bacterial infections. A decrease in the level of intra-bacterial concentration of c-di-GMP can be

achieved by inhibiting the synthesis processes due to: 1) suppression of diguanylate cyclase activity; 2) restrictions on the availability of substrates required for the synthesis of c-di-GMP; 3) increased degradation of the c-di-GMP molecule due to activation of phosphodiesterase activity. The treatment of infectious diseases, which are accompanied by the formation of biofilms, requires the medical induction of the dispersion of bacteria from biofilms and the use of targeted antibiotic drugs that cause the death of bacteria released from biofilms. The use of analogues of c-di-GMP, which disrupt the functioning of native c-di-GMP, and the blocking of targeted receptors and other molecular structures can also lead to dispersion of the bacterial biofilm. Medicines that modulate the activity of c-di-GMP will increase the effectiveness of the treatment of bacterial infections, which are accompanied by the formation of biofilms.

Keywords: bacterial biofilms; dispersion; c-di-GMP; antibiofilm therapy

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титульний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність

конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаючись до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИNЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносок і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://childshhealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).

Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://childshhealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародно-

му науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/questquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагиату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора (Абатуров Олександр Євгенович):
alexabaturov@i.ua,

або відповідального секретаря (Борисова Тамара Петрівна):
toma.inform@gmail.com,

або через форму надсилання рукопису на сайті

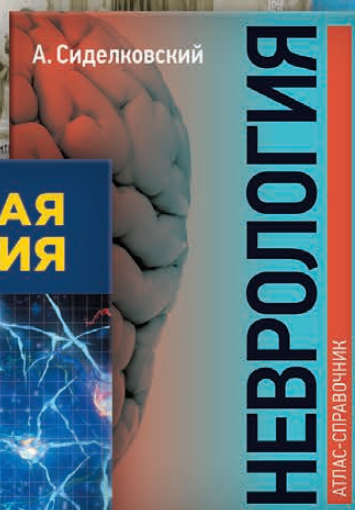
<http://childshhealth.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 597054, від 21.11.2011 р.

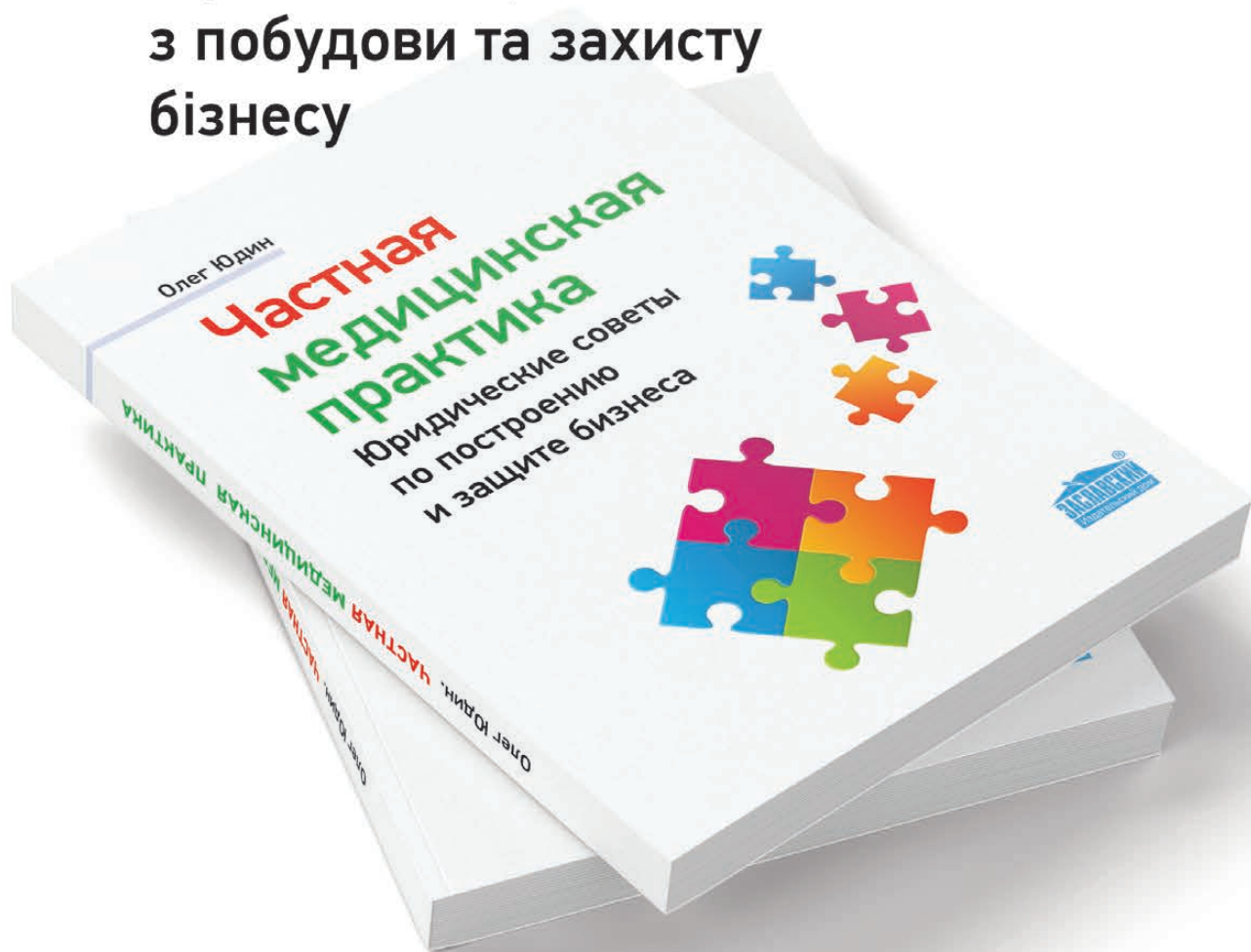


АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

Олег Юдін

Приватна медична практика

Юридичні поради
з побудови та захисту
бізнесу



А чи знаєте ви:

- що фізична особа — підприємець відповідає за боргами бізнесу всім своїм особистим майном;
- загальна система оподаткування іноді буває більш вигідною, ніж спрощена;
- про те, що ви прийняли на роботу нового лікаря, у строго визначений термін слід повідомити МОЗ України;
- на які нюанси слід звернути увагу, коли вам пропонують підписати договір;
- якими документами можна убезпечити себе від власного персоналу;
- для чого насправді потрібні «Правила внутрішнього розпорядку»;
- як поводитись, якщо пацієнт написав на вас заяву в «органи»?

Про це і багато іншого ви дізнаєтеся із цієї книги.

Замовити книгу можна на сайті www.bookvamed.com.ua

Тел.: +38(044) 223 27 42, +38(099) 095 24 94, +38(067) 325 10 26