

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 15, № 4, 2020

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

подписной индекс
95264
www.mif-ua.com

ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

Том 15, № 4, 2020

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



Цефіікс

Стандарт лікування інфекцій сечовидільної системи



Для дітей



Для дорослих



Старт згідно з протоколом!

- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III–IV генерації².

1. НА. Коврина, ЗБ. Мумладзе, ІН. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Свиницкая. Пероральне цефалоспорино III покоління при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
2. ЛС. Странчунский, С.Н. Колос. Современная антимикробная химиотерапия /Руководство для врачей/.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

Склад: діюча речовина: цефіксим; 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма. Капсули; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактеріальної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або у разі ризику неефективності лікування; інфекції нижніх дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту); інфекції сечовидільних шляхів (у тому числі цистит, цистуретрит, неускладнені пієлонефрит). Клінічно ефективний при лікуванні інфекцій, спричинених найчастішими патогенними мікроорганізмами, включаючи *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae* (бета-лактамазолістий та негативні), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (бета-лактамазолістий та негативні) та *Enterobacter species*. Має високий ступінь стабільності у присутності бета-лактамаз. Більшість штамів ентерококів (*Streptococcus faecalis*, *Streptococci* групи D) та *Staphylococci* (окрема, коагулазоутворюючі, коагулазогенетичні та метицилінорезистентні) стійкі до цефіксиму. Крім того, більшість штамів *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* та *Clostridia* стійкі до цефіксиму. Протипоказання. Підтверджена перерчутливість до антибіотиків групи цефалоспоринів або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до пеніцилінів; порфірія. Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, у разі необхідності – 14 днів. При інфекції, спричиненій *Streptococcus pyogenes*, курс лікування має бути не менше 10 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні. Дорослі та діти віком від 12 років з масою тіла більше 50 кг: рекомендована доза становить 400 мг 1 раз на добу. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонорейових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок та скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»). Дозування при нирковій недостатності: цефіксим слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю. Доза коригується з урахуванням кліренсу креатиніну (КК). Якщо КК більший або 60 мл/хв, призначати стандартну дозу, якщо КК 21–60 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, – 75 % від стандартної дози з збереженими інтервалами між застосуваннями, якщо КК менше 20 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, призначати 1/2 стандартної дози з збереженими інтервалами між застосуваннями. Ні гемодіалізу, ні перитонеального діалізу не видаляють значущої кількості цефіксиму з організму. Передозування. Симптоми: посилення проявів побічних реакцій, таких як: запаморочення, нудота, блювання, діарея. Лікування: промивання шлунка, застосування активованого вугілля і глюкокортикоїдів, оксигенотерапія. Гемодіаліз або перитонеальний діаліз лише незначною мірою сприяють виведенню цефіксиму з організму. Терапія симптоматична. Специфічних антитіл для лікування передозувань немає. Побічні реакції. Побічні реакції, спричинені цефіксимом, незначні та виникають рідко. Можливі такі порушення: з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, діарея, гіперактивність. З боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху. З боку дихальної системи: диспное. З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, гранулоцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбемія (кровотечі та синці без видимих причин), тромбофлебіт, подовження тривалості кровотечі та протромбінного часу, агранулоцитоз. З боку травного тракту: спазми у шлунку та кишечнику, біль у животі, діарея, нудота, блювання, кандидоз слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, у подовжених випадках – стоматит, глосит. З боку обміну речовин і харчування: анемія. З боку температурної системи: головний біль, лихоманка, транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, гіпергіперуменія, холестатична жовтяниця, ітеричність склери, ітеричність шкіри. З боку нирок та сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, включаючи інтерстиціальний нефрит у якості основного патологічного стану, гематурія. З боку імунної системи та з боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, включаючи: висипання, свербіж, алергодерматитний набряк, анафілактичний шок, анафілактичні реакції, реакції, подібні до сироваткової хвороби; медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS); набряк обличчя, переривчаста шкіра, кропив'янка, мультиформна еритема або синдром Стивенса-Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка, макулопапулозні висипання, грибовий дерматит, зупинення епітелію, сухість шкіри, випадання волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз. Інфекції та інвазії: вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення). Випадки діареї після застосування цефіксиму можуть бути пов'язані із *Clostridium difficile*. Дані лабораторних показників: більшість лабораторних показників змін транзиторні та не мають клінічного значення. Можливі підвищення сечовини крові, підвищення сироваткового креатиніну, гіпоколіємії результати тесту Кумбса, також можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нитропрусиду, але не з нитрофериданом. Прийом цефіксиму може призводити до хіміопозитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, зміни показників ренінових та мікробних проб. Загальні розлади: підвищена потовидільність, підвищена втомлюваність, слабкість, запалення слизових оболонок. * Діарея зазвичай пов'язана із застосуванням препарату у вищих дозах. Повідомляти про випадки діареї, від помірно до тяжкої, у такому випадку припинення терапії є виправданим. При виникненні такої діареї застосування цефіксиму слід припинити.

Р.Л.: UA415102/01, UA415101/01

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

Для розширення 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.

**МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

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, № 4, 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





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 15, № 4, 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_ilijna@ukr.net

На обкладинці: Качор Дмитро, 4 роки

Фотограф: Мицишин 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 19.06.2020 р., протокол № 10

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. 11,85
Зам. 2020-childshealth-106. 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 «Ландпрес»
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, № 4, 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: Dmytro Kachor, 4 y.o.

Photographer: V. Myshchysyn

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 19/06/2020, Protocol № 10

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 11.85.

Order 2020-childshealth-106. 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

3MICT

Клінічна педіатрія

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю.,
Гравовська О.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М.

Роль одонуклеотидного поліморфізму *TLR4*
у розвитку неалкогольної жирової хвороби
печінки в дітей..... 8

Денисова М.Ф., Музика Н.М., Горбань Н.Є.,
Букулова Н.Ю.

Підліткова агресія. Пренатальні фактори
ризиків 16

Синоверська О.Б., Березна Т.Г., Вовк З.В.,
Лазуркевич Х.О., Якубів-Ган І.Г.

Рекурентні респіраторні захворювання
в дітей: нові можливості профілактики..... 21

На допомогу педіатру

Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Яцула М.С.,
Городиловська М.І.
Постбіотики і їх потенційне застосування
в харчуванні дітей раннього віку 29

Огляд літератури

Недельська С.М., Ярцева Д.О.
Сучасний погляд на діагностику
рецидивуючої та хронічної кропив'янки
в дітей..... 37

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.
Фенотипи ожиріння у дітей, клінічні прояви
й генетичні асоціації 49

Борисова Т.П., Самсоненко С.В., Бадюгина Л.П.
К вопросу о вторичном амилоидозе
почек при ювенильном ревматоидном
артрите у детей 63

Белоусова О.Ю., Казарян Л.В.

Нутритивная терапия детей с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта, которые сопровождаются развитием синдрома мальабсорбции..... 69

Інфекції в дітей

Бездетко Н.В.
Возможности фитотерапии
до и после дегельминтизации.
Вормил Фито: только факты..... 79

Contents

Clinical Pediatrics

Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia,
O.I. Grabovska, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk

The role of single nucleotide polymorphism
TLR4 in the development of the non-alcoholic
fatty liver disease in children..... 8

M.F. Denisova, N.M. Musyca, N.E. Gorban,
N.Yu. Bukulova

Adolescent aggression.
Prenatal risk factors..... 16

O.B. Sinoverska, T.H. Berezna, Z.V. Vovk,
Kh.O. Lazurkevych, I.H. Yakubiv-Han
Recurrent respiratory diseases in children:
new opportunities for prevention..... 21

To Help the Pediatrician

*S.L. Nyankovskyy, O.S. Nyankovska, M.S. Yatsula,
M.I. Horodylovskva*

Postbiotics and their potential usage
in the diet of young children..... 29

Review of Literature

S.M. Nedelska, D.O. Yartseva

Modern approach to diagnosis
of recurrent and chronic urticaria
in children 37

A.E. Abaturov, A.A. Nikulina
Phenotypes of obesity in children, clinical
manifestations and genetic associations..... 49

T.P. Borysova, S.V. Samsonenko, L.P. Badogina
On the issue of secondary renal
amyloidosis in juvenile rheumatoid
arthritis in children 63

O.Yu. Belousova, L.V. Kazaryan
Nutritional therapy in children
with gastrointestinal disorders
associated with the development
of malabsorption syndrome 69

Infections in Children

N.V. Bezdetko
Possibilities of phytotherapy
before and after deworming.
Vormil Phyto: only facts 79

Від мрії до надії

*Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань*

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектру у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com

📍 м. Київ, вул. Ломоносова, 71-Б

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, астения, травми, голодування, ацетоанемічний стан та ін.), як додаткове джерело аргініну та бетаїну, з метою підтримки нормального функціонального стану гепатобіліарної системи, загального зміцнення організму. **Посилення 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 зіпсованої 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): TOB «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

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

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



UA-GEPA-IMI-072019-003

Випадок із практики

Борисова Т.П., Бадогіна Л.П., Аллахвердієва З.С.,
Заболотня Л.Д., Щудро С.О.
Цитомегаловірусний езофагіт
у підлітка з ВІЛ-інфекцією:
клінічний випадок..... 87

Case Report

T.P. Borysova, L.P. Badogina, Z.S. Allahverdieva,
L.D. Zabolotnia, S.O. Shchudro
Cytomegalovirus esophagitis in an adolescent
with human immunodeficiency virus
infection: a clinical case 87

Теоретична медицина

Абатуров А.Е.
Полисахаридразрушающие ферменты
как агенты, диспергирующие
бактериальные биопленки..... 92

Theoretical Medicine

A.E. Abaturon
Polysaccharide-degrading
enzymes as agents dispersing
bacterial biofilms..... 92

Вимоги до оформлення статей 100
Медична книга 102

Guidelines for submitting articles 100
Medical Book 102

Роль одонуклеотидного поліморфізму *TLR4* у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей

Резюме. Актуальність. Прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) від простого стеатозу до стеатогепатиту відбувається в генетично схильних індивідуумів внаслідок порушення імунного гомеостазу й розвитку системної і локальної запальної відповіді. Несинонімічні одонуклеотидні поліморфізми гена *TLR4*, змінюючи просторову структуру протеїну і, ймовірно, чутливість рецептора до його лігандів, обумовлюють певні функціональні аберації, що можуть впливати на характер й активність запалення. **Мета дослідження:** вивчити асоціацію SNP *Asp299Gly rs4986790* гена *TLR4* зі структурними змінами печінки, показниками вродженого імунітету та вуглеводного обміну в дітей із НАЖХП. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 76 дітей із надмірною вагою та ожирінням віком від 9 до 17 років. Наявність стеатозу печінки визначалась за допомогою транз'єнтної еластометрії. За наявності стеатозу печінки діти були розподілені на 2 групи, за наявності SNP *Asp299Gly (rs4986790)* гена *TLR4* кожна з груп розподілена на 2 підгрупи: діти з нормальним (*Asp299Asp*) та поліморфним (*Asp299Gly*) варіантами гена *TLR4*. Вміст інсуліну, *IL-6*, *IL-10*, *TNF-α* в сироватці крові визначали імуноферментним методом, розраховували індекс *НОМА-IR*. **Результати.** Частота виявлення SNP *Asp299Gly rs4986790* гена *TLR4* у гетерозиготному стані серед обстежених дітей становила 15,8 %, у дітей із НАЖХП — 20,0 %, у дітей без стеатозу — 11,1 % ($p > 0,05$). Значущих відмінностей показників жорсткості та ступеня жирової інфільтрації печінки пацієнтів з *AA* та *AG* генотипами SNP *rs4986790* гена *TLR4* не знайдено ($p > 0,05$). У дітей із НАЖХП із варіантом *Asp299Gly* гена *TLR4* рівень *IL-10* був вірогідно вищим порівняно з хворими з варіантом *Asp299Asp* гена *TLR4*. У той же час у дітей із варіантом *Asp299Asp* без стеатозу печінки спостерігався вірогідно вищий рівень *IL-6* ($p < 0,05$) порівняно з особами з поліморфним варіантом *Asp299Gly* гена *TLR4*. Виявлений прямий кореляційний зв'язок помірної сили між варіантом *Asp299Gly* гена *TLR4* та рівнем *IL-10* ($r = 0,459$, $p < 0,05$). У дітей із варіантом *Asp299Asp* гена *TLR4*, хворих на НАЖХП, відзначалися вищі значення *НОМА-IR* порівняно з хворими з варіантом *Asp299Gly* гена *TLR4* ($p > 0,05$). Виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем *IL-6* та інсуліном ($r = 0,398$; $p < 0,01$), індексом *НОМА-IR* ($r = 0,364$; $p < 0,05$) у дітей, хворих на НАЖХП. **Висновки.** Діти з SNP *Asp299Gly TLR4*, хворі на НАЖХП, характеризуються вірогідно вищим рівнем продукції *IL-10* та нижчими рівнями інсуліну та *НОМА-IR*, що може свідчити про протективні властивості SNP *Asp299Gly rs4986790* гена *TLR4* щодо розвитку й прогресування НАЖХП.

Ключові слова: одонуклеотидний поліморфізм; toll-подібний рецептор 4; неалкогольна жирова хвороба печінки; діти

Вступ

Глобальна епідемія ожиріння призвела до виходу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на провідні позиції серед хронічних захворювань печінки у світовій педіатричній популяції [1]. НАЖХП на сьогодні вважається мультифакторним захворюван-

ням, ймовірність виникнення та прогресування якого обумовлюється варіабельністю генів різних кластерів (асоційованих із функціонуванням жирової тканини, печінковою акумуляцією жиру, запаленням, фіброгенезом, оксидативним стресом), індивідуальною різноманітністю міжгенних асоціацій, пов'язаних із

впливом певних факторів зовнішнього середовища (гіперкалорійне харчування, гіподинамія) [2, 3]. Згідно з теорією «багатьох паралельних ударів» прогресування НАЖХП від простого стеатозу до стеатогепатиту відбувається в генетично схильних індивідуумів внаслідок порушення імунного гомеостазу й розвитку системної і локальної запальної відповіді [4]. Тригерами та промоторами запалення можуть виступати різноманітні екзогенні та ендогенні фактори, зокрема патогенасоційовані молекулярні структури бактеріальних агентів (pathogen associated molecular patterns — PAMPs) [5]. Ідентифікація PAMPs здійснюється за допомогою патернрозпізнавальних рецепторів, у тому числі toll-подібних рецепторів (TLRs), що експресуються гепатоцитами, клітинами Купфера, синусоїдальними ендотеліальними клітинами, зірчастими клітинами печінки, холангіоцитами, ентероцитами, а також клітинами імунної системи. Активація TLR4 ліпополісахаридом (LPS) клітинної стінки грамнегативних бактерій індукує певний каскад молекулярних подій, результатом яких стає індукція транскрипції прозапальних генів та запальної відповіді.

Несинонімічні одонуклеотидні поліморфізми (single nucleotide polymorphism — SNP) гена *TLR4* призводять до заміни амінокислотного залишку в поліпептидній ланці рецептора, змінюючи просторову структуру протеїну і, ймовірно, чутливість рецептора до різних лігандів, та обумовлюють певні функціональні аберації, пов'язані з активністю продукції цитокінів імунними клітинами, які можуть впливати на характер й активність запальної відповіді. Nancy C. Arbour та співавтори (2000) вперше надали докази пригнічення активності запальної відповіді на стимуляцію LPS епітеліоцитів дихальних шляхів та альвеолярних макрофагів людей-носіїв SNP Asp299Gly (rs4986790) гена *TLR4* [6]. SNP (rs4986790, + 896A > G) локалізується в 3-му екзоні кодуєчого регіону гена *TLR4* людини і призводить до заміни амінокислоти в положенні 299 (Asp299Gly). Наявність Asp299Gly у кавказьких індивідуумів змінює структуру позаклітинного домену TLR4 і поєднується зі змінами афінитету рецептора до лігандів та дисбалансом прозапальних та протизапальних цитокінів [7]. Існують суперечливі повідомлення щодо впливу SNP Asp299Gly гена *TLR4* на чутливість до бактеріальних ендотоксинів *in vitro* та *in vivo*. Продемонстрована асоціація SNP Asp299Gly rs4986790 гена *TLR4* зі зростанням інцидентності бактеріальних та вірусних інфекцій та ризику септичного шоку, викликаного грамнегативними мікроорганізмами, ризику розвитку передракових уражень слизової шлунка, колоректального раку, але виявлені протективні властивості цього поліморфізму щодо розвитку хронічного періодонтиту [8–12]. Також продемонстроване значення даного поліморфізму при розвитку запальних захворювань шлунка в дітей [13], хронічного гепатиту С [14, 15]. З іншого боку, SNP Asp299Gly гена *TLR4* пов'язують із редукцією ризику неінфекційних захворювань, таких як атеросклероз, ревматоїдний артрит [16, 17]. У той же час метааналіз 5 європейських досліджень не виявив асоціативного зв'язку SNP Asp299Gly гена *TLR4* з рев-

матоїдним артритом та ризиком атеросклерозу та кардіоваскулярних захворювань у хворих із ревматоїдним артритом [7, 18]. Молекулярні механізми, що лежать в основі впливу SNP гена *TLR4* на рецепторну функцію, залишаються недостатньо вивченими. Adeline M. Najjar та співавтори (2017) продемонстрували, що саме рівень експресії *TLR4* людини, а не його послідовність є ключовим фактором чутливості до LPS [19].

Вплив поліморфізмів гена *TLR4* на розвиток та перебіг НАЖХП у дітей залишається не дослідженим. З урахуванням важливості ролі *TLR4* в організації ефективного імунного захисту, механізмах прогресування захворювання вивчення ролі SNP гена *TLR4* при НАЖХП у дітей вважається надзвичайно актуальним, тому що відкриває нові можливості прогнозування перебігу й удосконалення менеджменту захворювання в цих хворих.

Мета дослідження: вивчити асоціацію SNP Asp299Gly (rs4986790) гена *TLR4* зі структурними змінами печінки, показниками вродженого імунітету та вуглеводного обміну в дітей із НАЖХП.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 76 дітей із надмірною вагою та ожирінням віком від 9 до 17 років, середній вік становив $12,3 \pm 2,5$ року. Наявність стеатозу печінки визначалась за допомогою транз'єнтної еластометрії апаратом FibroScan®502touch (Echosens, Франція) із вимірюванням контрольованого параметра атенуації ультразвуку (controlled attenuation parameter — CAP). За наявності НАЖХП діти були розподілені на 2 групи: 1-шу групу (основну) становили 40 пацієнтів із НАЖХП, 2-гу (порівняння) — 36 пацієнтів без стеатозу печінки. За даними молекулярно-генетичного обстеження кожна з груп розподілена на 2 підгрупи: діти з варіантом Asp299Asp та діти із SNP Asp299Gly (rs4986790) гена *TLR4* у гетерозиготному стані. Групи не мали значущих відмінностей за віковим та статевим розподілом. Подані для публікації матеріали не заперечують положенням біоетики.

Молекулярно-генетичне дослідження з генотипизації гена *TLR4* (визначення SNP Asp299Gly rs4986790) проведене на базі НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Геномну ДНК виділяли з периферичної венозної крові, забір якої проводився з кубітальної вени в стерильні вакутайнери зі стабілізатором (ЕДТА) за допомогою набору реагентів для виділення геномної ДНК «ДНК-Екстрас-1» («СИНТОЛ», Росія). Поліморфну ділянку Asp299Gly гена *TLR4* ампліфікували шляхом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) із використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів (табл. 1) [20].

Ампліфікацію проводили з використанням чотириканального термостата ТП4-ПЦР-01-«Терцик» для проведення ПЛР-аналізу (ТОВ «ДНК-Технологія», Росія). Суміш для ПЛР об'ємом 25 мкл містила 2,5 мкл 10х буферу для ампліфікації; 2 мМ хлориду магнію; 0,2 мМ dNTP; суміш специфічних олігонуклеотидних праймерів по

10 пкмоль/мкл кожного; 2,5 од. Таq-ДНК-полімерази (НВО «СибЭнзим», Росія); 20–50 нг геномної ДНК. У пробірки нашаровували 25 мкл мінерального мастила. Температура відпалу для визначення поліморфної ділянки Asp299Gly гена *TLR4* становила 58 °С. Поліморфізм Asp299Gly гена *TLR4* ідентифікували за допомогою рестрикційного аналізу з використанням ендонуклеази рестрикції Bsp19 I (НВО «СибЭнзим», Росія) при температурі 37 °С впродовж 12 годин. Продукти розщеплення поліморфних ділянок гена *TLR4* виявляли за допомогою електрофорезу в 3% агарозному гелі в 1х ТВЕ-буфері (протягом 2 год при напрузі 2V на 1 см гелю). У ролі маркера молекулярної ваги ДНК використовували pBR322/BsuRI. Гелі забарвлювали етидіумом бромідом із подальшою візуалізацією результатів у УФ-світлі за допомогою спектрофотометра.

Вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом тест-набором фірми DRG International, Inc. (Німеччина). Кількісне визначення концентрації IL-6, IL-10, TNF- α в сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) із використанням тест-систем ЗАТ «Вектор-бест» (м. Новосибірськ). ІФА виконали за допомогою аналізатора Stat Fax 303 Plus (США). Індекс HOMA-IR розраховували за формулою: $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{глюкоза на натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}}{22,5}$.

Для оптимізації математичної обробки результа-ти вводили в базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою па-кета прикладних програм Statistica 6.1 (серійний но-мер AGAR909 E415822FA). Відповідність розподілу даних закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Для опису даних застосовували медіану (Me), нижній (Q1) та верхній (Q2) квартилі. Порівняння здійснювали за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні. Статис-тичну значущість оцінювали на рівні не нижчому ніж 95,0 % ($p < 0,05$). Ступінь взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати

За результатами молекулярно-генетичного дослідження, загальна частота виявлення носійства SNP Asp299Gly (rs4986790) гена *TLR4* у гетерозиготному стані в обстежених дітей становила 15,8 % (табл. 2). Частота зустрічальності SNP Asp299Gly (rs4986790) гена *TLR4* у дітей із НАЖХП становила 20,0 %, у дітей без стеатозу печінки — 11,1 % ($p > 0,05$). Гомозиготне носійство SNP Asp299Gly (rs4986790) гена *TLR4* не виявлене в жодного обстеженого пацієнта.

Таблиця 1. Нуклеотидна послідовність ділянки гена TLR4

Назва поліморфізму гена	Пряма послідовність	Зворотна послідовність
<i>TLR4</i> Asp299Gly	5'AGCATACTTAGACT ACTACCTCCATG3'	5'GAGAGATTTGAG TTTCAATGTGGG3'

Таблиця 2. Розподіл генотипів за SNP rs4986790 гена TLR4 серед обстежених пацієнтів (n = 76)

Генотип	1-ша група (n = 40)		2-га група (n = 36)		Загалом (n = 76)		p
	n	%	n	%	n	%	
AA	32	80,0	32	88,9	64	84,2	0,5
AG	8	20,0	4	11,1	12	15,8	0,3

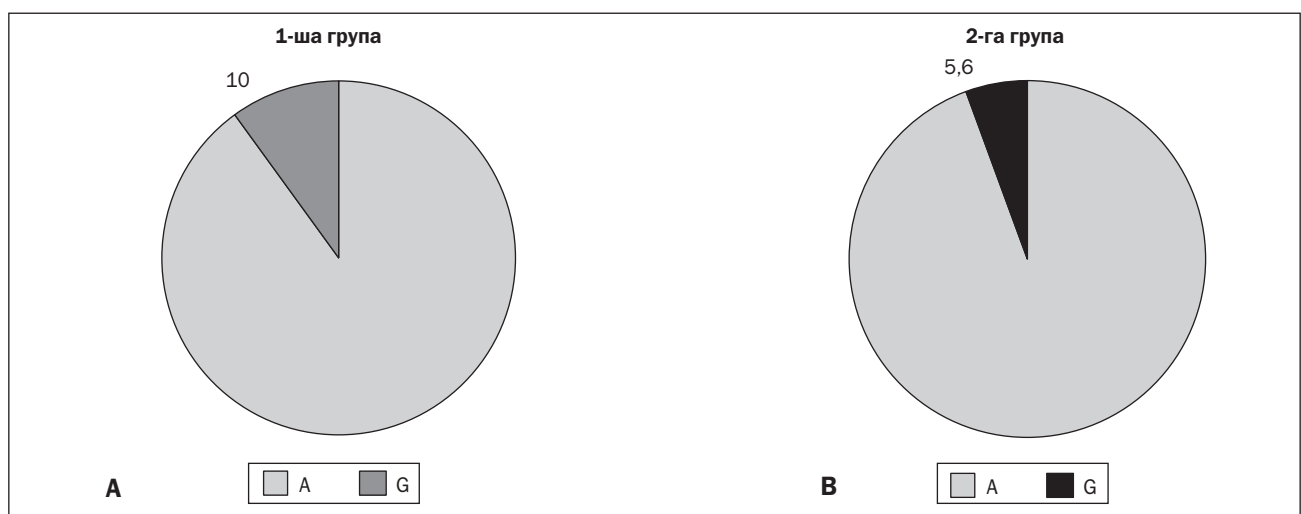


Рисунок 1. Частота виявлення варіантів Asp299Asp та Asp299Gly гена TLR4 у дітей із НАЖХП (А) та в групі порівняння (В)

За частотою виявлення нормального Asp299Asp та поліморфного Asp299Gly-варіанта гена *TLR4* діти 1-ї групи вірогідно не відрізнялись від 2-ї групи: серед дітей із НАЖХП варіант Asp299Asp зустрічався з частотою 90,0 %, варіант Asp299Gly — 10,0 %, у групі порівняння частота виявлення варіанта Asp299Asp становила 94,4 %, поліморфного варіанта Asp299Gly — 5,6 % (рис. 1).

Не знайдено значущих відмінностей показників жорсткості печінки між AA та AG генотипами SNP rs4986790 гена *TLR4* хворих із НАЖХП, але жорсткість печінки в дітей із НАЖХП була вищою, ніж у дітей без стеатозу, незалежно від генотипу хворого ($p > 0,05$) (рис. 2).

Виявлені значущі відмінності між 1-ю та 2-ю групами при порівнянні середніх значень САР, що характеризують ступінь жирової інфільтрації печінки, але відмінності між підгрупами з різними генотипами *TLR4* не були значущими (рис. 3).

Порівняльна характеристика середніх значень рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів сироватки крові обстежених пацієнтів залежно від генотипу SNP rs4986790 гена *TLR4* наведена в табл. 3.

Відмінною особливістю хворих із НАЖХП із варіантом Asp299Gly був вірогідно більш високий рівень вмісту IL-10 порівняно з хворими з варіантом Asp299Asp гена *TLR4*. У той же час у дітей із варіантом Asp299Asp без стеатозу печінки спостерігався вірогідно вищий рівень IL-6 ($p < 0,05$) порівняно з особами з

поліморфним варіантом Asp299Gly гена *TLR4*. Був виявлений прямий кореляційний зв'язок помірної сили між варіантом Asp299Gly гена *TLR4* та рівнем IL-10 ($r = 0,459$, $p < 0,05$).

Слід відзначити, що діти, хворі на НАЖХП, незалежно від генотипу SNP rs4986790 гена *TLR4* відрізнялись від дітей без стеатозу вірогідно вищими рівнями інсуліну та НОМА-IR. У дітей із варіантом Asp299Asp гена *TLR4*, хворих на НАЖХП, відзначалися вищі значення НОМА-IR порівняно з хворими з варіантом Asp299Gly гена *TLR4* ($p > 0,05$) (табл. 4). Виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем вмісту IL-6 та інсуліном ($r = 0,398$; $p < 0,01$), індексом НОМА-IR ($r = 0,364$; $p < 0,05$) у дітей, хворих на НАЖХП.

Обговорення

Отримані нами дані свідчать про те, що носійство поліморфного варіанта Asp299Gly гена *TLR4* зустрічається з частотою 15,8 % серед дітей із надмірною вагою та ожирінням, і не суперечать результатам дослідження Bart Ferwerda та співавторів (2007), які повідомили, що частота виявлення вказаного поліморфізму в дорослих становить близько 18 % [21]. Результати нашого дослідження не виявили чіткого зв'язку SNP Asp299Gly rs4986790 гена *TLR4* із НАЖХП у дітей, що збігається з даними Shweta Kapil та співавт., опублікованими у 2016 році [22], але дещо суперечить даним Safak Kiziltas та співавторів, які продемонстрували превентивну роль цього поліморфізму в розвитку НАЖХП у дорослих [23].

Таблиця 3. Залежність цитокінового профілю обстежених дітей від генотипу SNP rs4986790 гена *TLR4*

Показник	1-ша група, n = 40		2-га група, n = 36	
	AA, n = 32	AG, n = 8	AA, n = 32	AG, n = 4
	Me (Q25, Q75)	Me (Q25, Q75)	Me (Q25, Q75)	Me (Q25, Q75)
IL-6, пг/мл	0,6 (1,18; 4,4)	0,3 (0,23; 1,73)	1,1 (0,43; 2,2)*	0,1 (0,1; 0,1)
TNF- α , пг/мл	0,5 (0,28; 2,23)	0,15 (0,1; 0,28)	0,6 (0,2; 1,05)	0,15 (0,13; 0,18)
IL-10, пг/мл	1,35 (0,68; 2,55)#	4,05 (2,08; 5,28)^	4,85 (2,48; 10,5)*	2,95 (1,63; 4,28)

Примітки: * — $p < 0,05$ — рівень значущості відмінностей порівняно з AG-підгрупою 2 групи за критерієм Манна — Уїтні; # — $p < 0,05$ — рівень значущості відмінностей порівняно з AA-підгрупою 2-ї групи за критерієм Манна — Уїтні; ^ $p < 0,05$ — рівень значущості відмінностей порівняно з AA-підгрупою 1-ї групи за критерієм Манна — Уїтні.

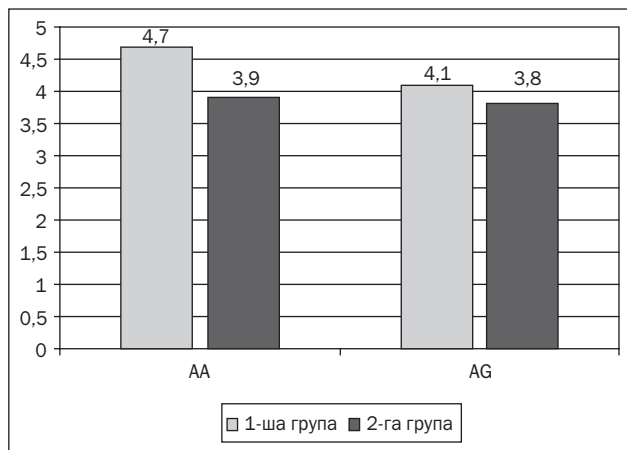


Рисунок 2. Характеристика жорсткості печінки залежно від генотипу SNP rs4986790 гена *TLR4*

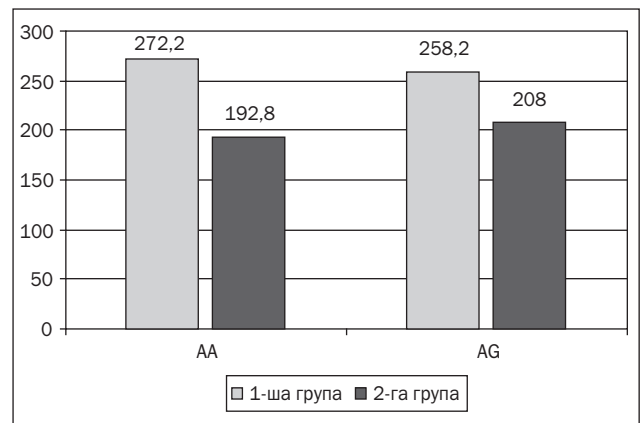


Рисунок 3. Характеристика ступеня жирової інфільтрації печінки за показником САР залежно від генотипу SNP rs4986790 гена *TLR4*

Рецептор TLR4 є ключовим сенсором ліпополісахаридів клітинної стінки грамнегативних бактерій, циркулюючих насичених вільних жирних кислот [24, 25]. Зв'язування TLR4 з відповідними лігандами індукує потужний прозапальний каскад активації факторів транскрипції (NF- κ B, AP-1, IRF-3), продукції прозапальних цитокінів, що призводить до рекрутингу ефektorних імуніцитів та прогресування пошкодження печінки (рис. 4) [26].

Крім того, активація TLR4-асоційованих прозапальних шляхів у метаболічно активних тканинах призводить до порушення рецепції інсуліну та формування

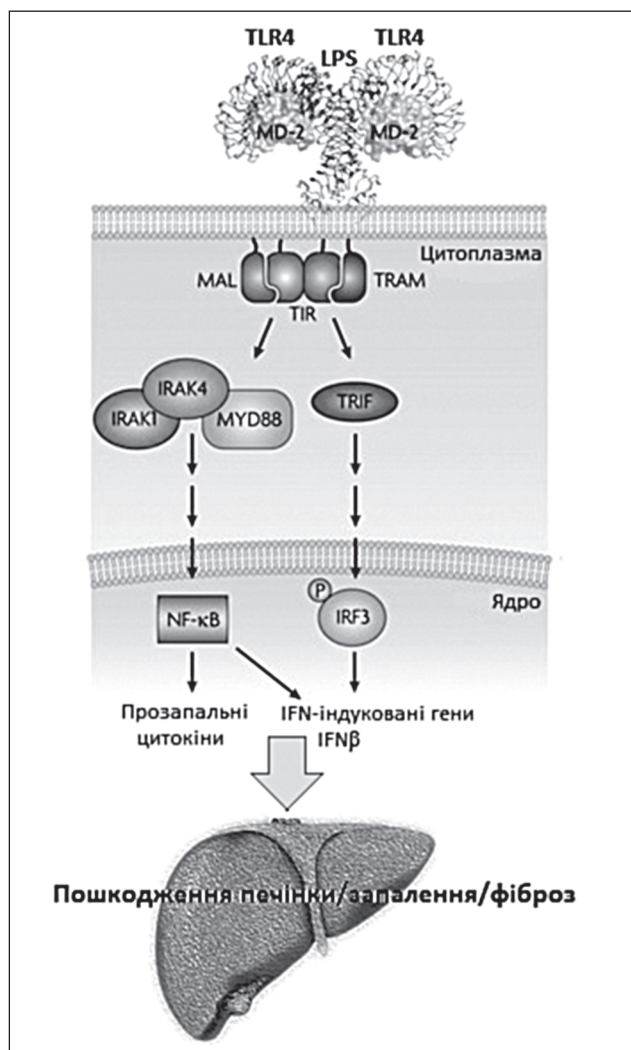


Рисунок 4. Активация TLR4-сигнального шляху при НАЖХП [26]

периферичної та центральної інсулінорезистентності, пригнічення секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози, сприяє активації ліполізу в жировій тканині, акумуляції жиру в печінці й розвитку атеросклерозу, формуючи порочне коло дисметаболічних розладів [27].

Популяційне дослідження з генотипуванням 621 донора чоловічої статі дозволило встановити зв'язок Asp299Asp генотипу *TLR4* з підвищеним ризиком акумуляції ліпідів, розвитком інсулінорезистентності та метаболічного синдрому [28]. У той же час метааналіз 15 059 суб'єктів не виявив зв'язку SNP Asp299Gly *TLR4* із підвищенням ризику розвитку діабету 2-го типу [29].

Вважається, що *TLR4* забезпечує молекулярний зв'язок між ожирінням, запаленням і резистентністю до інсуліну [30]. У нашому дослідженні пацієнти з НАЖХП із варіантом Asp299Asp гена *TLR4* відрізнялись від хворих із поліморфним варіантом вищими рівнями прозапальних цитокінів — IL-6, TNF- α ($p_U > 0,05$) у поєднанні з вірогідно нижчими рівнями IL-10. У пацієнтів зі SNP Asp299Gly rs4986790 гена *TLR4*, хворих на НАЖХП, продукція IL-10 зберігалась на вірогідно більш високому рівні, що поєднувалось із більш низькими рівнями прозапальних цитокінів, порівняно з хворими з Asp299Asp-варіантом гена *TLR4*. Був виявлений прямий кореляційний зв'язок помірної сили між AG-генотипом гена *TLR4* та рівнем IL-10 ($r = 0,459$, $p < 0,05$). Діти з НАЖХП та SNP Asp299Gly rs4986790 гена *TLR4* характеризувались тенденцією до зниження HOMA-IR та рівня інсуліну порівняно з Asp299Asp-варіантом. Отримані дані не збігаються з даними німецьких дослідників, опублікованими у 2010 році, які продемонстрували асоціацію SNP Asp299Gly rs4986790 гена *TLR4* з підвищенням загального вмісту жиру, вісцерального жиру і незначущим зниженням чутливості до інсуліну в осіб кавказького походження без діабету [30]. На рис. 5 наведена власна гіпотеза впливу варіанта Asp299Gly гена *TLR4* на характер запальної відповіді.

Таким чином, перебіг НАЖХП у пацієнтів з Asp299Asp-варіантом гена *TLR4* супроводжується підвищенням продукції прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6), дефіцитарністю секреції IL-10, зростанням рівнів інсуліну та HOMA-IR, що корелюють із рівнем IL-6 без суттєвих змін жорсткості паренхіми печінки. На відміну від пацієнтів із нормальним генотипом діти з SNP Asp299Gly гена *TLR4*, хворі на НАЖХП, характеризуються вірогідно вищим рівнем продукції IL-10 та нижчими рівнями інсуліну та HOMA-IR. Загалом

Таблиця 4. Залежність інсулінового статусу обстежених дітей від генотипу SNP rs4986790 гена TLR4, Me (Q25, Q75)

Показник	1-ша група, n = 40		2-га група, n = 36	
	AA, n = 32	AG, n = 8	AA, n = 32	AG, n = 4
Інсулін, мкОД/мл	32,2 (24,2; 39,3)*	24,8 (17,2; 36,3)*	21,3 (14,8; 28,2)	19,4 (13,0; 28,2)
Глюкоза, ммоль/л	5,12 (5,0; 5,4)	5,08 (4,8; 5,4)	5,0 (4,5; 5,3)	5,1 (4,7; 5,4)
НОМА-IR	6,5 (4,2; 8,6)*	6,2 (3,8; 8,3)*	4,45 (3,1; 6,6)	4,1 (3,1; 6,6)

Примітка: * – $p < 0,05$ – значущість відмінностей порівняно з показниками 2-ї групи за критерієм Ман-на – Уїтні.

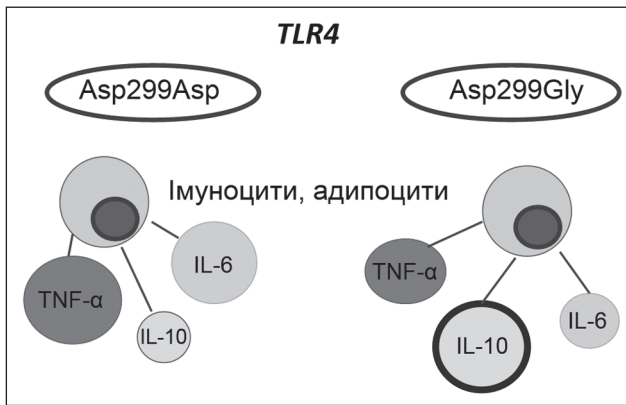


Рисунок 5. Гіпотеза запальної відповіді при НАЖХП залежно від генотипу SNP rs4986790 TLR4

з урахуванням рівня поширеності SNP Asp299Gly rs4986790 гена *TLR4* в дитячій популяції (15,8 %) й особливостями перебігу захворювання у хворих з SNP Asp299Gly гена *TLR4* носійство поліморфного варіанта SNP Asp299Gly rs4986790 гена *TLR4* супроводжується формуванням більш сприятливого метаболічного та цитокінового профілю і, ймовірно, має протективні властивості щодо розвитку й прогресування НАЖХП.

Висновки

1. Установлено, що частота виявлення SNP Asp299Gly rs4986790 гена *TLR4* у дітей із надмірною вагою та ожирінням становить 15,8 %, але мінливість гена *TLR4* у 299-й позиції не має чіткого зв'язку з НАЖХП у дітей.
2. Перебіг НАЖХП у пацієнтів зі SNP Asp299Gly гена *TLR4* супроводжується вірогідним підвищенням продукції IL-10 у поєднанні з відносним зниженням рівнів прозапальних цитокінів TNF-α, IL-6.
3. У дітей із НАЖХП спостерігається формування інсулінорезистентності незалежно від генотипу *TLR4*, але носії SNP Asp299Gly гена *TLR4* відрізняються нижчими рівнями НОМА-IR й інсуліну.

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

Список літератури

1. Nobili V., Alisi A., Valenti L., Miele L., Feldstein A.E., Alkhouri N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. 16(9) P. 517-530. doi: 10.1038/s41575-019-0169-z.
2. Fitzpatrick E. Understanding susceptibility and targeting treatment in non-alcoholic fatty liver disease in children; moving the fulcrum. *Proc. Nutr. Soc.* 2019. 78(3). P. 362-371. doi: 10.1017/S0029665118002914.
3. Степанов Ю.М., Абатуров О.Є., Завгородня Н.Ю., Скурда І.Ю. Неалкогольна жирова хвороба печінки у дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (частина I). *Гастроентерологія.* 2015. № 2(56). С. 99-107.
4. Takaki A., Kawai D., Yamamoto K. Molecular mechanisms and new treatment strategies for non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int. J. Mol. Sci.* 2014. 15(5). P. 7352-7379. Published 2014, Apr 29. doi: 10.3390/ijms15057352.
5. Stepanov Yu.M., Zavorodnia N.Yu., Lukianenko O.Yu., Zyga-lo E.V., Yagmur V.B. Association of small intestinal bacterial overgrowth and non-alcoholic fatty liver disease in children. *Gastroenterologia.* 2019. 53(4). P. 266-272. doi: 10.22141/2308-2097.53.3.2019.182406.
6. Arbour N.C., Lorenz E., Schutte B.C. et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat. Genet.* 2000. 25(2). P. 187-191. doi: 10.1038/76048.
7. García-Bermúdez M., López-Mejías R., González-Juanatey C. et al. Lack of association between TLR4 rs4986790 polymorphism and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Biol.* 2012. 31(7). P. 1214-1220. doi: 10.1089/dna.2011.1582.
8. Agnese D.M., Calvano J.E., Hahn S.J. et al. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J. Infect. Dis.* 2002. 186(10). P. 1522-1525. doi: 10.1086/344893.
9. Lorenz E., Mira J.P., Frees K.L., Schwartz D.A. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch. Intern. Med.* 2002. 162(9). P. 1028-1032. doi: 10.1001/archinte.162.9.1028.
10. Vidyant S., Chatterjee A., Dhole T.N. A single-nucleotide polymorphism in TLR4 is linked with the risk of HIV-1 infection. *Br. J. Biomed. Sci.* 2019. 76(2). P. 59-63. doi: 10.1080/09674845.2018.1559486.
11. Sellers R.M., Payne J.B., Yu F., LeVan T.D., Walker C., Mikuls T.R. TLR4 Asp299Gly polymorphism may be protective against chronic periodontitis. *J. Periodontal. Res.* 2016. 51(2). P. 203-211. doi: 10.1111/jre.12299.
12. Moaaz M., Youssry S., Moaz A., Abdelrahman M. Study of Toll-Like Receptor 4 Gene Polymorphisms in Colorectal Cancer: Correlation with Clinicopathological Features. *Immunol Invest.* 2020. 49(5). P. 571-584. doi: 10.1080/08820139.2020.1716787.
13. Абатуров О.Є., Герасименко О.М., Шликова О.А., Кайдашев І.П. Генетичний поліморфізм ASP299GLY гена ТОЛ-подібного рецептора 4 у дітей з хелікобактерною інфекцією. *Здоров'я ребенка.* 2013. № 6(49). С. 14-18.
14. Дубинська Г.М., Сизова Л.М., Коваль Т.І., Шликова О.А. Поширеність поліморфізму гену *TLR4* Asp299Gly серед хворих на хронічний гепатит С в Полтавській області. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2015. Т. 15. Вип. 1. С. 81-84.
15. Сизова Л.М. Особливості клініко-лабораторних характеристик хронічного гепатиту С у хворих із поліморфізмом Asp299Gly гену *TLR4* та Gln11Leu гену *TLR7*. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2016. Т. 16. Вип. 4(1). С. 183-188.
16. Kiehl S., Lorenz E., Reindl M. et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2002. 347(3). P. 185-192. doi: 10.1056/NEJMoa012673.
17. Lee Y.H., Bae S.C., Song G.G. Meta-analysis demonstrates association between TLR polymorphisms and rheumatoid arthritis. *Genet. Mol. Res.* 2013. 12(1). P. 328-334. Published 2013, Feb 7. doi: 10.4238/2013.February.7.2.
18. Lee Y.H., Bae S.C., Kim J.H., Song G.G. Toll-like receptor polymorphisms and rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatol. Int.* 2014. 34(1). P. 111-116. doi: 10.1007/s00296-013-2666-7.
19. Hajjar A.M., Ernst R.K., Yi J., Yam C.S., Miller S.I. Expression level of human TLR4 rather than sequence is the key determinant of LPS responsiveness. *PLoS One.* 2017. 12(10). e0186308. Published 2017, Oct 11. doi: 10.1371/journal.pone.0186308.
20. Wood M.J., Powell L.W., Dixon J.L., Subramaniam V.N., Ramm G.A. Transforming growth factor-β and toll-like receptor-4 polymorphisms are not associated with fibrosis in haemochromatosis. *World J. Gastroenterol.* 2013. 19(48). P. 9366-9376. doi: 10.3748/wjg.v19.i48.9366.

21. Ferwerda B., McCall M.B., Alonso S. et al. TLR4 polymorphisms, infectious diseases, and evolutionary pressure during migration of modern humans. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007. 104(42). P. 16645-16650. doi: 10.1073/pnas.0704828104.
22. Kapil S., Duseja A., Sharma B.K. et al. Genetic polymorphism in CD14 gene, a co-receptor of TLR4 associated with non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2016. 22(42). P. 9346-9355. doi: 10.3748/wjg.v22.i42.9346.
23. Kiziltas S., Ata P., Colak Y. et al. TLR4 gene polymorphism in patients with nonalcoholic fatty liver disease in comparison to healthy controls. *Metab. Syndr. Relat. Disord*. 2014. 12(3). P. 165-170. doi: 10.1089/met.2013.0120.
24. Miura K., Ishioka M., Iijima K. The Roles of the Gut Microbiota and Toll-like Receptors in Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J. Obes. Metab. Syndr*. 2017. 26(2). P. 86-96. doi: 10.7570/jomes.2017.26.2.86.
25. Абатуров О.Є., Герасименко О.М. Модуляція активності TLR4 епітеліоцитів слизової оболонки шлунка при хелікобактерній інфекції. *Современная педиатрия*. 2009. № 6(28). С. 141-146.
26. Bessone F., Razori M.V., Roma M.G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell. Mol. Life Sci*. 2019. 76(1). P. 99-128. doi: 10.1007/s00018-018-2947-0.
27. Jin C., Henao-Mejia J., Flavell R.A. Innate immune receptors: key regulators of metabolic disease progression. *Cell. Metab*. 2013. 17(6). P. 873-882. doi: 10.1016/j.cmet.2013.05.011.
28. Steinhardt A.P., Aranguren F., Tellechea M.L. et al. A functional nonsynonymous toll-like receptor 4 gene polymorphism is associated with metabolic syndrome, surrogates of insulin resistance, and syndromes of lipid accumulation. *Metabolism*. 2010. 59(5). P. 711-717. doi: 10.1016/j.metabol.2009.09.015.
29. Chang W.W., Zhang L., Jin Y.L., Yao Y.S. Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 15,059 subjects: Need for clarification of data in a recent meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2015. 110(3). P. 31-32. doi: 10.1016/j.diabres.2015.08.001.
30. Weyrich P., Staiger H., Stančáková A. et al. The D299G/T399I Toll-like receptor 4 variant associates with body and liver fat: results from the TULIP and METSIM Studies. *PLoS One*. 2010. 5(11). e13980. Published 2010, Nov 15. doi: 10.1371/journal.pone.0013980.

Отримано/Received 03.06.2020

Рецензовано/Revised 12.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 18.06.2020 ■

Information about authors

Yu. Stepanov, MD, PhD, Professor, Director of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
 N.Yu. Zavhorodnia, PhD, Head of the Department of pediatrics gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
 O.I. Grabovska, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
 I.A. Klenina, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
 O.M. Tatarchuk, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Грабовская Е.И., Кленина И.А., Татарчук О.М.
 ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

Роль однонуклеотидного полиморфизма TLR4 в развитии неалкогольной жировой болезни печени у детей

Резюме. Актуальность. Прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) от простого стеатоза до стеатогепатита происходит у генетически предрасположенных индивидуумов вследствие нарушения иммунного гомеостаза и развития системного и локального воспалительного ответа. Несинонимические однонуклеотидные полиморфизмы гена *TLR4*, изменяя пространственную структуру и, вероятно, чувствительность рецептора к его лигандам, обуславливают определенные функциональные aberrации, которые могут влиять на характер и активность воспаления. **Цель исследования:** изучить ассоциации SNP Asp299Gly rs4986790 гена *TLR4* со структурными изменениями печени, показателями врожденного иммунитета и углеводного обмена у детей с НАЖБП. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 76 детей с избыточным весом и ожирением в возрасте от 9 до 17 лет. Наличие стеатоза печени определялось с помощью транзистентной эластометрии. По наличию стеатоза печени дети были разделены на 2 группы, по наличию SNP Asp299Gly (rs4986790) гена *TLR4* каждая из групп разделена на 2 подгруппы: дети с нормальным (Asp299Asp) и полиморфным (Asp299Gly) вариантами гена *TLR4*. Содержание инсулина, IL-6, IL-10, TNF-α в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, рассчитывали индекс НОМА-IR. **Результаты.** Частота выявления SNP Asp299Gly rs4986790 гена *TLR4* в гетерозиготном состоянии среди обследованных детей составила 15,8 %, у детей с НАЖБП — 20,0 %, у детей

без стеатоза — 11,1 % ($p > 0,05$). Значимых различий показателей жесткости и степени жировой инфильтрации печени пациентов с AA и AG генотипами SNP rs4986790 гена *TLR4* не найдено ($p > 0,05$). У детей с НАЖБП с вариантом Asp299Gly гена *TLR4* уровень IL-10 был достоверно выше по сравнению с больными с вариантом Asp299Asp гена *TLR4*. В то же время у детей с вариантом Asp299Asp без стеатоза печени наблюдался достоверно более высокий уровень IL-6 ($p < 0,05$) по сравнению с лицами с полиморфным вариантом Asp299Gly гена *TLR4*. Обнаружена прямая корреляционная связь умеренной силы между вариантом Asp299Gly гена *TLR4* и уровнем IL-10 ($r = 0,459$, $p < 0,05$). У детей с вариантом Asp299Asp гена *TLR4*, больных НАЖБП, отмечались более высокие значения НОМА-IR по сравнению с больными с вариантом Asp299Gly гена *TLR4* ($p > 0,05$). Обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем IL-6 и инсулином ($r = 0,398$; $p < 0,01$), индексом НОМА-IR ($r = 0,364$; $p < 0,05$) у детей, больных НАЖБП. **Выводы.** Дети с НАЖБП и SNP Asp299Gly гена *TLR4* характеризуются достоверно более высоким уровнем продукции IL-10 и низкими уровнями инсулина и НОМА-IR, что может свидетельствовать о протективных свойствах SNP Asp299Gly rs4986790 гена *TLR4* в развитии и прогрессировании НАЖБП.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм; toll-подобный рецептор 4; неалкогольная жировая болезнь печени; дети

Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.I. Grabovska, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The role of single nucleotide polymorphism *TLR4* in the development of the non-alcoholic fatty liver disease in children

Abstract. Background. The TLR4 non-synonymous single nucleotide polymorphism (SNPs) changes the spatial structure and, probably, the sensitivity of the receptor to its ligands, determines the certain functional aberrations that can affect the nature and activity of inflammation. The purpose of the study was to examine the associations of the SNP Asp299Gly rs4986790 of the TLR4 gene with liver structural changes, innate immunity, and carbohydrate metabolism parameters in children with NAFLD. **Materials and methods.** The study included 76 children with overweight and obesity aged 9 to 17 years. The presence of liver steatosis was determined using transient elastometry. According to the presence of liver steatosis, the children were divided into 2 groups; following the presence of SNP Asp299Gly (rs4986790) of the TLR4 gene, each group was divided into two subgroups: children with normal (Asp299Asp) and polymorphic (Asp299Gly) variants of the TLR4 gene. The blood serum content of insulin, IL-6, IL-10, TNF- α was determined by enzyme immunoassay, the HOMA-IR index was calculated. **Results.** The SNP Asp299Gly rs4986790 of the TLR4 gene detection rate in the heterozygous state among all children was 15.8 %, in children with NAFLD — 20.0 %, and in children without steatosis — 11.1 % ($p > 0.05$). Significant differences in the stiffness and degree of fatty liver in patients with AA and AG SNP

rs4986790 genotypes were not found ($p > 0.05$). In children with NAFLD with the Asp299Gly variant of the TLR4 gene, the level of IL-10 was significantly higher compared to patients with the Asp299Asp variant of the TLR4 gene. At the same time, in children with the Asp299Asp variant without liver steatosis, a significantly higher level of IL-6 concentration was observed ($p < 0.05$) compared with individuals with the TLR4 gene Asp299Gly polymorphic variant. A moderate direct correlation was found between the Asp299Gly variant of the TLR4 gene and IL-10 level ($r = 0.459$, $p < 0.05$). In children with the Asp299Asp variant of the TLR4 gene with NAFLD, higher HOMA-IR values were observed compared to patients with the Asp299Asp variant of the TLR4 gene ($p > 0.05$). A direct correlation was found between the level of IL-6 and insulin ($r = 0.398$; $p < 0.01$), the HOMA-IR index ($r = 0.364$; $p < 0.05$) in children with NAFLD. **Conclusions.** Children with NAFLD and SNP Asp299Gly rs4986790 TLR4 are characterized by significantly higher levels of IL-10 production and lower levels of insulin and HOMA-IR, which may indicate the protective properties of the SNP Asp299Gly rs4986790 TLR4 in the NAFLD development and progression.

Keywords: single nucleotide polymorphism; toll-like receptor 4; non-alcoholic fatty liver disease; children

Підліткова агресія. Пренатальні фактори ризику

Резюме. Актуальність. Численними дослідженнями доведено, що характер дитини формується внутрішньоутробно, а після народження лише коригується. Для ще ненародженої дитини дуже важлива інформація, яку вона отримує від матері. Це стосується як фізичного, так і психічного здоров'я дитини. **Метою** проведеного дослідження був пошук взаємозв'язків між агресивною поведінкою підлітків та можливими пренатальними факторами ризику її розвитку. **Матеріали та методи.** Була сформована релятивна база даних на 864 підлітків 15–18 років. Групи підлітків після заповнення анкети розподілилися таким чином: 425 — агресивна, 439 — неагресивна. Кількість вагітних жінок, які заповнили анкети, становила 1993. Виділено такі блоки, як підлітковий (анкета «Підлітки 15–18 років») та пренатальний (анкети «Ваші дані», «Вагітність»). **Результати.** Згідно з проведеними дослідженнями, тільки 24 % жінок оцінюють свій стан здоров'я до вагітності як «завжди добре», і цей показник значно зменшується у перші місяці та останні два тижні вагітності. Матері підлітків агресивної групи під час вагітності вірогідно частіше скаржилися на наявність у них безсоння та депресії. Вірогідно частіше агресивна поведінка була притаманна підліткам, матері яких більше ніж один раз на три дні вживали субпродукти (печінку, нирки, серце). У раціоні матерів підлітків неагресивної групи значно частіше була наявна риба. Заспокійливі препарати кожен день вірогідно частіше вживали матері підлітків агресивної групи. Наявність та тривалість природного вигодовування суттєвого значення у формуванні агресії у дитини в підлітковому віці не мали. **Висновки.** Стан здоров'я, психоемоційний стан, особливості харчування вагітної, як показали дослідження, здатні впливати на формування агресивної поведінки у дитини в майбутньому. Тому важливо запобігти факторам ризику чи виключити ті, які з великою долею вірогідності можуть завдати шкоди здоров'ю вагітної жінки та її дитини.

Ключові слова: харчова поведінка; вагітність; підліткова агресія

Вступ

За даними літератури, фактори ризику неправильної поведінки неповнолітніх умовно поділяються на біологічні, індивідуально-психологічні та соціальні [4]. Пологові травми, а також порушення пренатального розвитку нерідко є чинниками підвищеної чутливості, емоційної неврівноваженості та психічної слабкості дитини. Численними дослідженнями доведено, що характер дитини формується внутрішньоутробно, а після народження лише коригується [3]. Для ще ненародженої дитини дуже важлива інформація, яку вона отримує від матері. Це є необхідною умовою розвитку мозку. Витоки всіх проблем людини виникають ще задовго до її народження. Це

стосується як фізичного, так і психічного здоров'я [1, 2, 5, 6].

Метою проведеного дослідження був пошук взаємозв'язків між агресивною поведінкою підлітків та можливими пренатальними факторами ризику її розвитку.

Матеріали та методи

Інформаційною базою для проведення дослідження стала міжнародна програма ELSPAC (European Longitudinal Childhood — Європейське довгострокове спостереження за батьківством та дитинством) та її український фрагмент «Сім'я і діти України». Згідно з метою дослідження, були виділені такі блоки, як пре-

натальний (анкети «Ваші дані», «Вагітність») та підлітковий (анкета «Підлітки 15–18 років»). Сформована релятивна база даних на 864 підлітків 15–18 років, мешканців м. Кам'янського Дніпропетровської області (у минулому Дніпродзержинська когорта). Групи підлітків після заповнення анкети «Підлітки 15–18 років» про особливості життя та стан здоров'я були розподілені таким чином: 425 осіб — агресивна група, 439 — неагресивна група. Кількість вагітних жінок, які відповіли на запитання і заповнили анкети («Ваші дані», «Вагітність»), становила 1993.

Проаналізовано стан здоров'я та особливості харчової поведінки вагітної в контексті впливу цих факторів на можливе формування агресивної поведінки дитини у підлітковому віці.

Результати та обговорення

Згідно з даними проведених досліджень, із 1993 опитаних вагітних тільки 24 % оцінюють свій стан здоров'я до вагітності як «завжди добре», і цей показник значно зменшувався у перші місяці (8 %) та останні два тижні вагітності (9 %). Значна частка вагітних (46 %) до початку вагітності оцінювали свій стан здоров'я як «звичайно добре», але в перші місяці вагітності цей показник вдвічі зменшувався (21 %) та незначно збільшувався в останні два тижні вагітності (31 %). Слід відмітити, що відсоток опитаних, які до початку вагітності

почувалися «часто недобре» та «завжди недобре», був низьким (2 та 0,3 %). Відсоток вагітних, які «часто недобре» почувалися в перші місяці та останні 2 тижні вагітності, значно підвищувався (21 та 9 % відповідно) (рис. 1). Проте сила кореляційного зв'язку між станом здоров'я вагітної і наявністю агресії у дитини-підлітка була несуттєвою.

Такі можливі стани у вагітної, як нудота, блювання, частіше відмічалися в перші 3 місяці вагітності (56 %), зі значним зниженням показників в періоди від 4 місяців до теперішнього часу¹ (3 %) та від початку вагітності до теперішнього часу (4 %). Зовсім не відмічалось симптомів нудоти та блювання у 28 та 53 % відповідно. Відсоток симптомів жовтяниці, герпесу, інфекцій, грибкових захворювань, маткових кровотеч був низьким (0,1–6,4 %) як у перші 3 місяці вагітності, так і в подальшому.

Слід відмітити, що матері агресивної групи підлітків під час вагітності вірогідно частіше відмічали наявність у них безсоння та депресії як у перші 3 місяці вагітності, так і після цього терміну.

Під час вагітності не були госпіталізовані переважна більшість жінок — 76 %, і фактор госпіталізації суттєво не позначався на наявності агресивної поведінки дитини у підлітковому віці (рис. 2).

Згідно з даними анкети, тільки 47 % вагітних вживали вітаміни під час вагітності. Ще менша частка з них

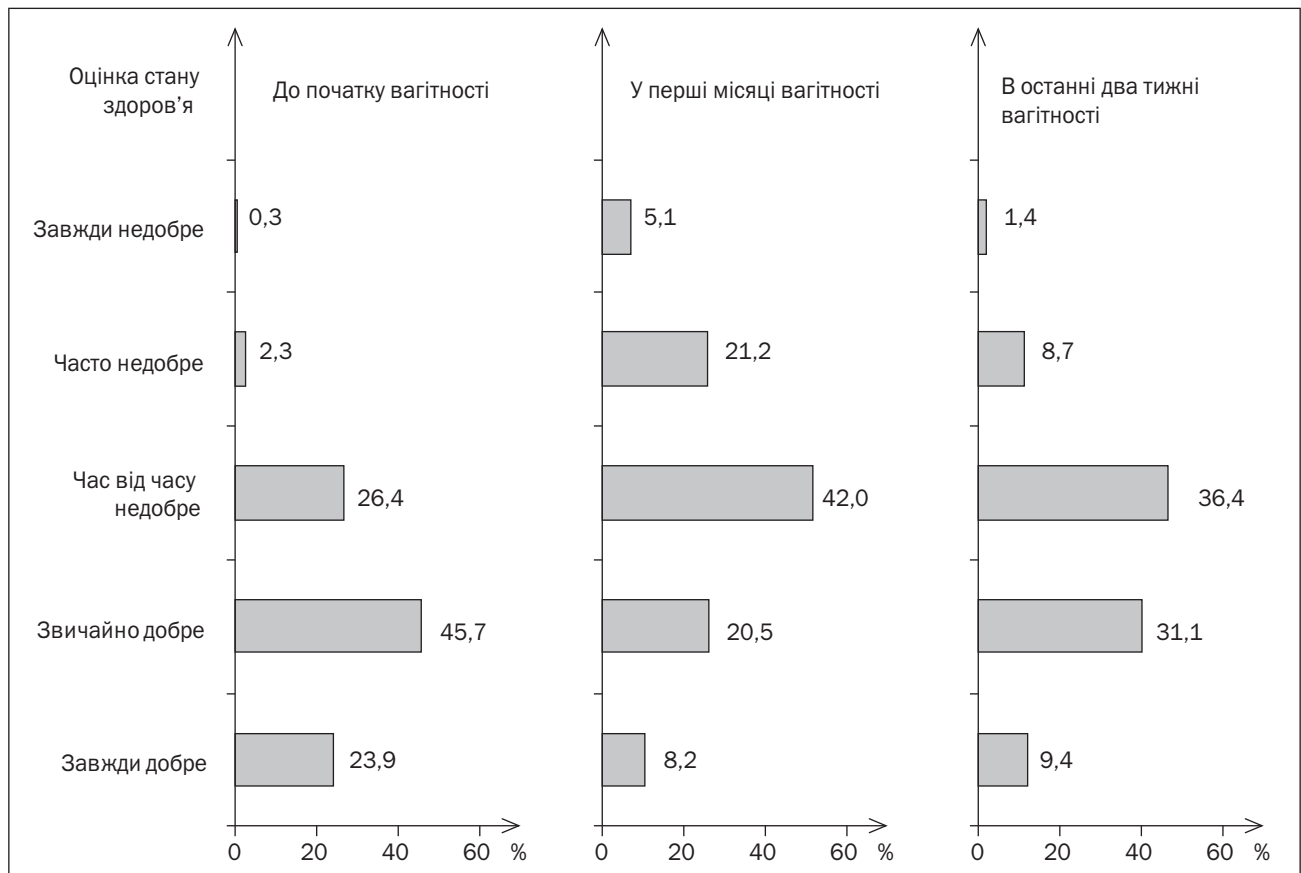


Рисунок 1. Розподіл вагітних (n = 1993) за відповіддю на питання «Як Ви оцінюєте свій стан здоров'я?» (анкета «Вагітність»), %

¹Мається на увазі час заповнення анкети вагітною жінкою.

вживали препарати кальцію (16 %), заліза (6 %), цинку (0,7 %) та фолієвої кислоти (4 %) (рис. 3). Суттєвий кореляційний зв'язок між фактом вживання вітамінів та мікроелементів під час вагітності та наявністю чи відсутністю у підлітка агресивної поведінки не встановлений.

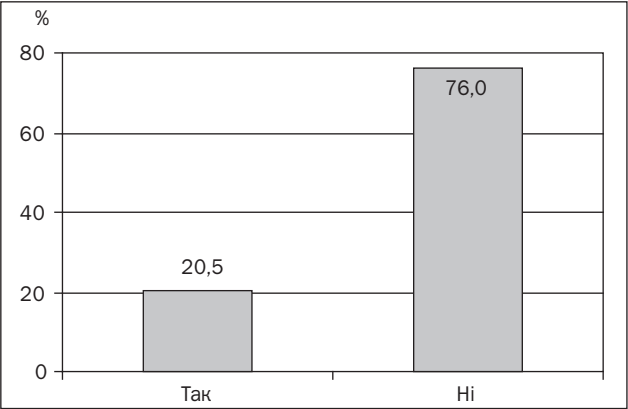


Рисунок 2. Розподіл вагітних (n = 1993) за відповіддю на питання «Чи були Ви госпіталізовані під час теперішньої вагітності?» (анкета «Вагітність»), %

Дієта вагітних, згідно з опитувальником, була досить різноманітною, проте значний відсоток жінок ніколи не вживали або рідко вживали білу та небілу рибу (67 %), субпродукти (69 %), морепродукти (88 %). Вірогідно частіше агресивна поведінка була притаманна підліткам, матері яких більше ніж один раз на три дні вживали субпродукти (печінку, нирки, серце). У раціональні матері підлітків неагресивної групи значно частіше була біла риба.

Ніколи не вживала або рідко вживала пюре з квасолі, висівки, пудинги, вівсяну кашу, горох та кукурудзу, згідно з даними анкети, переважна більшість вагітних (71–91 %). Також рідко вагітні вживали кока-колу, спеції, лимонад, бісквіти, сало. Більше ніж один раз на день 66 % вагітних вживали хліб, 32 % — фрукти, 17 % — огірки та помідори. Торти, булочки, цукерки ніколи не вживали або рідко вживали 26–30 % вагітних. Шоколад більше ніж один раз на день вживали 2 % вагітних жінок. Матері підлітків неагресивної групи вірогідно частіше (раз в два дні) вживали салат, огірки та помідори. Цікаво, що спеції (перець та інші) та кока-колу більше ніж раз на день вірогідно частіше вживали матері підлітків неагресивної групи.

Таблиця 1. Частота відповідей вагітних на питання «Вкажіть, як часто Ви вживали наступні ліки під час вагітності» (анкета «Вагітність») в групах підлітків за рівнем агресії, абс.ч. (%)

Вживання ліків під час вагітності	Відповідь на питання в групах підлітків								Статистичний висновок [#]
	Кожен день		Більшість днів		Інколи		Дуже рідко		
	Агресивна	Неагресивна	Агресивна	Неагресивна	Агресивна	Неагресивна	Агресивна	Неагресивна	
Туринал прогестерон	7 (46,7)	8 (53,3)	9 (33,3)	18 (66,7)	9 (56,3)	7 (43,8)	265 (49,3)	273 (50,7)	C = 0,067*; p = 0,47
Заспокійливі	4 (80,0)	1 (20,0)	11 (47,8)	12 (52,2)	17 (56,7)	13 (43,3)	259 (48,2)	278 (51,8)	C = 0,070*; p = 0,55
Антибіотики	1 (100)	0 (0)	8 (61,5)	5 (38,5)	9 (36,0)	16 (64,0)	264 (48,4)	282 (51,6)	C = 0,077*; p = 0,31
Парацетамол	1 (100)	0 (0)	4 (66,7)	2 (33,3)	18 (48,6)	19 (51,4)	266 (48,4)	284 (51,6)	C = 0,055*; p = 0,66
Аспірин	1 (100)	0 (0)	5 (50,0)	5 (50,0)	31 (50,8)	30 (49,2)	256 (48,4)	273 (51,6)	C = 0,045*; p = 0,80
Таблетки з кодеїном	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50,0)	1 (50,0)	280 (48,6)	296 (51,4)	C = 0,027*; p = 0,76
Снодійні	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	2 (66,7)	1 (33,3)	278 (48,4)	296 (51,6)	C = 0,070*; p = 0,27

Примітки: тут і в табл. 2, 3: [#] — коефіцієнт спряженості Пірсона (C); * — сила зв'язку несуттєва; p — рівень значущості.

Таблиця 2. Частота відповідей вагітних на питання «Чи годували Ви останню дитину груддю?» (анкета «Ваші дані») в групах підлітків за рівнем агресії, абс.ч. (%)

Годування дитини груддю	Кількість підлітків у групах	
	Агресивна	Неагресивна
Так	117 (50,2)	116 (49,8)
Ні	15 (46,9)	17 (53,1)
Не мала дитини	241 (46,8)	274 (53,2)
Статистичний висновок [#]	C = 0,106; p = 0,2	

Згідно з даними табл. 1, заспокійливі препарати кожного дня вірогідно частіше вживали матері підлітків агресивної групи. Більше днів під час вагітності парацетамол також вірогідно вживали матері підлітків агресивної групи.

Важливим було питання щодо природного вигодовування дитини. Більшість жінок годували новонароджену дитину груддю. Проте наявність та тривалість природного вигодовування суттєвого значення у формуванні агресивної поведінки дитини в підлітковому віці не мали (табл. 2, 3, рис. 4).

Висновки

Отже, можна дійти висновку, що стан здоров'я та особливості харчування вагітної за деякими показниками можуть впливати на формування агресивної поведінки дитини в майбутньому. Це стосується як особливостей харчування матері в період вагітності, її психоемоційного стану, так і частоти вживання певних лікарських препаратів. Тому важливо запобігти факторам ризику або скасувати ті, які з великою долею вірогідності здатні завдати шкоди здоров'ю вагітної жінки та дитини.

Перспективним, з нашої точки зору, є подальше висвітлення стану здоров'я дітей підліткового віку як

основного критерію рівня благополуччя суспільства. У цьому аспекті важливим є вивчення особливостей харчової поведінки підлітків та виявлення її порушень, що є фактором ризику розвитку аліментарно-залежних захворювань.

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

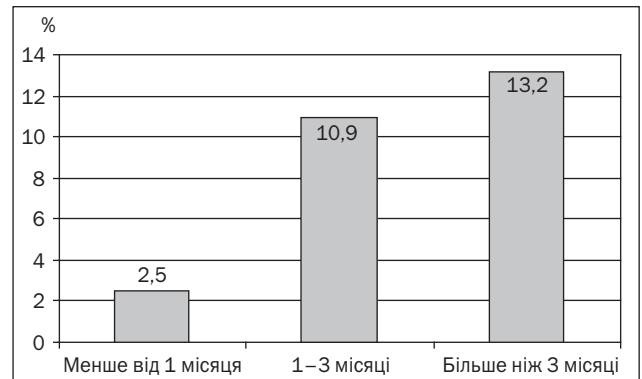


Рисунок 4. Розподіл вагітних (n = 1993) за відповіддю на питання «Як довго Ви годували останню дитину груддю?» (анкета «Ваші дані»), %

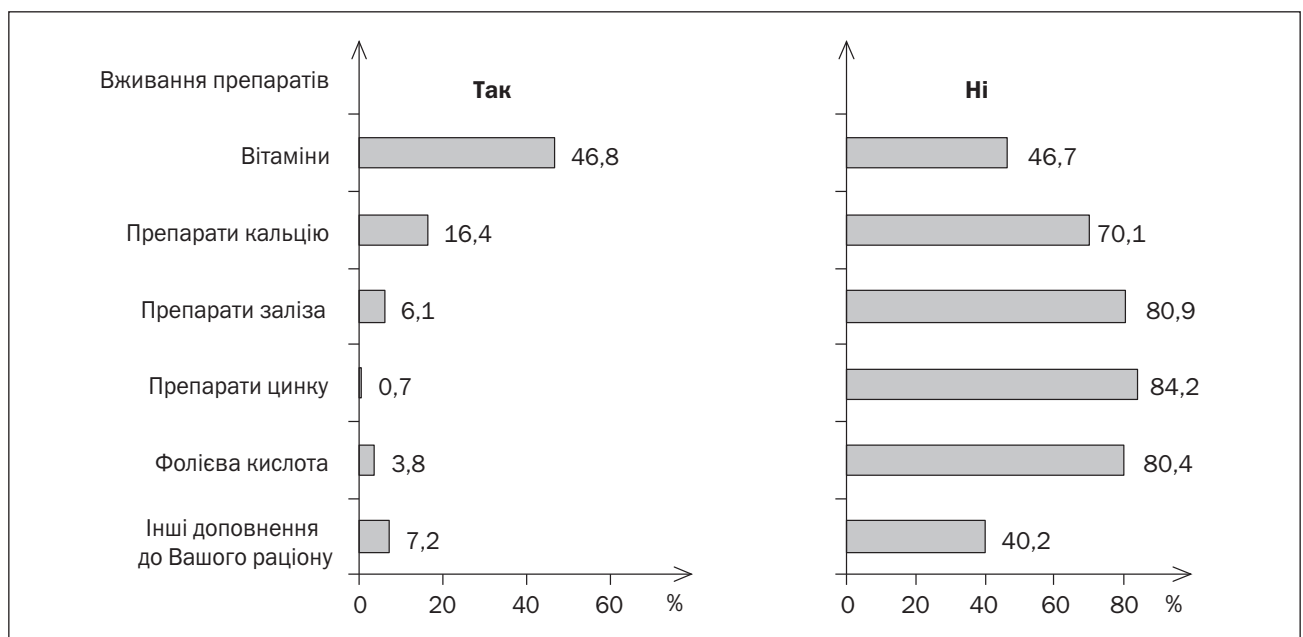


Рисунок 3. Розподіл вагітних (n = 1993) за відповіддю на питання «Чи вживали Ви під час теперішньої вагітності препарати?..» (анкета «Вагітність»), %

Таблиця 3. Частота відповідей вагітних на питання «Як довго Ви годували останню дитину груддю?» (анкета «Ваші дані») в групах підлітків за рівнем агресії, абс.ч. (%)

Термін годування дитини груддю	Кількість підлітків у групах	
	Агресивна	Неагресивна
Менше від 1 місяця	14 (56,0)	11 (44,0)
1–3 місяці	38 (41,3)	54 (58,7)
Більше ніж 3 місяці	65 (56,0)	51 (44,0)
Статистичний висновок [#]	C = 0,091*; p = 0,13	

Список літератури

1. Дубоссарская Ю.А. и др. Проблемы репродуктивно-го здоровья с позиции перинатальной психологии. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2014. Вип. 1–2. С. 129–132. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/zpraau_2014_1-2_37.
2. Капранов С.В. Оценка влияния различных продуктов питания на функциональное состояние центральной нервной системы старшеклассников. *Архив психиатрии*. 2011. № 1 (64). С. 68–72. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh_2011_17_1_17
3. Кодацька Н.О. Проблемне поле негативної материнської поведінки. *Соціологія*. 2009. № 5 (67). С. 94–99.

4. Коннор Д. Агрессия и антисоциальное поведение у детей и подростков. СПб.: Прайм-Еврознак, 2005. 288 с.

5. Кислицина О.А. Социально-экономические факторы риска психических расстройств подростков. *Социологические исследования*. 2009. № 8. С. 92–99.

6. Шкіряк-Нижник З.А., Числовська Н.В., Слободченко Л.М. Вплив сім'ї на психоемоційний стан підлітка. *Перинатологія і педіатрія*. 2009. № 4(40). С. 62–65.

Отримано/Received 02.06.2020

Рецензовано/Revised 11.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 19.06.2020 ■

Information about authors

M.F. Denisova, Head of the Department of problems digestive diseases in children, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 N.M. Musyca, PhD, Senior Research Fellow at the Department of problems digestive diseases in children, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 N.E. Gorban, Head of the Department of medical and social problems of family health, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
 N.Yu. Bukulova, Research Fellow at the Department of problems digestive diseases in children, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Денисова М.Ф., Музыка Н.Н., Горбань Н.Е., Букулова Н.Ю.

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

Подростковая агрессия. Пренатальные факторы риска

Резюме. Актуальность. Многочисленными исследованиями доказано, что характер ребенка формируется внутриутробно, а после рождения только корректируется. Для еще нерожденного ребенка очень важна информация, которую он получает от матери. Это касается как физического, так и психического здоровья ребенка. **Целью** работы был поиск взаимосвязи между агрессивным поведением подростка и возможными пренатальными факторами риска его развития. **Материалы и методы.** Была сформирована релятивная база данных на 1075 подростков в возрасте 15–18 лет. Выделены такие блоки, как пренатальный (анкеты «Ваши данные» и «Беременность») и подростковый (анкета «Подростки 15–18 лет»). Группы подростков после заполнения анкеты разделились следующим образом: 425 — агрессивная, 439 — неагрессивная. Количество беременных, заполнивших анкеты, составляло 1993. **Результаты.** Согласно проведенным исследованиям, только 24 % женщин оценивают состояние своего здоровья как «всегда хорошее», и этот показатель значительно уменьшается в первые месяцы и последние две недели беременности. Матери подростков

агрессивной группы во время беременности достоверно чаще жаловались на бессонницу и депрессию. Также достоверно чаще агрессивное поведение было присуще подросткам, матери которых более одного раза в три дня употребляли в пищу субпродукты (печень, почки, сердце). В рационе матерей подростков неагрессивной группы значительно чаще присутствовала рыба. Успокоительные препараты каждый день достоверно чаще во время беременности употребляли матери подростков агрессивной группы. Наличие и длительность естественного вскармливания существенного значения в формировании агрессии у детей в подростковом возрасте не имели. **Выводы.** Состояние здоровья, психоэмоциональное состояние, особенности питания беременной, как показали исследования, способны влиять на формирование агрессивного поведения детей в будущем. Поэтому важно предотвратить либо исключить факторы риска, которые с высокой степенью вероятности могут нанести вред здоровью беременной и ее ребенка.

Ключевые слова: пищевое поведение; беременность; подростковая агрессия

M.F. Denisova, N.M. Musyca, N.E. Gorban, N.Yu. Bukulova

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

Adolescent aggression. Prenatal risk factors

Abstract. Background. Numerous studies have shown that the temperament of a child is formed in intrauterine period, and is only corrected after birth. For an unborn baby, the information that it received from the mother is very important. This relates to both the physical and mental health of the baby. The purpose of the work was to find the relationship between aggressive behavior in adolescents and possible prenatal risk factors for its development. **Materials and methods.** A relational database was created for 1,075 adolescents aged 15–18 years. Such blocks as prenatal ("Your data" and "Pregnancy" questionnaires) and adolescent ("Adolescents of 15–18 years old" questionnaire) were selected. After filling in the questionnaire, the adolescent groups were divided as follows: 425 were aggressive, 439 were non-aggressive. The number of pregnant women filling in the questionnaires was 1,993. **Results.** According to studies carried out, only 24 % of women assess their health status as "always good", and this figure decreases significantly in the first months and

the last two weeks of pregnancy. Mothers of an aggressive group of adolescents significantly more often complained of insomnia and depression during pregnancy. Also, significantly more often aggressive behavior was inherent in adolescents whose mothers ate by-products (liver, kidneys, heart) more than once a three days. The diet of mothers of adolescents from non-aggressive group included fish much more often. Sedatives were significantly more likely to be used every day by mothers of adolescents from aggressive group. The presence and duration of breast feeding was not significant in the formation of aggression in children in adolescence. **Conclusions.** The health status, the psychoemotional state, and the nutritional habits of the pregnant woman, as studies have shown, can affect the formation of aggressive behavior in children in the future. Thus, it is important to prevent risk factors or eliminate those that are likely to harm the health of the pregnant woman and her child.

Keywords: eating behavior; pregnancy; adolescent aggression



УДК 616.23-07-08-053.2

Синоверська О.Б., Березна Т.Г., Вовк З.В., Лазуркевич Х.О., Якубів-Ган І.Г.
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Рекурентні респіраторні захворювання в дітей: нові можливості профілактики

Резюме. Актуальність. Гострі респіраторні захворювання посідають у світі перше місце серед усіх захворювань, становлять близько 90 % усієї інфекційної патології, 85 % цих інфекцій припадає на дитячий вік. Вважається, що 6–10 епізодів гострої респіраторної патології на рік для деяких дітей необхідні, щоб сформувати імунітет проти різних респіраторних вірусів, утім, у частини дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями виявляються серйозні порушення. Гострі респіраторні захворювання становлять серйозну медико-соціальну проблему, створюючи потужний економічний тягар для суспільства й значне медикаментозне навантаження на дитячий організм. Ці аспекти породжують необхідність постійного пошуку нових лікувальних і профілактичних технологій. **Метою** роботи була порівняльна оцінка безпечності, переносимості й ефективності різної тривалості курсів профілактичного прийому продукту Альпікол щодо частоти виникнення й тяжкості перебігу епізодів гострих респіраторних захворювань у дітей. **Матеріали та методи.** Об'єкт дослідження — діти 3–6 років, які відвідують дитячі дошкільні заклади, з рекурентними гострими респіраторними захворюваннями в анамнезі. За тривалістю профілактичного прийому Альпіколу діти були розподілені на дві групи по 30 дітей у кожній. 20 дітей увійшли в групу контролю. Під час прийому й 3 місяці поспіль після завершення прийому препарату оцінювали кількість і тривалість епізодів гострих респіраторних захворювань, їх тяжкість, розвиток ускладнень, об'єм призначення супутніх (симптоматичних та антибактеріальних) препаратів. **Результати.** Встановлено, що ефективність продукту Альпікол визначається зменшенням числа епізодів гострих респіраторних захворювань і полегшенням їх перебігу з меншою тривалістю й швидшим регресом клінічної симптоматики, зниженням потреби в додатковому застосуванні симптоматичних препаратів та антибіотиків незалежно від тривалості лікування. **Висновки.** Добра переносимість і добрі органолептичні властивості, а також відсутність побічних ефектів Альпіколу забезпечують високий комплаєнс при застосуванні засобу.

Ключові слова: діти; рекурентні гострі респіраторні захворювання; профілактика

Вступ

Рекурентні гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) у дітей — це часті епізоди ГРЗ з епідеміологічних причин, що виникають у результаті транзиторних корегованих відхилень у захисних системах. Критерієм постановки даного діагнозу є наявність будь-якого з таких факторів: шість чи більше епізодів ГРЗ за рік, один чи більше епізод інфекції верхніх дихальних шляхів на місяць у період з вересня по квітень або три і більше епізоди інфекції нижніх дихальних шляхів на рік [1, 2, 4].

Проблема рекурентних ГРЗ у дитячому віці є не лише медичною, але й соціально-економічною. Адже часті епізоди ГРЗ у дітей ведуть до відхилення від ка-

лендаря профілактичних щеплень, порушень розвитку й функціонування різних органів і систем (дихальної, травної, нервової, серцево-судинної тощо); розвитку фонових захворювань (D-вітамінного дефіциту, анемії, білково-енергетичної недостатності тощо), що зумовлені зміною режиму рухової активності дітей, обмеженням перебування на свіжому повітрі [2, 4].

Встановлено, що в дітей із рекурентними ГРЗ наявні виражені порушення в імунній системі: зниження синтезу α -інтерферону, зниження вмісту секреторного IgA в слині, рівня й активності лізоциму в носовому секреті, зниження активності мієлопероксидази й підвищення лужної фосфатази, зниження функціональ-

ної активності нейтрофільних лейкоцитів, нездатність імунної системи виробляти антитіла до кількох серотипів пневмокока [3].

У 52–60 % таких пацієнтів уже в дошкільному віці формуються хронічні захворювання, насамперед патологія лор-органів і бронхолегеневої системи. Через обмежену можливість відвідування дитячих дошкільних і шкільних установ діти з рекурентними ГРЗ частіше відстають у фізичному й когнітивному розвитку, у них можуть виникати певні психологічні комплекси (комплекс неповноцінності, відчуття невпевненості в собі тощо) [1, 2, 4].

У практичній педіатрії надзвичайно актуальною є проблема лікування й профілактики рекурентних ГРЗ. Адже в терапії саме таких пацієнтів найчастіше спостерігається поліпрагмазія з частим необґрунтованим призначенням антибіотиків, що сприяє розвитку імуносупресії, сенсibilізації, антибіотикорезистентності, змінам мікробіому тощо [1, 4].

Доведено, що найбільш ефективним методом профілактики ГРЗ є вакцинація. Проте і в цього методу є недоліки: неможливість розробки вакцини до появи актуального штаму, необхідність щорічного поновлення штамового складу й обмеження штамів і типів вірусів, для яких розроблені вакцини, необхідність певного часового періоду (6 місяців і більше) для виробництва вакцин, обмежені виробничі потужності [1, 3]. Тому актуальним є пошук надійних неагресивних методів профілактики на додаток до вакцинації.

В Україні як харчова добавка зареєстрований продукт Альпікол компанії Alpen Pharma AG. Даний засіб позиціонується виробником як додаткове джерело біологічно активних речовин для підвищення опірності організму щодо гострих респіраторних вірусних інфекцій, грипу, рецидивуючих інфекцій лор-органів, у тому числі в дітей, які часто хворіють, що чинить протівірусну й антимікробну дію. Альпікол створено виключно з натуральної сировини: він містить стандартизовані екстракти плодів бузини чорної, Yestimun® і кореня пеларгонії африканської.

Екстракт плодів бузини чорної (*Sambucus nigra*) стандартизований до 10 % поліфенольних сполук. Доведена його пряма протівірусна дія. Він інгібує ранні стадії інфекції, блокуючи ключові вірусні білки, відповідальні як за приєднання вірусу, так і за проникнення в клітини господаря, а за проти запальними властивостями (щодо купірування болю й лихоманки) порівняний з ацетилсаліциловою кислотою. Високий вміст в екстракті бузини природних антиоксидантів (удвічі більше, ніж у чорниці й журавлині) допомагає відновленню після хвороби, зменшує негативний вплив оксидативного стресу як результату вірусної атаки на організм [8, 12, 17, 18].

Yestimun® із дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* стандартизований до 85 % 1,3/1,6-D-бета-глюкану. Це натуральна речовина, отримана з дріжджового екстракту *Saccharomyces cerevisiae*, що є ефективним високоякісним імуномодуючим інгредієнтом. Імуномодуюча дія бета-глюканів обумовлена їх вираженою селективністю відносно специфічних рецеп-

торів на поверхні макрофагів, що сприяє активації їх фагоцитарної функції. Під впливом бета-глюканів посилено синтезуються цитокіни (інтерлейкіни, інтерферон), які є сигналом для інших клітин імунної системи: Т-лімфоцитів, фактора росту епідермальних клітин, фактора ангиогенезу. Вони є нетоксичними й безпечними речовинами (клас GRAS (Generally Recognized As Safe) за класифікацією FDA, США, 2001) [6, 14, 15].

Екстракт кореня пеларгонії африканської (*Pelargonium sidoides*) має доведену антибактеріальну й протівірусну дію (при лікуванні бронхіту й сезонних ГРЗ (рівень доказовості А)). Даний екстракт проявляє антибактеріальну активність щодо основних грампозитивних і грамнегативних бактерій, що викликають запалення в органах дихання; перешкоджає прикріпленню й проникненню вірусів у клітини; інгібує реплікацію найбільш значимих респіраторних вірусів; стимулює синтез інтерферону; активує фагоцитоз; стимулює внутрішньоклітинну загибель мікроорганізмів; стимулює вироблення інтерлейкінів (IL) — IL-1, IL-12, фактора некрозу пухлини α [9, 10, 13, 16]. Екстракт пеларгонії африканської стимулює неспецифічні механізми захисту слизової оболонки дихальних шляхів через збільшення частоти коливань війок клітин епітелію [11]. Це покращує бар'єрну функцію слизової оболонки.

Усі три компоненти Альпіколу чинять імуномодуючу дію, що прискорює імунну відповідь на інфекцію.

Додатковими інгредієнтами препарату є малиновий порошок (0,13 %); натуральний аромат малини; інвертний цукровий сироп; регулятор кислотності: лимонна кислота.

Продукт випускається у формі сиропу (флакон 120 мл). Рекомендована схема прийому для дітей від 3 до 12 років: по 5 мл 2 рази на день, для дітей від 12 років і дорослих — 15 мл один раз на день.

Метою нашої роботи була порівняльна оцінка безпечності, переносимості й ефективності різної тривалості курсів профілактичного прийому продукту Альпікол щодо частоти виникнення й тяжкості перебігу епізодів ГРЗ у дітей.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження стали діти 3–6 років, які відвідують дитячі дошкільні заклади, з рекурентними ГРЗ в анамнезі, батьки яких підписали інформовану згоду на участь дитини у випробуванні. Набір дітей для дослідження проводився в дитячих дошкільних і поліклінічних закладах м. Івано-Франківська в період із січня по лютий 2020 р. Структура випробування повністю відповідає сучасним морально-етичним нормам, що схвалено комісією з біоетики при КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради».

За тривалістю профілактичного прийому сиропу Альпікол діти рандомно були розподілені на дві групи: перша (I) — 30 дітей, які отримували препарат 24 дні; друга група (II) — 30 дітей, які отримували препарат 36 днів. Альпікол застосовувався у віковій дозі згідно з інструкцією для застосування. 20 дітей із рекурентними

ГРЗ, які не приймали препарат профілактично, увійшли в групу контролю.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження стали відома підвищена чутливість дитини до компонентів препарату й відмова від участі в дослідженні.

Під час прийому й 3 місяці поспіль після завершення прийому препарату оцінювали кількість і тривалість епізодів ГРЗ, їх тяжкість, розвиток ускладнень, об'єм призначення супутніх (симптоматичних та антибактеріальних) препаратів. У випадку виникнення епізоду ГРЗ проводилося фізикальне обстеження пацієнта й щоденна оцінка симптоматики захворювання батьками і/або лікарем за шкалою Wisconsin (шкала реєстрації щоденної симптоматики ГРЗ (WURSS-21)).

Переносимість та ефективність продукту Альпікол оцінювались як лікарем, так і батьками дитини як «дуже добра», «добра», «задовільна» й «погана».

Статистична обробка результатів дослідження проводилася із застосуванням програми Statistica v.10.0.

Результати та обговорення

Аналіз результатів дослідження показав, що кількість епізодів ГРЗ у пацієнтів різних досліджуваних груп і групи контролю впродовж періоду спостереження значно відрізнялася. Так, у I групі пацієнтів відзначали 33 епізоди ГРЗ, а в II групі — 25 епізодів ($p < 0,05$). При цьому один епізод захворювання мав місце в 19 (63,3 %) дітей I групи та 21 (70,0 %) дитини II клінічної групи, два епізоди — у 4 (13,3 %) пацієнтів I групи та 2 (6,7 %) — II групи, три та більше епізоди — лише у 2 (6,7 %) дітей I групи ($p < 0,05$). Не захворіли на ГРЗ за період спостереження 5 (16,7 %) дітей I групи і 7 (23,3 %) — II клінічної групи. У контрольній групі за період спостереження відмічено 33 епізоди ГРЗ, при цьому один епізод захворювання мав місце в 9 (45,0 %) дітей ($p < 0,05$), два епізоди — у 6 (30,0 %) дітей ($p < 0,05$), три та більше епізоди — у 4 (20,0 %) дітей. Жодного епізоду ГРЗ за період спостереження в контрольній групі не мала лише 1 (5,0 %) дитина ($p < 0,05$) (рис. 1).

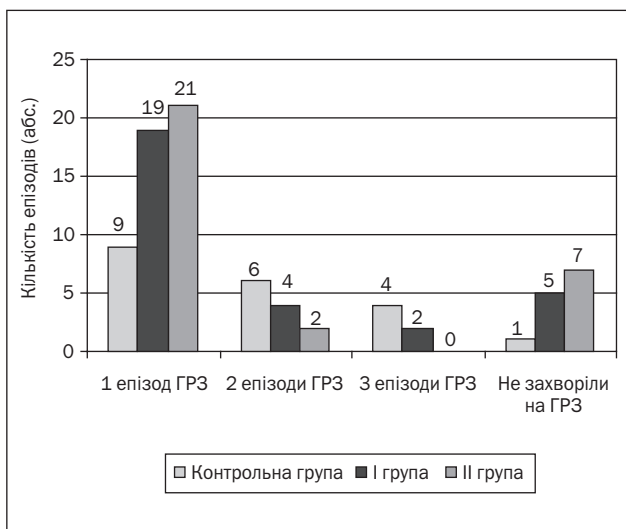


Рисунок 1. Кількість епізодів ГРЗ у дітей різних груп за період спостереження

Аналіз перебігу епізодів ГРЗ в обстежених показав, що в групах пацієнтів, які приймали досліджуваний препарат, переважав легкий перебіг захворювання (19 (57,6 %) епізодів у I групі й 14 (56,0%) — у II клінічній групі), у той час як у дітей контрольної групи переважав середньотяжкий перебіг (19 (57,6 %) епізодів ($p < 0,05$)). При цьому в пацієнтів, які приймали препарат, тяжкий перебіг захворювання й розвиток ускладнень не відмічалися. У контрольній групі тяжкий перебіг захворювання діагностовано в 4 (12,1 %) епізодах ($p < 0,05$) і розвиток ускладнень — у 3 (9,1 %) епізодах ГРЗ ($p < 0,05$) (рис. 2).

Аналіз перебігу захворювання показав, що в пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат, регрес клінічної симптоматики під час епізодів ГРЗ відбувався швидше. Так, регрес гіпертермії в обох дослідних групах відзначався з 3-го дня захворювання, а в контрольній — з 4-го дня; ринореї — з 3-го дня захворювання в дослідних групах і з 4-го дня — у контрольній; кашлю — із 7-го дня захворювання в дослідних групах і з 9-го дня — у контрольній; болю/дискомfortу в горлі — з 3-го дня захворювання в дослідних групах і з 5-го дня — у контрольній; слабкості/втомлюваності — з 3-го дня захворювання в I групі, з 2-го дня — у II дослідній і з 5-го дня — у контрольній групі (рис. 3).

У цілому тривалість основної симптоматики ГРЗ у пацієнтів досліджуваних груп була вірогідно нижчою за таку в групі контролю (табл. 1).

У той же час у дітей, які профілактично приймали досліджуваний засіб упродовж 36 днів, тривалість залишкового субфебрилітету була вірогідно нижчою від такої не лише в групі контролю, але й у групі пацієнтів, які приймали препарат протягом 24 днів ($p < 0,05$).

Встановлено, що прийом досліджуваного препарату передбачав меншу необхідність у застосуванні додаткової/симптоматичної терапії та антибіотиків. Так, у I групі додатковий прийом антипіретиків застосовували в лікуванні 24 (80,0 %) епізодів, у II групі — 22 (73,3 %) епізодів ГРЗ проти 19 (95,0 %) у контрольній групі ($p < 0,05$); деконгестантів — у 14 (46,7 %) у I

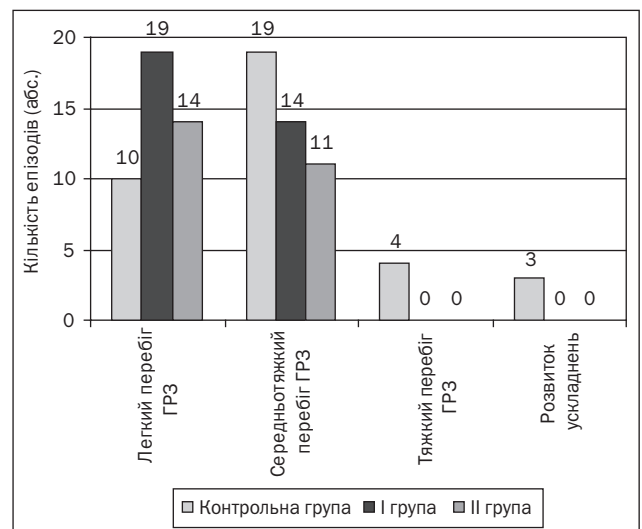


Рисунок 2. Тяжкість епізодів ГРЗ у дітей різних груп за період спостереження

групі й 16 (53,3 %) у II групі проти 17 (85,0 %) у групі контролю ($p < 0,05$); протикашльових препаратів — у 9 (30 %) епізодах у пацієнтів I групи, 7 (23,3 %) — у пацієнтів II групи й у 16 (80,0%) епізодах у групі контролю ($p < 0,05$); оральних антисептиків — у 9 (30,0 %) епізодах у I групі, 7 (23,3%) — у II клінічній групі й у 12 (60,0 %) епізодах — у контрольній; антибіотики одноразово застосовувалися лише в I епізоді (3,3 %) лікування ГРЗ у пацієнтів I клінічної групи й 7 (35,0 %) епізодах у групі контролю ($p < 0,05$), а повторне застосування антибіотиків мало місце лише в контрольній групі — 2 (10,0 %) ($p < 0,05$) (рис. 4).

Оцінка ефективності застосування препарату батьками показала, що в I групі в 19 дітей (63,3 %) ефективність була оцінена як «дуже добра», у 11 (36,6 %) —

як «добра». У II групі більшість батьків (22, 73,3 %) оцінили ефективність як «дуже добру», у 8 випадках (26,7 %) — як «добру» (рис. 5).

«Дуже добра» оцінка ефективності застосування препарату лікарями була у 21 дитини (70,0 %) I групи та 24 (80,0 %) — II клінічної групи, «добра» — у 9 (30,0 %) дітей I групи та 6 (20,0%) — II клінічної групи (рис. 6).

Жодна особа з числа лікарів і батьків не оцінила ефективність досліджуваного продукту як «погану» чи «дуже погану». При цьому і лікарі, і батьки відмітили добру переносимість сиропу Альпікол, відсутність побічних ефектів, приємні органолептичні властивості продукту, що не залежали від курсу його прийому.

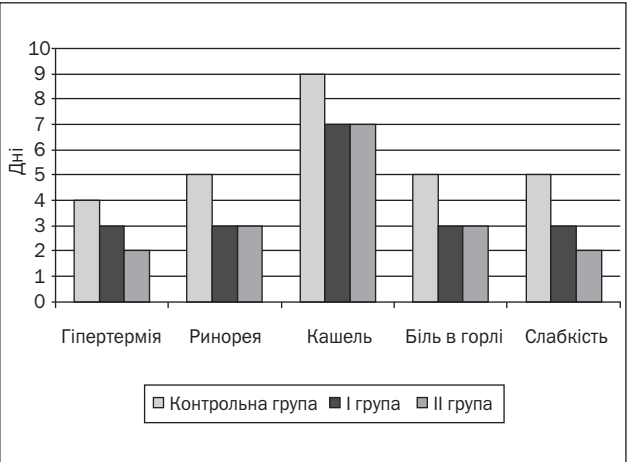


Рисунок 3. Регрес симптоматики в дітей різних груп

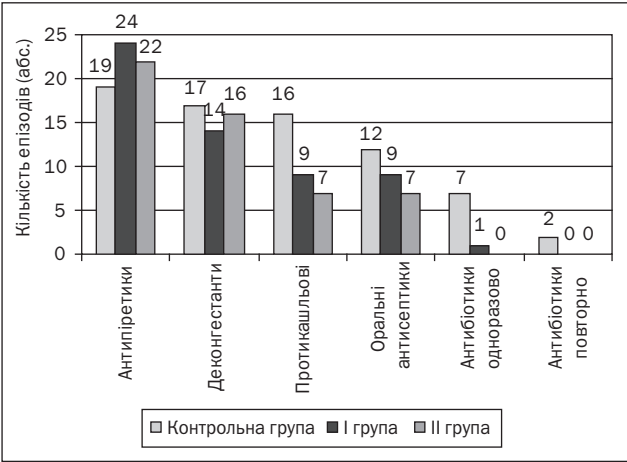


Рисунок 4. Додатковий прийом симптоматичних препаратів у пацієнтів досліджуваних груп

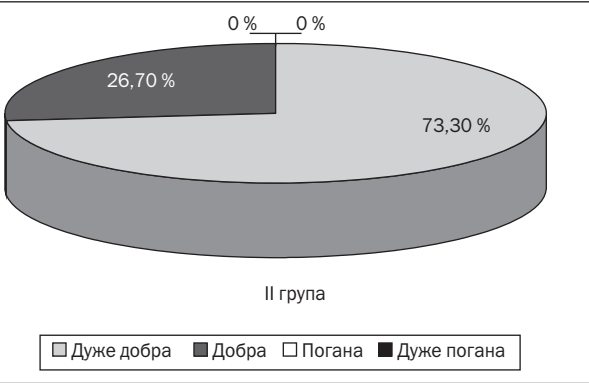
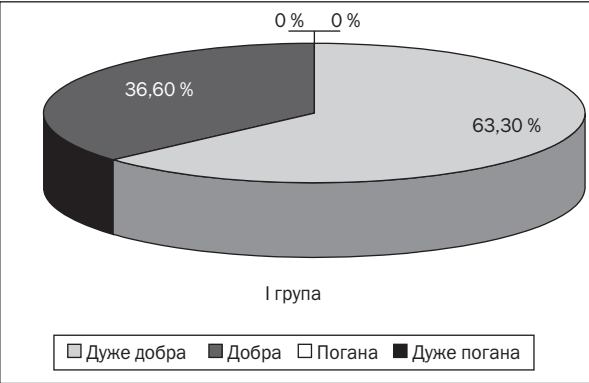


Рисунок 5. Ефективність досліджуваного продукту за оцінкою батьків

Таблиця 1. Тривалість основної симптоматики ГРЗ у дітей різних груп

Тривалість симптому, дні	Контрольна група (n = 20)	I група (n = 30)	II група (n = 30)
Гіпертермія	6,2 ± 1,4	4,9 ± 1,2*	4,1 ± 1,1*
Субфебрилітет	9,7 ± 1,9	5,3 ± 1,8*	4,9 ± 1,7*, °
Ринорея	7,4 ± 2,5	4,9 ± 1,7*	5,0 ± 1,9*
Кашель	19,2 ± 3,6	11,8 ± 2,1*	11,6 ± 2,2*
Біль/дискомфорт у горлі	6,1 ± 1,9	4,2 ± 1,4*	4,0 ± 1,7*

Примітки: * — вірогідність розбіжностей між показниками групи контролю й досліджуваної групи, $p < 0,05$; ° — вірогідність розбіжностей між показниками в досліджуваних групах, $p < 0,05$.

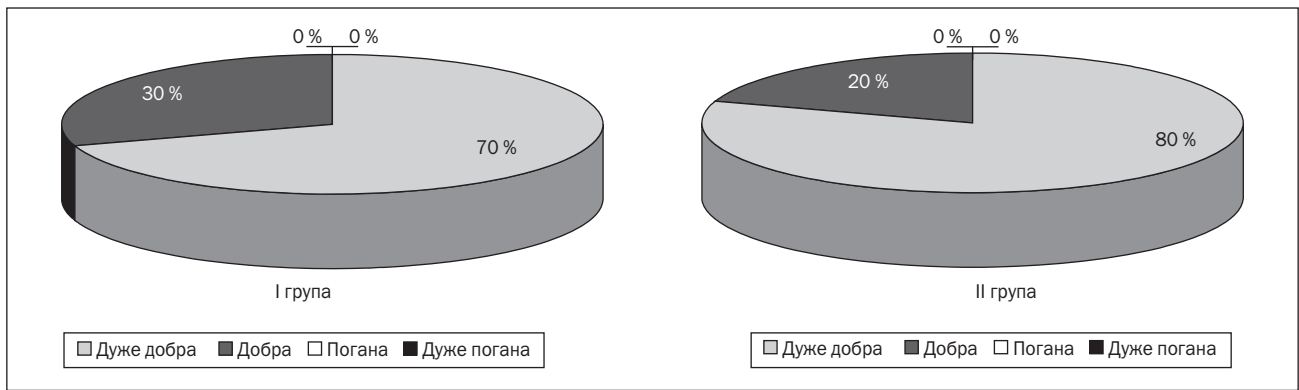


Рисунок 6. Ефективність досліджуваного продукту за оцінкою лікарів

Висновки

1. Рекурентні ГРЗ — часта патологія в дітей, що потребує нових підходів до профілактики й лікування.

2. Ефективність продукту Альпікол визначається зменшенням епізодів ГРЗ і легшим їх перебігом із меншою тривалістю й швидшим регресом клінічної симптоматики, зниженням потреби в додатковому застосуванні симптоматичних препаратів та антибіотиків.

3. У контексті аналізу складу препарату й вивчення його впливу на перебіг ГРЗ можна констатувати, що продукт забезпечує багаторівневий захист від респіраторних вірусів у дітей.

4. Добра переносимість, добрі органолептичні властивості й відсутність побічних ефектів продукту Альпікол забезпечують високий комплаєнс щодо застосування препарату.

5. Харчову добавку Альпікол можна рекомендувати для прийому під час ГРЗ для швидшого покращання стану дитини (зменшення болю й першіння в горлі, кашлю, нежитю, втоми) і використовувати її з профілактичною метою в дітей із рекурентними захворюваннями верхніх дихальних шляхів та лор-органів протягом 24–36 днів перед сезоном ГРЗ. Тривалість профілактичного прийому препарату прямо корелює з його ефективністю.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Фесенко М.Є., Зюзіна Л.С., Фастовець М.М., Калюжжя О.О., Мелашенко О.І. Гострі респіраторні рекурентні інфекції у дітей. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019. Т. 19. Вип. 4(68). С. 34–38.
2. Еришова И.Б., Ширина Т.В., Ткаченко В.И., Чернова Е.В., Черкасова С.Н. Проблема часто и длительно болеющих детей и методы оптимизации их лечения. Здоровье ребенка. 2008. № 2(11). С. 19–23.
3. Лемко О.І., Лукашук С.В., Вантюх Н.В., Попадинець М.І. Вплив відновлювального лікування на імунний статус дітей із рекурентними респіраторними захворюваннями. Здоров'я дитини. 2017. Т. 12. № 7. С. 773–779. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2017_12_7_7.
4. Матейко Г.Б., Пилик І.І. Ефективність профілактики гострих респіраторних захворювань у часто хворіючих дітей. Інфекційні хвороби. 2014. № 3. С. 43–48.
5. Vlachojannis J.E., Cameron M., Chrusasik C. A systematic review on the sambuci fructus effect and efficacy profiles. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.2729>. DOI:10.1002/ptr.2729.

6. Шелудько Д.Н., Овчаренко Л.С. Динаміка показників нейровегетативної регуляції в дітей із рекурентними захворюваннями респіраторного тракту і зниженим функціональним резервом міокарда після реабілітаційної програми. Здоров'я дитини. 2018. Т. 13. № 7. С. 651–658. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2018_13_7_7.

7. Auinger A., Riede L., Bothe G., Busch R., Gruenwald J. Yeast (1,3)-(1,6)-beta-glucan helps to maintain the body's defence against pathogens: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicentric study in healthy subjects. 2013.

8. Catchpole A., Balasingam S., Adil S. Virucidal activity of black elderberry extract against attenuated swH1N1 Swine Flu. London Bioscience Innovation Centre, London; Pharmacare Laboratories Pty Ltd, Australia, 2010.

9. Kayser O., Kolodziej H. Antibacterial activity of simple coumarins: structural requirements for biological activity. Z. Naturforsch. 1999. Vol. 54. № 3–4. P. 169–174.

10. Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory activity studies of Pelargonium sidoides (EPs 7630) in context of health promotion. Pharmaceuticals. 2011. 4. 1295–1314.

11. Neugebauer P., Mickenhagen A., Siefer O., Walger M. A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures — exemplary measurements under Pelargonium sidoides extract (EPs 7630). Phytomedicine. 2005. 12. 47–52.

12. Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC) of Selected Foods. Nov 2007. Published by U.S. Department of Agriculture.

13. Patiroglu T., Tunc A., Gungor H., Unal E. The efficacy of Pelargonium sidoides in the treatment of upper respiratory tract infections in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology. 2012. 19. 958–61.

14. Stier H. et al. Immune-modulatory effects of dietary Yeast Beta-1,3/1,6-D-glucan. Nutr. J. 2014. 13. 38.

15. Talbott S., Talbott J. Effect of beta 1,3/1,6 glucan on upper respiratory tract infection symptoms and mood state in marathon athletes. Journal of Sports Science and Medicine. 2009. 8. 509–515.

16. Timmer A., Günther J., Motschall E., Rücker G., Antes G., Kern W.V. Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst. Rev. 2013 Oct 22. (10). CD006323.

17. Torabian G. et al. Anti-influenza activity of elderberry (Sambucus nigra). Journal of Functional Foods. 2019. 54. 353–360.

18. Zakay-Rones Z., Thom E., Wollan T., Wadstein J. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. J. Int. Med. Res. 2004. 32. 132–140.

Отримано/Received 03.06.2020

Рецензовано/Revised 15.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 18.06.2020 ■

Синоверская О.Б., Березная Т.Г., Вовк З.В., Лазуркевич Х.О., Якубив-Ган И.Г.
Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

Рекуррентные респираторные заболевания у детей: новые возможности профилактики

Резюме. Актуальность. Острые респираторные заболевания занимают в мире первое место среди всех заболеваний, составляют около 90 % всей инфекционной патологии, 85 % этих инфекций приходится на детский возраст. Считается, что 6–10 эпизодов острой респираторной патологии в год для некоторых детей необходимы, чтобы сформировать иммунитет против различных респираторных вирусов, впрочем, у части детей с рекуррентными респираторными заболеваниями обнаруживаются серьезные нарушения. Острые респираторные заболевания представляют собой серьезную медико-социальную проблему, создавая мощное экономическое бремя для общества и значительную медикаментозную нагрузку на детский организм. Эти аспекты порождают необходимость постоянного поиска новых лечебных и профилактических технологий. **Целью** работы была сравнительная оценка безопасности, переносимости и эффективности различной продолжительности курсов профилактического приема препарата Альпикол по частоте возникновения и тяжести эпизодов острых респираторных заболеваний у детей. **Материалы и методы.** Объект исследования — дети 3–6 лет, посещающие детские дошкольные учреждения, с рекуррентными острыми

респираторными заболеваниями в анамнезе. По продолжительности профилактического приема Альпикола дети были разделены на две группы, по 30 детей в каждой. 20 детей вошли в группу контроля. Во время приема и 3 месяца подряд после завершения приема препарата оценивали количество и продолжительность эпизодов острых респираторных заболеваний, их тяжесть, развитие осложнений, объем назначения сопутствующих (симптоматических и антибактериальных) препаратов. **Результаты.** Установлено, что эффективность продукта Альпикол определяется уменьшением числа эпизодов острых респираторных заболеваний и облегчением их течения с меньшей продолжительностью и более быстрым регрессом клинической симптоматики, снижением потребности в дополнительном применении симптоматических препаратов и антибиотиков независимо от продолжительности лечения. **Выводы.** Хорошая переносимость и хорошие органолептические свойства, а также отсутствие побочных эффектов Альпикола обеспечивают высокий комплаенс при применении средства.

Ключевые слова: дети; рекуррентные острые респираторные заболевания; профилактика

O.B. Sinoverska, T.H. Berezna, Z.V. Vovk, Kh.O. Lazurkevych, I.H. Yakubiv-Han
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Recurrent respiratory diseases in children: new opportunities for prevention

Abstract. Background. Acute respiratory diseases rank first in the world among all diseases, account for about 90 % of all infectious pathologies, 85 % of these infections occur in childhood. It is believed that 6–10 episodes of acute respiratory pathology per year for some children are necessary to develop immunity against various respiratory viruses; however, some children with recurrent respiratory diseases have serious disorders. Acute respiratory diseases are a serious medical and social problem, creating a powerful economic burden on society and a significant drug burden on the child's body. These aspects necessitate a constant search for new treatment and prevention technologies. The aim of the study was to compare the safety, tolerability and effectiveness of different duration of courses of prophylactic administration of Alpicol in terms of incidence and severity of episodes of acute respiratory diseases in children. **Materials and methods.** The object of the study is children aged 3–6 years with a history of recurrent acute respiratory diseases, who attend preschool institutions. According

to the duration of prophylactic administration of Alpicol, children were divided into two groups of 30 children each. Twenty children were included in the control group. During the administration and for 3 consecutive months after the administration of the drug was completed, the number and duration of episodes of acute respiratory diseases, their severity, the development of complications, the volume of prescribed concomitant (symptomatic and antibacterial) drugs were evaluated. **Results.** It was found that the effectiveness of Alpicol is determined by reducing episodes of acute respiratory diseases and improving their course with less duration and faster regression of clinical symptoms, decreasing the need for additional use of symptomatic drugs and antibiotics regardless of the duration of treatment. **Conclusions.** Good tolerability and organoleptic properties, as well as the absence of side effects of Alpicol provide high compliance when using this drug.

Keywords: children; recurrent acute respiratory diseases; prevention

АЛЬПІКОЛ

Нові можливості підвищення опірності організму до грипу та ГРВІ у дітей

ДІТИ, які схильні часто та тривало хворіти



ДІТИ, які починають ходити в дитячий садочок чи школу



ДІТИ, які мають рецидивні захворювання ЛОР-органів



Бузина чорна



Пеларгонія африканська



Yestimun® бета-глюкан



Сироп для дітей 3+

- ◆ Впливає на віруси¹ та бактерії⁵
- ◆ Бореться з симптомами застуди^{3,6}
- ◆ Сприяє зміцненню імунітету
- ◆ Зменшує тривалість захворювання⁷
- ◆ Допомогає організму відновитися

СПОСІБ ПРИЙОМУ:

Діти від 3 до 12 років:
приймати по 5 мл 2 рази на добу

Діти від 12 років та дорослі:
приймати 15 мл один раз на добу



1. Zakay-Rones Z, Thom E, Wollan T, Wadstein J. 2004. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. J Int Med Res 32: 132-140. 2. A. Catchpole, S. Balasingam, Q. Adil. 2010. Virucidal activity of extract of black elderberry extract against attenuated swH1N1 Swine Flu. London Bioscience Innovation Centre, Royal College Street, London, Pharmcare Laboratories Pty Ltd, Australia. 3. Zakay-Rones Z, Yarsano N, Zlotnik M et al. 1995. Inhibition of several strains of influenza virus in vitro and reduction of symptoms by an elderberry extract (Sambucus nigra L.) during outbreak of influenza B Panama. 4. Koch E. et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2002;365(Suppl.1):R25. 5. Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory activity studies of Pelargonium sidoides (EPs 7630) in context of health promotion. Pharmaceuticals, 2011, 4:1295-1314. 6. Viktor G. Lzozgub, David S. Riley, Marianne Heger. 2007. Efficacy of a Pelargonium Sioideus Preparation in Patients with the Common Cold: a Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Ukraine, Russia, Germany. 7. Anneget Auinger, Linda Riede, Gordana Bothe, Regina Busch, Joerg Gruenewald. Yeast (1,3)-(1,6)-beta-glucan helps to maintain the body's defence against pathogens: a double-blind, randomized, placebocontrolled, multicentric study in healthy subjects. 2013.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для застосування в професійній діяльності. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному місці для дітей. Альпікол сироп, протокол випробувань харчової продукції № 8/257 від 31.01.2018

Виробник:

Лабораторія Натура Сп.з.о.о. (Польща)

Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30-А, м. Київ, Пуша-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03

Постачальник:

Альпен Фарма АГ (Швейцарія)





НА КРОК БЛИЖЧЕ ДО ГРУДНОГО МОЛОКА



Нова формула базових сумішей Nutrilon для здорових дітей містить:

- **Постбіотики**, у тому числі **олігосахарид 3'GL**, що міститься у грудному молоці, а нами створюється завдяки унікальному процесу ферментації
- **Збільшену*** кількість довголанцюгових поліненасичених жирних кислот **омега-3** й **омега-6** для розвитку мозку та зору
- **Запатентований комплекс пребіотиків GOS/FOS 9:1** у дозі 0,8 г / 100 мл, що імітує різноманіття, кількість та функції олігосахаридів грудного молока
- **Збільшену*** кількість **вітаміну D**, що сприяє нормальному функціонуванню імунної системи і правильному розвитку малюка

* У порівнянні з попередньою формулою Nutrilon з Pronutra+
Безумовна перевага надається грудному вигодовуванню. Матеріал призначений для медичних працівників.



Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Яцула М.С., Городиловська М.І.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Постбіотики і їх потенційне застосування в харчуванні дітей раннього віку

Резюме. Термін «біотики» застосовується щодо харчових стратегій, які використовуються з метою видозміни мікробіоти кишечника для досягнення більш сприятливого стану здоров'я хазяїна. Термін «біотик» походить від грецького слова *biōtikós*, що означає «стосується життя», і вживається щодо біологічної екосистеми, яка складається з живих організмів разом із їхнім фізичним середовищем. Пребіотики, пробіотики й синбіотики можуть модулювати склад мікробіоти кишечника і її активність, а також мати прямий вплив на імунну відповідь. Найновіший член сімейства біотиків — це постбіотики. Вони належать до біоактивних сполук, що утворюються внаслідок мікробіологічної ферментації. До постбіотиків належать мікробні клітини, складові клітин і різні метаболіти. Ефективність постбіотиків базується на мікробних метаболітах — білках, ліпідах, вуглеводах, вітамінах, органічних кислотах, компонентах клітинної стінки або інших складних молекулах, що утворюються з матриці, яка ферментується. Постбіотики мають локальні й системні ефекти. До локальних ефектів належать імуномодулюючий, протизапальний, антимікробний, формування кишкового бар'єра, вплив на склад і активність мікробіоти, до системних — антиоксидантний, антигіпертензивний, гіпохолестеролемічний, антипроліферативний, зниження ризику розвитку ожиріння. Результати досліджень мікробіоти кишечника сприятимуть розробці індивідуальних рекомендацій щодо персоналізованого харчування або втручання для покращення стану здоров'я кожного індивіда. Постбіотики можуть бути безпечнішою альтернативою пробіотикам у дітей, зокрема імунокомпromетованих або тяжко хворих.

Ключові слова: мікробіота; постбіотики; діти; дитяча ферментована суміш

Вступ

Мікробне середовище шлунково-кишкового тракту (ШКТ) людини є місцем складної і динамічної взаємодії мікробіоти кишечника й організму хазяїна. Завдяки їх взаємозв'язку мікробіота кишечника впливає на безліч фізіологічних функцій хазяїна, часто опосередкованих його імунною системою [1]. Компоненти мікробіоти кишечника також виробляють широкий спектр сполук, що можуть використовуватися як хазяїном, так і іншими мікроорганізмами. Такі відносини називаються взаємодією між хазяїном і мікробною спільнотою [2]. Ці взаємодії є життєво важливими для формування мікробного симбіозу хазяїна і створення стабільних спільнот, що сприяють здоров'ю і є стійкими до різних порушень протягом усього життя [3, 4].

Хоча для визначення точної ролі мікробіоти кишечника щодо конкретних аспектів здоров'я і деяких захворювань потрібні додаткові дослідження, загальновідомо, що склад мікробіоти корелює з цілою низкою захворювань, тому це стало важливою складовою як терапії, так і харчування [5, 6]. Склад і властивості мікробіоти кишок можна модулювати кількома способами. Термін «біотики» застосовується щодо харчових стратегій, які використовуються з метою видозміни мікробіоти кишечника для досягнення більш сприятливого стану здоров'я хазяїна. Термін «біотик» походить від грецького слова *biōtikós*, що означає «стосується життя», і вживається щодо біологічної екосистеми, яка складається з живих організмів разом з їхнім фізичним середовищем [7]. Пребіотики, пробіотики й синбіотики можуть модулювати склад мікробіоти кишечника

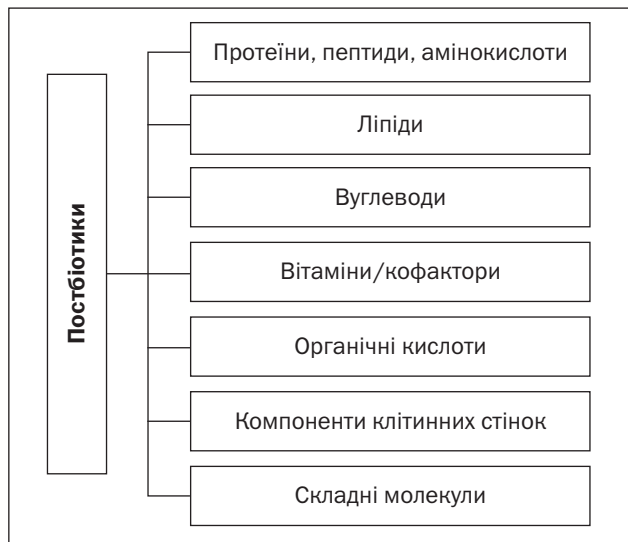


Рисунок 1. Структура постбіотиків

та її активність, а також мати прямий вплив на імунну відповідь. Найновіший член сімейства біотиків — це постбіотики. Вони належать до біоактивних сполук, що утворюються внаслідок мікробіологічної ферментації. До постбіотиків належать мікробні клітини, складові клітин і різні метаболіти (рис. 1) [8].

У зв'язку зі зростаючим інтересом до застосування різних харчових стратегій з метою модуляції мікробіоти кишечника кількість робіт, що повідомляють про дослідження пробіотиків і пребіотиків, стрімко збільшилася за останні 40 років. І лише нещодавно з'явилися повідомлення про постбіотичні продукти. У багатьох із цих досліджень використовується термін «постбіотики». Деякі дослідження описують застосування «парапробіотиків», «нежиттєздатних мікробних клітин» і «ферментованих дитячих сумішей» (ФДС), що відповідають визначенню постбіотиків [8].

Пробіотики

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотики — це «живі мікроорганізми, які при введенні в достатній кількості несуть користь здоров'ю хазяїна» [9, 10]. Більшість продуктів, до складу яких входять пробіотики, містять певний набір мікробних таксонів, до яких переважно належать молочно-кислі бактерії, такі як *Lactobacillus* spp. і *Bifidobacterium* spp., які в цілому вважаються безпечними [11].

Встановлено, що пробіотики можуть впливати на мікробіоту кишечника через пригнічення патогенних мікроорганізмів, а також шляхом запобігання їх адгезії і розмноженню цих збудників у кишечнику [12, 13]. Крім того, пробіотики відіграють важливу роль у розвитку імунної системи, синтезі харчових елементів, таких як вітаміни, і зміцненні цілісності кишкового бар'єра [14].

Для пробіотичних представників роду *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* і *Streptococcus* встановлено імуномодулюючі властивості, зокрема, вони сприятливо впливають на клітинний імунітет і процес запалення [15]. Модуляція розвитку імунітету є перспективним застосуванням пробіотиків, зокрема, в дітей раннього віку,

у яких зафіксовано найбільш виражений імуномодулюючий ефект [16]. Отже, пробіотики в харчуванні немовлят і дітей раннього віку показали багатообіцяючі результати при лікуванні алергії, кишкових і респіраторних інфекцій, синдрому подразненого кишечника, виразкового коліту (ВК) і синдрому дитячих кольок, у той же час слід пам'ятати, що вони не показані для рутинного використання [17].

Пребіотики

Міжнародна наукова асоціація пробіотиків і пребіотиків нещодавно переглянула визначення і сферу застосування пребіотиків. Пребіотики — це «субстрат, який вибірково використовується мікроорганізмами хазяїна, даючи користь здоров'ю» [18]. Пребіотики можуть змінювати склад мікробіоти, стимулюючи ріст певних видів, чим і корисні для здоров'я хазяїна [19].

Пребіотичні ефекти властиві численним ферментованим вуглеводам, зокрема олігосахаридам (ОС) грудного молока, деяким типам харчових волокон, фенолікам, кон'югованій лінолевої кислоти й поліненасиченим жирним кислотам, а також великому спектру ОС із широким діапазоном впливу [18]. Позитивний клінічний ефект ОС значною мірою може бути структуроспецифічним, оскільки їх спектр у грудному молоці є достатньо широким — близько 1000 структур (із них 200 розшифровані), а їх вміст і співвідношення є індивідуальним й залежить від багатьох чинників [20]. До найкраще вивчених і найбільше використовуваних ОС у дитячому харчуванні належать коротколанцюгові галактоолігосахариди (scGOS) і довголанцюгові фруктоолігосахариди (lcFOS) у співвідношенні 9 до 1 в оптимальній концентрації 0,8 г на 100 мл суміші [21–25]. Основні ефекти багатьох пребіотиків ґрунтуються на посиленні росту й активності специфічної біфідофлори, переважання якої характерне для немовлят на грудному вигодовуванні й дітей молодшого віку [26]. ОС потрапляють в кишечник у незміненому вигляді (не руйнуються шлунковим соком і не розщеплюються власними ферментами людини). У кишечнику вони служать харчовим субстратом для власних біфідобактерій і лактобактерій, оскільки саме біфідо- і лактобактерії мають фермент, що перетравлює ОС. У результаті при достатній кількості ОС біфідо- і лактофлора має добре поживне середовище, унаслідок чого інтенсивно розмножується, посідаючи домінуюче місце в біоценозі кишечника. Завдяки цьому модулюючому ефекту ОС, якими збагачують дитячі суміші, індукують зміни метаболічної активності кишечника й наближують консистенцію і частоту випорожнень дітей на штучному вигодовуванні до таких на грудному [25].

Нормалізуючи біоценоз кишечника, вони запобігають проявам усіх функціональних розладів ШКТ або зменшують їх, зокрема такі:

— проноси (не дають розмножуватися патогенній флорі, у зв'язку з чим знижується кількість кишкових інфекцій; нормалізуючи кількість корисної мікрофлори, збільшують кількість синтезованої лактази й зменшують проноси як прояв лактазної недостатності);

— малюкові кольки і метеоризм (нормалізуючи кількість корисної мікрофлори, збільшують кількість синтезованої лактази й знижують газоутворення як прояв лактазної недостатності);

— зригування (опосередковано, зменшуючи метеоризм і здуття, знижують тиск на шлунок з боку кишечника),

— запори (завдяки домінуванню нормальної мікрофлори й олігосахаридам, які є волокнами й тягнуть на себе воду, стимулюється перистальтика кишечника, а також збільшується синтез цитокинів, що стимулюють моторику кишечника).

Повноцінно сформований кишковий бар'єр перешкоджає всмоктуванню алергенів із просвіту кишечника, відповідно, не запускається каскад алергічних реакцій в організмі, тобто не відбувається сенсibiliзація. Усе це запобігає розвитку харчової алергії та atopічного маршу (atopічний дерматит, алергічний риніт, алергічне ураження ШКТ, бронхіальна астма тощо).

Sertac Arslanoglu та співавт. [27] досліджували імунomodуючі властивості scGOS/lcFOS, а саме запобігання інфекційним захворюванням та алергії. Здорові доношені немовлята з обтяженим сімейним анамнезом з алергічних захворювань були розподілені на дві групи: контрольна група отримувала гіпоалергенну дитячу суміш, збагачену scGOS/lcFOS (102 немовляти), а група плацебо (104 немовляти) — гіпоалергенну суміш без scGOS/lcFOS протягом перших 6 місяців життя. Основними критеріями для оцінки були епізоди інфекційних захворювань, кількість інфекцій, які потребували антибіотиків, та інфекційна захворюваність. Протягом періоду дослідження в немовлят із групи scGOS/lcFOS спостерігалось менше епізодів усіх видів інфекцій ($p = 0,01$). Вони також мали тенденцію до меншої кількості епізодів інфекції верхніх дихальних шляхів ($p = 0,07$) і меншої кількості інфекцій, які потребували лікування антибіотиками ($p = 0,10$). Частота повторних інфекцій була значно нижчою в групі з scGOS/lcFOS. Частота усіх повторних інфекцій і повторних респіраторних інфекцій становила 3,9 і 2,9 % відповідно в групі з scGOS/lcFOS і 13,5 і 9,6 % відповідно в групі плацебо ($p = 0,05$). Тобто пребіотики scGOS/lcFOS зменшували кількість епізодів і частоту повторних інфекційних захворювань, зокрема, верхніх дихальних шляхів протягом перших 6 місяців життя.

Окрім позитивного впливу на дітей грудного віку, пребіотики впливають на життєдіяльність організму протягом усього життя, зокрема покращують роботу ШКТ і бар'єрну функцію, підвищують абсорбцію мінералів, модулюють енергетичний обмін і зменшують ризик кишкових інфекцій [15, 28].

Синбіотики

Синбіотики часто визначають як «синергічні суміші пробіотиків і пребіотиків, які чинять позитивний вплив на організм хазяїна, покращуючи виживання й колонізацію живих корисних мікроорганізмів у ШКТ хазяїна» [9, 10]. Синбіотики можуть модулювати як склад мікробіоти кишечника, так і вироблення мікробних метаболітів [29]. Згідно з дослідженнями,

спеціальні дитячі суміші з додаванням синбіотиків підтримують нормальний ріст немовлят з алергією на коров'яче молоко, модулюють мікробіоту кишечника й запобігають розвитку астми в немовлят з atopічним дерматитом [30–32]. Крім цього, встановлено, що дитяча суміш, збагачена синбіотиками, що містять scGOS/lcFOS і *Bifidobacterium breve* M-16V, компенсує затримку колонізації біфідобактеріями кишечника немовлят, які народилися шляхом кесарського розтину. У цих немовлят синбіотики модулюють вироблення ацетату й підкислення ШКТ [33]. У дорослих результати кількох метааналізів свідчать про позитивний вплив синбіотиків при запорах, зниження високого рівня глюкози в крові натще й зменшення ризику розвитку післяопераційного сепсису після шлунково-кишкової хірургії [34–36].

Постбіотики

Важливо зауважити, що склад мікробіоти кишечника відрізняється як у популяціях, так і в різних індивідів. Це пов'язано з її метаболічним і функціональним фенотипом. Тому ступінь мікробного метаболізму в окремих осіб може різнитися [37]. З цим можуть бути пов'язані різні ефекти цих біотиків на здоров'я різних людей [38]. Більше того, багато з очікуваних ефектів щодо здоров'я внаслідок додавання пробіотиків, пребіотиків або синбіотиків пов'язані з можливим виробництвом коротколанцюгових жирних кислот і таких компонентів, як мікробні фракції, функціональні білки, секретовані полісахариди, позаклітинні полісахариди, клітинні лізати, тейхоева кислота, пептидоглікани нові похідні муропептидів і пілі-структури [24, 39–43].

Зазначені ефекти сприяли переосмисленню процесу ферментації їжі й породили концепцію постбіотиків. Постбіотики — це функціональні сполуки ферментації, які можна використовувати в поєднанні з нутрієнтами для зміцнення здоров'я (рис. 2).

Дві найбільш часто згадуваних сфери використання постбіотиків — це застосування парaproбіотиків у фармацевтичних засобах і постбіотиків — у ферментованих дитячих сумішах. Парaproбіотики, або пробіотики-примари, зараз часто визначаються як «нежиттєздатні або інактивовані мікробні клітини, які при введенні в достатній кількості в організм хазяїна чинять корисний вплив на нього» [44, 45]. ФДС — це дитячі суміші, які були ферментовані молочнокислими або іншими бактеріями й у більшості випадків не містять життєздатних бактерій [46, 47].

Грудне вигодовування (ГВ) є найкращим методом годування всіх новонароджених дітей, воно забезпечує повноцінне харчування, підтримку росту й розвитку. Грудне молоко є оптимальним джерелом корисних бактерій, пребіотичних ОС і постбіотиків, що позитивно впливають на формування мікробіоти кишечника в немовлят. Ці пребіотики потрапляють неушкодженими до нижньої частини кишечника малюків, де вони вибірково ферментуються біфідобактеріями. Цей процес ферментації також створює постбіотики.

Постбіотики можуть підвищувати потенціал активних мікроорганізмів або перетворювати їх на функціо-

нальні компоненти. Крім того, щодо постбіотиків оминається технічна проблема ефективності колонізації і підтримки життєздатності й стабільності мікроорганізмів у продукті (препараті) у високій дозі. Це полегшує доставку активних інгредієнтів у потрібне місце в кишечнику, покращує термін зберігання й може спростити упакування й транспортування [48]. Крім того, було висловлено припущення, що використання постбіотиків може бути доброю альтернативою іншим біотикам у тяжкохворих пацієнтів, дітей раннього віку й передчасно народжених [49, 50]. Концепція постбіотиків може ще більше зблизити їжу, мікробіологію та індивідуальне лікування [51].

На сьогодні вже є відомі постбіотичні сполуки, вивчені механізми їх впливу на організм. Ми розглянемо деякі з них.

Вплив постбіотиків на взаємодію організму хазяїна й мікробіоти

Пробіотики за визначенням є життєздатними, їх стабільність і життєздатність є важливою умовою позитивного впливу на здоров'я [52]. Однак для постбіотиків життєздатність уже не є найважливішим критерієм. Ефективність постбіотиків базується на мікробних метаболітах — білках, ліпідах, вуглеводах, вітамінах, органічних кислотах, компонентах клітинної стінки або інших складних молекулах, що утворюються з матриці, яка ферментується [43, 45]. На склад постбіотиків можуть впливати методи обробки харчових продуктів, у тому числі термічний, ультразвуковий, опромінення й високий тиск [53]. Мікроорганізми, що беруть участь у процесі ферментації, можуть по-різному реагувати на ці методи. Наприклад, деякі білки, що походять з бактерій, інактивованих термічно, можуть денатуруватися, тоді як опромінення може спричинити мутації нуклеїнових кислот [53]. Таким чином, склад постбіотика, а отже, і реакція хазяїна на нього залежить від особливостей процесу виробництва [44].

Молекулярні механізми дії постбіотиків виникають під час взаємодії між організмом хазяїна й мікробними продуктами. Це, у свою чергу, може стимулювати імунну систему хазяїна і тим самим викликати, на-

приклад, протизапальну реакцію [54]. Дослідження, що описують ці молекулярні механізми, часто проводяться *in vitro*, механізми дії, що призводять до виникнення цих ефектів у людини, залишаються не до кінця з'ясованими [53]. Уявлення про можливий механізм імуномодуючої дії постбіотиків у людини може бути отримане в експерименті *in vitro*, що показує вроджену відповідь макрофагів на нежиттєздатні клітини *Lactobacillus casei*. Суспензія зі зруйнованими термічно бактеріальними клітинами призводить до посилення експресії протизапальних цитокінів і транскрипції Toll-подібних рецепторів (TLR-2, TLR-3, TLR-4 і TLR-9) [55]. Більше того, кілька досліджень *in vitro* показали, що клітини біфідобактерій, які піддаються термічній обробці, індують клітинну імунну й протизапальну реакцію, пригнічуючи секрецію інтерлейкіну-8 (IL-8) у клітинах епітелію кишечника, отриманих від хворих на ВК [56, 57]. Було висловлено припущення, що ці ефекти в клітинах, отриманих від хворих на ВК, індуються вивільненими мікробними розчинними протизапальними факторами, які інгібують секрецію IL-8 у клітинах епітелію кишечника. Це не було викликано одним-єдиним фактором [57]. Крім того, існує гіпотеза, що постбіотичні сполуки від *Lactobacilli* spp. можуть мати імуномодуючу активність за рахунок підвищення рівня Т-хелперів Th1-асоційованих цитокінів і зменшення Th2-асоційованих цитокінів [53].

Експерименти на мишах із ферментованою дитячою сумішшю, що містить постбіотики, отримані з *Bifidobacterium breve* C50 і *Streptococcus thermophilus* 065, продемонстрували краще виживання й дозрівання дендритних клітин, індуквану високу продукцію IL-10 через TLR-2, що мали функцію імунної регуляції. Окрім цього, показано, що постбіотики з цих штамів покращують бар'єрну функцію епітелію і стимулюють реакцію Th1-лімфоцитів [58, 59]. Ще одне дослідження на мишах показало, що продукти метаболізму *Lactobacillus paracasei* CBA L74 можуть діяти за рахунок пригнічення імунних клітин запалення, захищати хазяїна від патобіонтів і кишкових патогенів і чинити захисну дію щодо коліту [60].

Ще два добре описані продукти ферментації — екзополісахариди (EPS) і позаклітинні везикули (EVs) [61, 62]. Широкий спектр бактеріальних таксонів, включно з деякими видами біфідобактерій, має можливість синтезувати полімери EPS [63, 64]. Можна виділити два типи EPS — гомополісахариди (HoPS) і гетерополісахариди (HePS). Ця класифікація залежить від складу повторюваних одиниць. Так, HoPS складаються з моносахариду одного типу, а HePS — із двох або більше типів цукрів [65]. Описано декілька ефектів EPS на здоров'я — кардіопротекторний, противиразовий, антиоксидантний і зниження рівня холестерину [66, 67]. Крім того, виявлено, що EPS, синтезовані з *Lactobacillus plantarum* 70810, функціонують як протипухлинний засіб *in vitro*, інгібуючи проліферацію пухлинних клітин HepG-2, BGC-823 і HT-29 [68]. Однак необхідні клінічні випробування на людях, щоб оцінити ефективність і безпеку для здоров'я різних форм мікробних EPS [61].

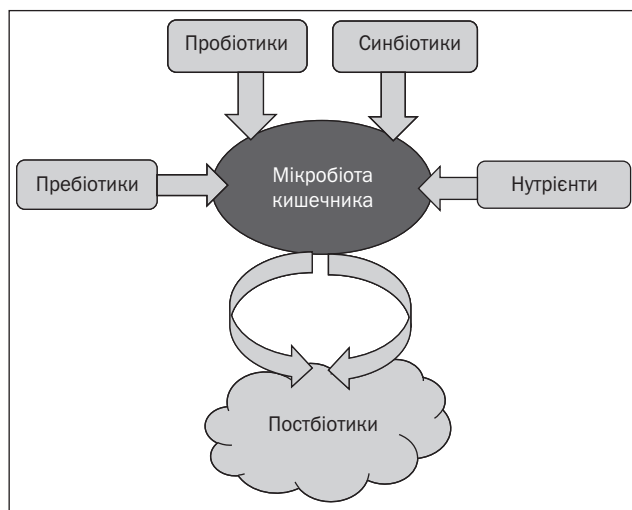


Рисунок 2. Утворення постбіотиків

EVs — це сферичні ліпідні двошарові структури, що можуть секретуватися як грамнегативними, так і грампозитивними бактеріями [69]. Більше того, EVs містять велику різноманітність таких сполук, як білки, нуклеїнові кислоти, фосфоліпіди, гліколіпіди й полісахариди [62]. Виділяються два типи EVs — зовнішні мембранні везикули (OMV) для грамнегативних бактерій і мембранні везикули (MVs) для грампозитивних бактерій [62]. EVs мають багато потенційних біологічних функцій — від участі у взаємодії мікробної спільноти, наприклад передачі генетичного матеріалу й білків, до передачі сигналу «хазяїн — мікроб» [70]. Є декілька досліджень, які показують позитивний вплив EVs на клітини хазяїна. Наприклад, EVs, отримані від штамів *Akkermansia muciniphila* і коменсалу *Escherichia coli*, показали відповідно зменшення проникності кишечника й активацію проходження сигналів через епітеліальний бар'єр кишечника *in vitro* [70, 71]. Деякі дослідження вивчали вплив EVs *in vivo*, вказуючи на можливий вплив EVs на захист від ВК у мишей [72]. Однак, як і для EPS, необхідні клінічні випробування на людях, щоб встановити безпеку використання EVs як терапевтичних засобів у людини.

Постбіотики в дитячому харчуванні

ГВ є оптимальним методом вигодовування немовлят. Проте існує безліч випадків, коли годування груддю неможливе, і тоді використовуються різноманітні дитячі суміші. Ці замінники грудного молока повинні забезпечувати малюків поживними речовинами й мати функціональні властивості, максимально наближені до властивостей грудного молока.

Уже проведено низку клінічних досліджень, які повідомляють про застосування ферментованих дитячих сумішей, що містять постбіотики. Усі дослідження були проспективними рандомізованими подвійними сліпими плацебо-контрольованими.

Так, Martine Morisset і співавт. [73] у своєму дослідженні визначали вплив негідролізованої ФДС, що містить термічно оброблені *Bifidobacterium breve* C50 і *Streptococcus thermophilus* 065 (НКВВСТ), на частоту алергоподібних явищ протягом перших 2 років життя в дітей із високим ризиком розвитку atopії. Для немовлят використовувалися НКВВСТ або стандартна дитяча суміш з народження до 1 року. Контроль проводився на 4, 12 і 24-му місяці життя. Систематично проводили шкірні алергопроби до шести харчових продуктів і шести аероалергенів. Дослідження включало 129 дітей, 63 дитини отримували стандартну суміш, 66 — ФДС. Вживання НКВВСТ не змінило частку дітей з алергією до коров'ячого молока, але зменшило частку дітей із позитивним шкірним прик-тестом до нього (1,7 % проти 12,5 %, $p = 0,03$), це свідчить про те, що оральна толерантність до коров'ячого молока у немовлят із високим ризиком розвитку atopії може бути покращена за допомогою негідролізованих ФДС.

Так, A. Rodriguez-Herrera і співавт. [74] вивчали вплив ферментованої дитячої суміші на синдром малюкових кольок. Порівнювали 30% ферментовану суміш із пребіотиками scGOS/lcFOS (0,8 г/100 мл, 9 : 1)

і стандартну неферментовану суміш без scGOS/lcFOS. У дослідження було включено 200 дітей ≤ 28 днів життя. Референтну групу становили 100 дітей на грудному вигодовуванні. Спостереження проводилось протягом 17 тижнів. У результаті дослідження було встановлено, що достовірно рідше спостерігалися кольки в групі дітей, які отримували 30% ферментовану суміш з scGOS/lcFOS (1,1 %), порівняно із групою, яка отримувала стандартну суміш без scGOS/lcFOS (8,7 %) ($p = 0,020$), і практично з такою ж частотою, як у дітей на ГВ (1 %).

A. Rodriguez-Herrera та співавт. [75] у іншому дослідженні вивчали вплив ферментованої суміші на консистенцію випорожнень у дітей. У дослідженні взяли участь 200 немовлят, які були розподілені на 2 групи. Порівнювали 30% ферментовану суміш із пребіотиками scGOS/lcFOS і стандартну неферментовану суміш без scGOS/lcFOS. ФДС була отримана в результаті процесу ферментації двома штамми бактерій — *Bifidobacterium breve* C50 і *Streptococcus thermophilus* 065, у результаті чого утворюються біоактивні сполуки. Одна з них — це 3-галактозил лактози (3-GL) — олігосахарид, що міститься в грудному молоці, на рівні ~ 25 мг/100 мл. Контрольна суміш не містила пребіотиків і не піддавалася жодному процесу ферментації. Референтну групу становили 100 немовлят на ГВ. Було встановлено, що консистенція випорожнень у немовлят, які споживали ферментовану суміш, була ближчою до такої в дітей на ГВ. А немовлята, які отримували стандартну суміш, мали достовірно більш тверді випорожнення ($p < 0,05$).

Y. Vandenplas і співавт. [76] вивчали вплив ФДС на гастроінтестинальні симптоми в немовлят. У дослідження було включено 432 здорових доношених немовляти віком 0–28 днів, батьки яких вирішили не починати або припинити ГВ. Досліджували чотири дитячі суміші: ФДС (рівень ферментації — 50 %) з scGOS/lcFOS, ФДС (15 %) із scGOS/lcFOS, ФДС (50 %) без scGOS/lcFOS і неферментовану суміш із scGOS/lcFOS. Батьки вели стандартизовані семиденні щоденники щодо симптоматики — неспокій (плач), сон і випорожнення. Дослідження тривало 17 тижнів. Було встановлено, що через 4 тижні малюкові кольки відзначалися достовірно рідше (8 %) у дітей, які отримували ФДС (50 %) із scGOS/lcFOS, порівняно з дітьми, які отримували неферментовану суміш з scGOS/lcFOS (20 %, $p = 0,034$) або ФДС (50 %) без scGOS/lcFOS (20 %, $p = 0,036$). Також встановлено, що в дітей, які отримували ФДС (50 %) із scGOS/lcFOS, консистенція калу наближалась до такої в дітей на ГВ, а частота й тривалість щоденного плачу були достовірно нижчими.

Підсумовуючи результати клінічних досліджень, ми бачимо, що ферментована дитяча суміш із додаванням scGOS/lcFOS достовірно краще наближує функціональні показники немовлят до таких у дітей на ГВ. Зниження частоти й тривалості щоденного плачу й малюкових кольок може мати позитивний вплив на нормальний сон дитини і, як наслідок, на психологічний стан сім'ї. Тобто ферментована суміш із додаванням пребіотиків є оптимальним варіантом харчування для дітей, які знаходяться на штучному вигодовуванні.

На основі опрацьованих даних літератури можна дійти висновку, що постбіотики можуть сприяти покращенню здоров'я хазяїна. Завдяки досягнутим успіхам у вимірюванні складу й функції мікробіоти кишечника ми вступаємо в нову еру біотичних досліджень. Це вже сприяло й надалі сприятиме розширенню спектра сполук з потенційною користю для здоров'я, які можна застосувати в спеціалізованому харчуванні. Результати досліджень мікробіоти кишечника сприятимуть розробці індивідуальних рекомендацій щодо персоналізованого харчування або втручань для покращення стану здоров'я кожного індивіда. Постбіотики можуть бути безпечнішою альтернативою пробіотикам у дітей, зокрема імунокомпрометованих або тяжко хворих [17, 77, 78].

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Honda K., Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016. Vol. 535. P. 75. doi: 10.1038/nature18848.
- Fischbach M.A., Segre J.A. Signaling in host-associated microbial communities. *Cell*. 2016. Vol. 164. P. 1288-1300. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.037.
- Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012. Vol. 489. P. 220. doi: 10.1038/nature11550.
- Sommer F., Anderson J.M., Bharti R. et al. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017. Vol. 15. P. 630. doi: 10.1038/nrmicro.2017.58.
- Skelly A.N., Sato Y., Kearney S., Honda K. Mining the microbiota for microbial and metabolite-based immunotherapies. *Nat. Rev. Immunol.* 2019. Vol. 19. P. 305-323. doi: 10.1038/s41577-019-0144-5.
- Zmora N., Suez J., Elinav E. You are what you eat: Diet, health and the gut microbiota. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 16. P. 35-56. doi: 10.1038/s41575-018-0061-2.
- Dictionary.com. Biotic. URL: <https://www.dictionary.com/browse/biotic>.
- Wegh C.A.M., Geerlings S.Y., Knol J. et al. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20(19). P. 4673-4696.
- FAO/WHO Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. URL: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (FAO/WHO) Joint Fao/Who Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. WHO; London, ON, Canada: 2002. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food.
- O'Toole P.W., Marchesi J.R., Hill C. Next-generation probiotics: The spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat. Microbiol.* 2017. Vol. 2. P. 17057. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.57.
- Collado M.C., Isolauri E., Salminen S., Sanz Y. The impact of probiotic on gut health. *Curr. Drug Metab.* 2009. Vol. 10. P. 68-78. doi: 10.2174/138920009787048437.
- Hemarajata P., Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuro-modulation. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2013. Vol. 6. P. 39-51. doi: 10.1177/1756283X12459294.
- Bermudez-Brito M., Plaza-Diaz J., Munoz-Quezada S. et al. Probiotic mechanisms of action. *Ann. Nutr. Metab.* 2012. Vol. 61. P. 160-174. doi: 10.1159/000342079.
- Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G. et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 16. P. 605-616. doi: 10.1038/s41575-019-0173-3.
- Hotel A.C.P., Cordoba A. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention*. 2001. Vol. 5. P. 1-10.
- Thomas D.W., Greer F.R. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010. Vol. 126. P. 1217-1231. doi: 10.1542/peds.2010-2548.
- Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E. et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 14. P. 491. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
- Vyas U., Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics Gut and beyond. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012. Vol. 2012. P. 872716-872732. doi: 10.1155/2012/872716.
- Добрянський Д.О. Олігосахариди у грудному молоці і молочних сумішах — значення для передчасно народжених немовлят. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2019. Т. IX. № 1(31). С. 67-77. doi: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.11.
- Giovannini M., Verduci E., Gregori D. et al. Prebiotic effect of an infant formula supplemented with galacto-oligosaccharides: Randomized multicenter trial. *J. Am. Coll. Nutr.* 2014. Vol. 33. P. 385-393. doi: 10.1080/07315724.2013.878232.
- Vandenplas Y., Zakhara Y., Dmitrieva Y. Oligosaccharides in infant formula: More evidence to validate the role of prebiotics. *Br. J. Nutr.* 2015. Vol. 113. P. 1339-1344. doi: 10.1017/S0007114515000823.
- Sierra C., Bernal M.-J., Blasco J. et al. Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: A multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 2015. Vol. 54. P. 89-99. doi: 10.1007/s00394-014-0689-9.
- Wegh C.A., Schoterman M.H., Vaughan E.E. et al. The effect of fiber and prebiotics on children's gastrointestinal disorders and microbiome. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 11. P. 1031-1045. doi: 10.1080/17474124.2017.1359539.
- Bertelsen R.J., Jensen E.T., Ringel-Kulka T. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2016. Vol. 30. P. 39-48. doi: 10.1016/j.bpg.2016.01.001.
- Macfarlane S., Macfarlane G., Cummings J.T. Probiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 24. P. 701-714. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03042.x.
- Arslanoglu S., Moro G.E., Boehm G. Early Supplementation of Prebiotic Oligosaccharides Protects Formula-Fed Infants against Infections during the First 6 Months of Life. *The Journal of Nutrition.* 2007. Vol. 137. P. 2420-2424. doi: 10.1093/jn/137.11.2420.
- Robefroid M., Gibson G.R., Hoyle L. et al. Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104. P. S1-S63. doi: 10.1017/S0007114510003363.
- Gurry T. Synbiotic approaches to human health and well-being. *Microb. Biotechnol.* 2017. Vol. 10. P. 1070-1073. doi: 10.1111/1751-7915.12789.
- Burks A.W., Harthoorn L.F., Van Ampting M.T. et al. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015. Vol. 26. P. 316-322. doi: 10.1111/pai.12390.
- Van der Aa L., Heymans H., Van Aalderen W. et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: A randomized-controlled trial. *Clin. Exp. Allergy.* 2010. Vol. 40. P. 795-804. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03465.x.
- Van der Aa L., Van Aalderen W., Heymans H. et al. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy.* 2011. Vol. 66. P. 170-177. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02416.x.
- Chua M.C., Ben-Amor R., Lay C. et al. Effect of synbiotic on the gut microbiota of cesarean delivered infants: A randomized, double-blind, multicenter study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 65. P. 102-106. doi: 10.1097/MPG.0000000000001623.

34. Nikbakht E., Khalesi S., Singh I. et al. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur. J. Nutr.* 2018. Vol. 57. P. 95-106. doi: 10.1007/s00394-016-1300-3.
35. Miller L.E., Ouwehand A.C., Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Gastroenterol.* 2017. Vol. 30. P. 629. doi: 10.20524/aog.2017.0192.
36. Arumugam S., Lau C.S., Chamberlain R.S. Probiotics and synbiotics decrease postoperative sepsis in elective gastrointestinal surgical patients: A meta-analysis. *J. Gastrointest. Surg.* 2016. Vol. 20. P. 1123-1131. doi: 10.1007/s11605-016-3142-y.
37. Umu O.C.O., Rudi K., Diep D.B. Modulation of the gut microbiota by prebiotic fibres and bacteriocins. *Microb. Ecol. Health. Dis.* 2017. Vol. 28. P. 1348886. doi: 10.1080/16512235.2017.1348886.
38. Collado M.C., Isolauri E., Salminen S., Sanz Y. The impact of probiotic on gut health. *Curr. Drug Metab.* 2009. Vol. 10. P. 68-78. doi: 10.2174/138920009787048437.
39. Sánchez B., Delgado S., Blanco-Míguez A. et al. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017. Vol. 61. P. 1600240. doi: 10.1002/mnfr.201600240.
40. O'Grady J., O'Connor E.M., Shanahan F. Review article: Dietary fibre in the era of microbiome science. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 49. P. 506-515. doi: 10.1111/apt.15129.
41. Slavin J. Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits. *Nutrients.* 2013. Vol. 5. P. 1417-1435. doi: 10.3390/nu5041417.
42. Markowiak P., Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017. Vol. 9. P. 1021. doi: 10.3390/nu9091021.
43. Konstantinov S.R., Kuipers E.J., Peppelenbosch M.P. Functional genomic analyses of the gut microbiota for CRC screening. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10. P. 741. doi: 10.1038/nrgastro.2013.178.
44. Taverniti V., Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: Proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr.* 2011. Vol. 6. P. 261. doi: 10.1007/s12263-011-0218-x.
45. Aguilar-Toalá J., Garcia-Varela R., Garcia H. et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci. Technol.* 2018. Vol. 75. P. 105-114. doi: 10.1016/j.tifs.2018.03.009.
46. Agostoni C., Goulet O., Kolacek S. et al. Fermented infant formulae without live bacteria. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 2007. Vol. 44. P. 392-397. doi: 10.1097/01.mpg.0000258887.93866.
47. Szajewska H., Skórka A., Pieścik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: A systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 2015. Vol. 174. P. 1413-1420. doi: 10.1007/s00431-015-2629-y.
48. Ouwehand A., Tölkö S., Kulmala J. et al. Adhesion of inactivated probiotic strains to intestinal mucus. *Lett. Appl. Microbiol.* 2000. Vol. 31. P. 82-86. doi: 10.1046/j.1472-765x.2000.00773.x.
49. Kataria J., Li N., Wynn J.L., Neu J. Probiotic microbes: Do they need to be alive to be beneficial? *Nutr. Rev.* 2009. Vol. 67. P. 546-550. doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00226.x.
50. Deshpande G., Athalye-Jape G., Patole S. Para-probiotics for preterm neonates — the next frontier. *Nutrients.* 2018. Vol. 10. P. 871. doi: 10.3390/nu10070871.
51. Olle B. Medicines from microbiota. *Nat. Biotechnol.* 2013. Vol. 31. P. 309. doi: 10.1038/nbt.2548.
52. Lahtinen S.J. Probiotic viability — does it matter? *Microb. Ecol. Health Dis.* 2012. Vol. 23. P. 18567. doi: 10.3402/mehd.v23i0.18567.
53. De Almada C.N., Almada C.N., Martínez R.C.R., Sant'Ana A.S. Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends Food Sci Technol.* 2016. Vol. 58. P. 96-114. doi: 10.1016/j.tifs.2016.09.011.
54. Gosálbez L., Ramón D. Probiotics in transition: Novel strategies. *Trends Biotechnol.* 2015. Vol. 33. P. 195-196. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.01.006.
55. Wang Y., Xie J., Wang N. et al. *Lactobacillus casei* Zhang modulate cytokine and toll-like receptor expression and beneficially regulate poly I: C-induced immune responses in raw264.7 macrophages. *Microbiol. Immunol.* 2013. Vol. 57. P. 54-62. doi: 10.1111/j.1348-0421.516.x.
56. Kamiya T., Wang L., Forsythe P. et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in sprague-dawley rats. *Gut.* 2006. Vol. 55. P. 191-196. doi: 10.1136/gut.2005.070987.
57. Imaoka A., Shima T., Kato K. et al. Anti-inflammatory activity of probiotic bifidobacterium: Enhancement of il-10 production in peripheral blood mononuclear cells from ulcerative colitis patients and inhibition of il-8 secretion in ht-29 cells. *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. P. 2511-2516. doi: 10.3748/wjg.14.2511.
58. Hoarau C., Lagaraine C., Martin L. et al. Supernatant of bifidobacterium breve induces dendritic cell maturation, activation, and survival through a toll-like receptor 2 pathway. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 117. P. 696-702. doi: 10.1016/j.jaci.2005.10.043.
59. Menard S., Laharie D., Asensio C. et al. Bifidobacterium breve and Streptococcus thermophilus secretion products enhance t helper 1 immune response and intestinal barrier in mice. *Exp. Biol. Med.* 2005. Vol. 230. P. 749-756. doi: 10.1177/153537020523001008.
60. Zagato E., Mileti E., Massimiliano L. et al. *Lactobacillus paracasei* CBA 174 metabolic products and fermented milk for infant formula have anti-inflammatory activity on dendritic cells in vitro and protective effects against colitis and an enteric pathogen in vivo. *PLoS ONE.* 2014. Vol. 9. P. e87615. doi: 10.1371/journal.pone.0087615.
61. Korcz E., Kerenyi Z., Varga L. Dietary fibers, prebiotics, and exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: Potential health benefits with special regard to cholesterol-lowering effects. *Food Funct.* 2018. Vol. 9. P. 3057-3068. doi: 10.1039/C8FO00118A.
62. Ahmadi Badi S., Moshiri A. et al. Microbiota-derived extracellular vesicles as new systemic regulators. *Front. Microbiol.* 2017. Vol. 8. P. 1610. doi: 10.3389/fmicb.2017.01610.
63. Ryan P.M., Ross R.P., Fitzgerald G.F. et al. Sugar-coated: Exopolysaccharide producing lactic acid bacteria for food and human health applications. *Food Funct.* 2015. Vol. 6. P. 679-693. doi: 10.1039/C4FO00529E.
64. Salazar N., Gueimonde M., de Los Reyes-Gavilan C.G., Ruas-Madiedo P. Exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria and bifidobacteria as fermentable substrates by the intestinal microbiota. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016. Vol. 56. P. 1440-1453. doi: 10.1080/10408398.2013.770728.
65. Zeidan A.A., Poulsen V.K., Janzen T. et al. Polysaccharide production by lactic acid bacteria: From genes to industrial applications. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017. Vol. 41. P. 168-200. doi: 10.1093/femsre/flux017.
66. Das D., Baruah R., Goyal A. A food additive with prebiotic properties of an alpha-D-glucan from *Lactobacillus plantarum* DM5. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014. Vol. 69. P. 20-26. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2014.05.029.
67. Hongpattarakere T., Chertong N., Wichienchot S. et al. In vitro prebiotic evaluation of exopolysaccharides produced by marine isolated lactic acid bacteria. *Carbohydr. Polym.* 2012. Vol. 87. P. 846-852. doi: 10.1016/j.carbpol.2011.08.085.
68. Wang K., Li W., Rui X. et al. Characterization of a novel exopolysaccharide with antitumor activity from *Lactobacillus plantarum* 70810. *Int. J. Biol. Macromol.* 2014. Vol. 63. P. 133-139. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.10.036.
69. Ellis T.N., Kuehn M.J. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles. *Microbiol. Mol. Biol. Rev. MMBR.* 2010. Vol. 74. P. 81-94. doi: 10.1128/MMBR.00031-09.
70. Chelakkot C., Choi Y., Kim D.-K. et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Exp. Mol. Med.* 2018. Vol. 50. P. e450. doi: 10.1038/emm.2017.282.
71. Fàbrega M.J., Aguilera L., Giménez R. et al. Activation of immune and defense responses in the intestinal mucosa by outer membrane vesicles of commensal and probiotic *Escherichia coli* strains. *Front. Microbiol.* 2016. Vol. 7. P. 705. doi: 10.3389/fmicb.2016.00705.

72. Kang C.-S., Ban M., Choi E.-J. et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially *Akkermansia muciniphila*, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. e76520. doi: 10.1371/journal.pone.0076520.
73. Morisset M., Aubert-Jacquin C., Soulaïnes P. et al. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2011. Vol. 65. P. 175-183. doi: 10.1038/ejcn.2010.250.
74. Rodríguez-Herrera A., Ludwig T., Bouritius H. et al. A Partly Fermented Infant Formula Combined with Scgos/Lcfos Resulted in a Lower Incidence of Investigator-Reported Infantile Colic in Healthy Term-Born Infants. *Pediatrics, Cogent Medicine*. 2017. Vol. 4. P. 1408251. DOI: <https://doi.org/10.1080/2331205X.2017.1408251>.
75. Rodríguez-Herrera A., Kelly M., Bouritius H. et al. Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. P. 1530. doi: 10.3390/nu11071530.
76. Vandenplas Y., Ludwig T., Bouritius H. et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatrica*. 2017. Vol. 106. P. 1150-1158. doi: 10.1111/apa.13844.
77. Peng G.C., Hsu C.H. The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatric Allergy Immunol*. 2005. Vol. 16. P. 433-438. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00284.x.
78. Rampengan N.H., Manoppo J., Warouw S.M. Comparison of efficacies between live and killed probiotics in children with lactose malabsorption. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2010. Vol. 41. P. 474-481.

Отримано/Received 21.04.2020

Рецензовано/Revised 08.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.05.2020 ■

Information about authors

S.L. Nyankovsky, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>
 O.S. Nyankovska, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and neonatology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7683-9588>
 M.S. Yatsula, MD, PhD, Assistant Professor, Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>
 M.I. Horodylovskaya, MD, PhD, Assistant, Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4962-3455>

Няньковский С.Л., Няньковская Е.С., Яцула М.С., Городиловская М.И.

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

Постбиотики и их потенциальное применение в питании детей раннего возраста

Резюме. Термин «биотики» применяется в отношении пищевых стратегий, которые используются с целью видоизменения микробиоты кишечника для достижения более благоприятного состояния здоровья хозяина. Термин «биотик» происходит от греческого слова *biōtikós*, что означает «касается жизни», и используется по отношению к биологической экосистеме, состоящей из живых организмов вместе с их физической средой. Пребиотики, пробиотики и синбиотики могут модулировать состав микробиоты кишечника и его активность, а также оказывать прямое влияние на иммунный ответ. Самый новый член семейства биотиков — это постбиотики. Они принадлежат к группе биоактивных соединений, которые образуются в результате микробиологической ферментации. К постбиотикам относятся микробные клетки, составляющие клеток и различные метаболиты. Эффективность постбиотиков базируется на микробных метаболитах — белках, липидах, углеводах, витаминах, органических кис-

лотах, компонентах клеточной стенки или других сложных молекулах, образующихся из матрицы, которая ферментируется. Постбиотики имеют локальные и системные эффекты. К локальным эффектам относятся иммуномодулирующий, противовоспалительный, антимикробный, формирование кишечного барьера, влияние на состав и активность микробиоты, к системным — антиоксидантный, антигипертензивный, гипохолестеролемический, антипролиферативный, снижение риска развития ожирения. Результаты исследования микробиоты кишечника способствуют разработке индивидуальных рекомендаций по персонализированному питанию или вмешательствам для улучшения состояния здоровья каждого индивида. Постбиотики могут быть безопасной альтернативой пробиотикам у детей, в частности иммунокомпрометированных или тяжело больных.

Ключевые слова: микробиота; постбиотики; дети; детская ферментированная смесь

S.L. Nyankovsky, O.S. Nyankovska, M.S. Yatsula, M.I. Horodylovskaya
 Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Postbiotics and their potential usage in the diet of young children

Abstract. The term “biotics” refers to nutritional strategies that can be utilized to direct the gut microbiota towards a more favorable state for host health. The term “biotic” is derived from the Greek word *biōtikós*, meaning “pertaining to life”, and refers to the biological ecosystem made up of living organisms together with their physical environment. Prebiotics, probiotics and synbiotics can modulate the gut microbiota composition and its activity, and also have direct effects on the immune response. The newest member of the biotics family, postbiotics, are bioactive compounds produced by food-grade microorganisms during a fermentation process. Postbiotics include microbial cells, cell constituents and various metabolites. The effectiveness of postbiotics is based on microbial metabolites — proteins, lipids, carbohydrates, vitamins,

organic acids, cell wall components or other complex molecules formed from the fermented matrix. Postbiotics have local and systemic effects. Local effects of postbiotics are immunomodulatory, anti-inflammatory, antimicrobial, intestinal barrier formation, effects on the microbiota composition and activity, systemic — antioxidant, antihypertensive, hypocholesterolemic, antiproliferative, anti-obesogenic. The results of gut microbiota research will help develop individual recommendations in terms of personalized nutrition or interventions to improve health. Postbiotics might be a safer alternative to probiotics in immunocompromised or severely ill children.

Keywords: microbiota; postbiotics; children; fermented infant formula



УДК 616.514-036.87-053.2-07

DOI: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208475

Недельська С.М., Ярцева Д.О.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Сучасний погляд на діагностику рецидивуючої та хронічної кропив'янки в дітей

Резюме. У статті узагальнено відомості щодо діагностики рецидивуючої та хронічної кропив'янки в дітей на підставі аналізу літературних джерел із використанням паперових носіїв та електронних баз даних PubMed, CyberLeninka, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Наведено дані щодо сучасної термінології та класифікації кропив'янки, що передбачає розподіл всіх кропив'янок на спонтанну та індуковану. Особливістю даного огляду є те, що ми максимально узагальнили дані щодо діагностичних методик та обладнання, що використовується у світі для діагностики фізичної кропив'янки, та згрупували ці дані у вигляді таблиці. Окреслена проблема діагностики автоімунних форм кропив'янки, показані діагностичні тести, використання яких можливе в рутинній клінічній практиці. Наведений перелік захворювань, з якими необхідно проводити диференціальну діагностику з урахуванням конкретного випадку. Особливістю цієї статті є висвітлення даних щодо інфекцій, які можуть бути причиною розвитку спонтанної кропив'янки, зведення цієї інформації в єдину таблицю, що допоможе лікарю спростити уявлення про необхідний перелік діагностичних інтервенцій. Наведено опитувальники та шкали для встановлення ступеня тяжкості захворювання та його рівня контролю, а також інтерпретація отриманих результатів. Як висновок узагальнено проблеми діагностики, які є напрямком подальших наукових досліджень.

Ключові слова: хронічна кропив'янка; рецидивуюча кропив'янка; діти; діагностика; огляд

Хронічна кропив'янка (ХК) — складна міждисциплінарна патологія, що, за даними експертів європейських країн та США, вражає близько 1–3 % загальної популяції як дорослих, так і дітей [1, 2]. І якщо ще 10 років тому вважалося, що хворіють переважно підлітки та дорослі пацієнти, то сьогодні в нашій практиці є випадки виникнення цього захворювання в дітей першого року життя. Крім того, у 40–50 % хворих не вдається ідентифікувати причину ХК, навіть незважаючи на сучасні можливості лабораторної та інструментальної діагностики, а в близько половини з них прояви кропив'янки супроводжуються ангіонабряком, у тому числі набряком гортані, що є життєзагрозливим станом [3].

За твердженням наших італійських колег Carlo Caffarelli, Francesco Paravat та ін., існує чимало рекомендацій із приводу діагностики та лікування хронічної кропив'янки, але жодне з них не стосується виключно

педіатричної практики, що свідчить про складності діагностики цієї патології в дітей. Один із небагатьох таких клінічних гайдлайнів був розроблений останнім часом та надає інформацію щодо ведення дітей із ХК [4].

Метою досліджень, що сьогодні проводяться серед пацієнтів із ХК, є виявлення задіяних патогенетичних механізмів, оскільки це найбільш обґрунтований шлях до визначення етіологічного чинника. Це пріоритетний напрямок більшості необхідних наступних досліджень, що були визначені експертами EAACI/GA²LEN/EDF/WAO [5].

Хронічна кропив'янка в більшості настанов значена як група захворювань, що характеризуються розвитком пухирів, ангіонабряку або й того, й іншого щодня або майже щодня впродовж понад 6 тижнів або з короткими безсимптомними періодами на тлі медикаментозного лікування [1, 4–6], на противагу гострій кропив'янці, симптоми якої можуть персистувати до

6 тижнів. Але лікарі, які щільно працюють із такими пацієнтами, досить часто стикаються зі складнощами в остаточній верифікації ХК як діагнозу. Це пов'язано з необхідністю тривалого спостереження за пацієнтами, навіть, якщо був проведений максимально повний комплекс досліджень. У таких випадках, на наш погляд, існування діагнозу «рецидивуюча кропив'янка» цілковито обґрунтоване, тим більше, що Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду з австралійською модифікацією (МКХ-10-АМ) дає таку можливість (L50.8 Кропив'янка хронічна та кропив'янка, що періодично повторюється). Хоча потенційно рецидивний перебіг пухирів підлягає диференціальній діагностиці, як при ХК, і має бути доведений до логічного завершення з формуванням коректного, згідно зі світовими консенсусами, діагнозу.

Що стосується класифікації, то максимально відповідає нагальним потребам класифікація ХК, наведена в табл. 1. Окремої класифікації для дитячого віку не існує.

Завдяки значним досягненням у вивченні патогенезу ХК класифікація 1988 року, запропонована S. Finemann та модифікована Е.С. Феденко у 2000 р., сьогодні є історичною [6].

Діагностичний пошук при рецидивах уртикаріїв має 3 напрямки: 1) виключити диференціальні діагностики; 2) оцінити активність захворювання, його вплив та рівень контролю; 3) виявити тригери, що спричиняють загострення. Тобто лікар, який стикається з проблемою ХК, передусім має відповісти на такі питання: чи є у мого пацієнта системні захворювання, що проявляються пухирями/ангіонабряком? Яка активність та як контролюється його захворювання, чи достатній обсяг лікування отримує пацієнт? Кропив'янка індукована чи спонтанна? Чим індукується? Який із можливих чинників спонтанної кропив'янки є у мого пацієнта? Із цих питань найпростішим виглядає питання про тяжкість та контрольованість хвороби, хоча і цей розділ потребує валідації опитувальників та шкал у педіатричній практиці. Але передусім слід прагнути до встановлення етіологічного фактора.

Індукована кропив'янка — це підгрупа ХК, що характеризується рецидивним утворенням сверблячих пухирів та/або ангіонабряку тривалістю більше 6 тижнів та **спричинена специфічним фактором** [7]. Тобто дія фактора передуює появі специфічних ознак кропив'янки, і ми можемо утворити причинно-наслідкові зв'язки між ними. Якщо пухирі та/або ангіонабряк персистують більше 6 тижнів та виникають **спонтанно**, без чіткого зв'язку із зовнішнім стимулом, то таку кропив'янку ми розцінюємо як спонтанну. Згідно з табл. 1, до спонтанної кропив'янки відносять автономну форму та кропив'янку, спричинену інфекційними агентами, тому використовувати термін «ідіопатична» сьогодні не рекомендується [8].

Визначення клінічного типу ХК — дуже складне завдання, особливо в педіатрії, оскільки потребує широкого диференційного пошуку, що є дорогим, тривалим за часом, виснажливим морально як для пацієнта, так і для лікаря, а крім того, деякі тести не уніфіковані. Найімовірніше, діагностика та підбір терапії мають бути проведені спеціалістами-алергологами в спеціалізованих відділеннях. На наш погляд, навіть початкову діагностику має проводити алерголог, а не сімейний лікар, оскільки пацієнт, виснажений діагностикою, що не дає результату, потім може не дійти до спеціаліста.

Підходи до збору анамнезу

Анамнезу слід приділяти особливу увагу, тому що коректно зібрана історія хвороби дозволяє запобігти необґрунтованим діагностичним та лікувальним призначенням. При цьому важливо врахувати усі фактори, що можуть бути причиною висипу. Є тригери, які відомі і для яких встановлений зв'язок із виникненням симптомів. Ці фактори внесені до спеціальних опитувальників, які дозволять провести анамнестичний скринінг пацієнта і є квінтесенцією діагностичних питань, що рекомендовані робочою групою EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2017 р. [5] (див. нижче). Слід звертати увагу на те, що деякі фактори здебільшого прокують розвиток пухирів, а деякі — ангіонабряку. Відповіді на ці питання мають бути записані лікарем

Таблиця 1. Класифікація хронічної кропив'янки (згідно з Caffarelli et al., 2019) [4]

Клінічний тип	Підтип	Тригер
Спонтанна	З ангіонабряком Без ангіонабряку	Автоімунна Спричинена інфекціями Невідомий тригер
Індукована	З ангіонабряком Без ангіонабряку	Фізичні стимули: — Аквагенна — Холодова — Дермографічна — Теплова — Відтермінована від тиску — Вібраційна — Сонячна Нефізичні стимули: — Холінергічна — Алергени або гаптени — Контактна

і ретельно проаналізовані. З огляду на те, що близько 50 % випадків спонтанної кропив'янки залишаються етіологічно не діагностованими, необхідно звертати увагу на найменші дрібниці (можливо, пізніше лікар зможе встановити зв'язок у разі повторної дії фактора). Усім нашим пацієнтам із ХК ми радимо вести щоденник самоспостереження, де необхідно відмічати дату виникнення висипу, тривалість елементів, можливі тригери, ефективність медикаментів (і навіть регрес висипу без використання ліків).

Крім того, у перелік питань, які рекомендовані експертами робочої групи EAACI/GA²LEN/EDF/WAO, ми включили специфічні для педіатричної практики питання: наявність інвазії гельмінтами та латентних бактеріальних або вірусних інфекцій, оскільки в дітей це досить частий чинник розвитку уртикаріїв [9]. Чому ми акцентуємо на анкетуванні так багато уваги? Тому що це дійсно один із найпотужніших інструментів у діагностиці ХК. Напевне, 70 % успіху залежить від анкетування.

Основні питання при зборі анамнезу пацієнта з хронічною кропив'янкою (згідно з EAACI/GA²LEN/EDF/WAO 2017 р., із модифікацією авторів)

1. Опис елементів висипу пацієнтом/представниками пацієнта — форма, розмір та розташування елементів висипки.
2. Час початку хвороби.
3. Частота та тривалість пухирів (обов'язкова фіксація елементів маркером для шкіри).
4. Добові коливання.
5. Зв'язок із мандрівками, святами або вихідними днями.
6. Наявність ангіонабряку.
7. Наявність суб'єктивних симптомів — свербіж, біль або інше.
8. Спадковість стосовно atopії та кропив'янки/ангіонабряку.
9. Попередні або наявні захворювання пацієнта — алергія, інфекції або захворювання внутрішніх органів.
10. Психосоматичні або психіатричні стани.
11. Хірургічні маніпуляції або наявність імплантів (у тому числі стоматологічні процедури).
12. Гастроентерологічні проблеми (характер випорожнень, наявність метеоризму тощо).
13. Чи провокують якісь фізичні стимули (тепло, холод, тиск та ін.) або фізичні вправи появу пухирів.
14. Використання медикаментів (використання будь-яких медикаментів має бути записане).
15. Чи є зв'язок із прийомом їжі — ця позиція має бути ретельно обговорена з пацієнтом із включенням питань щодо неімунологічних механізмів реакцій на їжу (використання їжі, що містить ксенобіотики; сьогодні це актуальне питання).
16. Наявність зв'язку з менструальним циклом.
17. Статус паління.
18. Характер праці пацієнта.
19. Хобі пацієнта.
20. Наявність стресу (хронічного або гострого, як позитивних емоцій, так і негативних).

21. Якість життя пацієнта, пов'язана з наявністю кропив'янки.

22. Попереднє лікування та відповідь пацієнта на нього (препарати, дози, тривалість).

23. Результати попередньої діагностики.

*24. Чи є домашні тварини? Чи проводиться їм дегельмінтизація? Чи є в дитини симптоми, що можуть бути асоційованими з гельмінтозами?

*25. Чи є в дитини гіпертрофія лімфної тканини та персистуюча закладеність носа (ознаки наявності латентної інфекції).

*Примітка: * — питання, додані авторами.*

Після ретельної оцінки анамнестичних даних деякі можливі тригери можна виключити або підтвердити, як імовірно в провокації загострень у конкретного пацієнта. Залежно від цього і мають бути проведені наступні дослідження. Ми не розглядаємо в цій статті випадки ангіонабряку без кропив'янки (випадки негістамінергічного набряку), тому не розглядаємо тих обстежень, які необхідні в цьому разі. Для простішого уявлення про етіологію ХК ми користуємось графологічною структурою, наведеною на рис. 1, що розроблена нами за класифікацією та з урахуванням найбільш частих чинників того чи іншого виду кропив'янки. Необхідно пам'ятати, що виникнення пухирів може бути спричинено комбінацією дії декількох факторів. Зверніть увагу на те, що згідно із сучасною класифікацією досить цікаво розподілені фізичні та нефізичні стимули. Аквагенна кропив'янка належить до розділу впливу нефізичних чинників. Тоді як тепло, холод та сонце — до фізичних чинників (фізичні стимули опосередковують дегрануляцію тучних клітин прямо внаслідок механічної дії). Це розподіл робочий і може бути ще не один раз змінений під впливом нових даних щодо патогенезу цих субтипів кропив'янки. Але зараз ми наводимо ті дані, які актуальні сьогодні.

Наступним кроком у верифікації діагнозу є проведення лабораторної, інструментальної та специфічної алергологічної діагностики. Згідно з рекомендаціями експертів робочої групи рутинне використання усіх інструментів діагностики недоцільне, тому необхідні методи маємо обирати на підставі аналізу анамнезу.

Хронічна індукована кропив'янка, спричинена фізичними стимулами

Якщо в анамнезі є вказівка на зв'язок розвитку пухирів із дією фізичного стимулу, то це обов'язково має бути підтверджене провокаційними тестами. При цьому з урахуванням того, що в більшості пацієнтів реєструється не один, а декілька тригерів, провокаційні проби мають бути проведені з усіма фізичними факторами. Звісно, і в цьому розділі діагностики є проблемні питання, особливо в педіатрії, але останнім часом досягнуто значного прогресу в уніфікації цих тестів у дорослих, і ми можемо з обачністю використовувати їх і в дітей [4, 10]. Передусім акцентуємо вашу увагу на тому, що на результати провокаційних тестів можуть впливати різні фактори, в тому числі медикаменти, які отримує хворий, тому, як і перед проведенням прик-

тестування, необхідно витримати так званий «період відмиву», строки якого для різних медикаментів представлені в табл. 2.

Окрім відміни лікарських засобів, слід здійснити оцінку стану ділянки шкіри, де ви плануєте провести тестування. Шкіра має бути неуражена. Необхідно обрати ту ділянку, де впродовж як мінімум 24 годин (за рекомендаціями експертів EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV), а краще 3 днів не було пухирів (внаслідок феномена виснаження антитіл реакція може бути хибно негативною) [7]. З тієї ж причини тестування слід проводити не менше ніж через 2 тижні після перенесеного загострення будь-якого алергічного захворювання. Краще використовувати шкіру передпліччя та верхньої частини спини для того, щоб отримані дані можна було уніфікувати та порівнювати з даними інших дослідників. Якщо ви все ж провели провокаційну пробу, вона виявилась негативною, але ви майже впевнені у впливі тригера, слід повторити цей тест через деякий час.

При проведенні провокаційних проб із фізичними чинниками ми маємо на меті визначити, який саме фактор має значення для конкретного пацієнта, та встановити його пороговий рівень. У педіатрії це зробити складно, оскільки спеціалізовані відділення не оснащені необхідним обладнанням. Але завдяки роботі науковців усього світу є практичні рекомендації, які ми можемо втілювати в життя [7]. За ініціати-ви міжнародної організації GA²LEN у світі з 2015 року створено референтні центри з діагностики та лікування кропив'янки, особливістю яких є стандартизовані підходи. На жаль, в Україні не зареєстровано жодного UCARE центру (<https://www.ga2len-ucare.com/centers.html>) [13].

Розглянемо більш детально окремі типи індукованої кропив'янки та методологію їх визначення (табл. 3).

Симптоматичний дермографізм (уртикарний дермографізм, дермографічна кропив'янка) — форма фізичної кропив'янки, що характеризується виник-

ненням свербіжів та/або печіння шкіри, сверблячих пухирів (або ангіонабряку) внаслідок дії сили при терті, дряпанні або очищенні шкіри. Слід пам'ятати, що симптоматичний дермографізм може бути ранньою ознакою пігментного/системного мастоцитозу і тому потребує диференційного пошуку в цьому напрямку [14]. Залежно від мети (скринінг або детальна діагностика) є можливість використовувати різні інструменти для підтвердження цього діагнозу. Як представлено в підготовленій нами на підставі сучасних протоколів табл. 3, як скринінговий можна використовувати перший метод, що не потребує фінансових витрат, але не дає уяви про пороговий рівень дії тригерного фактора [15–17]. Для чого потрібно визначати пороговий рівень? Одним зі складних питань при веденні хворого з ХК є незадовільна відповідь на найбільш поширені терапевтичні агенти. Тому актуальним завданням залишається розробка методів десенситизації при фізичних кропив'янках. На сьогодні розроблено такі протоколи для теплової, сонячної та холодової форм [18]. Тому можемо сподіватись на створення їх і для інших типів.

Відтермінована кропив'янка від тиску розвивається при тривалій дії фактора (близько 15 хвилин) на шкіру. Цей підтип ХК слід розрізняти від симптоматичного дермографізму, симптоми якого з'являються відразу після дії тригера. Крім того, виникнення симптомів залежить від величини тиску та площі поверхні, на яку цей тиск діє. Пацієнтам необхідно пояснювати, що якщо неможливо уникнути дії фактора, то слід розподілити навантаження на ділянки шкіри (наприклад, носити не сумку, а рюкзак із широкими ремнями).

Холодова кропив'янка є другим за поширеністю й одним із найбільш вивчених типів. Крім того, цей тип кропив'янки пов'язаний із високим ризиком розвитку анафілаксії, тому потребує особливої уваги. Холодова кропив'янка виникає відразу після дії холоду (холодне повітря, рідина або предмети) та може тривати до 60 хвилин. Із цієї причини пацієнтам із холодовою

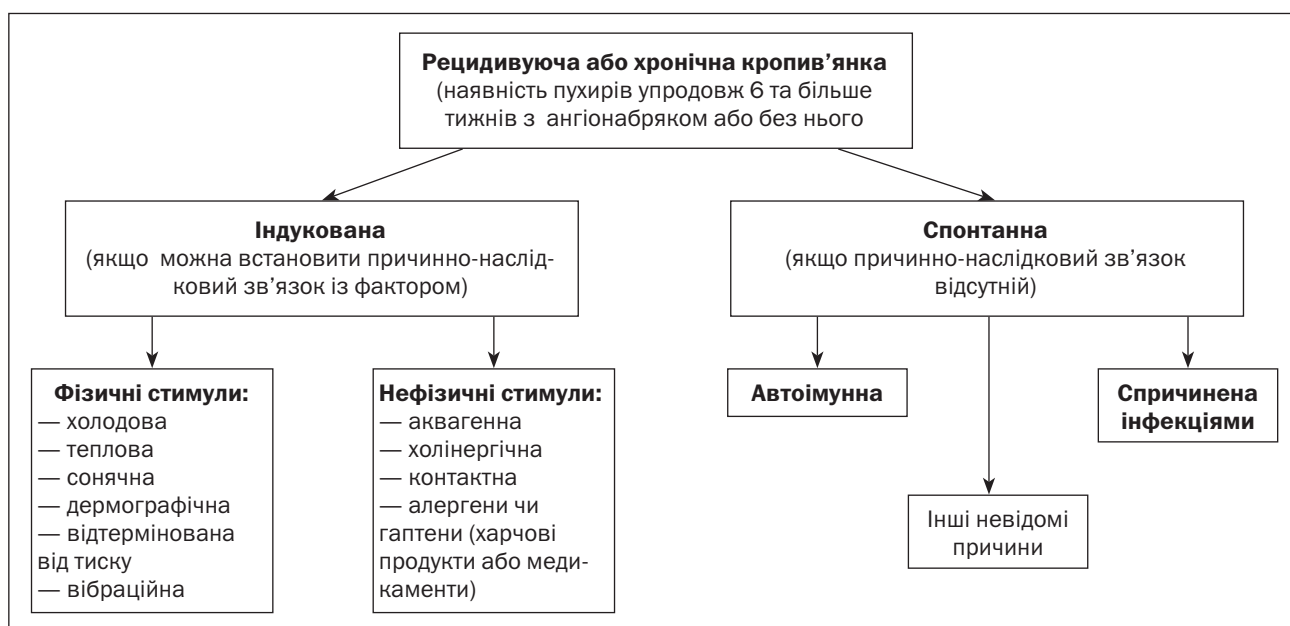


Рисунок 1. Графологічна структура хронічної кропив'янки

кропив'янкою слід рекомендувати з обережністю купатися у відкритих водоймах. Розрізняють первинну та вторинну холодову кропив'янку. Однією з причин вторинної холодової кропив'янки може бути спадкова IgG або змішана кріоглобулінемія, про що необхідно пам'ятати, якщо ви спостерігаєте такого пацієнта [19]. Можливі діагностичні тести подані в табл. 3. Скринінгове тестування з кубиком льоду слід проводити з обережністю, використовуючи пакет, у який кладуть лід. Це роблять для запобігання некоректній інтерпретації реакції (диференціальна діагностика з реакцією на воду). Якщо використовується Temp Test, то для скринінгу (без визначення порогового рівня) краще встановити найнижчу температуру (4 °C) і в разі позитивної реакції проводити титрування температур для встановлення порогового рівня. Деякі пацієнти можуть потребувати зміни часу провокації (як у бік скорочення, так і у бік подовження часу) [7, 20].

Після підтвердження реакції на холод необхідно встановити порогові рівні часу впливу та температури. Порогом часу дії вважається найкоротший промі-

жок часу аплікації холоду, що викликає появу пухирів. Вважається, що індукція уртикаріїв після 3-хвилинної стимуляції асоціюється з високою активністю захворювання. Порогом температури вважається найвища температура, що індукує появу симптомів. Поріг температури може бути оцінений тільки за допомогою спеціального обладнання [7].

Теплова ХК, як правило, розвивається внаслідок впливу температур, вищих від температури тіла людини [19]. Цей різновид ХК слід диференціювати від сонячної та холінергічної кропив'янки, оскільки в цих випадках також має місце дія високих температур. Після підтвердження впливу цього фактора необхідно визначити поріг часу впливу та поріг температури, аналогічно як і при холодовій кропив'янці.

Сонячна ХК виникає внаслідок дії сонячних променів (здебільшого типу А та видимого світла) упродовж декількох хвилин і зникає після закінчення експозиції світла. Якщо в пацієнта пухири виникають не тільки на відкритих ділянках шкіри, але і під одягом, це не виключає сонячні промені з переліку причин кропив'янки.

Таблиця 2. Необхідні строки припинення прийому деяких медикаментів перед провокаційними тестами [11, 12]

Назва лікарського засобу	Строк відміни перед тестуванням, дні
<i>H₁-блокатори 1-ї генерації</i>	
Клемастин	5
Ципрогептадин	9
Диденгідрамін	2
Гідроксизин	5
Прометазин	3
<i>H₁-блокатори 2-ї генерації та їх активні метаболіти</i>	
Азеластин назальний спрей 1%	2
Цетиризин	3
Терфенадин	2
Лоратадин	7
Топічні назальні або інтраокулярні	0
<i>Інші групи</i>	
Антилейкотрієнові препарати (монтелукаст, зафірлукаст)	0
Кетотифен	5
Омалізумаб	2 дні — 4 тижні
<i>Трициклічні антидепресанти та транквілізатори</i>	
Дезипрамін	2
Іміпрамін	Більше 10
Доксепін	6
<i>Глюкокортикостероїди</i>	
Системні, еквівалент преднізолону більше 50 мг/добу	Більше 1 тижня
Системні, еквівалент преднізолону менше 50 мг/добу	Більше 3 днів
Інгаляційні	0
Топічні при використанні в місці проведення провокаційного тесту	Більше 1 тижня

Таблиця 3. Провокаційні тести при різних типах індукованої кропив'янки

Тип кропив'янки	Тригер	Обладнання	Методика	Результат
1	2	3	4	5
Симптоматичний дермографізм	Тертя, дряпання або очищення шкіри	Гладенький тупий предмет (закрита кулькова ручка, дерев'яний шпатель) Калібрований дермографометр Тестер дермографізму (FricTest), що складається з пластикового гребінця з чотирма наконечниками різної довжини діаметром 3 мм	Тримати перпендикулярно до шкіри та здійснити легке натискування Є можливість регуляції тиску від 20 до 160 г/мм ² (196–1569 кПа) шляхом ротації головки наконечника Прилад поміщають вертикально таким чином, щоб кінчики торкалися шкіри, а потім один раз проводять по всій ширині по внутрішній поверхні передпліччя уздовж близько 60 мм	Протягом 10 хв виникають сверблячі пухирі (пухирі, що не сверблять, є ознакою фізіологічної реакції) Виникнення пухирів при дії тиску < 36 г/мм ² Протягом 10 хв після провокації з'являється сверблячий пухир діаметром ≥ 3 мм
Відтермінована кропив'янка від тиску	Тривала статична дія тиску (упродовж 15 хв)	Гирьки вагою 3 кг, що закріплені на ремені шириною 7 см Калібрований дермографометр Бруси різних діаметрів та ваги	Перевісити через плече на 15 хв Прикладання пристрою з тиском 100 г/мм ² (981 кПа) на 70 секунд перпендикулярно на ділянку спини Використання брусків різного діаметра та ваги на різний час	Від 30 хв до 12 годин після дії тиску з'являється відчутна червона припухлість, що може бути наявною до 72 годин. Реакція не супроводжується свербежем, але можуть бути наявними печіння або біль
Холодова	Низькі температури (4–26 °C)	Кубик льоду Вимірювальна система Temp Test (4–44 °C) Холодна вода у ванній, термометр для води	Контакт із шкірою передпліччя впродовж 5 хв Занурення окремих частин тіла (рука, нога). Може спричинити розвиток анафілаксії Визначення порогових рівнів часу дії та температури	Зчитування реакції через 10 хв після проби, найвища температура, що спричиняє реакцію, є пороговою Розвиток пухирів та/або червоних вогнищ
Теплова	Високі температури близько 44 °C (у деяких випадках значення може бути вищим)	Вимірювальна система Temp Test Металеві/скляні циліндри з водою різної температури. Занурення в теплу воду	Прикладання до шкіри передпліччя впродовж 5 хв Визначення порогових рівнів температури	Оцінювання реакції через 10 хв
Вібраційна	Вібрація	Лабораторний вихровий мікшер	Передпліччя розміщують на мікшері, що виконує оберти (780–1380 за хвилину) протягом 5 хв. Декілька хвилин після вібрації вимірюють окружність передпліччя до і після провокації	Збільшення розміру передпліччя після провокації є свідченням позитивної реакції
Сонячна	Сонячне випромінювання (УФА (320–400 нм), УФВ (280–315 нм), видиме світло (400–800 нм))	Сонячні симулятори з фільтрами променів (А або В, наприклад Saalman Multitester SBC LT 400) або монохроматор (УФА, УФВ та видиме світло, наприклад проєктор)	Місце проведення — сидниці або верхня частина спини, уникаючи зони біля хребта на 3–5 см, потужність УФА — 6 Дж/см ² , УФВ — 60 мДж/см ² , видиме світло — із відстані 10 см	Визначення мінімальної уртикарної дози (мінімальна доза, що спричиняє виникнення пухирів), середній час виникнення уртикаріїв після експозиції світла — 20 хв (мінімум 10 хв)

Закінчення табл. 3

1	2	3	4	5
Аквагенна	Вода будь-якої температури	Рушник, змочений водою температурою 35–37 °C	Рушник накладають на 30–40 хв або менше при появі симптомів	Виникнення пухирів розміром переважно 1–2 мм через 10 хв після тестування (або раніше при появі типових симптомів)
Холінергічна	Підвищена температура тіла/ ацетилхолін/ піт (внаслідок пасивного зігрівання, фізичного навантаження, емоції, гарячі їжа та напої, спеції)	Велоергометр Ванна з гарячою водою 42 °C	Тест пульс-контрольованої велоергометрії: пацієнт має прискорювати або уповільнювати рух педалей велоергометра до досягнення кінцевого максимального збільшення на 90 уд. за 1 хв, вище від вихідного рівня протягом 30 хв Проба з пасивним нагріванням. Знаходження у воді з температурою 42 °C протягом 15 хв до підвищення температури тіла більше ніж на 1 °C	Вправа має виконуватися до точки потовиділення і до 15 хв після початку потовиділення. Якщо протягом 10 хв виникають пухирі, то тест вважають позитивним. Чим раніше виникають уртикарії, тим вища активність кропив'янки
Контактна	Будь-яка речовина, що контактує зі шкірою	Матеріали для прик- та патч-тестування	Аплікаційні проби на 20 хв, прик-тестування	Виникнення пухиря в місці контакту

Влітку промені можуть діяти навіть через одяг людини [19, 21]. Цей тип ХК складний для підтвердження, оскільки сонячне світло — багатокомпонентний тригер, що включає УФ-випромінення типу А, типу В, видимий спектр, дія яких має бути верифікована. Під час підтвердження можуть виникнути складнощі, тому що обладнання для таких досліджень не доступне для рутинного використання. Останнім часом розрізняють 2 типи сонячної кропив'янки залежно від спектра променів [21]. Реакції на сонячне світло можуть бути фототоксичними та фотоалергічними, необхідно диференціювати ці реакції, і тому інтерпретація провокаційних проб має проводитися з особливою уважністю [22].

До того ж важливою є підготовка до проведення тестування. Окрім виключення антигістамінних та системних глюкокортикоїдів, слід також уникати впливу сонцезахисних засобів та фоточутливих препаратів. Дія фоточутливих препаратів стимулює виникнення фототоксичних медикаментозних реакцій (побічна дія) і не є сонячною кропив'янкою, тому необхідний ретельний збір анамнезу. Така активність притаманна таким групам лікарських засобів: антибіотики (фторхінолони, тетрацикліни, сульфонаміди), антимиотики (ітраконазол, вориконазол), для лікування серцево-судинної патології (аміодарон, дилтіазем, хінідин, фуросемід, дихлоргіазид), нейролептики (фенотіазини та тіоксантени), нестероїдні протизапальні засоби (ібупрофен, кетопрофен, напроксен), параамінобензойна кислота [21].

Провокаційний тест із використанням джерела сонячного випромінювання може бути виконаний на сидіннях. Для цього окремо оцінюють реакцію на УФА, УФВ та видиме світло. Результат інтерпретують через 10–20 хвилин після експозиції. Після підтвердження

факту сонячної кропив'янки визначають пороговий рівень часу провокації та рівень потужності випромінювання шляхом зміни цих показників.

Вібраційна кропив'янка (ангіонабряк) — форма ангіонабряку (частіше ніж кропив'янки), що виникає у відповідь на дію вібрації (хропіння, їзда на велосипеді, дія стоматологічного бура, перфоратора та ін.). Провокаційні проби відображено в табл. 3.

Хронічна індукована кропив'янка, спричинена нефізичними стимулами

Холінергічна кропив'янка виникає після фізичного навантаження та пасивного нагрівання тіла дитини (приймання гарячої ванни, підвищення температури тіла при інфекційному процесі, фізичних вправах, вживанні гострої їжі тощо) як наслідок підвищення концентрації ацетилхоліну. Особливістю цього типу є дрібні уртикарії, які оточені зоною гіперемії та супроводжуються вираженим свербінням, тривають 15–60 хвилин. Вважають, що є декілька субтипів цього варіанта кропив'янки залежно від реакції на піт: внаслідок наявності гіперреактивності до поту, ангідроз/гіпогідроз та ідіопатичний варіант. Для диференціальної діагностики цих підтипів проводять інтрадермальні тести з власним потом за аналогією із тестом з аутологічною сироваткою [23].

У разі холінергічної кропив'янки необхідно провести диференціальну діагностику з анафілактичним типом реакції на фізичне навантаження. Для цього існують стандартизовані провокаційні тести (табл. 3) [24]. Якщо тест із фізичним навантаженням виявився позитивним, то для диференціальної діагностики з анафілаксією проводять провокацію з пасивним нагріванням (не раніше ніж через 24 години після попередніх

тестів) [25]. Диференціальна діагностика різних варіантів холінергічної кропив'янки є важливою, оскільки різні підтипи по-різному реагують на лікування та десенсибілізацію.

Аквагенна кропив'янка — форма ХК, що зустрічається рідко, тригером є вода будь-якої температури. При цьому необхідно пам'ятати про диференціальну діагностику з холінергічною, тепловою та холодовою кропив'янками, а також аквагенним свербіжем. Ці провокаційні тести слід проводити перед тестуванням на аквагенну кропив'янку. Існують дослідження, які свідчать про наявність у воді епідермальних алергенів, до яких чутливий пацієнт, тому автори цих праць розцінюють аквагенну кропив'янку як контактну на епідермальні алергени.

Контактна кропив'янка виникає внаслідок контакту шкіри з будь-якими речовинами, як правило, впродовж 30 хвилин після нього. Сучасні уявлення базуються на даних щодо імунного, неімунного та недиференційованого підтипів контактної кропив'янки. У разі неімунного підтипу клінічні прояви можуть розвинути після першого контакту з речовиною і, як правило, локалізуються в місці контакту. Імунна контактна кропив'янка може бути генералізованою, тобто висип поширюється на місця, які не контактували безпосередньо з тригером, і розвивається після повторного контакту. Найчастішою причиною контактної кропив'янки та навіть анафілактичних реакцій у відділеннях інтенсивної терапії є латекс. Для підтвердження цього типу використовують прик-тестування й аплікаційні проби з підозрюваною речовиною.

І останній варіант індукованих реакцій — це *вплив харчових продуктів або медикаментів*. Як правило, цей варіант частіше зустрічається в разі гострої кропив'янки. Механізми розвитку кропив'янки внаслідок впливу їжі (харчової гіперчутливості) можуть бути різними: імунологічно-опосередкованими або неімунними [26, 27]. Продукти харчування провокують кропив'янку як унаслідок IgE-опосередкованих механізмів (істинні алергічні реакції), так і внаслідок впливу ксенобіотиків за неIgE-опосередкованим типом (барвників, підсилювачів смаку тощо). Це саме стосується впливу лікарських засобів: реакція може бути пов'язана безпосередньо з діючою речовиною або з іншими компонентами медикаментів. Діагностика в цьому випадку включає діагностичну дієтотерапію з наступним пробним введенням продукту харчування або період відмиву для підозрюваного лікарського засобу, прик-, патч-тестування, визначення рівня специфічних IgE, внутрішньошкірні проби, пероральні провокаційні проби з підозрюваними речовинами.

Спонтанна кропив'янка

До 50–80 % випадків ХК є спонтанними [28]. Перші повідомлення про спонтанну кропив'янку опубліковані майже 70 років тому, і на сьогодні досягнуто значного прогресу в розумінні механізмів розвитку хвороби, розроблено стандарти лікування, але ця патологія все ще залишається *terra incognita* сучасної алергології. Це той різновид кропив'янки, коли ми призначаємо мак-

симальну кількість обстежень, а стандартна терапія є ефективною не у всіх випадках [29]. Завдяки дослідженням вчених усього світу було визначено прогностичні фактори більш тяжкого та тривалого перебігу захворювання: супутній ангіонабряк, тяжкі загострення кропив'янки (на підставі оцінки за шкалою UAS7), наявність автореактивності та комбінація спонтанної кропив'янки з дією фізичних чинників. За даними Mauger (2013), до 40 % спонтанної кропив'янки супроводжується розвитком ангіонабряку [8].

У структурі спонтанних кропив'янок 30–50 % випадків є *автоімунними*. Найчастіше в дітей діагностують патологію щитоподібної залози та целіакію [4]. Крім того, близько 1 % випадків асоційовані з цукровим діабетом 1-го типу, ревматоїдним (ідіопатичним) артритом, вітиліго, гемолітичною анемією [28]. Тому діагностичний алгоритм полягає в зборі анамнезу з включенням питань щодо цих захворювань та лабораторних/інструментальних досліджень. З огляду на патогенез автоімунної кропив'янки необхідно проводити серологічні (визначення рівнів антитіл класу IgG проти високоафінного рецептора до IgE (FcεR1α) (тип II) або антиIgE-антитіл (тип I) та тест активації базофілів) та *in vivo* тести (з автологічною сироваткою й автологічною плазмою). Ці дослідження не є взаємозамінними, оскільки визначають різні патогенетичні механізми і по можливості мають бути проведені в повному обсязі. На жаль, сьогодні визначення антитіл не є можливим для рутинної практики, навіть на комерційній основі. А ось проведення тестів активації базофілів та внутрішньошкірних проб із власною сироваткою або плазмою є доступним та доволі простим у виконанні. У дорослих тест з автологічною плазмою дає більший відсоток позитивних відповідей, ніж тест із власною сироваткою. Автори пояснюють це тим, що цитратна плазма має прокоагулянтну активність і процеси автоактивації можуть бути пов'язані з механізмами фібринолізу та коагуляції, що залучені до патогенезу [30–32]. Аналогічних досліджень для дітей, описаних у літературі, ми не зустріли.

Необхідно пам'ятати, що отримання негативного результату тестів з автологічною сироваткою (або плазмою) не виключає діагнозу автоімунної кропив'янки. Тому обов'язковим є визначення антитиреоїдних (антимікросомальні, до тиреоглобуліну та тиреопероксидази) антитіл у пацієнтів зі спонтанною кропив'янкою, зважаючи на те, що 57,4 % пацієнтів із ХСК мають автоімунне захворювання щитоподібної залози [33, 34]. Але і це не виключає автоімунного характеру спонтанної кропив'янки, і тому, якщо є можливість, слід провести диференціальну діагностику з іншими автоімунними захворюваннями й автозапальними синдромами [5, 35]. Перелік цих захворювань наводимо нижче.

Автозапальні захворювання, асоційовані з хронічною кропив'янкою (згідно з EAACI/GAILEN/EDF/WAO Guideline 2017 p.)

— Кріопіринасочіювані періодичні синдроми (сімейний холодовий автозапальний синдром (FCAS), синдром Макла — Уельса (MWS), мультисистемне запальне захворювання неонатального віку (NOMID),

синдром гіперімунोगлобулінемії D (HIDS), періодичний синдром, асоційований із α -рецептором фактора некрозу пухлин (TRAPS)).

- Синдром Шнітцлера.
- Синдром Уельса.
- Синдром Глейха.
- Ювенільний ідіопатичний артрит.

Наступним блоком причин, що необхідно виключити в разі спонтанної ХК, є *гострі чи хронічні інфекції*. Роль інфекційних факторів не до кінця вивчена і є предметом подальших наукових досліджень, що заявлені EAACI/ GA²LEN. У дітей це особливо актуально, оскільки саме в дитинстві людина знайомиться з більшістю патогенів. Але частота та значимість тієї чи іншої інфекції значно варіюють залежно від географії та особливостей харчування пацієнта. Так, один із гельмінтів *Anisakis simplex* є причиною рецидивного перебігу кропив'янки в тих пацієнтів, які споживають морську рибу в сирому вигляді [36, 37]. Загалом чинниками розвитку ХК можуть бути найпростіші, гельмінти, бактерії, віруси чи гриби. Для кращого уявлення про них ми згрупували літературні дані в табл. 4.

На сьогодні у світі ідентифіковано близько 400 видів гельмінтів, що можуть уражати людину. Серед всіх гельмінтозів, зареєстрованих в Україні у 2011 р., 90 % належать до педіатричної практики. Звісно, що наявність не всіх із них ми можемо зафіксувати об'єктивними методами, доступними сучасній медицині. Тому важливо знати особливості клінічної картини, що може спостерігатися при гельмінтозі. І врешті-решт, терапія *ex juvantibus* має право на існування: якщо після ера-

дикаційного лікування висип не рецидивує, з високою вірогідністю можна говорити про те, що пацієнт був інфікований [9, 38, 39].

Серед бактеріальних агентів найбільш вивченою є *Helicobacter pylori*, участь інших не доведена в добре організованих дослідженнях, але зустрічаються описання клінічних випадків, у яких доведена ефективність ерадикаційної терапії. Наприклад, у пацієнтів із наявними ознаками тонзиллярної інфекції призначення антибактеріальної терапії або тонзилектомія призводили до зникнення епізодів кропив'янки. Але деякими дослідниками подібні *case reports* трактуються як «анекдотичні», хоча, на наш погляд, вивчення ролі цих збудників має сенс, оскільки до 50 % спонтанних кропив'янок залишаються етіологічно не розшифрованими [40]. Серед вірусів згадують віруси групи герпесу (Епштейна — Бар віруси, герпес 6-го типу), віруси гепатитів В та С, парвовірус В19, норовірус. Щодо мікозів, то є поодинокі дослідження в дорослих пацієнтів із хронічною кропив'янкою та поверхневою дерматофітією, у яких поліпшення перебігу ХК відбулося після курсу антимікотиків [41]. Тому питання щодо будь-якої з цих інфекцій мають бути поставлені пацієнтові, після цього можливе призначення специфічної діагностики.

Визначення індивідуальних особливостей тяжкості хронічної кропив'янки

Як ми зазначали раніше, одним із завдань діагностики є визначення ступеня активності та контролю захворювання. У педіатричній практиці немає жодного валідованого опитувальника, тому у всьому світі ко-

Таблиця 4. Можливі інфекційні чинники хронічної кропив'янки, роль яких описано в літературі

Різновид патогену	Представники
Гельмінти	
Нематоди (круглі черві/хробаки)	Аскариди, токсокари, гострики, анкілостоми, трихінели
Цестоди (стрічкові)	Бичачий, свинячий ціп'яки, ехінокок, альвеокок
Трематоди (смоктальники)	Котячий сисун, гігантський сисун, печінковий сисун
Найпростіші	
	Лямблії
	Токсоплазми
	Бластоцисти
	Амеби
Бактерії	
Грампозитивні	Стрептококи, стафілококи
Грамнегативні	Хламідії, <i>Escherichia coli</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , мікоплазми, ієрсинії
Віруси	
Герпес-віруси	Епштейна — Бар вірус, вірус герпесу 6-го типу
	Віруси гепатиту В, С
	Парвовірус В19, норовірус
Грибки	
Дерматофіти	<i>Epidermophyton floccosum</i> , <i>Pityrosporum orbiculare</i> , <i>Malassezia furfur</i>

Таблиця 5. Шкала оцінки активності кропив'янки для ХСК [7]

Оцінка	Пухирі	Свербіж
0	Відсутні	Відсутній
1	Незначно виражені (< 20 пухирів/24 години)	Незначно виражений (наявний, але не дошкульний і не завдає клопоту)
2	Помірно виражені (20–50 пухирів/24 години)	Помірно виражений (завдає клопоту, але не перешкоджає нормальній щоденній активності або сну)
3	Значно виражені, інтенсивні (> 50 пухирів/24 години)	Інтенсивний (виражений свербіж, що завдає багато незручностей та перешкоджає нормальній щоденній активності або сну)

ристуються та рекомендують використання опитувальників для дорослих [4]. Шкала Urticaria Activity Score (UAS7) (табл. 5) була затверджена експертами EAACI/GA²LEN/EDF/WAO і має використовуватись рутинно в клінічній практиці для початкової оцінки активності захворювання та змін на тлі терапії. Шкала заповнюється пацієнтом щодня впродовж усього періоду лікування.

Ця шкала дозволяє оцінити як перебіг ХК, так і ступінь тяжкості загострення або тяжкості гострої кропив'янки. Інтерпретація тяжкості загострення така: 0–2 бали — легке загострення, 3–4 бали — середньої тяжкості, 5–6 балів — тяжке загострення. Від ступеня тяжкості залежить обсяг лікування. Оцінка перебігу ХК полягає в підрахунку балів, записаних пацієнтом за тиждень, максимально — 42 бали [42].

Для оцінки контролю захворювання використовують Urticaria Control Test (UCT), що також заповнюється пацієнтом самостійно й оцінюється кожні 4 тижні (див. нижче). На підставі суми балів, отриманих після тестування, перебіг кропив'янки оцінюється як добре контрольований (якщо сума балів дорівнює 12 та більше) або погано контрольований і дозволяє приймати рішення щодо подальшої терапії.

Тест контролю кропив'янки (переклад англійської версії, може бути використаним тільки для клінічних цілей) (43)

1. Наскільки сильно ти страждає від фізичних проявів кропив'янки (свербіж, плями та/або припухлість) за останні 4 тижні?

Відповіді: дуже сильно (0), сильно (1), трохи (2), не сильно (3), зовсім не страждає (4).

2. Наскільки сильно була порушена твоя якість життя внаслідок кропив'янки впродовж останніх 4 тижнів?

Відповіді: дуже сильно (0), сильно (1), трохи (2), не сильно (3), зовсім не страждає (4).

3. Як часто за останні 4 тижні лікування щодо кропив'янки не було ефективним для контролю симптомів?

Відповіді: дуже часто (0), часто (1), іноді (2), рідко (3), ніколи (4).

4. Взагалі наскільки добре за останні 4 тижні контролювалась твоя кропив'янка?

Відповіді: зовсім не контролювалась (0), не сильно (1), трохи (2), добре (3), дуже добре (4).

Окрім вищезазначених тестів Консенсус із діагностики ХК 2018 р. рекомендує визначати рівень якості життя пацієнта за допомогою опитувальника з якості життя (CU-Q2oL).

Таким чином, діагностика рецидивуючої та хронічної кропив'янки — це кропітка робота, що потребує злагоджених дій усіх учасників процесу, вимагає часу та терпіння, довірливих відносин пацієнта і лікаря. Сучасні літературні джерела дають нам багато прекрасних алгоритмів діагностики ХК, але в педіатричній практиці залишається безліч відкритих питань, які можуть бути джерелом для подальших наукових розробок. **Ми бачимо такі невирішені питання:**

1. Епідеміологічні дослідження гострої та хронічної кропив'янки з ангіонабряком або без нього в дітей.

2. Проведення валідазації існуючих опитувальників та шкал для визначення якості життя, тяжкості, тривалості перебігу та рівня контролю кропив'янки для дітей в Україні та впровадження їх у рутинну клінічну практику.

3. Проведення стандартизації провокаційних тестів для індукованих кропив'янок.

4. Імплементування в рутинну клінічну практику тестів з аутологічною сироваткою та плазмою.

5. Визначення ефективних методів діагностики інфекційних захворювань та їх ролі при спонтанних кропив'янках у дітей.

Конфлікт інтересів. Автори зазначають відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного автора: *Недельська С.М.* — концепція та напрямок дослідження; *Ярцева Д.О.* — збір, обробка отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Powel R.J., Leech S.C., Till S., Huber P.A.J., Nasser S.M., Clark A.T. Керівництво британського товариства алергології та клінічної імунології (BSACI) з лікування хронічної кропив'янки та ангіоневротичного набряку. Астма та алергія. 2017. № 2. С. 58–70.
2. Hon K.L., Leung A.K.C., Wing G.G. Ng, Loo S.K. Chronic Urticaria: an Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2019. № 13. P. 27–37. DOI: 10.2174/1872213X13666190328164931.
3. Fine L.M., Bernstein J.A. Urticaria guidelines: Consensus and controversies in the European and American guidelines. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2015. № 15(6). P. 30.

4. Caffarelli C., Paravati F., Hachemet M.El. et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Italian Journal of Pediatrics*. 2019. № 45. P. 101 Режим доступу: <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0695-x>.
5. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. Рекомендації EAACI/GA²LEN/EDF/WAO щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування кропив'янки. Перегляд та редакція 2017 р. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018. № 3(108). С. 1-12.
6. Охотнікова О.В., Мелліна К.В. Кропив'янка та ангіонабряк у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2015. № 1(80). С. 5-15.
7. Magerl M., Altrichter S., Borzova E. et al. Визначення, діагностика та лікування хронічної індукованої кропив'янки: оновлення та перегляд спільних рекомендацій EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV 2016 р. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск № 1*. 2017. С. 49-63.
8. Katelaris C.H., Smith W. et al. ASCIA Position Paper: Chronic Spontaneous Urticaria (CSU). 2019. Режим доступу: https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_HP_Position_Paper_CSU_2019.pdf
9. Беш Л.В., Слюзар З.Л. Труднощі в лікуванні хронічної кропив'янки у дітей. *Алергія у дитини*. 2016. № 19–20. С. 23-24.
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Современные подходы к ведению детей с крапивницей. *Педиатрическая фармакология*. 2019. Т. 16. № 2. С. 67-84.
11. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C. et al. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012. № 67. P. 18-24.
12. Heinzerling L., Mari A., Bergmann K.C. et al. The skin prick test — European standards. *Clinical and Translational Allergy*. 2013. № 3. Режим доступу: <http://www.ctajournal.com/content/3/1/3>.
13. Maurer M., Metz M., Bindslev-Jensen C. et al. Definition, aims and implementation of GA2 LEN Urticaria Centers of Reference and Excellence. *Allergy*. 2016. № 71. P. 1210-1218. DOI: 10.1111/all.12901.
14. Grimm V., Mempel M., Ring J., Abeck D. Congenital symptomatic dermatographism as the first symptom of mastocytosis. *Br. J. Dermatol*. 2000. № 143(5). P. 1109. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03867.x.
15. Morioka S., Takahagi S., Iwamoto K., Shindo H., Mihara S., Kameyoshi Y., Hide M. Pressure challenge test and histopathological inspections for 17 Japanese cases with clinically diagnosed delayed pressure urticaria. *Arch. Dermatol. Res*. 2010. № 302(8). P. 613-617. DOI: 10.1007/s00403-010-1053-4.
16. Ombrello M.J., Remmers E.F., Sun G. et al. Cold urticaria, immunodeficiency and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N. Engl. J. Med*. 2012. № 366(4). P. 330-338. DOI: 10.1056/NEJMoa1102140.
17. Boyden S.E., Desai A., Cruse G. et al. Vibratory urticarial associated with a missense variant in ADGRE2. *N. Engl. J. Med*. 2016. № 374(7). P. 656-663. DOI: 10.1056/NEJMoa1500611.
18. Sanchez Borges M., Gonzalez-Aveledo L., Caballero-Fonseca F., Capriles-Hulett A. Review of physical urticarias and testing methods. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2017. № 17(8). P. 51. DOI: 10.1007/s11882-017-0722-1.
19. Борзова Е.Ю. Диагностика индуцированных крапивниц. *Российский аллергологический журнал*. 2019. Т. 16. № 2. С. 5-13.
20. Martinez-Escala M., Curto-Barredo L., Camero L., Pujol R.M., Gimenez-Arnau A.M. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study. *Acta Derm. Venereol*. 2015. № 95(3). P. 278-282. DOI: 10.2340/00015555-1918.
21. Мачарадзе Д.Ш., Цинцадзе Н.Н. Солнечная крапивница и другие фотодерматозы. *Медицинский совет*. 2011. № 5–6. С. 30-34.
22. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: В 3 т. Изд. 2-е, исп., перераб., доп. Москва: Издательство Панфилова, 2015. Т. 1. 1168 с.
23. Bito T., Sawada Y., Tokura Y. Pathogenesis of Cholinergic Urticaria in Relation to Sweating. *Allergology International*. 2012. № 61. P. 539-544. DOI: 10.2332/allergolint.12-RAI-0485.
24. Altrichter S., Salow J., Ardelean E., Church M.K., Werner A., Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J. Dermatol. Sci*. 2014. № 75. P. 88-93.
25. Magerl M., Altrichter S., Borzova E. et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias — The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016. № 71. P. 780-802.
26. Недельська С.М., Пахольчук О.П. Проект сучасної класифікації клінічних проявів харчової гіперчутливості у дітей. *Здоров'я ребенка*. 2016. № 6(74). С. 103-107.
27. Пахольчук О.П. Значимість віку дебюту та особливостей клінічних проявів для диференційної діагностики симптомів харчової гіперчутливості на шкірі у дітей. *Вісник проблем біології та медицини*. 2018. Вип. 1. Т. 1(142). С. 148-152.
28. Gonzalez-Diaz S.N., Sanchez-Borges M., Rangel-Gonzalez D.M., Guzman-Avilan R.I., Canseco-Villarreal J.I., Arias-Cruz A. Chronic urticaria and thyroid pathology. *World Allergy Organization Journal*. 2020. № 13. 100101. Режим доступу: <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100101>.
29. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy*. 2011. № 66. P. 317-330.
30. Asero R., Tedeschi A., Riboldi P., Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2006. № 117. P. 1113-1117.
31. Балаболкин И.Н., Мачарадзе Д.Ш. Кожные пробы: показания и противопоказания. *Вопросы современной педиатрии*. 2013. Т. 12. № 3. С. 31-37.
32. ASCIA Skin Prick Test Manual for practitioners. 2020. https://www.allergy.org.au/images/ASCIA_HP_SPT_Guide_2020.pdf
33. Kolkhir P., Borzova E., Grattan C. et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun. Rev*. 2017. № 16(12). P. 196-1208.
34. Dionigi P.C.L., Menezes M.C.S., Forte W.C.N. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergol. Immunopathol*. 2016. № 44(4). P. 286-291.
35. Недельская С.Н., Жиленко И.А. Аутовоспалительные синдромы в педиатрической практике. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2019. Т. 7. № 2. С. 300-312.
36. Metz M., Scholz E., Ferran M., Izquierdo I., Gimenez-Arnau A., Maurer M. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2010. № 104. P. 86-92.
37. Weinstein M.E., Wolff A.H., Bielory L. Efficacy and tolerability of second- and third generation antihistamines in the treatment of acquired cold urticaria: a meta-analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2010. № 104. P. 518-522.
38. Охотникова Е.Н., Ткачева Т.Н. Гельминтозы у детей. *Мистецтво лікування*. 2011. № 3(79). С. 32-41.
39. Sedat Vezir, Filiz Kaya, Emine Vezir, Nermin Karaosmanoğlu, Ali Kudret Adiloğlu. Evaluation of intestinal parasites in patients with

chronic spontaneous urticaria in a territory hospital in Turkey. J. Infect. Dev. Ctries. 2019. № 13(10). P. 927-932. DOI: 10.3855/jidc.11552.

40. Bansal C.J., Bansal A.S. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticarial. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019. № 15. 56. Режим доступу: <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0372-z>.

41. Godsea K.V., Zawar V. Letter to the Editor: Chronic urticaria associated with tinea infection and success with antifungal therapy — a report of four cases. *International Journal of Infectious Diseases.* 2010. № 14. P. 364-365. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.12.005.

42. Васильева А.А., Хакимова Р.Ф. Вестник современной клинической медицины. 2011. Т. 4. Вып. 4. С. 54-59.

43. Weller K., Groffik A., Church M.K. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. № 133. P. 1365-1372.

Отримано/Received 05.06.2020

Рецензовано/Revised 16.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.06.2020 ■

Information about authors

Svitlana Nedelska, MD, PhD, Professor, Head of Department of faculty pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com; phone +38 (098) 865-59-05; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4366-3723>;

Daria Yartseva, PhD, Assistant at Department of faculty pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: doc_yartseva@i.ua; phone +38 (098) 865-59-05; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8185-466X>

Недельская С.Н., Ярцева Д.А.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Современный подход к диагностике рецидивирующей и хронической крапивницы у детей

Резюме. В статье обобщены сведения относительно диагностики рецидивирующей и хронической крапивницы у детей на основании анализа литературных источников с использованием бумажных носителей и электронных систем поиска информации PubMed, CyberLeninka, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Приведены данные, касающиеся современной терминологии и классификации крапивницы, которая предусматривает разделение всех крапивниц на спонтанную и индуцированную. Особенностью данного обзора является то, что мы максимально обобщили сведения о диагностических методиках и оборудовании, которые используются в мире для диагностики физических крапивниц, и сгруппировали эти данные в виде таблицы. Очерчена проблема диагностики аутоиммунных форм крапивницы, показаны диагностические тесты, использование которых возможно в

рутинной клинической практике. Приведен перечень заболеваний, с которыми необходимо провести дифференциальную диагностику с учетом конкретного случая. Особенностью этой статьи являются освещение данных относительно инфекций, являющихся причиной развития спонтанной крапивницы, группировка этой информации в единую таблицу, которая поможет врачу упростить представление о необходимом перечне диагностических интервенций. Приведены опросники и шкалы для установления степени тяжести и уровня контроля заболевания, а также интерпретация полученных результатов. В качестве вывода обобщены проблемы диагностики, которые являются направлением дальнейших научных исследований.

Ключевые слова: хроническая крапивница; рецидивирующая крапивница; дети; диагностика; обзор

S.M. Nedelska, D.O. Yartseva

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Modern approach to diagnosis of recurrent and chronic urticaria in children

Abstract. The review summarizes the knowledge about the diagnosis of recurrent and chronic urticaria in children based on the paper and electronic sources of information involving PubMed, CyberLeninka, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. This article contains data on the modern terminology and classification of urticaria, which includes the distribution of all cases of urticaria as spontaneous and inducible. The specificity of review is the maximal concentration of data on diagnostic methods and equipment, which used for physical urticaria worldwide, we grouped these data in the table. The article focused on the diagnosis of autoimmune forms of urticaria and revealing appropriate

diagnostic tests, which can be used in the routine clinical practice. We focused on a list of diseases for differential diagnosis and indications for it. The peculiarity of the article is data about infections, which can cause spontaneous urticaria and grouping of this information in the table. This can help the doctor to simplify insight into necessary diagnostic interventions. We show questionnaire and scale for confirmation of disease severity and level of control and its interpretation. As a summary, we combined the directions of future scientific researches.

Keywords: chronic urticaria; recurrent urticaria; children; diagnosis; review



Фенотипи ожиріння у дітей, клінічні прояви й генетичні асоціації

Резюме. У літературному огляді наведені сучасні уявлення щодо молекулярно-генетичних особливостей, клінічних проявів основних фенотипів ожиріння у дітей. Розвиток ожиріння є результатом дисбалансу між надходженням і розходуванням енергії протягом тривалого періоду. На даний час серед випадків полігенного ожиріння розрізняють два фенотипи, один з яких, що характеризується відсутністю метаболічних порушень, отримав назву «метаболічно здорове ожиріння» (*metabolically healthy obese* — МНО), а другий, за рахунок наявності метаболічних ускладнень ожиріння, — «метаболічно нездорове ожиріння» (*metabolically unhealthy obese* — МУО). Основними геномними представниками, які беруть участь в регуляції споживання енергії, є гени греліну, лептину, рецепторів лептину, ген, асоційований з масою та ожирінням, ген рецептора меланокортину 4, глюкагоноподібного пептиду 1, холецистокініну. На відміну від фенотипу МНО, яке переважно зумовлено зміною активності генів, що експресуються в головному мозку, фенотип МУО асоційований з генами, більшість з яких експресуються в периферичних тканинах. Генетичні особливості експресії периферичних тканин, які беруть участь в адипогенезі, зумовлюють розподіл надлишкової жирової тканини: переважне збільшення маси підшкірної жирової тканини призводить до розвитку фенотипу МНО, а надлишок маси вісцеральної та ектопічної жирової тканини — до виникнення фенотипу МУО. Надлишкова маса підшкірного жиру не призводить до системних метаболічних порушень, але являє собою перехідне явище при МНО, у той час як вісцеральне ожиріння й накопичення ектопічного жиру в печінці, підшлунковій залозі, тканинах серця і скелетних м'язів причинно пов'язано з низькорівневим запаленням, інсулінорезистентністю, порушенням обміну глюкози та розвитком серцево-судинних захворювань і притаманно для фенотипу МУО. Відсутність загальноприйнятих критеріїв, призначених для верифікації фенотипу ожиріння, вимагає пошуку нових маркерів ідентифікації порушень різних метаболічних шляхів, які дозволили б вірогідно розрізняти МНО і МУО.

Ключові слова: ожиріння; фенотипи; генетичні асоціації; діти; огляд

Скорочення

α -*MSH* — α -меланоцитстимулюючий гормон (*alpha melanocyte-stimulating hormone*); *ADIPOQ* — ген адипонектину, що містить C1Q і колагеновий домен (*adiponectin, C1Q and collagen domain containing*); *ADRB3* — ген $\beta 3$ -адренорецептора (*adrenoceptor beta 3*); *AgRP* — агутіпов'язаний протеїн (*agouti-related protein*); *AGT* — ген ангіотензину (*angiotensinogen*); *APOB* — ген аполіпопротеїну В (*apolipoprotein B*); *C/EBP* — *ССААТ*/енхансерзв'язуючий протеїн (*ССААТ/enhancer-binding protein*); *CART* — кокаїн- та амфетамінрегульований транскрипт (*cocaine-*

and amphetamine-regulated transcript); *CCK* — ген холецистокініну (*cholecystokinin*); *CRTC1* — *CREB*-регульований транскрипційний коактиватор 1 (*CREB regulated transcription coactivator 1*); *COBLL1* — ген протеїну 1, подібного cordon-bleu WH2 repeat (*cordon-bleu WH2 repeat protein like 1*); *CPEB4* — ген протеїну 4, що зв'язує цитоплазматичний елемент поліаденілювання (*cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4*); *EN1* — ген гомеобокс engrailed протеїну 1 (*engrailed homeobox 1*); *EPHA3* — ген EPH-рецептора A3 (*EPH receptor A3*); *FTO* — ген, асоційований з масою та ожирінням (*mass- and obesity-associated*);

GHRL — ген греліну (ghrelin); **GLP-1** — глюкагоно-подібний пептид 1 (glucagon-like peptide-1); **GPC4** — ген гліпікану 4 (glypican 4); **GRB14** — ген протеїну 14, пов'язаного з рецептором фактора росту (growth factor receptor bound protein 14); **GWAS** — загальногеномні асоціативні дослідження (genome-wide association studies); **HOX** — ген гомеобокс протеїну; **IL** — інтерлейкін (interleukin); **IRS1** — ген субстрату 1 інсулінового рецептора (insulin receptor substrate 1); **IRX1** — ген гомеобокс ірокуїс протеїну 1 (iroquois homeobox 1); **LEP** — ген лептину (leptin); **LEPR** — ген рецептора лептину (leptin receptor); **LGR** — G-білокзв'язаний рецептор, що містить багаті лейцином повтори (leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor); **LPL** — ген ліпопротеїніпази (lipoprotein lipase); **MC4R** — ген рецептора меланокортину 4 (melanocortin 4 receptor); **NEGR1** — ген регулятора зростання нейронів 1 (neuronal growth regulator 1); **NPY** — нейропептид Y (neuropeptide Y); **NR2F1** — ген представника 1 ядерних рецепторів субродини 2 групи F (nuclear receptor subfamily 2 group F member 1); **NR3C1** — ген представника 3 групи C1 субродини ядерних рецепторів (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1); **POMC** — проопіомеланокортин (proopiomelanocortin); **PPARG** — γ -рецептор, що активується проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator activated receptor gamma); **RBP4** — ген ретинолзв'язуючого протеїну 4 (retinol binding protein 4); **RSPO3** — ген R-спондину 3 (R-spondin 3); **SERPINE1** — ген представника 1 сепринової родини E (serpin family E member 1); **SHOX2** — ген гомеобокс протеїну 2 низької статури (short stature homeobox 2); **SNP** — однонуклеотидний поліморфізм (single nucleotide polymorphism); **SPRY2** — ген гомолога 2 протеїну near sprouty (near sprouty homolog 2); **SREBP-1c** — фактор транскрипції 1c, що зв'язує регуляторні елементи (sterol regulatory element binding transcription factor 1); **STAT** — сигнальний перетворювач та активатор транскрипції (signal transducer and activator of transcription); **TBX** — ген T-box транскрипційного фактора (T-box transcription factor); **TGF- β** — трансформуючий фактор росту β (Transforming growth factor β); **TNF- α** — фактор некрозу пухлини α (Tumor necrosis factor α); **TWIST1** — ген фактора транскрипції 1 твіст родини bHLH (twist family bHLH transcription factor 1).

Вступ

Епідемія ожиріння серед дитячого населення набула глобальний характер: згідно з останніми статистичними даними, до 30 % дітей та підлітків людської популяції світу мають надлишкову масу тіла або ожиріння. Надлишкова маса тіла й ожиріння в дитини, як і в дорослих індивідумів в короткостроковій або довгостроковій перспективі мають ризик розвитку артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, дисліпидемії [1–3, 30, 66, 75, 83]. Пов'язані з ожирінням метаболічні порушення призводять до потенційного зниження очікуваної тривалості життя в популяції [92]. На даний час серед випадків полігенного ожиріння розрізняють два фенотипи, один з яких, що характеризується

відсутністю метаболічних порушень, отримав назву «метаболічно здорове ожиріння» (metabolically healthy obese — МНО), а другий, за рахунок наявності метаболічних ускладнень ожиріння, — «метаболічно нездорове ожиріння» (metabolically unhealthy obese — MUO) [10, 88 92].

У більшості випадків ожиріння зумовлене поєднанням генетичних особливостей індивідуума та різноманітних екзофакторів, що сприяють тривалому споживанню їжі, калорійність якої перевищує потреби організму. Незважаючи на значний внесок екзофакторів, ключову роль в розвитку ожиріння відіграє генетична схильність, яка визначає й імовірність його фенотипових проявів [28].

1. Критерії діагностики МНО і MUO

Уперше консенсусні критерії діагностики МНО в дітей були запропоновані S. Damanhoury і співавт. [29] у 2018 році. Збільшення індекса маси тіла (ІМТ) на величину, яка більше, ніж значення двох стандартних відхилень (2SD), свідчить про наявність ожиріння. Згідно з даними популяційних досліджень, збільшення ІМТ прямо корелює з ризиком розвитку метаболічних порушень у дорослих [13] і дітей [73]. Однак при оцінці ІМТ необхідно враховувати те, що в деяких людей надлишкове відкладення жиру відбувається не у вісцеральних компартментах, а переважно в підшкірно-жировій клітковині, у зв'язку з чим ожиріння не супроводжується розвитком інсулінорезистентності [3, 17, 23]. Надлишкова маса підшкірного жиру не призводить до системних метаболічних порушень, у той час як вісцеральне ожиріння й накопичення ектопічного жиру в печінці, підшлунковій залозі, тканинах серця і скелетних м'язах причинно пов'язано з інсулінорезистентністю, порушенням обміну глюкози і розвитком серцево-судинних захворювань [35, 71]. Таким чином, варіант ожиріння МНО відрізняється від MUO відсутністю клініко-лабораторних ознак кардіометаболічних порушень (табл. 1).

Слід зазначити, що в переліку узгоджених діагностичних критеріїв МНО відсутні такі показники «метаболічного здоров'я», як ознаки інсулінорезистентності, системного запалення та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Однак встановлено, що НАЖХП є одним із ключових предикторів, що зумовлюють розвиток фенотипу MUO [81]. На думку Rade Vukovic і співавт. [92], при діагностиці МНО і MUO необхідно враховувати ступінь вісцерального ожиріння, рівень інсулінорезистентності, активність запального процесу і наявність НАЖХП.

Також виділяють ще кілька фенотипів, що відрізняються за співвідношенням маси тіла, надлишкового жиру та наявності метаболічних порушень: **фенотип ожиріння з належною масою тіла**, при якому спостерігається надлишок жирової тканини (> 30 %) без ознак метаболічних порушень; **метаболічно огрядний фенотип з віковою масою тіла**, який характеризується ожирінням при належній масі тіла, гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю, дисліпидемією і високим рівнем прозапальних цитокінів у сироватці крові; **сарко-**

пенічне ожиріння, що являє собою поєднання низького рівня м'язової і кісткової маси з високим рівнем жирової маси тіла (частіше зустрічається в літніх людей) [6, 90].

2. Розвиток ожиріння й коротка характеристика МНО і MUO

2.1. Основні етапи розвитку ожиріння

Споживання їжі з надмірним калорійним навантаженням призводить до збільшення маси жирової тканини або за рахунок гіпертрофії адипоцитів (збільшення розміру клітини через акумульовані обсяги їжі), або гіперплазії (збільшення числа адипоцитів за рахунок рекрутування нових адипоцитів). На перших етапах ожиріння адипоцити гіпертрофуються й починають продукувати адипокіни, рекрутуються додаткові преадипоцити, які диференціюються в зрілі адипоцити. Баланс нових зрілих адипоцитів із гіпертрофованими адипоцитами запобігає розвитку несприятливих метаболічних наслідків ожиріння [41]. При перевищенні можливостей рекрутингу преадипоцитів кількість гіпертрофованих жирових клітин стає надмірною, жир починає накопичуватись у вісцеральних компартментах, печінці, скелетних м'язах та α-клітинах підшлункової залози, індукуючи метаболічні порушення [22].

2.2. Метаболічно здорове ожиріння

Поширеність МНО становить 10–30 % серед європейців, які страждають від ожиріння. Індивідууми з МНО характеризуються надмірним відкладенням підшкірного жиру, особливо в ділянці нижніх кінцівок. Переважне накопичення підшкірного жиру в глутеофеморальній ділянці тіла вважають однією з визначальних ознак МНО [45, 68]. Необхідно відзначити, що підшкірна жирова тканина не піддається гіперплазії, а розвиток гіпертрофії адипоцитів значно відстає від аналогічного процесу у вісцеральній тканині [94]. Хворі з МНО відрізняються гарною фізичною активністю та кардіореспіраторною адаптацією, фізіологічним рівнем чутливості до інсуліну, низькими рівнями значень прозапальних маркерів. Однак фенотип МНО, швидше за все, являє собою перехідне явище [16, 90]. Так, метааналіз 12 когортних досліджень, що включали 5914 індивідуумів з МНО, показав, що приблизно у половини з них (49 %; 95% довірчий інтервал 38, 60 %) за відсутності відповідного контролю протягом 3–10 років

виникали ті або інші ознаки метаболічних порушень і, отже, дані особи переставали бути «метаболічно здоровими» [62].

2.3. Метаболічно нездорове ожиріння

Фенотип MUO проявляється ожирінням в поєднанні з інсулінорезистентністю, дисглікемією, атерогенним профілем ліпідного спектра (гіпертриацилгліцеридемією, гіперхолестеринемією, підвищеним рівнем ліпопротеїдів низької щільності, зниженим рівнем ліпопротеїдів високої щільності), тромбогенним ризиком, підвищеним рівнем трансаміназ, відносно високим рівнем вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові та розвитком НАЖХП [5, 10, 22, 47, 88, 92].

Вісцеральна жирова тканина в осіб з MUO відрізняється здатністю продукувати високі рівні прозапальних цитокінів та адипокіни (лептин, резистин), вираженою дисрегуляцією декількох шляхів метаболізму ліпідів. Зокрема, вісцеральна жирова тканина продукує значні кількості сфінгомелінів і церамідів. Цераміди активують передачу сигналів коактиватора CRTC1 (mTORC1) та індукують SREBP-1c-опосередкований ліпогенез, викликаючи інсулінорезистентність. Підвищення концентрації церамідів і сфінгомеліну в сироватці крові асоційоване зі ступенем ожиріння й пов'язане з інсулінорезистентністю, атерогенною дисліпідемією та стеатозом печінки [21]. Основним механізмом метаболічних порушень є низькорівневий запальний процес, індукований накопиченням надлишкового жиру. Підвищені концентрації вільних жирних кислот в адипоцитах активують ендоплазматичну сітку, збуджуючи c-Jun N-термінальну кіназу та фактор транскрипції NF-κB, який індукує продукцію унікального хемокіна — моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (CCL2). Встановлено, що вісцеральна жирова тканина людини секретує більш високі рівні CCL2, ніж підшкірна жирова тканина. Хемокін CCL2 рекрутує в адипоцитарну тканину макрофаги моноцитарного походження, що володіють фенотипом M₁. Однак результати досліджень, проведених з використанням генетичних маркерів, показали, що дані рекрутовані макрофаги істотно відрізняються за функціональним спектром від класичних прозапальних макрофагів M₁, у зв'язку з чим отримали назву метаболічно активованих макрофагів (ММе). Резидентні макрофаги, які присутні в жировій тканині, експресують маркери

Таблиця 1. Критерії діагностики МНО і MUO [92]

Показник	Критичне значення	МНО	MUO
ІМТ	2 SD	>	
Ліпопротеїди високої щільності	1,03 ммоль/л (400 мг/л)	>	<
Триацилгліцериди	1,7 ммоль/л (1500 мг/л)	≤	>
Артеріальний тиск (систолічний і діастолічний)	90-й процентиль	≤	>
Глікемія натще	5,6 ммоль/л (1000 мг/л)	≤	>

«альтернативно активованих» або макрофагів з фенотипом M_2 . З розвитком ожиріння їх представництво в жировій тканині зменшується, але одночасно збільшується представництво макрофагів з прозапальним фенотипом M_{1e} . Запалення вісцеральної жирової тканини, індуковане ожирінням, супроводжується вивільненням галектину 3 і лейкотрієну B_4 , що мають здатність безпосередньо знижувати чутливість тканин до інсуліну. Акумуляція жиру призводить до гіпертрофії адипоцитів і зміни спектра продукції адипокінів і цитокінів. Переважна продукція адипонектину проти-запальних цитокінів ($TGF-\beta$, $IL-10$, $IL-4$, $IL-13$) звичайними адипоцитами з розвитком гіпертрофії змінюється на продукцію резистину й лептину, прозапальних цитокінів ($IL-6$, $TNF-\alpha$) (рис. 1) [39, 58, 91, 102].

Пролонгована продукція прозапальних цитокінів $TNF-\alpha$ і $IL-6$, які пригнічують адипогенез, обмежує рекрутинг нових адипоцитів у жирову тканину, що призводить до критичного збільшення кількості гіпертрофованих адипоцитів у вісцеральній жировій тканині, накопиченню жиру в ектопічних депо [49].

На відміну від фенотипу МНО, яке переважно зумовлено зміною активності генів, що експресуються в головному мозку, фенотип MUO асоційований з генами, більшість з яких переважно експресуються в периферичних тканинах.

3. Гени, що беруть участь у регуляції прийому їжі

Розвиток ожиріння — результат дисбалансу між надходженням і розходуванням енергії протягом тривалого періоду. Основними геномними представниками, які беруть участь в регуляції споживання енергії, є гени: *GHRL*, *LEP*, *LEPR*, *FTO*, *MC4R*, *GLP-1*, *CKK* [26].

У дугоподібному ядрі гіпоталамуса розташовані дві групи нейронів першого порядку, які беруть участь в регуляції споживання їжі. Одна група нейронів експресує NPY і $AgRP$, тоді як інша експресує $POMC$, $CART$. Гормон $POMC$ під дією пропратеїн-конвертази 1/3 конвертується в α - MSH , який активує рецептор $MC4R$ вторинних нейронів, розташованих в паравентрикулярному ядрі. Активація рецептора $MC4R$ за допомогою α - MSH підвищує відчуття ситості й пригнічує апетит, що призводить до зниження рівня споживання їжі (анорексигенний сигнальний шлях). Нейропептид Y і $AgRP$ інгібують активність рецептора $MC4R$ і, таким чином, стимулюють споживання їжі (орексигенний сигнальний шлях) [98]. У регуляції активності нейронів першого порядку беруть участь лептин, грелін, $GLP-1$, серотонін, орексин, інсулін, глюкоза. Лептин, що виробляється адипоцитами, долаючи гематоенцефалічний бар'єр, потрапляє в головний мозок і в гіпоталамусі взаємодіє з рецепторами $LEPR$ нейронів першого порядку, у $POMC$ -нейронів індукуючи вивільнення α - MSH , а у $AgRP$ -нейронів пригнічуючи продукцію $AgRP$ [11]. Холецистокінін також активує анорексигенний сигнальний шлях [82]. Глюкагоноподібний пептид 1, що продукується ентероендокринними клітинами кишечника, індукує вивільнення α - MSH , контролює глікемічні зміни, пов'язані з прийомом їжі, за рахунок

посилення синтезу інсуліну та пригнічення секреції глюкагону [33].

Грелін, що секретується переважно ендокринними клітинами оксинітних залоз шлунка, при зниженні рівня глюкози, активує $AgRP$ -нейрони та індукує продукцію $AgRP$, що призводить до підвищення апетиту (рис. 2) [67].

Встановлено, що одонуклеотидні поліморфізми (SNP) генів *LEP*, *LEPR*, *GHRL*, *FTO*, *MC4R* асоційовані з такими девіаціями харчової поведінки, як споживання надмірних об'ємів їжі, віддання переваги солодким продуктам харчування, наявності вираженої залежності апетиту від емоційного стану [26].

Доведено, що SNP генів *LEP* і *LEPR* серед хворих на ожиріння зустрічаються з частотою 28,12 і 21,88 % відповідно. Поліморфізми генів *LEP* і *LEPR* призводять до зниження активності анорексигенного каскаду і, як наслідок, до підвищеного споживання їжі та відкладенню надлишкового жиру [18].

В осіб з SNP генів *LEP* і *LEPR* спостерігаються деякі харчові вподобання. Поліморфізми rs7799039 гена *LEP* та rs1137101 гена *LEPR* пов'язані зі схильністю до вживання продуктів харчування, насичених коротколанцюговими жирними кислотами або їх попередниками, а SNP A19G гена *LEP* — до вуглеводмісних продуктів харчування [26].

Дані про SNP генів *LEP* і *LEPR* та їх асоціації з ожирінням наведені в табл. 2.

Грелін стимулює апетит, сприяє збільшенню об'єму спожитої їжі, індукує секрецію гормону росту [42]. Частота виникнення найбільш вивченого SNP rs696217 (Leu72 Met) гена *GHRL* в осіб з метаболічним синдромом становить 8,6 % [15].

Поліморфізми гена *GHRL* супроводжуються зміною харчових вподобань: SNP rs26311 та rs2075356 intron 2 асоційовані зі зменшенням споживання молочних, білкових продуктів харчування і продуктів харчування високовмісних кальцій, фосфор, цинк; SNP rs2075356 intron 2 також пов'язаний з пристрастю до вуглеводної їжі [26].

Дані про SNP генів *GHRL* і *GHRR* та їх асоціації з ожирінням наведені в табл. 3.

Вважають, що SNP rs696217 гена *GHRL* являє собою одонуклеотидний поліморфізм C214A, що призводить до несинонімічної заміни Leu на Met залишків в 72-му положенні амінокислотної послідовності препрогреліну і, ймовірно, обумовлює підвищення функціональної активності молекули греліну. Даний поліморфізм, збільшуючи активність орексигенного сигнального шляху, сприяє розвитку ожиріння, що, зокрема, було встановлено при дослідженні популяції японців [48].

Ген *FTO* кодує протеїн, який являє собою N^6 -метіладенозін ($m(6)A$) РНК-деметілазу, що каталізує деметилювання $m(6)A$ α -кетоглутарат- і Fe^{2+} -залежним способом. Однак механізм дії *FTO*, що призводить до розвитку ожиріння, на сьогодні залишається невідомим. Доведено, що у гризунів ген *FTO* високо експресується в тканині головного мозку, включаючи ядра гіпоталамуса, що беруть участь

в регуляції споживання їжі. Надлишкова експресія гена *FTO* у мишей призводить до підвищеного споживання їжі та розвитку ожиріння. У клітинах, в яких відсутній *FTO*, спостерігається зниження активації серин-треонінової протеїнкінази *CRTC1*, швидкості трансляції мРНК і збільшення аутофагії, що, ймовірно, сприяє фенотипу уповільненого зростання, що спостерігається у людей і мишей. Припускають, що *FTO* може функціонувати як амінокислотний датчик, пов'язуючи циркулюючі амінокислоти, полегшує збудження *CRTC1*, який бере участь в підтримці ліпогенезу. Також встановлено, що експресія *FTO* в гіпоталамусі супроводжується підвищеним споживанням насичених жирних кислот [79].

Поліморфізми гена *FTO* пов'язані з деякими харчовими вподобаннями: SNP rs9939609 — із підвищеним споживанням цукру та інших солодких продуктів харчування, коротколанцюгових жирних кислот і низьким рівнем споживання білкової їжі; SNP rs1421085, rs17817499 — із підвищеним споживанням рафінованого борошна; SNP rs1121980 — із підвищеним споживанням продуктів харчування, насичених коротколанцюговими жирними кислотами або їх попередниками [26].

Встановлено, що SNP гена *FTO*, які знаходяться в першому інтроні гена, пов'язані з ожирінням. Так,

SNP rs9939609 [27, 50, 103], rs1421085 [76], rs9930506 [32], rs7202116 [97] гена *FTO* високо асоційовані з розвитком вісцерального ожиріння з метаболічними порушеннями у дітей і дорослих. У той час як індивідууми з мінорними алелями SNP rs9939973, rs8050136, rs1781749 і rs3751812 гена *FTO* характеризуються низьким ризиком розвитку ожиріння [46].

Ген *MC4R* експресується в жировій, м'язовій тканинах та гіпоталамусі [38]. Частота зустрічальності поліморфізмів гена *MC4R* в популяції хворих з тяжким ожирінням коливається від 2 до 4 % [26].

Поліморфізми гена *MC4R* пов'язані зі зміною як апетиту, так і виникненням харчових вподобань: SNP rs17782313 асоційований із підвищеним споживанням жиру, зниженим вживанням вуглеводів і білків; SNP rs1270134 — із підвищеним споживанням жиру і заліза; SNP rs72272552 — із підвищеним апетитом і схильністю до вживання білкових продуктів харчування; SNP rs2229616, rs17700633, rs571312, rs17700144 — із підвищеним споживанням вуглеводів [26].

Дані про SNP гена *MC4R* і його асоціації з ожирінням наведені в табл. 4.

Luqing Gao і співавт. [37] продемонстрували, що з шести поліморфізмів гена *MC4R* SNP rs2331841 (A/G) є найзначнішим фактором ризику розвитку ожиріння, його питома вага в структурі всіх асоційованих з ожи-

Таблиця 2. Поліморфізми генів *LEP* і *LEPR* та їх асоціації з розвитком ожиріння

SNP	Клінічні асоціації	Джерело
<i>Поліморфізми гена лептину</i>		
rs7799039 (G2548A)	Асоційований з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2-го типу	[8]
LEP G-2548A	Дані метааналізу свідчать, що в цілому поліморфізм <i>LEP</i> G-2548A не пов'язаний з ризиком виникнення ожиріння, але у гомозигот (AA проти GG) в африканських популяціях спостерігається зв'язок з розвитком ожиріння	[96]
A19G	Не є маркером ожиріння серед малайзійців	[64]
<i>Поліморфізми гена рецептора лептину</i>		
rs1137101 (Q223R)	Асоційований з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2-го типу	[8]
	Являє собою істотний фактор ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу у малайзійців	[34]
	Не виявлено асоціації з розвитком ожиріння	[57]
G3057A	Не пов'язаний з розвитком ожиріння	[12]

Таблиця 3. Поліморфізми генів *GHRL* і *GHRLR* та їх асоціації з розвитком ожиріння

SNP	Клінічні асоціації	Джерело
<i>Поліморфізми гена греліну</i>		
rs10490816 rs2075356 CT, rs26802, rs27647 CT, rs4684677 AT	Не пов'язані з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2-го типу	[14, 51, 100]
rs696217	Асоційований з розвитком ожиріння	[48]
<i>Поліморфізми гена рецептора греліну</i>		
rs509030 GC	Не пов'язані з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2-го типу	[51]

рінням поліморфізмів становить близько 0,9 %. Ризик розвитку ожиріння в осіб з генотипом AG гена *MC4R* SNP rs2331841 на 82 % вище, ніж в осіб з генотипом GG ($\beta = 0,60$, OR = 1,82, P = 0,030).

4. Гени периферичних тканин, що асоційовані з порушеннями адипогенезу й ліпідного обміну

Розвиток метаболічних порушень і низькорівневого запалення при ожирінні знаходиться в прямій залежності від розподілу надлишкового жиру [31, 77].

Розвиток і співвідношення вісцеральної та підшкірної жирової тканини в організмі людини певною мірою генетично детерміновані.

Продемонстровано, що адипоцити підшкірної і вісцеральної жирової тканини функціонально істотно відрізняються між собою. Так, адипоцити підшкірної жирової тканини характеризуються високою швидкістю проліферації і акумуляції ліпідів, тоді як адипоцити вісцеральної жирової тканини — відносно високою активністю ліполізу та підвищеною чутливістю до апоптозу [52]. Вважають, що розвиток метаболічних порушень обумовлений особливостями вісцеральної та ектопічної жирової тканини, зокрема, відносно низькою чутливістю до дії інсуліну, високою ліполітичною й прозапальною активністю. Дані відмінності пов’язані з диференційною активністю експресії деяких генів у вісцеральній і підшкірній жировій тканині [78]. У зв’язку з чим особливу роль у розвитку фенотипів ожиріння відіграють гени, що визначають розподіл жирової тканини, і гени, експресія яких залежить від типу жирової тканини й стану адипоцитів.

4.1. Гени, що визначають розподіл жирової тканини

Клітини-попередниці стають зрілими адипоцитами в результаті двоетапного процесу адипогенезу: спочатку мезенхімальна клітина диференціюється в преадипоцит, який потім піддається термінальній диференціації, перетворюючись в ліпідвмісний адипоцит. Напрямок адипогенезу залежить від взаємодій з оточуючими клітинами і екстрацелюлярним матрик-

сом жирової тканини, які регулюються численними молекулярними факторами, зокрема, PPAR γ , C/EBP β , Wingless і протеїнами родини Wnt, Krüppel-подібним фактором транскрипції, родиною STAT, GATA, раннім В-клітинним фактором, родиною інтерферонрегуляторних факторів та цитокінами. На ранніх стадіях адипогенезу різні тригери активують рецептори PPAR γ , які, в свою чергу, індукують експресію C/EBP α , сприяючи процесу адипогенезу [25, 70]. Генетично детерміновані порушення адипогенезу супроводжуються зменшенням резервних можливостей рекрутування преадипоцитів у жирову тканину при розвитку ожиріння. Передбачається, що дефекти генетичних факторів, що беруть участь в розподілі жирової тканини і регуляції диференціювання адипоцитів, можуть лежати в основі розвитку вісцерального ожиріння [78].

Згідно з результатами GWAS, розподіл жиру в організмі визначають деякі локуси геному, та їх вплив не залежить від величини ІМТ. Встановлено, що гени *TBX15*, *HOXC13*, *RSPO3* і *CPEB4* беруть участь в розподілі жирової тканини в організмі людини, зумовлюючи розвиток надлишку підшкірної або вісцеральної жирової тканини [78].

Ген *TBX15* є представником родини Т-box, яке організовано філогенетично консервативними транскрипційними факторами, що беруть участь в регуляції процесів розвитку тканин [85]. Зниження експресії *TBX15* сприяє формуванню вісцеральної жирової тканини. Надекспресія *Tbx15* в преадипоцити 3T3-L1 порушує диференціювання адипоцитів і знижує вміст триацилгліцеридів. Зниження вмісту триацилгліцеридів пов’язано зі зменшенням активності ліпогенезу й підвищеним рівнем ліполізу [39] Поліморфізм rs10923724 гена *TBX15* високо асоційований з розвитком вісцеральної жирової тканини [36].

Відомо, що гомеобокс-протеїни відіграють ключову роль в процесі диференціювання різноманітних клітин, включаючи адипоцити. Численні гени *HOX* більш активно експресуються у вісцеральній, ніж у підшкірній жировій тканині, у той час як ген *HOXC13* експресується виключно в підшкірній жировій тканині ділянки сідничних м’язів [53]. Примітно, що SNP rs1443512

Таблиця 4. Поліморфізми гена *MC4R* і його асоціації з розвитком ожиріння

SNP	Клінічні асоціації	Джерело
rs17782313	В осіб із гомозиготним генотипом rs17782313 гена <i>MC4R</i> спостерігається високий ризик розвитку ожиріння починаючи з періоду дитинства	[84, 95, 101]
rs2229616 (Val103Ile) Т-алель	Перешкоджає розвитку ожиріння	[44]
rs2229616 (Val103Ile) С-алель	Асоційований з розвитком ожиріння і цукрового діабету 2-го типу	[9]
rs2229616	Асоційований з рівнем загального холестерину в сироватці крові	[7]
rs2331841	Асоційований з розвитком ожиріння й метаболічними порушеннями	[37]
rs571312	Асоційований з розвитком артеріальної гіпертензії	[7]
rs17700633	Не пов’язаний з розвитком ожиріння	[59, 80]
rs7227255	Не пов’язаний з розвитком ожиріння	[7]

гена *HOXC13* асоціюється з розвитком вісцерального ожиріння, але виключно в осіб жіночої статі [89].
R-спондини (*RSPO1-4*) впливають на активність WNT-шляху за рахунок збудження рецепторів *LGR4-6*. Представники родини WNT є протеїнами, що секре-

туються, які беруть участь в регуляції ембріонального розвитку й гомеостазу зрілих тканин. Зв'язування протеїнів WNT з їх рецепторами призводить до накопичення транскрипційного коактиватора β -катеніну в ядрі клітини та збільшення експресії цільових генів

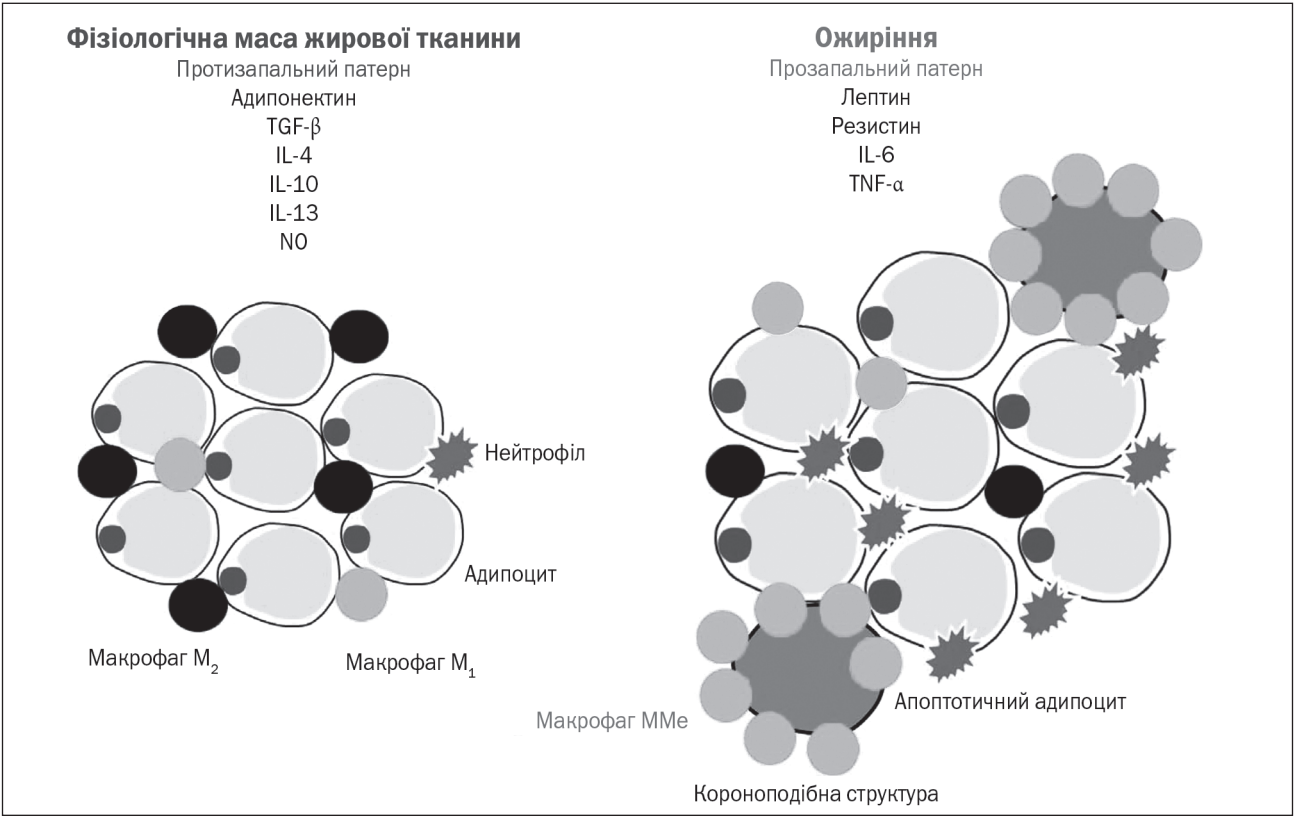


Рисунок 1. Запальний процес, асоційований з ожирінням [90, модифікація]

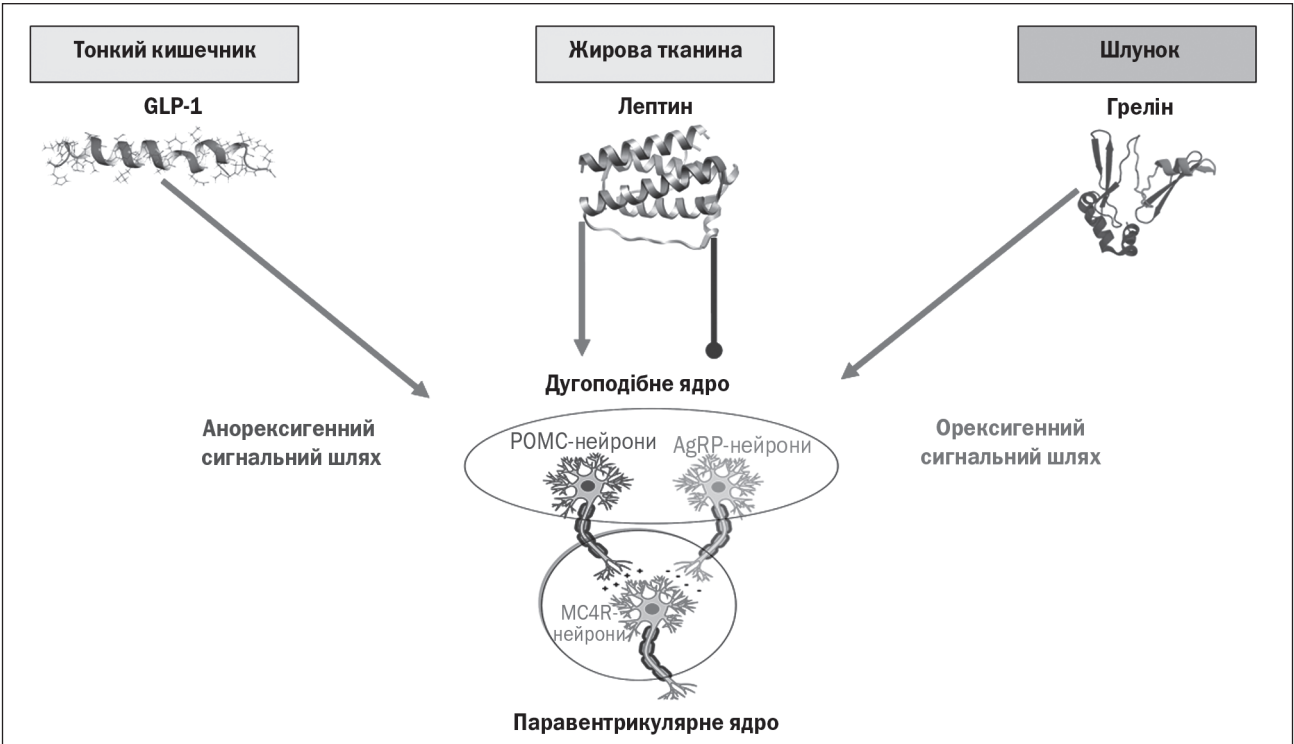


Рисунок 2. MC4R-асоційовані шляхи регуляції вживання їжі

WNT. R-спондини, активуючи WNT-шлях, стимулюють проліферацію різних типів стовбурових клітин дорослого організму *in vitro* та *in vivo* і функціонують як регулятори розміру органів. Рівень експресії мРНК *RSPO3* у хворих з ожирінням у жировій тканині різної локалізації характеризується вираженим градієнтом від

центру до периферії: вісцеральна > черевна > сіднична жирова тканина. Експресія *RSPO3* в жировій тканині в ділянці сідничного м'яза негативно корелювала з акумуляцією жиру в нижній частині тіла. У той же час протеїн *RSPO3* стимулює відкладення вісцерального жиру. Різні біологічні відповіді, викликані протеїном *RSPO3*

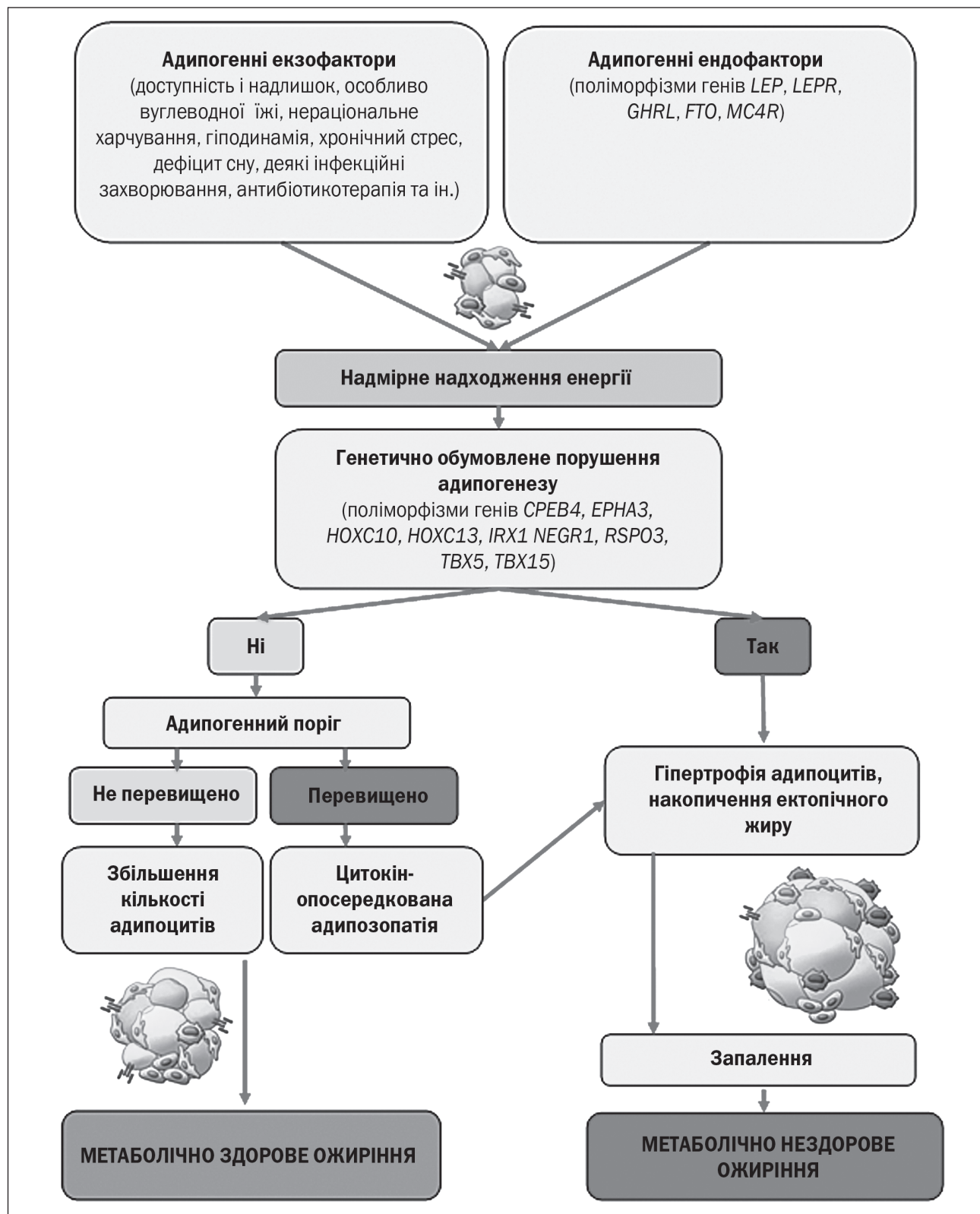


Рисунок 3. Розвиток МНО та МУО (рисунок жирової тканини за Kahn C.R. і співавт. [52])

в жировій тканині черевної порожнини і підшкірної клітковини, ймовірно, обумовлені здатністю протеїну RSPO3 диференційно модулювати передачу сигналів WNT в цих двох типах клітин: у попередниках адипоцитів вісцеральної жирової тканини протеїн RSPO3 пригнічує передачу сигналів WNT/ β -катенін, у попередниках адипоцитів підшкірної жирової тканини — підсилює активацію даного сигнального шляху [65].

Ген *CPEB4* кодує білок, що зв'язує цитоплазматичний елемент поліаденилювання 4, і рівень його експресії високо асоційований з вісцеральним ожирінням [63].

Jana Breitfeld і співавт. [20] визначили, що шість генів (*EPHA3*, *NEGR1*, *TBX5*, *HOXC10*, *IRX1* і *TBX15*) зі 137 диференційно-експресованих генів найбільш високо асоційовані з вісцеральним відкладенням жиру. Згідно з результатами аналізу, більшість із 137 диференційно-експресованих генів переважно пов'язані з чотирма метаболічними шляхами: АМФ-активованої протейнінази; регуляцією ліполізу в адипоцитах; метаболізмом гліцероліпідів і PPAR-асоційованим сигнальним каскадом. Автори вважають, що відмінності в патернах диференційно-експресованих генів під час адипогенезу визначає ризик індивідуального розвитку як ожиріння, так і його фенотипу.

Agathocles Tsatsoulis та Stavroula A. Paschou [88] вважають, що в умовах позитивного енергетичного балансу генетично обумовлене порушення адипогенезу (адипозопатія) обумовлює як гіпертрофію, дисфункцію адипоцитів з переважним депонуванням жиру у вісцеральному компартменті, пригнічення секреції адипонектину, так і виникнення низькорівневого запалення, яке зумовлює розвиток інсулінорезистентності та зрештою призводить до прояву MUO-фенотипу. При непорушеному адипогенезі позитивний енергетичний баланс супроводжується надлишком підшкірної жирової тканини за рахунок гіперплазії адипоцитів і формуванням МНО-фенотипу.

4.2. Диференційно-експресовані гени вісцеральної і підшкірної жирової тканини

Встановлено, що численна група генів (наприклад, *ADRB3*, *APOB*, *NR3C1*, *LPL*, *SERPINE1*, *RBP4*, *LEP*, *IL6*, *ADIPOQ*, *AGT*, *PPARG*) володіє диференціальною експресією у вісцеральній і підшкірній жировій тканині [78]. Було висловлено припущення, що генетичні варіанти даних генів можуть сприяти накопиченню вісцерального й ектопічного жиру [72]. Вісцеральна жирова тканина як у гризунів, так і в людей характеризується більш високими рівнями вмісту мРНК *HOXA5*, *HOXA4*, *HOXC8*, *GPC4* і *NR2F1*, тоді як підшкірна жирова тканина відрізняється високим рівнем експресії генів *HOXA10*, *HOXC9*, *TWIST1*, *TBX15*, *SHOX2*, *EN1*.

Більшість з диференційно-експресованих генів у різних локусах жирової тканини, зокрема, гени *ADRB3*, *APOB*, *LPL*, *RBP4*, *LEP*, *IL6*, *ADIPOQ* і *PPARG*, асоційовані з високим ризиком розвитку інсулінорезистентності [78]. Так, відомо, що ген *PPARG* є ключовим учасником модуляції активності жирової тканини. Активація *PPARG* тіазолідиндіонами у хворих на цукровий діабет 2-го типу сприяє збільшенню маси підшкір-

ного жиру [99] та її зменшенню у вісцеральному депо [56]. Однонуклеотидний поліморфізм Pro115Gln гена *PPARG*, який запобігає фосфорилюванню серинового залишку і послідовно прискорює диференціювання адипоцитів, асоційований з надзвичайно високою масою тіла і тяжкими метаболічними розладами [24, 43]. У той час як SNP Pro12Ala гена *PPARG* асоційований з низьким рівнем накопичення ліпідних крапель у преадипоцитах і практично відсутністю ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу [61, 93].

Також Stephane Gesta і співавт. [40] показали, що профілі експресії мРНК *TBX15*, *GPC4* і *HOXA5* не тільки різняться між зразками жирової тканини різної локалізації, але також високо корелюють з імовірністю метаболічних змін як у мишей, так і в людей.

Також продемонстровано, що гени *SHOX2* і *SPRY2*, асоційовані з вісцеральним ожирінням та високим ризиком розвитку метаболічних порушень і серцево-судинних захворювань [54, 55].

Експресія *SHOX2* в підшкірній жировій тканині людини позитивно корелює з вісцеральним ожирінням. Встановлено, що протеїн *SHOX2* регулює ліполіз за допомогою збільшення експресії *ADRB3* [60].

У той же час гени *IRS1*, *GRB14*, *COBLL1* хоча й асоційовані з підвищеним вмістом підшкірної жирової тканини, але не пов'язані з кардіометаболічним ризиком [55].

Необхідно відзначити, що цитоспецифічність сигнатури експресії генів вісцеральної та підшкірної жирової тканини відзначається вже в стовбурових клітинах і зберігається як в преадипоцитах, так і в адипоцитах. Цілком ймовірно, що спектр експресованих генів визначає і розподіл жирової тканини в організмі, і специфічність функціональних можливостей адипоцитів різних регіонів тіла. Різниця в спектрі експресії генів стовбурових клітин підшкірної та вісцеральної жирової тканин свідчить про те, що ці види жирової тканини походять з різних мезодермальних регіонів, і дозволяє припустити, що відмінність між фенотипом МНО і MUO певною мірою обумовлена генетичними особливостями індивідумів [74, 86, 87].

Висновки

Таким чином, розвиток ожиріння являє собою складний процес, фенотипові прояви якого обумовлені сукупністю впливу середовищних адипогенних факторів і генетичних особливостей індивідуума. Розрізняють два основних фенотипи ожиріння: МНО і MUO. Незалежно від фенотипу в первинній основі ожиріння лежить позитивний енергетичний баланс. Результатом переважання кількості енергії, що надходить з їжею, над рівнем її розходування є накопичення жирової маси. Посилення активності орексигенного сигнального шляху або пригнічення функціонування анорексигенного каскаду обумовлені поліморфізмом генів, які беруть участь в регуляції апетиту, сприяють неадекватному фізичному навантаженню, збільшенню кількості калорій, що потрапляють з їжею, і, як наслідок, надмірному приросту жирової маси організму.

Генетичні особливості експресії периферичних тканин, що беруть участь в адипогенезі, зумовлюють розподіл надлишкової жирової тканини: переважне збільшення маси підшкірної жирової тканини призводить до розвитку фенотипу МНО, а надлишок маси вісцеральної й ектопічної жирової тканини — до виникнення фенотипу МУО. Саме вісцеральне ожиріння й накопичення ектопічного жиру в м'язах і печінці є провідною причиною метаболічних порушень. Адекватна адипогенна здатність жирової тканини забезпечує захист організму від виникнення метаболічних девіацій. Однак для кожного індивідуума існує обмеження адипогенних можливостей, перевищення проліферативної межі яких індукує розвиток інсулінорезистентності та запалення. Вважають, що інсулінорезистентність і низькорівневе запалення, що виникають при ожирінні, прямо пов'язані зі збільшенням кількості гіпертрофованих адипоцитів [69]. Також розмір адипоцитів, що несуть надмірний вміст ліпідів, високо корелює з метаболічними параметрами, такими як рівні триацилгліцеридів, ступінь стеатозу печінки. Передбачається, що розмір адипоцитів є більш значущим чинником, ніж фактичний розмір жирового депо [19]. Пролонгований вплив таких прозапальних цитокінових факторів, як TNF- α , IL-6, порушуючи адипогенез, викликає гіпертрофію адипоцитів, що істотно змінює спектр продукції адипокінів і цитокінів в жировій тканині, індукуючи розвиток інсулінорезистентності, атеросклерозу та серцево-судинних захворювань.

Генетично обумовлений дефект адипогенезу або його порушення, індуковані прозапальними цитокінами, рестрикують обсяг залучення нових преадипоцитів в жирову тканину, провокуючи розвиток гіпертрофії вже присутніх в жировій тканині адипоцитів. Вважають, що генетично пов'язана або індукована адипозопатія є основним патогенетичним фактором, що призводить до виникнення дисфункції жирової тканини, інсулінорезистентності та розвитку запалення (рис. 3) [88].

Необхідно підкреслити, що відсутність загальноприйнятих критеріїв, призначених для верифікації фенотипу ожиріння, вимагає пошуку нових маркерів ідентифікації порушень різних метаболічних шляхів, які дозволили б вірогідно розрізняти МНО і МУО. Вивчення поліморфізмів генів, що визначають розвиток ожиріння і метаболічних розладів, дозволить в ранній період життя встановлювати індивідуальний ризик розвитку ожиріння та ймовірність його фенотипу, персоніфікувати модифікацію способу життя й медикamentозну терапію.

На думку Carla Iacobini [47], незалежно від стану метаболічного здоров'я ожиріння є фактором ризику серцево-судинних захворювань і, отже, зменшення маси жиру залишається основною метою терапевтичних заходів.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Абатуров А.Е. Метаболический синдром у детей (лекция). *Таврический медико-биологический вестник*. 2007. 10. 57-65.
2. Абатуров А.Е. Особенности метаболического синдрома у детей. *Детский лікар*. 2011. 4(11). 54-61.
3. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д. Ожирение у детей и подростков — проблема здравоохранения XXI века. *Казанский медицинский журнал*. 2020. 101(3). 381-388.
4. Васюкова О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза. *Ожирение и метаболизм*. 2019. 16(1). 70-73.
5. Евдокимова Е.Ю., Попова У.Ю. Ожирение у детей. *Маркеры метаболического синдрома у детей. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2017. 1. 2(17). 16-19.
6. Alalwan T.A. Phenotypes of Sarcopenic Obesity: Exploring the Effects on Peri-Muscular Fat, the Obesity Paradox, Hormone-Related Responses and the Clinical Implications. *Geriatrics (Basel)*. 2020. 5(1). 8. doi: 10.3390/geriatrics5010008.
7. Apalasy Y.D., Ming M.F., Rampal S., Bulgiba A., Mohamed Z. Association of melanocortin-4 receptor gene polymorphisms with obesity-related parameters in Malaysian Malays. *Ann. Hum. Biol.* 2013. 40(1). 102-106. doi: 10.3109/03014460.2012.720709.
8. Bains V., Kaur H., Badaruddoza B. Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. *Gene*. 2020. 754. 144846. doi: 10.1016/j.gene.2020.144846.
9. Bakhshab S., Filimban N., Altall R.M. et al. The Effect Sizes of PPAR γ rs1801282, FTO rs9939609, and MC4R rs229616 Variants on Type 2 Diabetes Mellitus Risk among the Western Saudi Population: A Cross-Sectional Prospective Study. *Genes (Basel)*. 2020. 11(1). 98.
10. Bala C., Craciun A.E., Hancu N. Updating the concept of metabolically healthy obesity. *Acta Endocrinol. (Bucharest)*. 2016. 12(2). 197-205. doi: 10.4183/aeb.2016.197.
11. Baldini G., Phelan K.D. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J. Endocrinol.* 2019. 241(1). R1-R33. doi: 10.1530/JOE-18-0596.
12. Ben Ali S., Sediri Y., Kallel A. et al. The G3057A LEPR polymorphism is associated with obesity in Tunisian women. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2011. 21(8). 591-596. doi: 10.1016/j.numecd.2009.12.011.
13. Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R. et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults [published correction appears in *N. Engl. J. Med.* 2011 Sep 1. 365(9). 869; *N. Engl. J. Med.* 2010. 363(23). 2211-2219. doi: 10.1056/NEJMoa1000367.
14. Berthold H.K., Giannakidou E., Krone W., Mantzoros C.S., Gouni-Berthold I. The Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene is associated with a decreased risk for type 2 diabetes. *Clin. Chim. Acta*. 2009. 399(1-2). 112-116. doi: 10.1016/j.cca.2008.09.022.
15. Bing C., Ambye L., Fenger M. et al. Large-scale studies of the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene in relation to the metabolic syndrome and associated quantitative traits. *Diabet. Med.* 2005. 22(9). 1157-1160. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01575.x.
16. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr. Rev.* 2020. 41(3). doi: 10.1210/edrv/bnaa004.
17. Blüher M. The distinction of metabolically "healthy" from "unhealthy" obese individuals. *Curr. Opin. Lipidol.* 2010. 21(1). 38-43. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283346ccc.

18. Boumaiza I., Omezzine A., Rejeb J. et al. Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers. *Genet. Test Mol. Biomarkers*. 2012. 16(7). 726-733. doi: 10.1089/gtmb.2011.0324.
19. Brandão I., Martins M.J., Monteiro R. Metabolically Healthy Obesity-Heterogeneity in Definitions and Unconventional Factors. *Metabolites*. 2020. 10(2). 48. doi: 10.3390/metabo10020048.
20. Breitfeld J., Kehr S., Müller L. et al. Developmentally Driven Changes in Adipogenesis in Different Fat Depots Are Related to Obesity. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. 11. 138. doi: 10.3389/fendo.2020.00138.
21. Candi E., Tesauro M., Cardillo C. et al. Metabolic profiling of visceral adipose tissue from obese subjects with or without metabolic syndrome. *Biochem. J*. 2018. 475(5). 1019-1035. doi: 10.1042/BCJ20170604.
22. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020. 7. 22. doi: 10.3389/fcvm.2020.00022.
23. Childhood overweight and obesity. 2015. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>.
24. Chung S., Kim Y.J., Yang S.J., Lee Y., Lee M. Nutrigenomic Functions of PPARs in Obesogenic Environments. *PPAR Res*. 2016. 2016. 4794576. doi: 10.1155/2016/4794576.
25. Cristancho A.G., Lazar M.A. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. 2011. 12(11). 722-734. doi: 10.1038/nrm3198.
26. Crovesy L., Rosado E.L. Interaction between genes involved in energy intake regulation and diet in obesity. *Nutrition*. 2019. 67-68. 110547. doi: 10.1016/j.nut.2019.06.027.
27. Da Fonseca A.C.P., Abreu G.M., Zembrzuski V.M. et al. The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2019. 12. 667-684. doi: 10.2147/DMSO.S199542.
28. Da Fonseca A.C.P., Mastronardi C., Johar A., Arcos-Burgos M., Paz-Filho G. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *J. Diabetes Complications*. 2017. 31(10). 1549-1561. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.026.
29. Damanhoury S., Newton A.S., Rashid M., Hartling L., Byrne J.L.S., Ball G.D.C. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review. *Obes. Rev*. 2018. 19(11). 1476-1491. doi: 10.1111/obr.12721.
30. De Onis M., Blössner M., Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am. J. Clin. Nutr*. 2010. 92(5). 1257-1264. doi: 10.3945/ajcn.2010.29786.
31. Després J.P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012. 126(10). 1301-1313. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
32. Doaei S., Mosavi Jarrahi S.A., Sanjari Moghadam A. et al. The effect of rs9930506 FTO gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis. *Biomol. Concepts*. 2019. 10(1). 237-242. doi: 10.1515/bmc-2019-0025.
33. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018. 27(4). 740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
34. Etamad A., Ramachandran V., Pishva S.R. et al. Analysis of Gl-n223Agr polymorphism of Leptin Receptor Gene in type II diabetic mellitus subjects among Malaysians. *Int. J. Mol. Sci*. 2013. 14(9). 19230-19244. doi: 10.3390/ijms140919230.
35. Ferrara D., Montecucco F., Dallegrì F., Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J. Cell Physiol*. 2019. 234(12). 21630-21641. doi: 10.1002/jcp.28821.
36. Gao C., Langefeld C.D., Ziegler J.T. et al. Genome-Wide Study of Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue Reveals Novel Sex-Specific Adiposity Loci in Mexican Americans. *Obesity (Silver Spring)*. 2018. 26(1). 202-212. doi: 10.1002/oby.22074.
37. Gao L., Wang L., Yang H., Pan H., Gong F., Zhu H. MC4R Single Nucleotide Polymorphisms Were Associated with Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity in Chinese Northern Han Populations. *Int. J. Endocrinol*. 2019. 2019. 4328909. doi: 10.1155/2019/4328909.
38. Garfield A.S., Li C., Madara J.C. et al. A neural basis for melanocortin-4 receptor-regulated appetite. *Nat. Neurosci*. 2015. 18(6). 863-871. doi: 10.1038/nn.4011.
39. Gesta S., Bezy O., Mori M.A., Macotela Y., Lee K.Y., Kahn C.R. Mesodermal developmental gene Tbx15 impairs adipocyte differentiation and mitochondrial respiration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. 108(7). 2771-2776. doi: 10.1073/pnas.1019704108.
40. Gesta S., Blüher M., Yamamoto Y. et al. Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. 103(17). 6676-6681. doi: 10.1073/pnas.0601752103.
41. Goossens G.H., Blaak E.E. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2015. 6. 55. doi: 10.3389/fendo.2015.00055.
42. Gortan Cappellari G., Barazzoni R. Ghrelin forms in the modulation of energy balance and metabolism. *Eat. Weight Disord*. 2019. 24(6). 997-1013. doi: 10.1007/s40519-018-0599-6.
43. Hamer O.W., Forstner D., Ottinger I. et al. The Pro115Gln polymorphism within the PPAR gamma2 gene has no epidemiological impact on morbid obesity. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2002. 110(5). 230-234. doi: 10.1055/s-2002-33072.
44. Heid I.M., Vollmert C., Hinney A. et al. Association of the 1031 MC4R allele with decreased body mass in 7937 participants of two population based surveys. *J. Med. Genet*. 2005. 42(4). E21. doi: 10.1136/jmg.2004.027011.
45. Hill J.H., Solt C., Foster M.T. Obesity associated disease risk: the role of inherent differences and location of adipose depots. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig*. 2018. 33(2). doi: 10.1515/hmbci-2018-0012.
46. Hosseini-Esfahani F., Koochakpoor G., Daneshpour M.S. et al. Mediterranean Dietary Pattern Adherence Modify the Association between FTO Genetic Variations and Obesity Phenotypes. *Nutrients*. 2017. 9(10). 1064. doi: 10.3390/nu9101064.
47. Iacobini C., Pugliese G., Blasetti Fantauzzi C. et al. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019. 92. 51-60. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.
48. Imaizumi T., Ando M., Nakatomi M. et al. Effect of dietary energy and polymorphisms in BRAP and GHRL on obesity and metabolic traits. *Obes. Res. Clin. Pract*. 2018. 12(2). 39-48. doi: 10.1016/j.orcp.2016.05.004.
49. Jiang N., Li Y., Shu T., Wang J. Cytokines and inflammation in adipogenesis: an updated review. *Front. Med*. 2019. 13(3). 314-329. doi: 10.1007/s11684-018-0625-0.
50. Jiang Y., Mei H., Lin Q. et al. Interaction effects of FTO rs9939609 polymorphism and lifestyle factors on obesity indices in early adolescence. *Obes. Res. Clin. Pract*. 2019. 13(4). 352-357. doi: 10.1016/j.orcp.2019.06.004.

51. Joatar F.E., Al Qarni A.A., Ali M.E. et al. *Leu72Met and Other Intronic Polymorphisms in the GHRL and GHSR Genes Are Not Associated with Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, or Serum Ghrelin Levels in a Saudi Population. Endocrinol. Metab. (Seoul). 2017. 32(3). 360-369. doi: 10.3803/EnM.2017.32.3.360.*
52. Kahn C.R., Wang G., Lee K.Y. *Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. J. Clin. Invest. 2019. 129(10). 3990-4000. doi: 10.1172/JCI129187.*
53. Karastergiou K., Fried S.K., Xie H. et al. *Distinct developmental signatures of human abdominal and gluteal subcutaneous adipose tissue depots. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. 98(1). 362-371. doi: 10.1210/jc.2012-2953.*
54. Karpe F., Pinnick K.E. *Biology of upper-body and lower-body adipose tissue-link to whole-body phenotypes. Nat. Rev. Endocrinol. 2015. 11(2). 90-100. doi: 10.1038/nrendo.2014.185.*
55. Kilpeläinen T.O., Zillikens M.C., Stančáková A. et al. *Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. Nat. Genet. 2011. 43(8). 753-760. doi: 10.1038/ng.866.*
56. Kodama N., Tahara N., Tahara A. et al. *Effects of pioglitazone on visceral fat metabolic activity in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. 98(11). 4438-4445. doi: 10.1210/jc.2013-2920.*
57. Komşu-Ornek Z., Demirel F., Dursun A. et al. *Leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism is not associated with obesity and metabolic syndrome in Turkish children. Turk. J. Pediatr. 2012. 54(1). 20-24.*
58. Kratz M., Coats B.R., Hisert K.B. et al. *Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. Cell Metab. 2014. 20(4). 614-625. doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.010.*
59. Lauria F., Siani A., Picó C. et al. *A Common Variant and the Transcript Levels of MC4R Gene Are Associated With Adiposity in Children: The IDEFICS Study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. 101(11). 4229-4236. doi: 10.1210/jc.2016-1992.*
60. Lee K.Y., Yamamoto Y., Boucher J. et al. *Shox2 is a molecular determinant of depot-specific adipocyte function [published correction appears in Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016 Apr 19. 113(16). E2347; Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. 110(28). 11409-11414. doi: 10.1073/pnas.1310331110.*
61. Li J., Niu X., Li J., Wang Q. *Association of PPARG Gene Polymorphisms Pro12Ala with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis. Curr. Diabetes Rev. 2019. 15(4). 277-283. doi: 10.2174/1573399814666180912130401.*
62. Lin H., Zhang L., Zheng R. et al. *The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article. Medicine (Baltimore). 2017. 96(47). E8838. doi: 10.1097/MD.00000000000008838.*
63. Liu L., Fan Q., Zhang F. et al. *A Genomewide Integrative Analysis of GWAS and eQTLs Data Identifies Multiple Genes and Gene Sets Associated with Obesity. Biomed. Res. Int. 2018. 2018. 3848560. doi: 10.1155/2018/3848560.*
64. Liu P., Shi H., Huang C. et al. *Association of LEP A19G polymorphism with cancer risk: a systematic review and pooled analysis. Tumour Biol. 2014. 35(8). 8133-8141. doi: 10.1007/s13277-014-2088-5.*
65. Loh N.Y., Minchin J.E.N., Pinnick K.E. et al. *RSPO3 impacts body fat distribution and regulates adipose cell biology in vitro. Nat. Commun. 2020. 11(1). 2797. doi: 10.1038/s41467-020-16592-z.*
66. Lonardo A., Mantovani A., Lugari S. et al. *Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. Ann. Hepatol. 2020. S1665-2681(20)30023-5. doi: 10.1016/j.aohp.2020.03.001.*
67. Makris M.C., Alexandrou A., Papatoutsos E.G. et al. *Ghrelin and Obesity: Identifying Gaps and Dispelling Myths. A Reappraisal. In Vivo. 2017. 31(6). 1047-1050. doi: 10.21873/in vivo.11168.*
68. Manolopoulos K.N., Karpe F., Frayn K.N. *Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. Int. J. Obes. (Lond.). 2010. 34(6). 949-959. doi: 10.1038/ijo.2009.286.*
69. McLaughlin T., Lamendola C., Coghlan N. et al. *Subcutaneous adipose cell size and distribution: relationship to insulin resistance and body fat. Obesity (Silver Spring). 2014. 22(3). 673-680. doi: 10.1002/oby.20209.*
70. Mota de Sá P., Richard A.J., Hang H., Stephens J.M. *Transcriptional Regulation of Adipogenesis. Compr. Physiol. 2017. 7(2). 635-674. doi: 10.1002/cphy.c160022.*
71. Neeland I.J., Ross R., Després J.P. et al. *Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. 7(9). 715-725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1.*
72. Parikh H., Groop L. *Candidate genes for type 2 diabetes. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2004. 5(2). 151-176. doi: 10.1023/B:REMD.0000021437.46773.26.*
73. Peer N., Balakrishna Y., Durao S. *Screening for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst. Rev. 2020. 5(5). CD005266. doi: 10.1002/14651858.CD005266.pub2.*
74. Perrini S., Ficarella R., Picardi E. et al. *Differences in gene expression and cytokine release profiles highlight the heterogeneity of distinct subsets of adipose tissue-derived stem cells in the subcutaneous and visceral adipose tissue in humans. PLoS One. 2013. 8(3). E57892. doi: 10.1371/journal.pone.0057892.*
75. Prastowo N.A., Haryono I.R. *Elevated blood pressure and its relationship with bodyweight and anthropometric measurements among 8-11-year-old Indonesian school children. J. Public Health Res. 2020. 9(1). 1723. doi: 10.4081/jphr.2020.1723.*
76. Rana S., Bhatti A.A. *Association and interaction of the FTO rs1421085 with overweight/obesity in a sample of Pakistani individuals. Eat Weight Disord. 2019. 10.1007/s40519-019-00765-x. doi: 10.1007/s40519-019-00765-x.*
77. Reilly S.M., Saltiel A.R. *Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. Nat. Rev. Endocrinol. 2017. 13(11). 633-643. doi: 10.1038/nrendo.2017.90.*
78. Schleinitz D., Böttcher Y., Blüher M. et al. *The genetics of fat distribution. Diabetologia. 2014. 57(7). 1276-1286. doi: 10.1007/s00125-014-3214-z.*
79. Speakman J.R. *The Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. Curr. Obes. Rep. 2015. 4(1). 73-91. doi: 10.1007/s13679-015-0143-1.*
80. Srivastava A., Mittal B., Prakash J. et al. *Evaluation of MC4R [rs17782313, rs17700633], AGRP [rs3412352] and POMC [rs1042571] Polymorphisms with Obesity in Northern India. Oman. Med. J. 2014. 29(2). 114-118. doi: 10.5001/omj.2014.28.*
81. Stefan N., Häring H.U., Cusi K. *Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. 7(4). 313-324. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2.*

82. Steinert R.E., Feinle-Bisset C., Asarian L. et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol. Rev.* 2017. 97(1). 411-463. doi: 10.1152/physrev.00031.2014.
83. Sukhonthachit P., Aekplakorn W., Hudthagosol C. et al. The association between obesity and blood pressure in Thai public school children. *BMC Public Health.* 2014. 14. 729. doi: 10.1186/1471-2458-14-729.
84. Tang Y., Jin B., Zhou L. et al. MeQTL analysis of childhood obesity links epigenetics with a risk SNP rs17782313 near MC4R from meta-analysis. *Oncotarget.* 2017. 8(2). 2800-2806. doi: 10.18632/oncotarget.13742.
85. Tatusova T., Ciufu S., Fedorov B. et al. RefSeq microbial genomes database: new representation and annotation strategy. *Nucleic Acids Res.* 2015. 43(7). 3872. doi: 10.1093/nar/gkv278.
86. Tchkonja T., Giorgadze N., Pirtskhalava T. et al. Fat depot-specific characteristics are retained in strains derived from single human preadipocytes. *Diabetes.* 2006. 55(9). 2571-2578. doi: 10.2337/db06-0540.
87. Tchkonja T., Lenburg M., Thomou T. et al. Identification of depot-specific human fat cell progenitors through distinct expression profiles and developmental gene patterns. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. 292(1). E298-E307. doi: 10.1152/ajpendo.00202.2006.
88. Tsatsoulis A., Paschou S.A. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Curr. Obes. Rep.* 2020 Jun. 9(2). 109-120. doi: 10.1007/s13679-020-00375-0.
89. Turcotte M., Abadi A., Peralta-Romero J. et al. Genetic contribution to waist-to-hip ratio in Mexican children and adolescents based on 12 loci validated in European adults. *Int. J. Obes. (Lond.).* 2019. 43(1). 13-22. doi: 10.1038/s41366-018-0055-8.
90. Vecchié A., Dallegrì F., Carbone F. et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 2018. 48. 6-17. doi: 10.1016/j.ejim.2017.10.020.
91. Vorotnikov A.V., Stafeev I.S., Menshikov M.Y. et al. Latent Inflammation and Defect in Adipocyte Renewal as a Mechanism of Obesity-Associated Insulin Resistance. *Biochemistry (Mosc.).* 2019. 84(11). 1329-1345. doi: 10.1134/S0006297919110099.
92. Vukovic R., Dos Santos T.J., Ybarra M. et al. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. 10. 865. doi: 10.3389/fendo.2019.00865.
93. Wan R., Ding Z., Xia S. et al. Effects of PPAR γ 2 Pro12Ala variant on adipocyte phenotype dependent of DHA. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019. 12. 2273-2279. doi: 10.2147/DMSO.S214526.
94. Wang Q.A., Tao C., Gupta R.K. et al. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat. Med.* 2013. 19(10). 1338-1344. doi: 10.1038/nm.3324.
95. Xi B., Chandak G.R., Shen Y. et al. Association between common polymorphism near the MC4R gene and obesity risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012. 7(9). E45731. doi: 10.1371/journal.pone.0045731.
96. Yan J., Wang X., Tao H. et al. Lack of association between leptin G-2548A polymorphisms and obesity risk: Evidence based on a meta-analysis. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2015. 9(4). 389-397. doi: 10.1016/j.orcp.2015.01.002.
97. Yang J., Loos R.J., Powell J.E. et al. FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature.* 2012. 490(7419). 267-272. doi: 10.1038/nature11401.
98. Yang L.K., Tao Y.X. Biased signaling at neural melanocortin receptors in regulation of energy homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017. 1863(10 Pt. A). 2486-2495. doi: 10.1016/j.bba-dis.2017.04.010.
99. Yang X., Smith U. Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer? *Diabetologia.* 2007. 50(6). 1127-1139. doi: 10.1007/s00125-007-0640-1.
100. You Y., Yu Y., Wu Y. et al. Association Study between Ghrelin Gene Polymorphism and Metabolic Syndrome in a Han Chinese Population. *Clin. Lab.* 2017. 63(1). 175-181. doi: 10.7754/Clin. Lab.2016.160715.
101. Yu K., Li L., Zhang L., Guo L., Wang C. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis. *Gene.* 2020. 733. 144372. doi: 10.1016/j.gene.2020.144372.
102. Zatterale F., Longo M., Naderi J. et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front. Physiol.* 2020. 10. 1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.
103. Zhao X., Yang Y., Sun B.F. et al. FTO and obesity: mechanisms of association. *Curr. Diab. Rep.* 2014. 14(5). 486. doi: 10.1007/s11892-014-0486-0.

Отримано/Received 05.05.2020

Рецензовано/Revised 20.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.05.2020 ■

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>
 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 А.Е., Никулина А.А.

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

Фенотипы ожирения у детей, клинические проявления и генетические ассоциации

Резюме. В литературном обзоре приведены современные представления о молекулярно-генетических особенностях, клинических проявлениях основных фенотипов ожирения у детей. Развитие ожирения является результатом дисбаланса между поступлением и расходом энергии в течение длительного периода. В настоящее время среди случаев полигенного ожирения различают два фенотипа, один из которых,

характеризующийся отсутствием метаболических нарушений, получил название «метаболически здоровое ожирение» (metabolically healthy obese — МНО), а второй, за счет наличия метаболических осложнений ожирения, — «метаболически нездоровое ожирение» (metabolically unhealthy obese — МУО). Основными геномными представителями, которые участвуют в регуляции потребления энергии, являются гены

грелина, лептина, рецепторов лептина, ген, асоційований з масою і ожирінням, ген рецептора меланокортин 4, глюкагоноподобного пептида 1, холецистокиніна. В отличие от фенотипа МНО, которое преимущественно обусловлено изменением активности генов, экспрессируемых в головном мозге, фенотип MUO ассоциирован с генами, большинство из которых экспрессируются в периферических тканях. Генетические особенности экспрессии периферических тканей, участвующих в адипогенезе, обуславливают распределение избыточной жировой ткани: преимущественное увеличение массы подкожной жировой ткани приводит к развитию фенотипа МНО, а избыток массы висцеральной и эктопической жировой ткани — к возникновению фенотипа MUO. Избыточная масса подкожного жира не приводит к систем-

ным метаболическим нарушениям, но представляет собой переходное явление при МНО, в то время как висцеральное ожирение и накопление эктопического жира в печени, поджелудочной железе, тканях сердца и скелетных мышцах причинно связано с низкоуровневым воспалением, инсулинорезистентностью, нарушением обмена глюкозы и развитием сердечно-сосудистых заболеваний и характерно для фенотипа MUO. Отсутствие общепринятых критериев, предназначенных для верификации фенотипа ожирения, требует поиска новых маркеров идентификации нарушений различных метаболических путей, которые позволили бы достоверно различать МНО и MUO.

Ключевые слова: ожирение; фенотипы; генетические ассоциации; дети; обзор

A.E. Abaturov, A.A. Nikulina

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

Phenotypes of obesity in children, clinical manifestations and genetic associations

Abstract. The literature review presents modern ideas about molecular genetic features, clinical manifestations of phenotypes of obesity in children. The development of obesity results from the imbalance between energy intake and expenditure over a long period. Currently, among phenogenic obesity cases, two phenotypes are distinguished: one of which is characterized by the absence of metabolic disorders, called metabolically healthy obese (MHO), and the second, due to the presence of metabolic complications of obesity, is metabolically unhealthy obesity (metabolically unhealthy obese — MUO). The main genomic representatives that participate in the regulation of energy consumption are the genes ghrelin, leptin, leptin receptors, the gene associated with mass and obesity, the melanocortin 4 receptor gene, the glucagon-like peptide 1, and cholecystokinin. In contrast to the MHO phenotype, which is mainly due to changes in the activity of genes expressed in the brain; the MUO phenotype is associated with genes, most of which are mainly expressed in peripheral tissues. Genetic features of the expression

of peripheral tissues involved in adipogenesis determine the distribution of excess adipose tissue: a predominant increase in the mass of subcutaneous adipose tissue leads to the development of the MHO phenotype, and excess weight of visceral and ectopic adipose tissue leads to the appearance of the MUO phenotype. Excess weight of subcutaneous fat does not lead to systemic metabolic disorders, but it is a transitional phenomenon in MHO, while visceral obesity and the accumulation of ectopic fat in the liver, pancreas, heart tissues and skeletal muscles are causally associated with low-grade inflammation, insulin resistance, impaired glucose metabolism and the development of cardiovascular disease and is typical for the MUO phenotype. The absence of generally accepted criteria for verifying the phenotype of obesity requires the search for new markers for identifying disorders of various metabolic pathways that would allow us to reliably distinguish MHO and MUO.

Keywords: obesity; phenotypes; genetic associations; children; review



К вопросу о вторичном амилоидозе почек при ювенильном ревматоидном артрите у детей

Резюме. В обзоре литературы изложены современные данные о частоте, механизмах развития, клинических проявлениях, диагностике и лечении вторичного амилоидоза (АА-амилоидоза) почек у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА). Частота встречаемости АА-амилоидоза почек при ЮРА у детей составляет от 0,8 до 2 %, у взрослых с длительностью ЮРА 28,3 года — 8,9 %. В последние годы на фоне иммунобиологической терапии частота АА-амилоидоза почек у взрослых уменьшилась до 2 %. На сегодняшний день установлен основной механизм развития АА-амилоидоза, который заключается в постоянном или периодическом повышении концентрации сывороточного амилоида А (SAA). Установлено, что на синтез SAA влияют провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-2, ИЛ-11 и другие. Для реализации амилоидогенного потенциала SAA необходимо не только воздействие воспалительного процесса в организме, но и его продолжительность. Обсуждается роль генетических факторов в развитии АА-амилоидоза почек при ЮРА. АА-амилоидоз почек чаще всего развивается у детей при системной форме, у взрослых — при системной и полиартикулярной формах ЮРА. Первым симптомом АА-амилоидоза почек является изолированная протеинурия, которая трансформируется в нефротический синдром. Особенности нефротического синдрома заключаются в отсутствии в большинстве случаев гиперхолестеринемии, сочетании у некоторых больных с артериальной гипертензией, гематурией, нарушением функции почек. Основным методом, подтверждающим диагноз АА-амилоидоза почек, является прижизненное морфологическое исследование почек с окраской биоптатов конго красным. Повышение уровня SAA в крови у детей с ЮРА отражает степень воспалительного процесса и рассматривается как фактор риска развития АА-амилоидоза почек. Применение иммунобиологических препаратов (тоцилизумаб, анакинра) при АА-амилоидозе почек у детей с ЮРА имеет терапевтическую эффективность.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит; дети; вторичный амилоидоз; обзор

Актуальность проблемы ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) в детском возрасте определяется его высокой распространенностью [1–3]. Прогрессирующее течение заболевания у детей и снижение работоспособности во взрослом возрасте являются важным неблагоприятным социально-экономическим результатом болезни [4]. Ювенильный ревматоидный артрит характеризуется развитием у детей в возрасте до 16 лет эрозивно-деструктивного артрита, проявляющегося деформацией и контрактурами суставов, атрофией мышц, а у части больных — разнообразными экстраартикулярными поражениями [5]. В литературе наиболее

часто описываются поражения сердечно-сосудистой системы, глаз, легких [6–8]. При этом поражение почек у детей с ЮРА является малоизученной проблемой. Следует отметить, что, по данным литературы, почечные изменения могут развиваться вне зависимости от длительности ЮРА и определяют прогноз для данных пациентов [9].

Наиболее неблагоприятным почечным поражением при ЮРА является вторичный амилоидоз (АА-амилоидоз) почек [10, 11]. На сегодняшний день установлен основной механизм развития АА-амилоидоза, который заключается в постоянном или периодиче-

ском повышении концентрации сывороточного амилоида А (SAA) [12]. Основным местом синтеза SAA является печень. В крови здоровых людей SAA присутствует, как правило, на низких уровнях (20–50 мкг/мл). Он, как и С-реактивный белок, увеличивается в 1000 раз в течение первых 24 часов в ответ на воспаление любой этиологии, а затем возвращается к нормальному уровню [13].

Для реализации амилоидогенного потенциала SAA необходимо не только воздействие воспалительного процесса в организме, но и его продолжительность [14]. Установлено, что на синтез SAA влияют провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-2, ИЛ-11 и другие [15–17]. Это подтверждает работа авторов, которые рассмотрели соотношение концентрации SAA в крови и уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 у детей с разными формами ЮРА. Было отмечено, что повышение в крови уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и SAA имеет прямую корреляционную связь, что свидетельствует о роли провоспалительных цитокинов в поддержании хронического воспалительного процесса и стимуляции амилоидогенеза у детей с ЮРА [17].

Обращает на себя внимание тот факт, что использование глюкокортикоидов, которые обладают противовоспалительным действием, не уменьшает синтез SAA, а наоборот, его повышает, поскольку при взаимодействии с ИЛ-1 и ФНО- α они увеличивают их способность стимулировать синтез SAA в печени. Поэтому применение глюкокортикоидов является фактором риска развития АА-амилоидоза [18].

Повышение концентрации SAA в крови не может рассматриваться как единственное объяснение развития АА-амилоидоза, так как не у каждого пациента с ЮРА развивается амилоидоз [19]. Следует указать, что описаны четыре гена SAA (SAA1, SAA2, SAA3, SAA4), которые расположены на коротком плече 11-й хромосомы. Из них основными в развитии АА-амилоидоза являются SAA1 и SAA2 [20]. В гене SAA1 различают пять изоформ, из которых наибольшую амилоидогенность приписывают SAA1.1 и SAA1.5 [21]. Существуют сообщения о роли генетического фактора в предрасположенности к развитию АА-амилоидоза. Так, описан клинический случай ребенка с АА-амилоидозом почек на фоне ЮРА и носительством гетерозиготной мутации G196W в MEFV. Заболевание характеризовалось высокой активностью и развитием АА-амилоидоза почек через два года после дебюта ЮРА [22].

В результате нарушения соотношения поверхностных молекулярных зарядов SAA наступает его нестабильность, агрегация в амилоидную фибриллу, которая откладывается во внеклеточных пространствах почек, желудочно-кишечного тракта [23]. В почках амилоид обнаруживают в стенках приносящих и выносящих артериол, капиллярных петлях и мезангии клубочков, базальных мембранах канальцев и строме. По мере прогрессирования процесса клубочки полностью замещаются амилоидом с формированием гломерулосклероза и развитием клинической картины АА-амилоидоза [13].

Частота встречаемости АА-амилоидоза почек при ЮРА представлена несколькими исследованиями. Так, J. David et al. [24] в 1993 году сообщили об 1–2 % случаев АА-амилоидоза почек в детском возрасте, А.С. Duarte et al. [25] в 2005 году — о 0,8 %.

Особенно важным является результат катамнестического наблюдения за пациентами с ЮРА. В одном из исследований были проанализированы данные 246 пациентов в возрасте 19–78 лет. АА-амилоидоз почек установлен у 8,9 % пациентов. Продолжительность ЮРА до развития АА-амилоидоза составила 28,3 года. Авторы определили частоту развития АА-амилоидоза в зависимости от формы ЮРА. Наиболее часто данное осложнение развивалось при системном (19,2 %) и полиартикулярном вариантах ЮРА (при отрицательном ревматоидном факторе — 9,8 %, положительном — 2,7 %). Значительно реже АА-амилоидоз отмечался при распространенной олигоартикулярной форме ЮРА (3,6 %), энтезит-ассоциированном (3,1 %), псориазическом (6,7 %) артрите. Ни в одном случае олигоартикулярного персистирующего варианта ЮРА не выявлено признаков АА-амилоидоза [26].

Интерес вызывает исследование T. Lane et al. [23], проведенное в Национальном центре амилоидоза, расположенном в Великобритании. Ретроспективно оценивалась динамика частоты АА-амилоидоза почек за 24 года. Были изучены данные 625 пациентов в трех группах: 1990–1997, 1998–2006, 2007–2014 гг. Средний возраст пациентов с АА-амилоидозом увеличился с 46 (1990–1997 гг.) до 56 лет (2007–2014 гг.). Сравнение показателей АА-амилоидоза почек у пациентов с ЮРА между 1990 и 2014 годами выявило отчетливое снижение частоты данного почечного осложнения с 25 до 2 % ($p < 0,001$). Полученные данные авторы связали с достижениями в терапии ЮРА, а именно — применением иммунобиологических средств [23].

Клиническая характеристика АА-амилоидоза почек у детей с ЮРА отмечает наличие бессимптомной изолированной протеинурии или нефротического синдрома [27]. В доступной литературе нами выявлено описание 24 клинических случаев АА-амилоидоза почек у детей с ЮРА в 14 публикациях. Данные анализа клинической характеристики таких пациентов представлены в табл. 1.

Возраст пациентов составлял от 6 до 17 лет, средний возраст — 11,2 года. Несколько чаще АА-амилоидоз встречался у детей старше 10 лет (14 из 24 случаев). АА-амилоидоз почек значительно чаще развивался у мальчиков, чем у девочек (21 случай против 3). Практически все пациенты (23 ребенка) имели системную форму ЮРА. Длительность ЮРА до развития клинических признаков АА-амилоидоза почек составила от 2 до 15 лет (в среднем 7,1 года). У всех пациентов первым симптомом развития почечного амилоидоза являлась протеинурия разной степени выраженности — от 0,5 до 33 г/сутки. Однако генез протеинурии у пациентов не уточнялся до развития нефротического синдрома. У детей с ЮРА проведение скрининга мочи является очень важным методом в ранней диагностике АА-амилоидоза почек [38].

Нефротический синдром характеризовался наличием выраженных отеков в 16 случаях, значительной протеинурии и гипоальбуминемии у всех больных. Особенностью нефротического синдрома было отсутствие гиперхолестеринемии у большинства детей (20 человек). Кроме того, нефротический синдром у 6 детей сочетался с артериальной гипертензией, у 4 — с гематурией, в одном случае — с макрогематурией (табл. 1). У двоих пациентов зафиксировано повышение уровня креатинина крови, у одного из них диагностирована хроническая болезнь почек IV стадии. Оба данных случая закончились летальным исходом в короткие сроки [28, 29]. У одного больного описано выраженное снижение диуреза, которое также закончилось летально [31]. При этом у взрослых нефротический синдром при АА-амилоидозе характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и быстрым снижением функции почек [39].

Для уточнения генеза нефротического синдрома всем детям проведено прижизненное морфологическое исследование почек, что позволило диагностировать у них АА-амилоидоз. В биоптатах почек, окрашенных конго красным, в поляризованном свете амилоид изменяет красный цвет окраски на яблочно-зеленое свечение, которое обнаруживается в клубочках и мозговом слое почек [40]. Ряд авторов подчеркнули низкую информативность ректальной биопсии для диагностики АА-амилоидоза почек [10, 29].

Для оценки риска АА-амилоидоза почек предпочтительно определять уровень SAA в крови. Это показано в исследовании А.А. Степановой [41], которая выявила повышение данного показателя до $286,3 \pm 27,2$ мг/л у детей с ЮРА. При этом следует отметить, что лишь 48 % пациентов имели изолированную протеинурию от 0,1 до 0,4 г/м²/сут и ни в одном случае не сформиро-

Таблица 1. Клиническая характеристика детей с АА-амилоидозом почек на фоне ЮРА

Автор	Возраст (годы)/пол	Форма ЮРА	Длительность ЮРА (годы)	Клинические признаки АА-амилоидоза почек						
				Нефротический синдром						Повышение креатинина крови
				Выраженные отеки	Высокая протеинурия	Гипоальбуминемия	Гиперхолестеринемия	Артериальная гипертензия	Гематурия	
J. Hamdan et al., 1986 [28]	6/м	С	4	+	+	+	—	—	+	+
M. Lévy et al., 1987 [29]	7/м	С	2	+	+	+	—	—	—	—
	11/м	П	10	+	+	+	—	—	—	—
	7/м	С	4	—	+	+	—	—	—	—
	17/м	С	15	—	+	+	—	—	+	—
	16/м	П	13	+	+	+	—	—	+	—
	11/м	С	6	—	+	+	—	—	+	—
	6/м	С	4	—	+	+	—	—	—	—
	14/м	С	3	+	+	+	—	—	—	+
S. Kavukçu et al., 1995 [30]	11/м	С	10	+	+	+	+	+	—	—
A.B. Сукало с соавт., 2002 [31]	10/д	С	8	+	+	+	+	+	—	—
C. Duarte et al., 2006 [25]	9/д	С	6	+	+	+	—	—	—	—
A. Sharma et al., 2006 [32]	10/м	С	2	+	+	+	—	—	—	—
N. Akhtar et al., 2008 [33]	16/м	С	5	+	+	+	—	+	—	—
De La Torre et al., 2011 [34]	14/м	С	12	+	+	+	+	—	—	—
L. Cantarini et al., 2012 [22]	9/д	С	4	—	+	+	—	—	—	—
A. Saha et al., 2013 [35]	12/м	С	4	+	+	+	+	+	—	—
R. Topaloglu et al., 2015 [36]	15/м	С	12	—	+	+	—	—	—	—
	10/м	С	2	—	+	+	—	—	—	—
M. Maleknejad et al., 2015 [37]	7/м	С	6	+	+	+	—	+	—	—
M. Kwiatkowska et al., 2015 [10]	16/м	С	14	+	+	+	—	—	—	—
A. Saha et al., 2017 [38]	14/м	С	8	+	+	+	+	—	—	—
	13/м	С	10	—	+	+	+	—	—	—
A. Gupta et al., 2019 [15]	10/м	С	6	+	+	+	—	+	—	—

Примечания: м — мальчик; д — девочка; «+» — наличие признака; «—» — отсутствие признака; С — системная форма; П — полиартикулярная форма.

ровался нефротический синдром. Исходя из полученных данных, автор сделала вывод о риске развития АА-амилоидоза почек при ЮРА у детей.

Терапевтическая тактика ведения пациентов с АА-амилоидозом почек в настоящее время активно обсуждается в литературе. Имеется несколько сообщений о купировании нефротического синдрома при АА-амилоидозе почек посредством применения иммунобиологических препаратов [10, 15, 34, 36]. Положительный эффект применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб) описан в трех клинических случаях у детей с АА-амилоидозом почек на фоне ЮРА [10, 15, 34]. Представлены результаты использования рекомбинантной формы человеческого антагониста рецепторов ИЛ-1 (анакинра) у двоих пациентов с АА-амилоидозом почек, развившимся на фоне ЮРА [36]. У детей было отмечено снижение уровня протеинурии с 980 до 45 мг/сут. При этом проведение контрольной биопсии почек через два и четыре года не выявило регрессии АА-амилоидоза.

Выводы

1. Частота встречаемости АА-амилоидоза почек при ЮРА у детей составляет от 0,8 до 2 %, у взрослых с длительностью ЮРА 28,3 года — 8,9 %. В последние годы на фоне иммунобиологической терапии частота у взрослых снизилась до 2 %.

2. АА-амилоидоз почек чаще всего развивается у детей при системной форме, у взрослых — при системной и полиартикулярной формах ЮРА.

3. Первым симптомом АА-амилоидоза почек у детей с ЮРА является изолированная протеинурия, которая трансформируется в нефротический синдром. Особенности нефротического синдрома являются отсутствие в большинстве случаев гиперхолестеринемии, сочетание его у некоторых больных с артериальной гипертензией, гематурией, нарушением функции почек.

4. Повышение уровня SAA в крови у детей с ЮРА отражает степень воспалительного процесса и является фактором риска развития АА-амилоидоза почек.

5. Применение иммунобиологических препаратов при АА-амилоидозе почек у детей с ЮРА имеет терапевтическую эффективность.

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

Список литературы

1. Palman J., Shoop-Worrall S., Hyrich K., McDonagh J.E. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2018. 32(2). P. 206-222. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.004.
2. Fellas A., Hawke F., Santos D., Coda A. Prevalence, presentation and treatment of lower limb pathologies in juvenile idiopathic arthritis: A narrative review. *J. Paediatr. Child Health.* 2017. 53(9). P. 836-840. doi: 10.1111/jpc.13646.

3. Abdwani R., Abdalla E., Al Abrawi S. et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Oman. *Pediatr. Rheumatol.* 2015. 13. 33. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0030-z>
4. Бойко Я.Є. Віддалені наслідки ювенільного ревматоїдного артриту: Результати спостереження 70 хворих. *Український ревматологічний журнал.* 2014. № 2. С. 67-72. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Urj_2014_2_13
5. Okamoto N., Yokota S., Takei S. et al. Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018. *Mod. Rheumatol.* 2019. 29(1). P. 41-59. doi: 10.1080/14397595.2018.1514724.
6. Бережний В.В., Марушко Т.В., Марушко Ю.В. Особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту у дітей підліткового віку. *Здоров'я ребенка.* 2006. 1(1). С. 23-26. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/220>.
7. Barišić Kutija M., Perić S., Knežević J., Juratovac Z., Vukojević N. Complication and prognosis of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in the era of modern immunomodulatory treatment. *Psychiatr. Danub.* 2019. 31(suppl. 1). P. 44-49. PMID: 30946717.
8. Liu Y.C., Tu Y.L., Wu R.C., Huang J.L., Yao T.C. Life-threatening pneumonitis complicating low-dose methotrexate treatment for juvenile idiopathic arthritis in a child. *Pediatric Emergency Care.* 2014 Jun. 30(6). P. 415-417. doi: 10.1097/pec.0000000000000151.
9. Sihvonen S., Korpela M., Mustonen J., Laippala P., Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron. Clin. Pract.* 2004. 96(4). P. 107-114. doi: 10.1159/000077372.
10. Kwiatkowska M., Jednacz E., Rutkowska-Sak L. Juvenile idiopathic arthritis complicated by amyloidosis with secondary nephrotic syndrome - effective treatment with tocilizumab. *Reumatologia.* 2015. 53(3). P. 157-160. doi: 10.5114/reum.2015.53138.
11. Joss N., McLaughlin K., Simpson K., Boulton-Jones J.M. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM.* 2000. 93(8). P. 535-542. doi: 10.1093/qjmed/93.8.535.
12. Cimaz R., Von Scheven A., Hofer M. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: the changing life of a rare disease. *Swiss Med. Wkly.* 2012. 142. w13582. doi: 10.4414/smw.2012.13582.
13. Sack G.H. Serum amyloid A — a review. *Mol. Med.* 2018. 24(1). P. 46. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0047-0>
14. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Malinina E.A. et al. Determination of circulating amyloid precursor proteins in the diagnosis and monitoring of systemic amyloidosis. *Clinical Nephrology.* 2009. № 2. P. 55-62. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12993062>
15. Gupta A., Bagri N.K., Tripathy S.K., Barwad A., Phulware R.H., Hari P. Successful use of tocilizumab in amyloidosis secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol. Int.* 2020. 40(1). P. 153-159. doi: 10.1007/s00296-019-04363-z.
16. Papa R., Lachmann H.J. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2018. 44(4). P. 585-603. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.004.
17. Степанова А.А., Савенкова Н.Д., Новик Г.А., Деметтьева Е.А., Гурина О.П. Диагностическое значение концентрации цитокинов IL-1β, IL-6, TNF-α и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015. 60(5). <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskoe-znachenie-kontsentratsii-tsitokinov-il-1-il-6-tnf-i-belka-predshestvennika-amiloida-saa-v-krovi-u-patsientov-s-yuvenilnym>
18. Cope A.P., Aderka D., Doherty M. et al. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1992. 35(10). P. 1160-1169. doi: 10.1002/art.1780351008.
19. Саркисова И.А. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА-амилоидоза (Обзор литературы).

Нефрология и диализ. 2006. 8(1). С. 15-26. <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/downloadPdfFile&articleId=894>

20. Cunnane G. Amyloid precursors and amyloidosis in inflammatory arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2001 Jan. 13(1). P. 67-73. doi: 10.1097/00002281-200101000-00011

21. Yamada T., Okuda Y., Takasugi K., Itoh K., Igari J. Relative serum amyloid A (SAA) values: the influence of SAA1 genotypes and corticosteroid treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2001. 60(2). P. 124-127. doi:10.1136/ard.60.2.124.

22. Cantarini L., Lucherini O.M., Simonini G., Galeazzi M., Baldari C.T., Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis complicated by early onset amyloidosis in a patient carrying a mutation in the MEFV gene. *Rheumatol. Int*. 2012. 32(2). P. 465-467. doi: 10.1007/s00296-009-1331-7.

23. Lane T., Pinney J.H., Gilbertson J.A. et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid*. 2017. 24(3). P. 162-166. doi: 10.1080/13506129.2017.1342235.

24. David J., Vouyiouka O., Ansell B.M., Hall A., Woo P. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study. *Clin. Exp. Rheumatol*. 1993. 1(11). P. 85-90. PMID: 8453805.

25. Duarte C., Gomes C., Correia A.J., Salgado M. Renal amyloidosis: an uncommon complication of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2006 Jul. 25(4). P. 548-549. doi: 10.1007/s10067-005-0048-6.

26. Packham J.C., Hall M.A. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology*. 2002. 14(12). P. 1428-1435. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.12.1428>

27. Bilginer Y., Akpolat T., Ozen S. Renal amyloidosis in children. *Pediatr. Nephrol*. 2011. 26(8). P. 1215-1227. doi: 10.1007/s00467-011-1797-x.

28. Hamdan J., Manasra K., Ilahi F. Amyloidosis secondary to juvenile rheumatoid arthritis: a case report from Saudi Arabia. *Ann. Trop. Paediatr*. 1986. 6(4). P. 279-282. doi: 10.1080/02724936.1986.11748456.

29. Lévy M., Prieur A.-M., Gubler M.-C. et al. Renal Involvement in Juvenile Chronic Arthritis: Clinical and Pathologic Features. *American Journal of Kidney Diseases*. 1987. 9(2). P. 138-146. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(87\)80091-4](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(87)80091-4)

30. Kavukçu S., Türkmen M., Saatçi O., Başdemir G., Gülay Z., Çevik N.T. Juvenile rheumatoid arthritis and renal amyloidosis (case report). *Int. Urol. Nephrol*. 1995. 27(3). P. 251-256. doi: 10.1007/BF02564758.

31. Сукало А.В., Кравцова Г.И., Краева С.С. Вторичный амилоидоз почек у девочки 10 лет с ювенильным ревматоидным артритом. *Белорусский медицинский журнал*. 2002. № 2. С. 122-124. <https://file:///C:/Users/User%20Dell/Downloads/20121130110418122.pdf>

32. Sharma A., Gupta A., Mitra S., Nada R., Bhattad S., Singh S. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Amyloidosis: An Uncommon Complication with a Favourable Outcome. *Indian J. Pediatr*. 2016. 83(5). P. 477-478. doi: 10.1007/s12098-015-1913-1.

33. Akhtar N., Kiran S., Hussain A., Suleman B.A., Jaleel S. Renal amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2009. 19(2). P. 130-132. PMID: 19208322.

34. De La Torre M., Arboleya L., Pozo S., Pinto J., Velasco J. Rapid and sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in a patient with nephrotic syndrome secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis-related amyloidosis. *NDT Plus*. 2011. 4(3). P. 178-180. doi: 10.1093/ndtplus/sfr004.

35. Saha A., Chopra Y., Theis J.D., Vrana J.A., Sethi S. AA amyloidosis associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Am. J. Kidney Dis*. 2013. 62(4). P. 834-838. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.377.

36. Topaloglu R., Batu E.D., Orhan D. et al. Anti-interleukin 1 treatment in secondary amyloidosis associated with autoinflammatory diseases. *Pediatr. Nephrol*. 2016. 31. P. 633-640. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3249-5>

37. Maleknejad M., Moshari J., Azarfar A. et al. Renal Amyloidosis Due to Juvenile Rheumatoid Arthritis Occurring in Early Childhood. *J. Ped. Nephrology*. 2015. 3(2). P. 79-81. <https://doi.org/10.22037/jpn.v3i2.8203>

38. Saha A., Pais P., Iyengar A.A., Abraham A.K. Proteinuria in children with juvenile idiopathic arthritis: Making the case for early urinary screening. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2017. 28(6). P. 1408-1411. doi: 10.4103/1319-2442.220854.

39. Chevrel G., Jenvrin C., McGregor B., Miossec P. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology*. 2001 July. 40(7). P. 821-825. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.7.821>

40. Jagusiak A., Rybarska J., Konieczny L. et al. Amyloids, Congo red and the apple-green effect. *Acta Biochim. Pol*. 2019. 66(1). P. 39-46. doi: 10.18388/abp.2018_2667.

41. Степанова А.А. Предшественник амилоида SAA-белок в крови и патология почек при ревматоидном артрите у детей и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2013. 25 с. <https://www.disscat.com/content/predshestvennik-amiloida-saa-belok-v-krovi-i-patologiya-pochek-pri-revmatoidnom-artrite-u-de-read>

Получено/Received 21.05.2020

Рецензировано/Revised 02.06.2020

Принято в печать/Accepted 12.06.2020 ■

Information about authors

Borysova Tamara, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; phone +380504225709; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

Samsonenko Svetlana, Assistant the Department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: 420@dsma.dp.ua; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-6812-0939>

Zabolotnia Liubov, Pediatrician, Dnepropetrovsk Children's Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: doctor.wwp3@icloud.com

Badogina Lyudmila, MD, PhD, Associate Professor at the department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: lyudmila.badogina@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-2971-9815>

Борисова Т.П., Самсоненко С.В., Бадогіна Л.П.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

До питання щодо вторинного амилоїдозу нирок при ювенільному ревматоїдному артриті в дітей

Резюме. В огляді літератури викладені сучасні дані щодо частоти, механізмів розвитку, клінічних проявів, діагностики та лікування вторинного амилоїдозу (AA-амилоїдозу) нирок у дітей з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА). Частота

розвитку AA-амилоїдозу нирок при ЮРА у дітей становить від 0,8 до 2 %, у дорослих з тривалістю ЮРА 28,3 року — 8,9 %. Останнім часом на тлі імунобіологічної терапії частота AA-амилоїдозу нирок у дорослих зменшилася до 2 %. На сьогодні

встановлений основний механізм розвитку АА-амілоїдозу, що полягає в постійному або періодичному підвищенні концентрації сироваткового амілоїду А (SAA). Встановлено, що на синтез SAA впливають прозапальні цитокіни: інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), ІЛ-2, ІЛ-11 та ін. Для реалізації амілоїдогенного потенціалу SAA необхідний не тільки вплив запального процесу в організмі, але і його тривалість. Обговорюється роль генетичних факторів у розвитку АА-амілоїдозу нирок при ЮРА. АА-амілоїдоз нирок найчастіше розвивається у дітей при системній формі, у дорослих — при системній і поліартикулярній формах ЮРА. Першим симптомом АА-амілоїдозу нирок є ізольована протеїнурія, що трансформується в нефротичний синдром.

Особливості нефротичного синдрому полягають у відсутності в більшості випадків гіперхолестеринемії, поєднанні у деяких хворих з артеріальною гіпертензією, гематурією, порушенням функції нирок. Основним методом, що підтверджує діагноз АА-амілоїдозу нирок, є прижиттєве морфологічне дослідження нирок із забарвленням біоптатів конго червоним. Підвищення рівня SAA в крові у дітей з ЮРА відображає ступінь запального процесу і розглядається як фактор ризику розвитку АА-амілоїдозу нирок. Застосування імунобіологічних препаратів (тоцилізумаб, анакінра) при АА-амілоїдозі нирок у дітей з ЮРА має терапевтичну ефективність.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит; діти; вторинний амілоїдоз; огляд

T.P. Borysova, S.V. Samsonenko, L.P. Badogina

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

On the issue of secondary renal amyloidosis in juvenile rheumatoid arthritis in children

Abstract. The literature review provides up-to-date data on the frequency, developmental mechanisms, clinical manifestations, diagnosis and treatment of secondary renal amyloidosis (AA amyloidosis) in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA). The incidence of AA amyloidosis in children with JRA is from 0.8 to 2 %, in adults with JRA duration of 28.3 years — 8.9 %. In recent years, on the background of immunobiological therapy, the frequency of AA amyloidosis in adults has decreased to 2 %. To date, the main mechanism for the development of AA amyloidosis has been established, which consists in a constant or periodic increase in the concentration of serum amyloid A (SAA). It has been established that the synthesis of SAA is influenced by proinflammatory cytokines: interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor alpha, IL-2, IL-11 and others. To realize the amyloidogenic potential of SAA, it is necessary to influence not only the inflammatory process in the body, but also its duration. The role of genetic factors in the deve-

lopment of AA amyloidosis in patients with JRA is discussed. AA amyloidosis most often develops in children with a systemic form, in adults — with systemic and polyarticular forms of JRA. The first symptom of AA amyloidosis is isolated proteinuria, which transforms into nephrotic syndrome. The peculiarity of the nephrotic syndrome is the absence of hypercholesterolemia in most cases, and combination with arterial hypertension, hematuria, and impaired renal function in some patients. The main method confirming the diagnosis of AA amyloidosis is a morphological study of the kidneys biopsy specimens with Congo red. An increase in blood SAA in children with JRA reflects the degree of the inflammatory process and is considered as a risk factor for the development of AA amyloidosis. The use of immunobiological preparations (tocilizumab, anakinra) in children with JRA and AA amyloidosis has therapeutic efficacy.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis; children; secondary amyloidosis; review



УДК 616.3-008.1-036.8.615.838.71

DOI: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208473

Белоусова О.Ю., Казарян Л.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Нутритивная терапия детей с нарушениями работы желудочно-кишечного тракта, которые сопровождаются развитием синдрома мальабсорбции

Резюме. Синдром мальабсорбции, под которым подразумевают нарушение кишечного переваривания и всасывания, является трудным диагнозом в детской гастроэнтерологии ввиду своей полиэтиологичности, полиморфизма клинических проявлений и очевидных трудностей верификации. В связи с широким спектром возможных нарушений симптомы, характеризующие мальабсорбцию, могут значительно различаться, однако в большинстве случаев развития заболевания преобладающим клиническим симптомом болезни будет хроническая диарея, а наиболее ожидаемым клиническим последствием — дефицитные состояния, характеризующиеся развитием мальнутриции. В статье приводятся данные о современных классификациях заболеваний, характеризующихся нарушениями переваривания и всасывания, а также клинические аспекты, помогающие при проведении дифференциальной диагностики. Подчеркивается важность тщательного сбора анамнестических данных, осмотра ребенка и проведения рутинного физикального обследования. Учитывая тяжесть клинических последствий недостаточности питания и важность своевременного купирования алиментарно-дефицитных состояний, освещается необходимость проведения своевременной нутритивной поддержки, которая поможет нивелировать замедление темпов физического развития и нарушения роста, а также эффективно профилактировать ухудшение общего состояния ребенка и прогрессирование развития основной патологии, вызвавшей синдром мальабсорбции. Применение смесей, позволяющих предупредить формирование у детей тяжелого комплекса метаболических и иммунологических нарушений, решает целый ряд сложных вопросов, связанных с различными аспектами патофизиологического процесса. Активное использование в клинической практике таких универсальных лечебных формул, способных, помимо лечебного эффекта, восстанавливать нутритивный статус пациента, позволило значительно уменьшить потребность в применении парентерального питания и снизить лекарственную нагрузку на организм больного ребенка.

Ключевые слова: синдром мальабсорбции; алиментарно-зависимая патология; дети; мальнутриция; нутритивный статус

Среди разнообразия патологии пищеварительных органов, встречающейся в раннем и младшем детском возрасте, особняком стоит патология, сопровождающаяся развитием нарушения переваривания и всасывания. Многообразие причин нарушений кишечного всасывания, полиморфизм клинических проявлений, трудности в верификации диагноза — все это способствует де-

фициту современной достоверной информации об этих алиментарно-зависимых заболеваниях, существенному ограничению диагностических возможностей и проблемам с выбором терапевтической тактики. Безусловно, с клинической точки зрения, патология, связанная с нарушением кишечного всасывания, относится к так называемым трудным педиатрическим диагнозам.

© «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: Белоусова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина; e-mail: olga.yu.belousova@gmail.com; контактный тел.: +38 (050) 902 56 59.

For correspondence: Olga Yu. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology and Nutrition Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education the Ministry of Health of Ukraine, Amosov st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: olga.yu.belousova@gmail.com; contact phone.: +38 (050) 902 56 59.

Full list of author information is available at the end of the article.

Мальассимиляция, или нарушение процессов кишечного переваривания и всасывания, — общий термин, который объединяет комплекс изменений (мальдигестию — нарушение переваривания и мальабсорбцию — нарушение всасывания). Мальассимиляция является чрезвычайно характерной для детей раннего возраста и часто сопутствует целому ряду заболеваний и патологических состояний, практически всегда определяя клиническую картину заболевания и развитие болезни. Термин «мальассимиляция», принятый ранее в отечественной гастроэнтерологической практике, в англоязычной литературе часто заменяется понятием «мальабсорбция» — видимо, для упрощения терминологии, подразумевая под этим конечный итог процесса, а именно поступление недостаточного количества нутриентов во внутреннюю среду организма. Однако такое упрощение является не совсем корректным, так как изолированное нарушение процессов всасывания встречается относительно редко, и в большинстве случаев нарушения процессов переваривания и всасывания являются сочетанными, что не позволяет в клинической практике дифференцировать как процессы расщепления компонентов пищи, так и процессы всасывания конечных продуктов гидролиза тех или иных пищевых веществ. Поэтому термин «мальассимиляция» является более емким и исключает возможность применения ошибочной терминологии. Что касается клинической практики, то как мальабсорбция, так и мальдигестия могут быть причиной формирования синдрома мальабсорбции [1–3].

Клиническая картина синдрома мальабсорбции в первую очередь зависит от характера и степени нарушения всасывания нутриентов, однако независимо от типа и вида неусваиваемого продукта сопровождается увеличением объема каловых масс, признаками дефицита отдельных нутриентов и целым рядом гастроинтестинальных симптомов, характерных как для нарушения усвоения основных питательных веществ (макронутриентов — белков, жиров, углеводов), так и для нарушения усвоения микронутриентов (витаминов и минералов) [4]. При этом мальассимиляция может как протекать с нарушением усвоения практически всех пищевых веществ, то есть быть тотальной и характеризоваться исключительно тяжелым течением (заболевания с генерализованным повреждением слизистой оболочки кишечника, при которых обычно нарушается абсорбция многих нутриентов), так и являться парциальной (или селективной), то есть изолированной, для которой характерно усвоение только некоторых отдельных нутриентов (заболевания, при которых имеет место преимущественное нарушение всасывания отдельных нутриентов — белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов).

Благодаря такому широкому спектру возможных нарушений симптомы, характеризующие мальассимиляцию, могут значительно различаться. Когда преобладают процессы, связанные с перевариванием веществ, протекающие с преимущественной персистенцией нутриентов в просвете кишечника, в клинической картине будут преобладать диарея, стеаторея,

абдоминальная боль, вздутие живота, метеоризм, колики; в том случае, когда на первый план выступают процессы, связанные с нарушением всасывания, и проявления недостаточности нутриентов, клиническая картина заболевания будет характеризоваться более системными и менее специфичными проявлениями — астенией, потерей массы тела, бледностью кожных покровов и слизистых, отеками, дистрофией, судорожным синдромом, болью в костях, геморрагическими или неврологическими проявлениями. В рутинной педиатрической практике наличие всех перечисленных симптомов встречается достаточно редко, и чаще всего приходится говорить о преобладании того или иного синдрома [2]. В любом случае почти все заболевания, так или иначе протекающие с синдромом мальабсорбции, характеризуются более или менее выраженной хронической диареей, которая усугубляет как все имеющиеся клинические проявления заболевания, так и степень и глубину мальассимиляции [5]. Помимо диареи, общая симптоматика, как правило, включает снижение прибавки массы тела или даже потерю веса, что на графиках индекса массы тела проявляется уплощением кривой и стагнацией [6].

Заболевания, характеризующиеся синдромом мальабсорбции с развитием хронической диареи, ассоциированные с генерализованным повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [4, 7]:

- 1) заболевания слизистой оболочки:
 - глютенчувствительная энтеропатия (целиакия);
 - энтеропатия вследствие аллергии к белкам коровьего молока и другие протеинчувствительные энтеропатии;
 - эозинофильная энтеропатия;
- 2) экссудативная энтеропатия:
 - лимфангиэктазия (врожденная или приобретенная);
 - хронические воспалительные заболевания кишечника;
- 3) врожденные дефекты слизистой оболочки кишечника:
 - болезнь включений микроворсинок (врожденная атрофия микроворсинок);
 - пучковая энтеропатия (кишечная эпителиальная дисплазия);
 - синдром углеводдефицитного гликопротеина;
 - недостаточность гепарансульфата в энтероцитах;
 - кишечный анэндокриноз (мутация NEUROG 3);
 - трихогепатоэнтерический синдром;
- 4) иммунодефициты:
 - врожденные иммунодефицитные заболевания:
 - селективный дефицит иммуноглобулина А (может быть ассоциирован с целиакией);
 - тяжелый комбинированный иммунодефицит;
 - агаммаглобулинемия;
 - X-сцепленная гипогаммаглобулинемия;
 - синдром Вискотта — Олдрича;
 - общий переменный иммунодефицит;
 - хроническая гранулематозная болезнь;
 - приобретенная иммунная недостаточность;

- ВІС-інфекція;
- імуносупресивна терапія або стан після трансплантації кісткового мозку;
- 5) аутоімунні ентеропатії:
 - ІРЕХ (імунна дисрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія, Х-спленне спадкування);
 - ІРЕХ-подібні синдроми;
 - аутоімунний полігландулярний синдром І-го типу;
- 6) різні:
 - іммунопроліферативна хвороба тонкого кишечника;
 - синдром короткого кишечника;
 - синдром сліпої петлі;
 - радіаційний ентерит;
 - білково-енергетична недостатність;
 - псевдообструкція кишечника.

Locus minoris, або місцем, на якому розгортається клінічна картина синдрому мальабсорбції, є тонкий кишечник, якому належить ключова роль у процесах переварювання і всмоктування нутрієнтів, води, жовчних солей і електролітів. Інші органи траварного тракту, беручи участь у процесі, не беруть на себе вирішальну роль основного абсорбційного органу. Так, великі молекули білків починають частково коагулюватися і гідролізуватися під впливом соляної кислоти і пепсину вже в шлунку, однак ферменти, необхідні для остаточного переварювання білків, зокрема трипсин, поступають із підшлункової залози в дванадцятипалу кишку, де і відбувається розщеплення білків до амінокислот і коротких пептидів. Пептиди під впливом ферментів каємчатих ентероцитів тонкої кишки також розщеплюються до амінокислот, які всмоктуються вже в середніх відділах кишечника, а саме в тощій кишці, поступаючи потім у лімфатичну систему і кровоток, а з током крові — в печінку.

Жири завдяки присутньому в шлунку ферменту ліпазі теоретично можуть починати процес розщеплення ще в порожнині рота, однак із-за незначності кількості ферменту розщеплення жиру можна говорити тільки тоді, коли вони досягають рівня шлунку. Під впливом шлункової ліпази, яка є відносно стійкою до впливу пепсину, в шлунку відбувається помірне розщеплення невеликої кількості тригліцеридів. Далі переварювання і розщеплення жирів здійснюється завдяки складному механізму взаємодії жовчних соків і їх солей, молочних білків, бікарбонатів підшлункової залози і перистальтики кишечника, в результаті чого утворюється тончайша емульсія, піддаючись в дванадцятипалій кишці впливу панкреатичної ліпази, розщеплює їй харчові ліпіди на прості сполуки — тригліцериди, гліцерол, вільні жовчні кислоти, а фосфоліпіди — на їх первинні компоненти. Всмоктуються отримані сполуки в середньому відділі тонкої кишки безпосередньо в лімфатичну систему і кровоток.

Що стосується переварювання і всмоктування вуглеводів, то найбільш важливим і складним з точки зору мальабсорбції вуглеводів є розщеплення крохмалу, яке починається ще в порожнині рота за рахунок наявності в шлунку ферменту амілази, під впливом якого крохмал частково розщеплюється на мікросполуки. Всі інші харчові вуглеводи, такі як сахароза, фруктоза, лактоза, ні в роті, ні в шлунку не розщеплюються: в роті — із-за відсутності необхідних ферментів, в шлунку — із-за високої кислотності шлункового соку. Найважливіший фермент для переварювання вуглеводів — панкреатична амілаза, виробляється в підшлунковій залозі і поступає в дванадцятипалу кишку, розщеплює значущу частину крохмалу, асимілюючи його до глюкози, а інші дисахариди під впливом ферментів щеточної кайми ентероцитів (сахарази, мальтази, ізомальтази, лактази, трегалази і пр.) розщеплюються до моносахаридів, які можуть всмоктуватися із просвіту кишечника. Моносахариди поступають у кровоток, лімфатичну систему і зокрема в печінку. Товстою кишкою в нормі досягає тільки клітчатка, яка не розщеплюється в верхніх відділах траварного тракту і частково переварюється тільки під впливом мікрофлори з утворенням жирних кислот, в основному використовуваних для активації перистальтики кишечника і частково — для отримання енергії.

Класифікація синдрому мальабсорбції і хронічної діареї за переважним порушенням всмоктування нутрієнтів [4, 8]:

- 1) порушення всмоктування вуглеводів:
 - лактазна недостатність;
 - вроджена;
 - гіполактазія (дорослого типу);
 - вторинна лактазна недостатність;
 - вроджена сахаразна-ізомальтазна недостатність;
 - мальабсорбція глюкози/галактози;
- 2) порушення всмоктування жирів:
 - абеталіпопротеїнемія;
 - гомозиготна гіпобеталіпопротеїнемія;
 - лімфангіектазія;
 - хвороба затримки хіломікронів (хвороба Андерсона);
 - муковісцидоз;
 - синдром Швахмана — Даймонда;
 - синдром Пірсона;
 - синдром Йохансона — Близзарда;
 - вторинна екзокринна панкреатична недостатність;
 - ізолировані ензимні дефекти:
 - недостатність ентерокинази;
 - недостатність трипсиногена;
 - недостатність ліпази/коліпази;
 - хронічний панкреатит;
 - білково-енергетична недостатність;
 - зниження секреції холецистокиніну (панкреозимиіна);
 - холестази;

- нарушение энтерогепатической циркуляции солей желчных кислот;
- дефекты синтеза желчных кислот;
- нарушение всасывания желчных кислот (заболевание терминального отдела подвздошной кишки);
- 3) нарушения всасывания белков/аминокислот:
 - лизинурическая непереносимость белка (дефект транспорта двухосновных аминокислот);
 - болезнь Хартнупа (дефект свободных нейтральных аминокислот);
 - синдром синих пеленок (изолированное нарушение всасывания триптофана);
 - болезнь с запахом сушиллки для хмеля (дефект всасывания метионина);
 - синдром Лоу (нарушение всасывания лизина и аргинина);
- недостаточность энтерокиназы;
- 4) нарушения всасывания витаминов и минералов:
 - врожденная хлоридная диарея;
 - врожденный дефект всасывания натрия;
 - энтеропатический акродерматит (нарушение всасывания цинка);
 - болезнь Менкеса (нарушение всасывания меди);
 - витамин-D-зависимый рахит;
 - нарушение всасывания фолатов:
 - врожденное;
 - вторичное, связанное с повреждением слизистой оболочки (целиакия);
 - нарушение всасывания витамина B₁₂:
 - аутоиммунная пернициозная анемия;
 - гипоацидные состояния (прием H₂-гистаминоблокаторов или ингибиторов протонной помпы);
 - заболевания терминального отдела подвздошной кишки (болезнь Крона или резекция);
 - врожденные нарушения транспорта и метаболизма витамина B₁₂;
 - первичная гипомagneмия;
- 5) лекарственно-индуцированная мальабсорбция:
 - сульфасалазин: мальабсорбция фолиевой кислоты;
 - холестирамин: мальабсорбция кальция и жиров;
 - противосудорожные препараты, такие как фенитоин: дефицит витамина D, мальабсорбция фолиевой кислоты и кальция;
 - антисекреторные препараты: нарушение всасывания витамина B₁₂;
 - метотрексат: повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, спектр заболеваний, сопровождающихся нарушениями переваривания и всасывания, крайне широк, и проблемы, характеризующиеся развитием синдрома мальабсорбции, в детском возрасте могут наблюдаться при целом ряде заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы: нарушениях иммунного статуса, развившемся дефиците макро- и микронутриентов, относительной недостаточности поджелудочной железы, нарушениях кишечного всасывания, например дисахаридазной недостаточности. И основными задачами для педиатра являются постановка правильного диагноза и раз-

работка терапевтической стратегии, которые позволят добиться позитивных результатов лечения и восстановить здоровье ребенка [9–11].

Прежде всего необходим тщательно собранный семейный анамнез, так как наличие аналогичных симптомов у лиц первой и второй категорий родства — родителей, родных братьев или сестер, бабушек и дедушек — предполагает наследственную причину хронической диареи. Очень важными являются данные о времени манифестации клинических проявлений: например, хроническая диарея, начинающаяся вскоре после рождения, предполагает врожденное или наследственное расстройство (атрофию микроворсин, врожденную непереносимость лактозы, нарушение всасывания глюкозы/галактозы, хлоридную диарею, муковисцидоз), тогда как другие состояния (например, непереносимость белка коровьего молока) обычно проявляются позже. Наконец, воспалительные заболевания кишечника, также имеющие клиническую картину диарейного синдрома, обычно манифестируют у детей более старшего возраста, подростков и взрослых [9, 12, 13]. Важное значение имеет анамнез болезни: так, хроническая диарея, появившаяся вследствие перенесенного острого гастроэнтерита, предполагает синдром постэнтерита или хроническую персистирующую инфекцию; острое начало болезни обычно свидетельствует о непереносимости белка коровьего молока или дефиците дисахаридаз, тогда как более постепенный характер развития болезни больше свойственен для целиакии, тропической спру или муковисцидоза.

Безусловно, особое значение имеет выявление возможной связи развития симптоматики с пищевой нагрузкой. Например, у ребенка, страдающего хронической диареей и находящегося на исключительно грудном вскармливании, вариант развития целиакии по понятным причинам не рассматривается и непереносимость белка коровьего молока очень маловероятна. Аналогичным образом, клинические проявления дисахаридазной недостаточности возникают после введения в рацион углеводной пищи. Следовательно, когда диарея начинается до введения глютенa (например), целиакия не является диагностическим фактором [14, 15]. Наряду с этими причинно-следственными связями следует обращать внимание и на менее очевидные, но значимые моменты, например наличие или отсутствие аппетита, который всегда сохраняется и даже может увеличиваться у пациентов с муковисцидозом, что будет контрастировать с обычной анорексией, связанной с целиакией и воспалительными заболеваниями кишечника.

Также следует обращать внимание на рост и развитие ребенка, страдающего хронической диареей: нормальная прибавка массы тела и физическое развитие, соответствующее возрасту, указывают на доброкачественный характер заболевания, например синдром раздраженного кишечника, паразитарную инвазию или непереносимость углеводов у детей старшего возраста. Хроническая диарея с отставанием в физическом развитии или даже потерей веса имеет бо-

лее серьезную причину и обычно требует применения более серьезных инвазивных исследований [9, 14, 15]. Отягощенный анамнез болезни, например история повторных инфекций, предполагает наличие иммунодефицита или муковисцидоза, а наличие повторных оперативных вмешательств на брюшной полости может указывать на анатомические или структурные причины развития болезни.

Очень важным является также определение типа диареи, что возможно как на этапе сбора анамнеза, так и при использовании лабораторных методов исследования. Водянистая диарея может указывать на нарушение всасывания углеводов, хлоридную диарею или секреторную диарею. Стеаторея, стул при которой описывается как дурнопахнущий, жирный, пенистый и обесцвеченный, является признаком генерализованной или селективной мальабсорбции жира и характерна для муковисцидоза, панкреатической недостаточности, в ряде случаев — для целиакии. Другие состояния, связанные со стеатореей, включают лимфангиэктазию кишечника, абеталипопротеинемию и нарушение всасывания желчных кислот. Наличие крови и слизи в кале указывает на воспалительный характер заболевания — язвенный колит или болезнь Крона, а также может быть характерным для гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, в частности, аллергии к белкам коровьего молока. Присутствие непереваренных частиц пищи, вероятнее всего, не имеет патологического характера и предполагает только ускорение транзита и двигательные нарушения функции кишечника [16].

Безусловно, имеет значение и общий осмотр ребенка. Так, наличие периорального или перианального дерматита свидетельствует об энтеропатическом акродерматите. Внезапно появившийся птоз предполагает наличие опухоли, в частности нейробластомы. Периферический отек повышает вероятность экссудативной энтеропатии с потерей белка или тяжелой недостаточности питания. Деформация пальцев по типу барабанных палочек обычно связана с хроническими заболеваниями, такими как кистозный фиброз, муковисцидоз, целиакия или воспалительные заболевания кишечника. Пигментный ретинит и атаксия являются известными признаками абеталипопротеинемии, а артралгия или артрит имеют патогенетическое родство с воспалительными заболеваниями кишечника, часто являясь их внекишечными проявлениями. Перианальные эксориации и выраженный метеоризм выявляют при мальабсорбции углеводов, для синдрома Менкеса характерны аномальные волосы, а для синдрома Йохансона — Близзарда — типичные черты лица. У пациентов со стеатореей могут присутствовать признаки дефицита жирорастворимых витаминов, такие как ушибы кожи (витамин К) и рахит (витамин D) [16, 17].

Особое внимание следует уделять именно тем признакам, которые могут свидетельствовать о развивающейся мальнутриции. При проведении физикального обследования можно обнаружить мышечную атрофию, истончение подкожно-жирового слоя разной степени выраженности, свисающие кожные складки. При этом

последствия нарушения питания в наибольшей степени будут выражены у детей раннего и младшего возраста, так как запасы энергии у них ограничены, а за счет бурного линейного и объемного роста потребность в калориях относительно выше, чем в других возрастных группах. У детей старшего возраста может быть задержка роста, наступающая вследствие прогрессирования синдрома мальабсорбции (например, задержка роста характерна для целиакии, болезни Крона) [4, 6].

Как уже указывалось выше, иногда дети, страдающие синдромом мальабсорбции, имеют компенсаторно повышенный аппетит, который помогает им до определенной степени компенсировать потери белка и энергии с калом. Известно, что при развитии экзокринной недостаточности поджелудочной железы нутритивный статус страдает только при уровнях потери потребляемых белка и энергии свыше 40 %, когда появляются видимые признаки снижения питания. В других ситуациях, например при заболеваниях, связанных с атрофией ворсинчатого эпителия или выраженным воспалением слизистой оболочки кишечника (воспалительные заболевания кишечника, целиакия, постинфекционная энтеропатия и пр.), наоборот, характерна потеря аппетита, иногда вплоть до развития выраженной анорексии, поэтому даже при незначительных потерях белка и энергии рано проявляются признаки нарушения питания. Таким образом, оценка нутритивного статуса (прибавка массы тела, динамика индекса массы тела) является важным компонентом диагностики при синдроме мальабсорбции.

Что касается лабораторной и инструментальной диагностики, то, учитывая возраст пациентов и инвазивность некоторых процедур, выбор исследований должен прорабатываться индивидуально и основываться на данных, полученных при сборе анамнеза, и данных физического обследования [6]. Рутинные анализы могут быть диагностическими (например, инфекция мочевыводящих путей, лямблиоз, бактериальные инфекции) или служить скринингом для определенных состояний. Например, положительный тест на скрытую кровь с высокой долей вероятности предполагает колит (непереносимость белка коровьего молока у детей, инфекционный колит или воспалительное заболевание кишечника). Аналогичным образом, низкие значения pH стула, большое количество нейтрального жира или крахмала в кале предполагают нарушения всасывания; тогда как периферическая эозинофилия может быть связана с пищевой аллергией и аллергическими (эозинофильными) гастроэнтеропатиями. Лимфоцитопения и гипогаммаглобулинемия связаны с лимфангиэктазией, а акантоцитоз обнаруживается при абеталипопротеинемии. Наконец, повышенная скорость оседания эритроцитов может быть признаком наличия воспалительных заболеваний кишечника.

Низкий сывороточный белок и альбумин предполагают потерю белка, характерную для энтеропатии; низкий уровень холестерина и триглицеридов в крови указывает на абеталипопротеинемию. Аналогичным образом, аномальный тест на D-ксилозу предполагает наличие заболевания слизистой оболочки (ди-

сахаридазную недостаточность), тестирование уровня тканевой транслугтаминазы используется для скрининга целиакии. Например, гипохлоремический метаболический алкалоз у пациента с хронической или рецидивирующей диареей практически является диагностическим признаком хлоридной диареи, низкий уровень цинка в крови подтверждает диагноз энтеропатического акродерматита, а тест на хлориды пота является диагностическим тестом для муковисцидоза [17]. Контрастная ирригография полезна для выявления структурных или анатомических аномалий кишечника (например, мальротации, синдрома короткой кишки, свищей), а сигмоидоскопия может показывать признаки колита. Также могут быть показаны более инвазивные процедуры для подтверждения диагноза, предполагаемого после проведения предыдущих тестов. Биопсия тонкой кишки (пероральная или эндоскопическая) и гистопатология необходимы для диагностики заболеваний слизистой оболочки, таких как целиакия, абеталипопротеинемия, кишечная лимфангиэктазия, аллергия к белкам коровьего молока или эозинофильная энтеропатия. Точно так же ректосигмоидоскопия или колоноскопия и гистопатология могут быть полезны в диагностике колита и болезни Гиршпрунга.

Безусловно, учитывая широкий круг патологий, проявляющихся формированием мальассимиляции, невозможно разработать какой-либо единый универсальный протокол ведения пациентов с синдромом мальабсорбции — у каждого заболевания имеются свои этиопатогенетические механизмы, при воздействии на которые можно добиться положительных результатов в лечении конкретного заболевания. Но какова бы ни была причина возникновения синдрома мальабсорбции, о какой бы нозологии ни шла речь, именно нутрициологические аспекты лечения являются тем основным, базисным компонентом терапии, с которого надо начинать любой терапевтический процесс [6, 8, 11]. Это тем более важно, потому что формирующаяся при синдроме нарушения всасывания мальнутриция создает, по сути, новую патофизиологическую картину болезни: белково-калорийное голодание, сопровождающееся дефицитом отдельных микронутриентов, таких как цинк, селен, йод, железо, витамин А, фолиевая кислота, оказывает выраженное депрессивное влияние на иммунную систему, особенно чувствительными к которому являются дети раннего и младшего возраста.

Наиболее значимым осложнением синдрома мальассимиляции являются последствия мальнутриции, а именно замедление темпов физического развития и нарушения роста. Основной причиной недостаточного питания у детей является либо неадекватный калораж (анорексия, элементная диета), либо потеря калорий в результате мальабсорбции и хронического воспалительного процесса. Ситуация усугубляется тем, что мальнутриция в случае несвоевременного купирования будет усиливать тяжесть диареи посредством различных механизмов, таких как атрофия слизистой оболочки, повышенная восприимчивость к инфекции, синдром избыточного бактериального роста, которые провоцируют еще большее повреждение слизистой

оболочки, снижение экзокринной функции поджелудочной железы, вторичную дисахаридазную недостаточность и непереносимость белка коровьего молока. Все эти факторы, вместе или по отдельности, могут усиливать диарею и провоцировать дальнейшую мальабсорбцию, создавая цикл (диарея и недоедание), который необходимо прервать, чтобы предотвратить ухудшение состояния и летальный исход.

Существует два способа разорвать цикл диареи и недоедания — по возможности купировать диарею и обеспечить адекватную нутритивную поддержку. При определенных условиях обеспечить достаточный контроль диареи и быстрое улучшение нутритивного статуса ребенка может патогенетическая терапия, однако именно нутритивная поддержка относится к категории неотложной медицинской помощи для детей, страдающих диарейным синдромом и выраженной мальнутрицией. После коррекции водно-электролитного статуса обеспечение полноценного рациона для таких пациентов является приоритетным и должно начинаться до обследования, необходимого для постановки диагноза, или одновременно с ним.

ВОЗ рекомендует продолжение грудного вскармливания во всех случаях развития хронического диарейного синдрома и при необходимости возможный короткий период кормления лечебной смесью при острых диарейных заболеваниях. Такая тактика является максимально физиологичной и хорошо переносится большинством детей, способствуя профилактике хронической диареи и мальнутриции. Если естественное вскармливание по каким-либо причинам невозможно, рекомендуется искусственное вскармливание с применением смесей функционального питания и/или лечебных формул.

Однако всегда следует учитывать тот факт, что практически при всех заболеваниях желудочно-кишечного тракта воспалительный процесс играет важную патогенетическую роль и оказывает влияние на течение заболевания и определение тактики лечения. И наиболее физиологичным способом профилактики и лечения воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, безусловно, является диетическое питание.

Выбор типа питания и способа его введения будет варьировать в зависимости от тяжести и предполагаемой причины заболевания. Например, младенцы с клиническими и лабораторными признаками дефицита дисахаридазы должны получать смесь, которая не содержит соответствующий дисахарид или содержит его низкое остаточное количество. Аналогичным образом, кормление смесью-гидролизатом показано для детей с подозрением на непереносимость коровьего молочного белка. Однако наиболее эффективно использование комплексного продукта, совмещающего в себе свойства гидролизата и достоинства многих лечебных формул.

Эксперты ESPGHAN в своем руководстве по питанию детей в случаях наличия мальассимиляции и развития недостаточности питания рекомендуют применять смеси с низким содержанием жиров, низкой калорийностью, высоким содержанием клетчатки и

микроэлементами, которые хорошо переносятся большинством детей и являются полезными для удовлетворения потребностей детей с низким потреблением энергии [18]. Одной из таких специальных лечебных формул, показанных как при синдроме мальабсорбции, так и для коррекции нутритивного статуса при недостаточности питания, является смесь Reptamen® Junior (Пептамен Юниор) — специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания на основе гидролизованного белка молочной сыворотки. Reptamen® Junior является полноценной сбалансированной сухой смесью для детей от 1 года до 10 лет, которая может использоваться в качестве как основного, так и единственного источника питания. Ретроспективные мультицентровые исследования по использованию Reptamen® Junior [19] подтвердили увеличение показателя индекса массы тела в течение первых 6 месяцев применения у детей с нарушениями всасывания и/или неспособностью переносить стандартные энтеральные смеси. Отличная переносимость и эффективность смеси обеспечиваются за счет уникального состава и специальных параметров Reptamen® Junior: гидролизованного белка 100% молочной сыворотки, высокого уровня цистеина, обеспечивающего контроль воспалительного процесса путем нейтрализации свободных радикалов, сбалансированного соотношения арахидоновой и докозагексаеновой кислот, способствующего снижению воспалительного процесса при различных нарушениях работы желудочно-кишечного тракта. За счет улучшенного поступления питательных веществ обеспечивается нормализация микроциркуляции в кишечнике, а физиологическая осмолярность (285 мОсм/л), не свойственная лечебным молочным смесям, но характерная для Reptamen® Junior, не создает излишней нагрузки на незрелый нефротический аппарат ребенка. Благодаря тому, что 54 % липидов смеси представлены среднецепочечными триглицеридами, являющимися легкодоступным источником энергии, смесь отлично переносится даже при остро развившемся синдроме мальабсорбции и показана также во всех случаях хронической мальабсорбции: при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, отсутствии эффекта от продукта с интактным белком, переходе с парентерального питания на раннее энтеральное, в постоперационном периоде, неврологических нарушениях, муковисцидозе, воспалительных заболеваниях кишечника, синдроме короткой кишки. Также смесь показана во всех случаях диарейного синдрома, задержке роста и развития ребенка после перенесенного заболевания, коррекции нутритивного статуса при недостаточности питания.

Таким образом, целый ряд заболеваний, сопровождающихся синдромом нарушенного кишечного всасывания, могут успешно корректироваться адекватно подобранным питанием. Применение смесей, позволяющих предупредить формирование у детей тяжелого комплекса метаболических и иммунологических нарушений, решает множество сложных вопросов, связанных с различными аспектами патофизиологического процесса. Активное использование в клинической

практике таких универсальных лечебных формул, способных, помимо лечебного эффекта, восстанавливать нутритивный статус пациента, позволило значительно уменьшить потребность в применении парентерального питания и снизить лекарственную нагрузку на организм больного ребенка.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Montalto M., Santoro L., D'Onofrio F., Curigliano V. Classification of Malabsorption syndromes. *Dig. Dis.* 2008. № 26. P. 104-111. <https://doi.org/10.1159/000116767>
2. Ткач С.М., Сизенко А.К. Синдром мальабсорбции: новая классификация, основные причины и механизмы развития. *Сучасна гастроентерологія*. 2012. № 3 (65). С. 114-121.
3. Atenodoro R. Ruiz Jr. Overview of Malabsorption. *Philippines Professional. Manuals. Topic Page. Last Revision Date. Content last modified Oct 2019.*
4. Бордуй Т.А. Синдром мальабсорбции у детей (часть 3). *3 турботою про дитину*. 2017. № 3. С. 10-14.
5. Johlin F.C. Jr, Panther M., Kraft N. Dietary fructose intolerance: diet modification can impact self-rated health and symptom control. *Nutr. Clin. Care*. 2004. № 7. P. 92-97.
6. Белоусова О.Ю. Редкие формы синдрома мальабсорбции у детей. *Здоровье Украины*. 2010. № 4 (15). Темат. номер «Педиатрия». С. 54-55.
7. Guarino A., Branski D., Winter H.S. Chronic diarrhea. In: Kliegman R.M., Stanton B.F., St Geme III J.W., Schor N.F., eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Gurgaon/Elsevier, 2016. P. 1875-1887. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-0755-7.00333-X>
8. Schmitz J. Maldigestion and malabsorption. In: Walker W.A., Durie P.R., Hamilton J.R. et al., eds. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 2000. P. 51-8.
9. Gupte S. Chronic diarrhea: four decades experience in resource-limited settings. *Int. J. Gastroenterol. Hepatol. Transpl. Nutr.* 2016. № 1. P. 78-84.
10. Salviolahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000. № 30 (suppl.). S61-S-66. doi: 10.1097/00005176-200001001-00010.
11. Sandoz A.E. Chronic diarrhea in childhood: A therapeutic problem. *Eur. Physician*. 2011. № 4. P. 23-29.
12. Gupte S., Gupte N., Anderson L., Anderson R.A. Diarrheal diseases. In: Gupte S., Gupte S.B., Gupte M., eds. *Recent Advances in Pediatrics (Special Vol. 23: Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)*. New Delhi: Jaypee, 2013. P. 57-81.
13. Gupte S. Chronic diarrhea and malabsorption: Are they synonymous. *Eur. Chr. Gastroenterol.* 2015. № 4. P. 126-128.
14. Белоусова О.Ю. Синдром диареи у детей и подростков: особенности патогенетической терапии. *Здоровье ребенка*. 2018. № 13 (suppl. 1). S1-S6. С. 51-56. doi: 10.22141/2224-0551.13.0.2018.131170.
15. Behera B., Mirdha B.R., Makharia G.K. et al. Parasites in Patients with Malabsorption Syndrome: A Clinical Study in Children and Adults. *Dig. Dis. Sci.* 2008. № 53. P. 672-679. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-9927-9>
16. Thomas P.D., Forbes A., Green J. et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhea. *Gut*. 2003. № 52 (suppl. V). P. 1-15.

17. El Mouzan M.I. Chronic diarrhea in children: Part II. Clinical Approach and Management. Saudi J. Gastroenterol [serial online]. 1995 [cited 2020 Jun 25]. № 1. P. 81-6. Available from: <http://www.saudijgastro.com/text.asp?1995/1/2/81/34045>

18. Thornton-Wood C., Saduera S., Burke M., Silbernagl L., Kuter H. To evaluate the acceptability, gastrointestinal tolerance and compliance of a low-calorie peptide based paediatric tube feed formula. Congress Abstract: British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting 2020 (ESPGHAN 2020).

19. Leonard M., Caldari D., Mas E. et al. Experience of using a semi-elemental formula for home enteral nutrition in children: a multicenter cross-sectional study. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/MPG.0000000000002236. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30562309>

Получено/Received 25.05.2020

Рецензировано/Revised 05.06.2020

Принято в печать/Accepted 09.06.2020 ■

Information about authors

Olga Yu. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatric gastroenterology and nutritiology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4983-1713>

Larisa V. Kazaryan, postgraduate student at the Department of pediatric gastroenterology and nutritiology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4286-5606>

Белусова О.Ю., Казарян Л.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Нутритивна терапія дітей з порушеннями роботи шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються розвитком синдрому мальабсорбції

Резюме. Синдром мальабсорбції, під яким мають на увазі порушення кишкового травлення і всмоктування, є тяжким діагнозом у дитячій гастроентерології через свою поліетіологічність, поліморфізм клінічних проявів і очевидні труднощі верифікації. З огляду на широкий спектр можливих порушень симптоми, що характеризують мальабсорбцію, можуть значно відрізнятися, однак у більшості випадків розвитку захворювання переважним клінічним симптомом хвороби буде хронічна діарея, а найбільш очікуваним клінічним наслідком — дефіцитні стани, що характеризуються розвитком мальнутриції. У статті наводяться дані про сучасні класифікації захворювань, що характеризуються порушеннями травлення і всмоктування, а також клінічні аспекти, що допомагають при проведенні диференціальної діагностики. Підкреслюється важливість ретельного збору анамнестичних даних, огляду дитини та проведення рутинного фізикального обстеження. З огляду на тяжкість клінічних наслідків недостатності харчування і важливість своєчасного купірування

аліментарно-дефіцитних станів висвітлюється необхідність проведення своєчасної нутритивної підтримки, що допоможе нівелювати уповільнення темпів фізичного розвитку і порушення росту, а також ефективно профілактувати погіршення загального стану дитини і прогресування розвитку основної патології, що викликала синдром мальабсорбції. Застосування сумішей, що дозволяють попередити формування у дітей тяжкого комплексу метаболічних та імунологічних порушень, вирішує цілу низку складних питань, пов'язаних з різними аспектами патофізіологічного процесу. Активне використання у клінічній практиці таких універсальних лікувальних формул, здатних, крім лікувального ефекту, відновлювати нутритивний статус пацієнта, дозволило значно зменшити потребу в застосуванні парентерального харчування і знизити лікарське навантаження на організм хворої дитини.

Ключові слова: синдром мальабсорбції; аліментарно-залежна патологія; діти; мальнутриція; нутритивний статус

O. Yu. Belousova, L. V. Kazaryan

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Nutritional therapy in children with gastrointestinal disorders associated with the development of malabsorption syndrome

Abstract. Malabsorption syndrome, which means impaired intestinal digestion and absorption, is a “difficult” diagnosis in pediatric gastroenterology due to its polyetiological nature, polymorphism of clinical manifestations and obvious difficulties in verifying the diagnosis. Due to the wide range of possible disorders, the symptoms characterizing malabsorption can vary significantly; however, in most cases of the disease, the prevailing clinical symptom of the disease will be chronic diarrhea, and the most expected clinical consequence is deficient conditions typical for the development of malnutrition. The article provides data on modern classifications of diseases characterized by disorders of digestion and absorption, as well as clinical aspects that help with the differential diagnosis. The importance of careful collecting medical history data, examining a child, and conducting routine physical examination is emphasized. Considering the severity of the clinical consequences of malnutri-

tion and the importance of timely relief of nutritional deficiency, the need for timely nutritional support is highlighted, which will help to level the slowdown in physical development and growth disorders, as well as effectively prevent the decline in the general condition of the child and the progression of the underlying pathology that caused malabsorption syndrome. The use of mixtures to prevent the formation of severe metabolic and immunological disorders in children solves a number of problems associated with various aspects of the pathophysiological process. The active use in clinical practice of such universal therapeutic forms, which, in addition to therapeutic effect, can restore the patient's nutritional status, has significantly reduced the need for parenteral nutrition and decreased the drug load on the sick child's body.

Keywords: malabsorption syndrome; nutritional disease; children; malnutrition; nutritional status

ЩО ТАКЕ "ПЕПТАМЕН"?

Гідролізований білок молочної сироватки

- легко засвоюється незалежно від стану ферментних систем і порушень функцій кишечника¹;
- доступне джерело енергії — забезпечує швидкий синтез АТФ у печінці^{2, 3}.

Омега-3 і Омега-6 жирні кислоти

- для посилення репаративних процесів⁴.

Збалансований склад вітамінів і мінералів

- сприяє нормалізації обмінних процесів і відновленню життєвих сил.

Вуглеводи

- надають енергію для розвитку й росту.

ЕФЕКТИВНІСТЬ

- Ефективне поповнення дефіциту білка^{5, 6}.
- Засвоєння харчування, навіть при захворюваннях і порушеннях функцій шлунково-кишкового тракту⁷.
- Швидке забезпечення енергії, необхідної для життєдіяльності⁸.
- Відновлення слизової оболонки кишечника^{5, 6}.



Peptamen®
JUNIOR

Показання до застосування*

Нормальний і підвищений рівень потреби в білку та енергії

КОРОТКОТЕРМІНОВА ТЕРАПІЯ	Панкреатит
	Гостра мальабсорбція, корекція нутритивного статусу
ДОВГОТЕРМІНОВА ТЕРАПІЯ	Гастроезофагеальний рефлюкс
	Немає ефекту від продукту з цільним білком, раніше — ЕХ**, терапія після операції
	Муковісцидоз
	Неврологічні порушення
	Синдром короткої кишки, діарея
	ВІЛ, СНІД, хвороба Крона
	Затримка росту дитини
	Хронічна мальабсорбція

¹ Flack S., Lawson M., Milla P. (2003) Досвід годування новою гідролізованою сумішшю в педіатричній клініці гастроентерології. J Hum Nutr Diet. 16:365-70.
² Symersky T., Vu M. K., Frölich M., Masclee A. A. M. (2002) Вплив еквівалентних коротко- і довголанцюгових тригліцеридів на секрецію ферментів підшлункової залози. Clin. Physiol. & Functional Imaging. (22) 307-311 pp.
³ Wanten G. J., Naber A. H. (2004) Клітинні і фізіологічні ефекти тригліцеридів середнього ланцюга. Mini-Reviews in Medicinal chemistry. (4) 847-857.
⁴ Federation of American Societies for Experimental Biology. Протизапальні ефекти Омега-3 жирної кислоти в рибацькому жирі, пов'язані зі зниженням простагландинів. Science Daily, 4 April 2006.
⁵ Grimbale G.K., Silk D.B. (1989) Пептиди в питанні людини. Nutrition Research Reviews 2. 87-108.
⁶ Zaloga G. P., Meredith J. S. (1992) Поліпшена реакція білків печінки на дієту з гідролізованим білком порівняно з інтактними білковими дієтами після травми. Crit Care Med. 20 (suppl): 94. Abstract.
⁷ Stepnick Gropper D. P., Smith J. L. and Grof J. L. (2008) // Нутритивна підтримка і метаболізм людини (600 pp.).
⁸ Mizock B. A. (2001) Нутритивна підтримка при гострому ушкодженні легень і гострому респіраторному дистрес-синдромі. NCP. 16:319-326.

* Відображають лише основні показання, але не уможливають використання в разі інших захворювань.
 ** Ентеральне харчування.

Знижує інтоксикацію організму та
алергічні реакції, викликані гельмінтами

РОСЛИННИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

Ворміл

Фіто 

-  Очищує від токсинів після загибелі глистів
-  Захищає від повторного зараження гельмінтами
-  Покращує апетит
-  Відновлює слизову кишечника
-  Запобігає алергічним реакціям



- Усунення наслідків присутності глистів за 14 днів¹
- 60 днів без повторного зараження глистами²

1. Комплексный подход к лечению гельминтозов / Е.И. Бодня // Здоровье ребенка. - 2017. - Т. 12, № 1. - С. 63- 72.

2. Возможности коррекции функционального расстройства билиарного тракта и паразитарных инвазий у детей младшего возраста с использованием растительного комплекса Вормил Фито / Е. В. Савицкая, И. Г. Солодовниченко, Н. В. Павленко, А. М. Каафарани // Здоровье ребенка. - 2017. - Т. 12, № 2.1 (тем. вып.). - С. 53-59.

Ворміл Фіто сироп 200 мл у флаконі, капсули № 60. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-03/30063; № 05.03.02-03/28248. Препарат відпускається без рецепта. Додаткова інформація міститься в листку-вкладиші та на сторінці www.vormil-fito.com.



Представництво «Мілі Хелскерс Лімітед»,
Велика Британія, в Україні: 01032, м. Київ,
бул. Т. Шевченка, 33-Б, тел. (044) 498-13-34



УДК 616.995.1-085:615.332

Бездетко Н.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Возможности фитотерапии до и после дегельминтизации. Вормил Фито: только факты

Резюме. Статья посвящена проблеме лечения гельминтозов у детей. Обобщены последние литературные данные о фармакологических свойствах биологически активных веществ растений, входящих в состав растительного комплекса Вормил Фито. Приведены данные исследования терапевтической эффективности и безопасности применения фитокомплекса Вормил Фито в комплексной терапии гельминтозов и последствий дегельминтизации у детей. Представлены преимущества современных комплексных фитопрепаратов при коррекции последствий дегельминтизации у детей.

Ключевые слова: фитотерапия; фитокомплекс; Вормил Фито; паразитарные инвазии; дети

*У врача есть три средства в борьбе с болезнью:
слово, растение, нож...
Авиценна, XI век*

Тема паразитарных инфекций стара, как мир, но от этого она не теряет свою актуальность. В наш просвещенный век стремительного научно-технического прогресса во всех отраслях человеческой деятельности, в том числе в области фармации и медицины, избавление организма от нежелательных «пришельцев» остается достаточно сложной задачей. Это связано с большим количеством и разнообразием существующих рядом с нами гельминтов.

Насчитывается несколько сотен видов кишечных паразитов, известных науке, а количество пораженных ими лиц превышает 4,5 млрд человек. Согласно последним данным ВОЗ, в странах Европы того или иного кишечного паразита имеет каждый третий житель, а в течение жизни практически все переносят паразитарное заболевание [1–3]. В Украине ежегодно регистрируется около 2 млн случаев заболевания гельминтозами, при этом наиболее уязвимым контингентом являются дети дошкольного и младшего школьного возраста [4–6]. Факторами, способствующими заражению этой возрастной группы, являются низкий

уровень кислотности желудка, несформированные защитные барьеры, недостаточные навыки личной гигиены, особенно при общении с домашними животными. Распространению глистных инвазий в Украине в последние годы также способствует активное развитие туризма в страны Африки и Юго-Восточной Азии, где эти заболевания широко распространены [1, 2]. Оказывая существенное влияние не только на здоровье, но и на физическое развитие детей, паразитарные заболевания представляют собой проблему, которая имеет не только клиническое, но и медико-социальное и экономическое значение. Последние данные о глобальном бремени болезней оценивают ежегодные потери, связанные с гельминтными инфекциями, более чем в 6 миллионов DALY, что эквивалентно потерям от кори, *Haemophilus influenzae* типа В и менингита [1, 7].

Фармацевтический рынок предоставляет в распоряжение врачей более десятка антигельминтных препаратов. Средствами широкого спектра действия с доказанной высокой эффективностью лечения глистных инвазий являются производные бензимидазолов [8, 9]. Самый известный среди них — альбендазол (Вормил). По эффективности, широте спектра действия и безопасности он превосходит других представителей этой группы соединений (например, мебендазол), в

связи с чем рекомендуется к широкому применению в педиатрической практике как экспертами ВОЗ, так и ведущими отечественными паразитологами [1, 5]. Активное применение бензимидазолов неизбежно связано с развитием устойчивости паразитарных червей. На сегодняшний день известно уже три различных пути развития резистентности, не исключая друг друга [10, 11]. Следствием резистентности является снижение эффективности терапии, рецидивы заболевания после проведенной дегельминтизации. В определенных ситуациях преодолеть резистентность возможно за счет увеличения дозы альбендазола, однако такой путь решения проблемы повышает вероятность развития нежелательных побочных эффектов антигельминтной терапии [12]. Другой вариант — добавление к лечению альбендазолом курса комплексной фитотерапии.

Большинство глистных инвазий могут длительное время не диагностироваться. В то же время вследствие персистенции гельминтов и хронической интоксикации продуктами их жизнедеятельности в организме ребенка возникает целый ряд патологических сдвигов. Прежде всего страдает желудочно-кишечный тракт: отмечаются расстройства аппетита, снижение веса, нарушения функционального состояния желудка и гепатобилиарной системы, моторики кишечника [4, 13, 14]. К указанным состояниям присоединяется нарушение микробиома, что, в свою очередь, усугубляет проявления дисфункции пищеварительной системы.

Находясь в кишечнике и других внутренних органах, гельминты воздействуют на нервные окончания, чувствительные к механическим, термическим, химическим и другим раздражителям. Постоянное и длительное раздражение нарушает баланс процессов возбуждения и торможения, что в сочетании с хронической интоксикацией неизбежно приводит к сдвигам в центральной вегетативной нервной системе. У детей это проявляется общей слабостью, нарушениями сна, энурезом, головными болями, головокружениями и другими проявлениями астеноневротического синдрома. Нередко отмечается повышенная раздражительность, снижение успеваемости в школе, умственной и физической работоспособности.

Сдвиги в иммунной системе (общая и местная иммуносупрессия), выраженная сенсибилизация организма хозяина антигенными субстанциями, развитие аллергических и аутоаллергических реакций в органах и тканях также являются неотъемлемыми компонентами глистной инвазии [4, 15].

Высыпания на коже, боли в мышцах и суставах, железодефицитная анемия — далеко не полный перечень последствий патологического воздействия паразитов на организм. Гельминты могут вызвать поражение самых различных органов, в результате чего у ребенка параллельно с дегельминтизацией может потребоваться коррекция сдвигов со стороны пищеварительной, нервной, иммунной и других систем одновременно.

Дегельминтизация сопровождается массовой гибелью паразитов и поступлением в детский организм большого количества токсических продуктов, высвобождающихся из их погибших тел. Этот процесс усугубляет уже имеющиеся клинические проявления хронической глистной интоксикации. Все перечисленное выше является безусловным аргументом в пользу положения, что терапия гельминтозов должна быть направлена не только на уничтожение возбудителя болезни, но и на ликвидацию нежелательных последствий его воздействия на организм ребенка. Одновременно с ликвидацией токсикоза следует позаботиться о создании неблагоприятных условий для жизнедеятельности гельминтов для предупреждения рецидива заболевания [15].

Разнонаправленная терапия всегда связана с полипрагмазией, что в педиатрической практике особенно нежелательно. Комбинированные химиосинтетические препараты позволяют сочетать в одной лекарственной форме два, максимум три действующих вещества. А если необходимо больше? В такой ситуации следует обратить внимание на современные комплексные фитопрепараты.

Лечебный эффект фитопрепаратов основан на наличии в растениях биологически активных веществ (БАВ): алкалоидов (сложные органические азотсодержащие соединения с высокой разнонаправленной физиологической активностью), гликозидов (органические соединения, в состав которых входят углеводы и неуглеводный компонент — стероидный спирт или фенол), кумаринов (природные спазмолитики и сосудорасширяющие средства), эфирных масел (обладают успокаивающим, спазмолитическим, антисептическим и противовоспалительным действием), витаминов и микроэлементов (регулируют обмен веществ, повышают иммунитет) [16].

Несмотря на тот факт, что лекарственные средства из растений составляют свыше 30 % всех медицинских препаратов, выпускаемых в мире, а среди препаратов, применяющихся при заболеваниях пищеварительного тракта, свыше 70 % получены из растительного сырья, у ряда врачей есть определенный скептицизм в отношении фитотерапии. Основные сомнения относительно эффективности фитопрепаратов касаются стабильности качественного и количественного состава входящих в них БАВ, возможности их стандартизации. Важным также является вопрос, насколько изучены растительные компоненты комплексного фитопрепарата, имеются ли научные доказательства его эффективности.

Следует четко понимать, в чем принципиальные различия между современными комплексными фитопрепаратами и традиционным траволечением, многие годы применяющимся в народной медицине. Безусловно, при выборе растений для создания фитопрепаратов основываются на многолетнем, иногда многовековом опыте народных целителей. Народная медицина использует самые простые лекарственные формы — сборы лекарственных трав, отвары, водные настои, спиртовые настойки. В таких лекарственных формах технологически невозможно избавиться от балластных примесей, стандартизировать состав БАВ, обеспечить строгую стабильность качественного и количественного состава БАВ при каждом приготовлении и при хранении лечебного средства из растительного сырья.

Современные фитопрепараты создаются с использованием всех возможностей новейших фармацевтических технологий. В их состав входят строго стандартизированные высокоочищенные концентрированные экстракты лекарственных растений в виде стабильных при хранении лекарственных форм — капсул, сиропов. Используются современные технологии для наноинкапсуляции биоактивных компонентов. Состав БАВ таких фитопрепаратов хорошо известен, терапевтические свойства изучены современными методами экспериментальной фармакологии, доказательства эффективности получены как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях.

Безусловными преимуществами современных комбинированных растительных препаратов являются:

- поливалентность и разносторонняя направленность действия биологически активных веществ, содержащихся в одном и том же растении;

- многокомпонентность составов, что позволяет усиливать лечебный эффект за счет синергизма различных БАВ;

- выраженная терапевтическая активность при меньшем спектре побочных эффектов, чем у синтетических препаратов;

- возможность применения в течение длительного периода;

- длительное сохранение результатов воздействия после прекращения приема;

- возможность комбинирования со многими химиосинтетическими препаратами;

- экономическая (ценовая) доступность комплексных фитопрепаратов.

Одним из таких современных фитопрепаратов является **Вормил Фито**, представленный на украинском фармацевтическом рынке в двух лекарственных формах: капсулы и сироп. **Вормил Фито** — уникальный растительный комплекс, созданный с целью ликвидации последствий дегельминтизации и защиты от повторного заражения. Его уникальность заключается в возможности влиять как на патогенетические механизмы сформировавшихся в результате глистной инвазии патологических процессов, так и на многочисленные звенья саногенеза за счет многокомпонентной комбинации лекарственных растений с различными фармакологическими свойствами. В состав этого комплекса входят традиционные отечественные лекарственные растения в сочетании с растениями, которые издревле использовались в аюрведической медицине тех стран, где глистные инвазии широко распространены в силу климатических условий. Многогранные фармакологические свойства этих растений имеют мощную доказательную базу, основанную на результатах рандомизированных исследований, систематических обзоров и метаанализов [17–23]. Рассмотрим компоненты фитоконкомплекса **Вормил Фито** подробнее и остановимся на данных об их фармакологических свойствах, которые получены в последние годы.

Маллотус филиппинский (*Mallotus philippensis*) издавна используется в медицине стран Востока — Индии, Китая, Вьетнама. БАВ, входящие в состав мал-

лотуса (аминокислоты, флавоноиды, терпеноиды, липиды, протеины, сапонины, фитостероиды), способны оказывать противомикробное действие на широкий спектр микроорганизмов: золотистый стафилококк, тифозную сальмонеллу, стрептококк, *Helicobacter pylori*, грибковую флору, микобактерию туберкулеза [24]. Высокий противомикробный потенциал маллотуса очень важен в борьбе с глистной инвазией, так как глисты способствуют внедрению в организм человека различных патогенных микроорганизмов, т.е. открывают ворота для входящей инфекции. Кроме антибактериального, маллотус обладает выраженным антиоксидантным [25, 26], противовоспалительным, противоаллергическим, ранозаживляющим действием [27]. Известно о слабительных, гепатопротекторных свойствах растения, а в экспериментальных работах последних лет показан противораковый эффект маллотуса [25, 28].

Эмбелия смородиновая (*Embelia ribes*) используется для борьбы с шистосомами, эхинококком и бычьим цепнем, высокоэффективна в лечении аскаридоза, токсокароза, энтеробиоза, трихинеллеза [29, 30]. Наряду с противоглистными свойствами она обладает антибактериальным и противовирусным действием [31]. Эмбелия способна снижать уровень липидов и холестерина, повышать активность пищеварительных ферментов, что облегчает симптомы диспепсии и дисфункции кишечника, связанные с глистной инвазией. Она обладает собственным антиоксидантным действием и потенцирует антиоксидантное действие маллотуса, что обеспечивает защиту клеток печени от интоксикации (цитопротекторное действие), а также развивающейся гипоксии. Ей присуще ранозаживляющее действие. Способность эмбелии нормализовать углеводный обмен показана в целом ряде исследований и подтверждена в метаанализе [19]. На сегодняшний день в клинических исследованиях продемонстрирована способность эмбелии нормализовать процессы в ЦНС [32].

Бутея односемянная (*Butea frondosa*) содержит флавоноидные гликозиды, глицин, бутин, лактоны, стероиды и алкалоиды. Обладает не только выраженным противоглистным, но также антибактериальным действием [33, 34]. Она используется в медицине при лечении гепатитов различной этиологии, нарушениях менструального цикла. Бутея оказывает противовоспалительное, антидиарейное, стресс-протекторное действие [35, 36]. Среди многочисленных изученных фармакологических эффектов показано противоопухолевое действие за счет влияния на метаболизм раковых клеток. Это имеет немаловажное значение, поскольку хроническая интоксикация на фоне иммунодепрессии, вызываемой паразитами, является фактором, предрасполагающим к опухолевому росту.

Кассия трубчатая (*Cassia fistula*) на протяжении многих лет используется при нарушениях функции желудочно-кишечного тракта: коликах, метеоризме, запорах, эрозивных повреждениях слизистой желудка и кишечника. Препараты, изготовленные из этого растения, возбуждают аппетит. Обладая мягким желчегон-

ним и антиоксическим действием, кассия трубчатая способствует восстановлению нарушенных функций желчного пузыря и печени. Для нее характерны выраженные дезинтоксикационные свойства. В комплексной терапии гельминтозов ценным является ее антигельминтное, антибактериальное, противогрибковое, антиоксидантное, нейропротекторное и противоопухолевое действие [37–40]. В последних экспериментальных исследованиях показано, что противогрибковое действие кассии сравнимо с флуконазолом [41]. Изучена в многочисленных исследованиях и подтверждена данными метаанализов способность кассии благотворно влиять на гликемический профиль и аутоиммунное воспаление у больных с артритом [20, 21].

Сыть круглая (*Cyperus rotundus*) — одно из самых популярных растительных средств традиционной китайской медицины [42]. Ее фитохимический состав и фармакологические свойства хорошо изучены [43]. Широко применяется как антимикробное, антималярийное, антиоксидантное и антидиабетическое средство. БАВ, входящие в состав сыти круглой, оказывают антиоксидантное, противовоспалительное, мочегонное, гипотензивное, седативное, спазмолитическое, противорвотное действие, обладают гепатопротекторными свойствами, что важно при хронической интоксикации организма за счет глистной инвазии. Препараты, в состав которых входит сыть круглая, широко используются при нарушениях углеводного, липидного обмена, для стимуляции иммунитета [44–47].

Псоралея лецинолистная (*Psoralea corylifolia*) обладает антибактериальным, противоглистным, противоопухолевым, мочегонным, иммуномодулирующим действием. Фотосенсибилизирующие свойства лекарственных средств с псоралеей лецинолистной делают их незаменимыми в комплексном лечении витилиго за счет улучшения функционального состояния печени (гепатопротекторное действие) [48, 49].

Сельдерей (*Apium graveolens*) давно используется в народной медицине в качестве глистогонного, спазмолитического, мочегонного, слабительного средства. Улучшает функциональное состояние печени и поджелудочной железы. За счет высокого содержания ценных аминокислот, витаминов и микроэлементов улучшает работу иммунной системы, повышает уровень гемоглобина в крови, оказывает общеукрепляющее действие. Обладает противогельминтным, антиоксидантным, антимикробным действием [50, 51]. Противовоспалительное действие сельдерея, по последним данным, сравнимо с нестероидными противовоспалительными препаратами [52]. Показано влияние сельдерея на метаболический синдром [53].

Гардения гуммифера (*Gardenia gummifera*) наряду с сильным глистогонным действием оказывает антимикробное, противовирусное, спазмолитическое, ветрогонное, антиоксидантное и слабительное действие. Растение обладает противовоспалительным и обезболивающим действием. Нормализует процессы пищеварения и улучшает перистальтику кишечника [54, 55].

Тмин обыкновенный (*Carum carvi*) потенцирует противоглистное действие БАВ других растений, обла-

дая также антибактериальным, антисептическим, противовоспалительным, диуретическим, слабительным и ветрогонным свойствами [56]. Содержит большое количество витамина Е, оказывает выраженный антиоксидантный [57], гиполипидемический [58], гепатопротекторный эффект, нормализует моторную функцию кишечника [59, 60]. Безопасность применения экстракта тмина показана в рандомизированном тройном слепом плацебо-контролируемом исследовании [61].

Само название растения **райтия противодизентерийная** (*Holarrhena antidysenterica*) говорит о его антибактериальных свойствах, подтвержденных многолетним опытом применения и экспериментальными данными [62, 63]. Совсем недавно была обнаружена способность стероидных алкалоидов из райтии восстанавливать чувствительность мультирезистентных штаммов синегнойной палочки к левофлоксацину, что открывает перспективы использования растения для решения чрезвычайно актуального вопроса антибиотикорезистентности [64]. Кроме антибактериальных свойств райтия обладает способностью нормализовать нарушения моторики кишечника, такие как запор, колики и понос. Механизм влияния на функцию ЖКТ связан с действием на гистаминорецепторы и кальциевые каналы, что позволяет предполагать наличие у растения и других фармакологических эффектов [65].

Гранат обыкновенный (*Punica granatum*) — растение, лечебные свойства которого широко известны. Противовоспалительное и антисептическое действие цветков граната обыкновенного используется при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта инфекционно-воспалительного характера. Известен выраженный антигельминтный эффект граната в отношении ленточных глистов. Недавно подтверждена способность граната тормозить рост грибов рода *Candida*. Гранат отличается высоким содержанием ряда витаминов и минералов, в том числе витаминов С, А, Е и фолиевой кислоты. Он богат танинами, полифенолами, флавоноидами и некоторыми другими типами антиоксидантных соединений. Современные исследования позволили установить влияние эллаготанинов граната на ряд биомаркеров кардиометаболического риска, благоприятное влияние на регуляцию АД, обмен холестерина и липопротеидов низкой плотности. В целом ряде рандомизированных исследований изучено влияние граната на обменные процессы у лиц с избыточным весом. Эпидемиологические и экспериментальные данные, обобщенные в метаанализах и систематических обзорах, свидетельствуют о значимом влиянии флавоноидов граната на маркеры воспаления.

Эмблика лекарственная (*Embllica officinalis*) широко известна в странах Востока как индийский крыжовник, или амла. Имеет высший ранг среди лекарственных растений в традиционной восточной медицине, в том числе в аюрведе, за способность восстанавливать утраченные жизненные силы и энергию. Опыт народной медицины в настоящее время подтвержден многочисленными фитохимическими и фармакологическими исследованиями эмблики (амлы). Показано,

что содержащееся в ней большое количество полифенолов, таких как галловая кислота, эллаговая кислота, различные дубильные вещества, минералы, витамины, аминокислоты, жирные масла и флавоноиды, такие как рутин и кверцетин, способны оказывать антипаразитарное, противовоспалительное, антиоксидантное, мембраностабилизирующее, кардиопротекторное, нейропротекторное действие. Молекулярные механизмы этих фармакологических эффектов уже во многом известны.

В недавнем систематическом обзоре обобщены данные о влиянии эмблики на различные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. В крупном рандомизированном двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании показано благоприятное действие эмблики на липидный профиль. По результатам рандомизированного двойного слепого перекрестного плацебо-контролируемого исследования Кароог Prabhu подтвержден профиль безопасности эмблики на основании широкого спектра клинико-лабораторных показателей.

Куркума длинная (*Curcuma longa*) — это вид травы, принадлежащей к семейству имбиря. Она широко используется в качестве пряности в странах Азии, а в последнее время — и у нас в стране. В Индии и Китае куркума веками использовалась для борьбы с гельминтами, а также лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы. Основным действующим компонентом куркумы — полифенол куркумин — обладает антиоксидантным, противовоспалительным, гиполипидемическим, противораковым действием и благодаря этим эффектам играет важную роль в профилактике и лечении различных заболеваний [66]. К настоящему времени на основании обобщения результатов многочисленных исследований в метаанализах доказано влияние куркумина на один из ведущих медиаторов воспаления — IL-6 [67]. В исследованиях *in vitro* и в доклинических моделях продемонстрирована способность куркумина модулировать патофизиологические механизмы развития боли и воспаления при нейродегенеративных заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника, различных проявлениях аллергии, а также рост раковых клеток, воздействуя на секрецию IL-10 [68]. Эти данные дополняют более ранние исследования о влиянии куркумина на различные клетки и медиаторы иммунного воспаления [69–71].

БАВ из перечисленных выше лекарственных растений входят в состав комплекса Вормил Фито как в форме сиропа, так и капсул. С учетом физико-химических свойств различных БАВ и особенностей приготовления лекарственных форм в капсулы Вормила Фито представлялась возможность дополнительно включить экстракты традиционных отечественных лекарственных растений: **фенхеля** (*Foeniculum vulgare*), **чеснока** (*Allium sativum*), **тысячелистника** (*Achillea millefolium*) и **грецкого ореха** (*Juglans regia*). Это позволило усилить антипаразитарный, противопротозойный, противовоспалительный, антиоксидантный, гиполипидемический, противораковый, нейропротекторный и анксиолитический потенциал препарата [72–84].

Таким образом, обзор многочисленных литературных данных и результатов новейших исследований убедительно свидетельствует, что комплексный растительный препарат Вормил Фито за счет фармакологических свойств входящих в него растений обладает высоким потенциалом для лечения глистных инвазий и последствий дегельминтизации у детей. Данное положение нашло свое подтверждение в целом ряде клинических исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность комплекса Вормил Фито в педиатрической практике. Так, позитивное влияние на гастроинтестинальные и гепатобилиарные расстройства у детей с аскаридозом и энтеробиозом отмечены в исследовании О.Г. Шадрина с соавт. (2016). В исследовании Е.В. Савицкой с соавт. (2017) фитокомплекс Вормил Фито продемонстрировал более выраженную эффективность в лечении детей с функциональными расстройствами билиарного тракта и паразитарной инвазией по сравнению с традиционной терапией, что позволяет рассматривать его как доступную альтернативу традиционным симптоматическим препаратам, повышающую приверженность пациентов к лечению. Применение препарата у 150 детей с аскаридозом и энтеробиозом в исследовании Е.И. Бодни (2017) подтвердило, что Вормил Фито оказывает антигельминтное, дезинтоксикационное, гепатопротекторное, репаративное, обволакивающее, иммунокорректирующее действие, восстанавливает моторику ЖКТ, улучшает пищеварение и нормализует аппетит, что позволяет сократить затраты на приобретение дополнительных препаратов симптоматического действия.

Обобщая все приведенные выше данные, можно сделать следующие выводы:

1. Современный комплексный растительный препарат Вормил Фито содержит БАВ хорошо изученных лекарственных растений, имеющих многолетний опыт применения в отечественной и аюрведической фитотерапии.
2. Лекарственные растения, входящие в рецептуру Вормила Фито, включены в фармакопеи многих стран мира: Германии, Великобритании, Австрии, Франции, США, Индии, Китая.
3. Базовые растения, входящие в состав препарата Вормил Фито, обеспечивают антигельминтное и антибактериальное действие (маллотус филиппинский, эмбелия смородиновая, кассия трубчатая, псоралия лецинолистная, гардения гуммифера, сельдерей, тмин обыкновенный, райтия противодизентерийная, гранат обыкновенный).
4. В состав рецептуры входят и другие растения, которые усиливают антигельминтное действие за счет синергизма с БАВ основных растений.
5. Комплекс БАВ растений, входящих в рецептуру Вормила Фито, обладает высоким потенциалом противовоспалительного, иммунокорректирующего, спазмолитического, антиоксидантного, нейропротекторного, анксиолитического действия, оказывает нормализующее влияние на углеводный и липидный обмен, способствует нормализации функции ЖКТ и гепатобилиарной системы, уменьшению проявлений

астеновегетативного синдрому, дозволяє коригувати результати хронічної глистної інтоксикації та дегельмінтизації.

6. Эффективность и безопасность применения препарата Вормил Фито у детей старше трех лет доказана в клинических исследованиях, проведенных в различных лечебных учреждениях Украины.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. World Health Organization: 2030 targets for soil-transmitted helminthiasis control programmes. Geneva, Switzerland. 2019. https://www.who.int/intestinal_worms/resources/9789240000315/en/
2. Eliminating soil-transmitted helminthiasis as a public health problem in children: Progress report 2001–2010 and strategic plan 2011–2020 WHO. Department of control of neglected tropical diseases. 2012. https://www.who.int/neglected_diseases/resources/9789241503129/en/
3. Helminth control in school age children: a guide for managers of control programmes. World Health Organization. 2011. 90 p. https://www.who.int/neglected_diseases/resources/9789241548267/en/
4. Еришова И.Б., Мочалова А.А., Лохматова И.А. и др. Неспецифические проявления гельминтозов у детей. Здоровье ребенка. 2015. № 8 (68). С. 45–51.
5. Бодня К.И. Комплексный подход к лечению гельминтозов. Здоров'я дитини. 2017. Т. 12. № 1. С. 1–10.
6. Охотникова Е.Н., Ткачева Т.Н. Гельминтозы у детей. Мистецтво лікування. 2011. № 3 (79). С. 32–44.
7. King C.H. Health metrics for helminth infections. Acta Trop. 2015. Vol. 141. P. 150–160. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.12.001.
8. Conterno L., Turchi M., Corrêa I et al. Anthelmintic drugs for treating ascariasis. Cochrane Database Syst. Rev. 2020. Apr 14. 4 (4). CD010599. doi: 10.1002/14651858.CD010599.pub2.
9. Assessing the efficacy of anthelmintic drugs against schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis. Geneva, Switzerland. 2018. <http://apps.who.int/iris/>
10. Гуляев А.С., Семенова С.К., Архипов И.А. Проблема устойчивости *fasciola hepatica* к бензимидазолу: опыт мировой науки. Российский паразитологический журнал. 2012. № 1. С. 104–109.
11. Piloting a surveillance system to monitor the global patterns of drug efficacy and the emergence of anthelmintic resistance in soil-transmitted helminth control programs: a Starworms study protocol. Vlaminc J., Cools P., Albonico M. et al. Gates Open Res. 2020. Vol. 4. P. 28. doi: 10.12688/gatesopenres.13115.1. eCollection 2020.
12. Sungkar S., Ridwan A.S., Kusumowidagdo G. The Effect of Deworming Using Triple-Dose Albendazole on Nutritional Status of Children in Perobatang Village, Southwest Sumba, Indonesia. J. Parasitol. Res. 2017. 5476739. doi: 10.1155/2017/5476739.
13. Заславская А.А. Особенности состояния функции желчевыводящей системы при гельминто-паразитарных заболеваниях. Здоровье ребенка. 2019. № 14 (6). С. 374–378. doi: 10.22141/2224-0551.14.6.2019.179245.
14. Шадрін О.Г., Ковальчук А.А., Дюкарева С.В. и др. Шляхи корекції порушень функціонального стану шлунково-кишкового тракту при гельмінтозах у дітей. Здоровье ребенка. 2016. № 7. С. 27–32. DOI: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86720.
15. Бодня Е.И. Современные принципы дегельминтизации: готовимся к весне. Новости медицины и фармации. 2018. № 3 (641). С. 24.
16. Кисличенко В.С., Журавель І.О., Марчишин С.М. та ін. Фармакогнозія: базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації. Х.: НФаУ; Золоті сторінки, 2015. 736 с.
17. Calzetta L., Pistocchini E., Leo A. et al. Anthelmintic medicinal plants in veterinary ethnopharmacology: A network meta-analysis following the PRISMA-P and PROSPERO recommendations. Helion. 2020. Vol. 6 (2). e03256. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03256.
18. Jia T.-W., Melville S., Utzinger J. et al. Soil-transmitted helminth reinfection after drug treatment: a systematic review and meta-analysis. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2012. Vol. 6 (5). doi: 10.1371/journal.pntd.0001621.e1621.
19. Durg S., Veerapur V., Neelima S. et al. Antidiabetic activity of *Embelia ribes*, embelin and its derivatives: A systematic review and meta-analysis. Biomed. Pharmacother. 2017. Vol. 86. P. 195–204. doi: 10.1016/j.biopha.2016.12.001.
20. Akilen R., Tsiami A., Devendra D. et al. Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta analysis. N. Clin. Nutr. 2012. Vol. 31 (5). P. 609–615. doi:10.1016/j.clnu.2012.04.003.
21. Daily J.W., Zhang T., Cao S. et al. Efficacy and Safety of GuiZhi-ShaoYao-ZhiMu Decoction for Treating Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. J. Altern. Complement. Med. 2017. Vol. 23 (10). P. 756–770. doi: 10.1089/acm.2017.0098.
22. Does pomegranate consumption affect weight and body composition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Ghefati A., Mohammadi M., Ramezani-Jolfaie N. et al. Phytother. Res. 2019. Vol. 33 (5). P. 1277–1288. doi: 10.1002/ptr.6322.
23. Qin S., Huang L., Gong J. et al. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr. J. 2017. Vol. 16 (1). P. 68–72. doi: 10.1186/s12937-017-0293-y.
24. Gangwar M., Goel R.K., Nath G. *Mallotus philippinensis* Muell. Arg (Euphorbiaceae): ethnopharmacology and phytochemistry review. Biomed. Res. Int. 2014. 213973. doi: 10.1155/2014/213973.
25. Roy V.K., Cherkul L., Gurusubramanian G. *Mallotus roxburghianus* modulates antioxidant responses in pancreas of diabetic rats. Acta Histochem. 2016. Vol. 118 (2). P. 152–163. doi: 10.1016/j.acthis.2015.12.007.
26. Chen J., Zhang X., Huo D. et al. Preliminary characterization, antioxidant and α-glucosidase inhibitory activities of polysaccharides from *Mallotus furetiensis*. Carbohydr. Polym. 2019. № 1. (215). P. 307–315. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.03.099.
27. Zhang Y., Huang X., Chen H. et al. Discovery of anti-inflammatory terpenoids from *Mallotus conspurcatus* croizat. J. Ethnopharmacol. 2019. № 1 (231). P. 170–178. doi: 10.1016/j.jep.2018.11.002.
28. Khare C.P. Encyclopedia of Indian Medicinal Plants. New York: Springer-Verlag, 2004. P. 384–386.
29. Nakhare S., Garg S.C. Anthelmintic activity of the essential oil of *artemisia pallens* wall. Anc. Sci Life. 1991. Vol. 10 (3). P. 185–186.
30. Hördegen P., Cabaret J., Hertzberg H. et al. In vitro screening of six anthelmintic plant products against larval *Haemonchus contortus* with a modified methyl-thiazolyl-tetrazolium reduction assay. J. Ethnopharmacol. 2006 Nov 3. 108 (1). 85–9. doi: 10.1016/j.jep.2006.04.013.
31. Hossan M.S., Fatima A., Rahmatullah M. et al. Antiviral activity of *Embelia ribes* Burm.f. against influenza virus in vitro. Arch. Virol. 2018 Aug. 163 (8). 2121–2131. doi: 10.1007/s00705-018-3842-6.
32. Durg S., Vandal R., Dhadde S. et al. Antipsychotic activity of embelin isolated from *Embelia ribes*: A preliminary study. Biomed. Pharmacother. 2017. Vol. 90. P. 328–331. doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.085.

33. Raj R., Kurup P.A. Anthelmintic activity, toxicity and other pharmacological properties of palasonin, the active principle of *Butea frondosa* seeds and its piperazine salt. *Indian J. Med. Res.* 1968. Vol. 56 (12). P. 1818-1825.
34. Mishra U.S., Chakraborty P., Dasgupta A. et al. Potent bactericidal action of a flavonoid fraction isolated from the stem bark of *Butea frondosa*. *In Vivo*. 2009. Vol. 23 (1). P. 29-32.
35. Protective effects of *Butea frondosa* leaves against stress induced immune impairment in sprague dawley rats. Rizvi A., Mahdi A.A., Wahab S. et al. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2018. Vol. 31 (6). P. 2457-2462.
36. Banji D., Banji O., Shanthmurthy M. et al. Antidiarrhoeal Activity of the Alcoholic Extract of the Leaves of *Butea frondosa* Koen. *J. Pharm. Sci.* 2010. Vol. 72 (2). P. 238-240. doi: 10.4103/0250-474X.65025.
37. Silva M.T., Maia M.A., Silva M.D. et al. Anthelmintic effect of *Cassia fistula* and *Combretum leprosum* protein fractions against goat gastrointestinal nematodes. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.* 2018. Vol. 27 (2). P. 237-241. doi: 10.1590/S1984-296120180041.
38. Evaluation of antioxidant and neuroprotective activities of *Cassia fistula* (L.) using the *Caenorhabditis elegans* model. Thabti S., Handoussa H., Roxo M. et al. *Peer J.* 2018. Vol. 13 (6). e5159. doi: 10.7717/peerj.5159. eCollection 2018.
39. A Review of Flavonoids from *Cassia* Species and their Biological Activity. Zhao Y., Zhao K., Jiang K. et al. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2016. Vol. 17 (13). P. 1134-1146. doi: 10.2174/1389201017666160819151153.
40. Kainsa S., Kumar P., Rani P. Pharmacological potentials of *Cassia auriculata* and *Cassia fistula* plants: A review. *Pak. J. Biol. Sci.* 2012. Vol. 15 (9). P. 408-417. doi: 10.3923/pjbs.2012.408.417.
41. In vitro antifungal activity of *cassia fistula* extracts against fluconazole resistant strains of *Candida* species from HIV patients / Sony P., Kalyani M., Jeyakumari D. et al. *J. Mycol. Med.* 2018. Vol. 28 (1). P. 193-200. doi: 10.1016/j.mycmed.2017.07.010.
42. Kamala A., Middha S.K., Karigar C. Plants in traditional medicine with special reference to *Cyperus rotundus* L.: a review. *Biotech.* 2018. Vol. 8 (7). P. 309. doi: 10.1007/s13205-018-1328-6.
43. Pirzada A.M., Ali H.H., Naeem M. et al. *Cyperus rotundus* L.: Traditional uses, phytochemistry, and pharmacological activities. *J. Ethnopharmacol.* 2015. Vol. 174. P. 540-560. doi: 10.1016/j.jep.2015.08.012.
44. Kamala A., Middha S.K., Gopinath C. et al. In vitro Antioxidant Potentials of *Cyperus rotundus* L. Rhizome Extracts and Their Phytochemical Analysis. *Pharmacogn. Mag.* 2018. Vol. 14 (54). P. 261-267. doi: 10.4103/pm.pm_228_17.
45. Anti-inflammatory terpenoids from *Cyperus rotundus* rhizomes. Mohamed-Ibrahim S.R., Mohamed G.A., Abdullah Khayat M.T. et al. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2018. Vol. 31. Suppl. 4. P. 1449-1456.
46. Parvez M.K., Al-Dosari M.S., Arbab A.H. et al. The in vitro and in vivo anti-hepatotoxic, anti-hepatitis B virus and hepatic CYP450 modulating potential of *Cyperus rotundus*. *Saudi Pharm. J.* 2019. Vol. 27 (4). P. 558-564. doi: 10.1016/j.jsps.2019.02.003.
47. Hussain M., Waqas H.M., Hussain I. et al. Pharmacological validation of the folkloric uses of *Cyperus rotundus* L. in different ailments: An in vivo and in vitro research. *J. Pharm. Sci.* 2018. Vol. 31 (1). P. 95-102.
48. Alam F., Khan G.N., Asad M. *Psoralea corylifolia* L.: Ethnobotanical, biological, and chemical aspects: A review. *Phytother. Res.* 2018. Vol. 32 (4). P. 597-615. doi: 10.1002/ptr.6006.
49. Koul B., Taak P., Kumar A. et al. Genus *Psoralea*: A review of the traditional and modern uses, phytochemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol.* 2019. Vol. 232. P. 201-226. doi: 10.1016/j.jep.2018.11.036.
50. Das S., Singh V.K., Dwivedy A.K. Antimicrobial activity, anti-fatoxigenic potential and in situ efficacy of novel formulation comprising of *Apium graveolens* essential oil and its major component. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2019. Vol. 160. P. 102-111. doi: 10.1016/j.pestbp.2019.07.013.
51. Kooti W., Daraei N. A Review of the Antioxidant Activity of *Celery* (*Apium graveolens* L.). *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2017. Vol. 22 (4). P. 1029-1034. doi: 10.1177/2156587217717415.
52. Battaglia B., Angelone M., Vera E. Clinical Effects of the Extract of the Seeds of the Indian *Celery*-*Apium Graveolens*-In Horses Affected by Chronic Osteoarthritis. *Animals (Basel)*. 2019. № 9 (8). 585. doi: 10.3390/ani9080585.
53. Hedayati N., Bemani Naeini M., Mohammadinejad A. Beneficial effects of celery (*Apium graveolens*) on metabolic syndrome: A review of the existing evidences. *Phytother. Res.* 2019. Vol. 33 (12). P. 3040-3053. doi: 10.1002/ptr.6492.
54. Screening of antibacterial potentials of some medicinal plants from Melghat forest in India. Tambekar D.H., Khante B.S., Chandak B.R. et al. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 2009. № 6 (3). P. 228-232. doi: 10.4314/ajcam.v6i3.57158.
55. Kalim M.D., Bhattacharyya D., Banerjee A. et al. Oxidative DNA damage preventive activity and antioxidant potential of plants used in Unani system of medicine. *BMC Complement. Altern. Med.* 2010. 16. 10. 77. doi: 10.1186/1472-6882-10-77.
56. Mahboubi M. Caraway as Important Medicinal Plants in Management of Diseases. *Nat. Prod. Bioprospect.* 2019. № 9 (1). P. 1-11. doi: 10.1007/s13659-018-0190-x.
57. Trifan A., Aprotosoie A., Cioancă O. et al. Antioxidant Activity of Essential Oil From *Carum Carvi* L. Cultivated in North-Eastern Romania. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2016. 120 (3). 732-6.
58. Yousefi S.S., Sadeghpour O., Hamzehgardeshi Z. The Effects of *Carum Carvi* (*Bunium Persicum* Boiss) on Early Return of Bowel Motility After Cesarean Section: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J. Family Reprod. Health.* 2019. Vol. 13 (1). P. 35-41.
59. Samojlik I., Lakić N., Mimica-Dukić N. et al. Antioxidant and hepatoprotective potential of essential oils of coriander (*Coriandrum sativum* L.) and caraway (*Carum carvi* L.) (Apiaceae). *J. Agric. Food Chem.* 2010. Vol. 58 (15). P. 8848-8853. doi: 10.1021/jf101645n.
60. Keshavarz A., Minaian M., Ghannadi A. Effects of *Carum carvi* L. (Caraway) extract and essential oil on TNBS-induced colitis in rats. *Res. Pharm. Sci.* 2013. № 8 (1). 1-8.
61. Kazemipoor M., Radzi C.W., Hajifaraji M. et al. Preliminary safety evaluation and biochemical efficacy of a *Carum carvi* extract: results from a randomized, triple-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Phytother. Res.* 2014. Vol. 28 (10). P. 1456-1460. doi: 10.1002/ptr.5147.
62. Jamadagni P.S., Pawar S.D., Jamadagni S. Review of *Holarrhena antidysenterica* (L.) Wall. ex A. DC.: Pharmacognostic, Pharmacological, and Toxicological Perspective. *Pharmacogn. Rev.* 2017. Vol. 11 (22). P. 141-144. doi: 10.4103/phrev.phrev_31_16.
63. Kavitha D., Niranjali S. Inhibition of enteropathogenic *Escherichia coli* adhesion on host epithelial cells by *Holarrhena antidysenterica* (L.) WALL. *Phytother. Res.* 2009. Vol. 23 (9). P. 1229-1236. doi: 10.1002/ptr.2520.
64. Siriyong T., Voravuthikunchai S.P., Coote P. Steroidal alkaloids and conessine from the medicinal plant *Holarrhena antidysenterica* restore antibiotic efficacy in a *Galleria mellonella* model of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Complement. Altern. Med.* 2018. Vol. 18 (1). P. 285. doi: 10.1186/s12906-018-2348-9.
65. Pharmacological basis for the medicinal use of *Holarrhena antidysenterica* in gut motility disorders. Gilani A.H., Khan A., Khan A. *Pharm. Biol.* 2010. Vol. 48 (11). 1240-1246. doi: 10.3109/13880201003727960.
66. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. Kocaadam B., Şanlıer N. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2017. Vol. 57 (13). P. 2889-2895. doi: 10.1080/10408398.2015.1077195.

67. Effect of curcumin on circulating interleukin-6 concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Derosa G., Maffioli P., Simental-Mendia L.E. *Pharmacol. Res.* 2016. Vol. 111. P. 394-404. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.004.
68. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. Mollazadeh H., Cicero A., Blesso C. *Crit. Rev. Food Sci Nutr.* 2019. Vol. 59 (1). P. 89-101. doi: 10.1080/10408398.2017.1358139.
69. Lee G., Chung H.S., Lee K et al. Curcumin attenuates the scurfy-induced immune disorder, a model of IPEX syndrome, with inhibiting $Th_1/Th_2/Th_{17}$ responses in mice. *Phytomedicine.* 2017. Vol. 33. P. 1-6. doi: 10.1016/j.phymed.2017.01.008.
70. Momtazi-Borojeni A., Haftcheshmeh S., Esmaeili S. et al. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. *Rev.* 2018. Vol. 17 (2). P. 125-135. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.016.
71. Kakhkhaie K., Mirhosseini A., Aliabadi A. et al. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology.* 2019. Vol. 27 (5). P. 885-900. doi: 10.1007/s10787-019-00607-3.
72. Ayoobi F., Shamsizadeh A., Fatemi I. et al. Bio-effectiveness of the main flavonoids of *Achillea millefolium* in the pathophysiology of neurodegenerative disorders — a review. *Iran. J. Basic. Med. Sci.* 2017. Vol. 20 (6). P. 604-612. doi: 10.22038/IJBMS.2017.8827.
73. Rezaei S., Ashkar F., Koohpeyma F. et al. Hydroalcoholic extract of *Achillea millefolium* improved blood glucose, liver enzymes and lipid profile compared to metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Lipids Health Dis.* 2020. Vol. 19 (1). P. 81. doi: 10.1186/s12944-020-01228-4.
74. Green synthesis of silver nanoparticles and their applications as an alternative antibacterial and antioxidant agents. Yousaf H., Mehmood A., Ahmad K. et al. *Mater. Sci Eng.* 2020. 112. 110901. doi: 10.1016/j.msec.2020.110901.
75. Sun Y.E., Wang W. Qin J. Anti-hyperlipidemia of garlic by reducing the level of total cholesterol and low-density lipoprotein: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018. 97 (18): e0255. doi: 10.1097/MD.00000000000010255.
76. Li Z., Ying X., Shan F. et al. The association of garlic with *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *J. Helicobacter.* 2018. 23 (5). e12532. doi: 10.1111/hel.12532.
77. Antischistosomal and anti-inflammatory activity of garlic and allicin compared with that of praziquantel in vivo. Metwally D., Al-Olayan E., Alanazi M. et al. *BMC Complement. Altern. Med.* 2018. Vol. 18 (1). P. 135. doi: 10.1186/s12906-018-2191-z.
78. Tabatabaei Z., Dehshahri S., Taghi M. et al. In Vitro Study on Protoscolicidal Effect of Methanolic Extract of *Allium hirtifolium* on Protoscoleces of Cystic Echinococcosis. *Infect. Disord. Drug. Targets.* 2019. 19 (3). 264-268. doi: 10.2174/1871526518666180509130838.
79. Allicin as add-on therapy for *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. Si X.B., Zhang X.M., Wang S. et al. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25 (39). P. 6025-6040. doi: 10.3748/wjg.v25.i39.6025.
80. Haji Mohammadi K.H., Heidarpour M., Borji H. *Allium Sativum* Methanolic Extract (garlic) Improves Therapeutic Efficacy of Albendazole Against Hydatid Cyst: In Vivo Study. *J. Invest. Surg.* 2019. Vol. 32 (8). P. 723-730. doi: 10.1080/08941939.2018.1459967.
81. Neuroprotective effects of *Foeniculum vulgare* seeds extract on lead-induced neurotoxicity in mice brain. Bhatti S., Ali Shah S.A., Ahmed T. et al. *Drug. Chem. Toxicol.* 2018. 41 (4). P. 399-407. doi: 10.1080/01480545.2018.1459669.
82. Abbas A., Ikram R., Khan S. et al. The Fennel, *Foeniculum vulgare* incorporated diet shows anxiolytic potential: A pre-clinical study. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2019. Vol. 32. P. 1813-1819.
83. Study of anticancer and antibacterial activities of *Foeniculum vulgare*, *Justicia adhatoda* and *Urtica dioica* as natural curatives. Batool R., Salahuddin H., Mahmood T. et al. *Cell. Mol. Biol.* 2017. Vol. 63 (9). P. 109-114. doi: 10.14715/cmb/2017.63.9.19.
84. Evaluation and Exploitation of Bioactive Compounds of Walnut, *Juglans regia*. Croitoru A., Ficaï D., Craciun L. et al. *Curr. Pharm. Des.* 2019. Vol. 25 (2). P. 119-131. doi: 10.2174/1381612825666190329150825.
85. Савицкая Е.В., Солодовниченко И.Г., Павленко Н.В., Кафарани А.М. Возможности коррекции функционального расстройства билиарного тракта и паразитарных инвазий у детей младшего возраста с использованием растительного комплекса Вормил Фито. *Клінічна гастроентерологія.* 2017. Т. 12. № 2.1. С. 249-255.

Получено/Received 19.05.2020

Рецензировано/Revised 28.05.2020

Принято в печать/Accepted 09.06.2020 ■

Бездітко Н.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Можливості фітотерапії до і після дегельмінтизації. Ворміл Фіто: тільки факти

Резюме. Статтю присвячено проблемі лікування гельмінтозів у дітей. Узагальнено останні літературні дані про фармакологічні властивості біологічно активних речовин рослин, що входять до складу рослинного комплексу Ворміл Фіто. Наведено дані дослідження терапевтичної ефективності і безпеки застосування фітокомплексу Ворміл Фіто в

комплексній терапії гельмінтозів і наслідків дегельмінтизації в дітей. Представлені переваги сучасних комплексних фітопрепаратів при корекції наслідків дегельмінтизації в дітей.

Ключові слова: фітотерапія; фітокомплекс; Ворміл Фіто; паразитарні інвазії; діти

N.V. Bezdetko

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Possibilities of phytotherapy before and after deworming. Vormil Phyto: only facts

Abstract. The article deals with the treatment of helminthiasis in children. The latest published data on the pharmacological properties of biologically active substances of plants included in the plant-derived complex Vormil Phyto are summarized. The research data on the therapeutic efficacy and safety of the use of Vormil Phyto phytocomplex in the comprehensive treatment of

helminth infestations and the effects of deworming in children are presented. The advantages of modern combination herbal medicines for correcting the effects of deworming in children are described.

Keywords: phytotherapy; phytocomplex; Vormil Phyto; parasitic infestations; children

Борисова Т.П.¹, Бадогіна Л.П.¹, Аллахвердієва З.С.¹, Заболотня Л.Д.², Щудро С.О.²¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна²КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР, м. Дніпро, Україна

Цитомегаловірусний езофагіт у підлітка з ВІЛ-інфекцією: клінічний випадок

Резюме. Ураження шлунково-кишкового тракту є одним з основних елементів у низці патологічних змін при ВІЛ-інфекції в дітей. Таке пошкодження може бути викликане прямим впливом вірусу, опортуністичними інфекціями, тривалим прийомом лікарських препаратів (антибіотики, противірусні, протигрибкові). При прогресуванні ВІЛ-інфекції ймовірність патології травної системи зростає. Серед опортуністичних захворювань на особливу увагу заслуговує цитомегаловірусна (ЦМВ) інфекція, при якій у патологічний процес залучаються всі органи й системи дитини, у тому числі шлунково-кишковий тракт. Езофагіт — друге за частотою після коліту ураження системи травлення в таких хворих. При ЦМВ-езофагіті у ВІЛ-інфікованих дітей клінічні симптоми неспецифічні. Достатньо інформативним є ендоскопічне обстеження. У доступній літературі є описи езофагіту в дітей із ВІЛ-інфекцією, однак переважна увага приділяється ураженню стравоходу, викликаному грибами. Поданий клінічний випадок демонструє розвиток ЦМВ-езофагіту в підлітка з ВІЛ-інфекцією. Порушення прихильності до терапії в дитини дозволило захворюванню розвиватися природно, з прогресуючим зниженням показників імунного статусу, виникненням опортуністичної ЦМВ-інфекції з переважним ураженням стравоходу й розвитком тяжкого ЦМВ-езофагіту. Розвиток даного ушкодження не давав можливості проводити корекцію антиретровірусної терапії. Даний клінічний випадок ілюструє прогресуючий перебіг ВІЛ-інфекції з розвитком тяжкого ЦМВ-езофагіту в підлітка на тлі відсутності прихильності до антиретровірусної терапії.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція; діти; імунodefіцит; шлунково-кишковий тракт; цитомегаловірусна інфекція; езофагіт

Однією з найактуальніших проблем сьогодення є ВІЛ-інфекція — захворювання, що розвивається внаслідок тривалого персистування в лімфоцитах, макрофагах, клітинах нервової тканини вірусу імунodefіциту людини і характеризується прогресуючим дефектом імунної системи, що призводить до загибелі хворого від вторинних уражень, описаних як синдром набутого імунodefіциту (СНІД). Мішенями для ВІЛ є клітини — носії рецептора CD4, основні представники яких — імунорегуляторні лімфоцити Т-хелпери. Подальший розвиток інфекційного процесу призводить до поступового зниження рівня CD4 і співвідношення CD4/CD8. Підсумком ураження CD4-носіїв є весь спектр захворювань порушеного гомеостазу: від неспроможності

протимікробного й протипухлинного захисту до хронічного запалення з ураженням усіх органів і систем.

Природний перебіг ВІЛ-інфекції є стадійним. Це стало основою сучасної клінічної класифікації ВІЛ-інфекції в дітей [1]. Кінцевою стадією ВІЛ-інфекції є СНІД, коли виражена імуносупресія призводить до розвитку опортуністичних інфекцій і пухлинних захворювань, що відповідає III і IV клінічним стадіям хвороби. За міжнародними стандартами діагноз СНІДу виставляється всім особам зі СНІД-асоційованими захворюваннями (незалежно від вмісту CD4+-клітин), а також тим хворим, які мають рівень Т-хелперів нижче від 200/мкл, навіть за відсутності СНІД-індикаторних хвороб.

До СНІД-асоційованих хвороб відносять захворювання та інфекції, що розвиваються в результаті імунodefіцитного стану людини і є проявом СНІДу, у тому числі цитомегаловірусні (ЦМВ) ураження будь-яких органів (за винятком печінки, селезінки й лімфовузлів) у хворого старше від 1 міс. Останні вважаються СНІД-індикаторними, або СНІД-маркерними, станами.

Патологічний процес при ВІЛ-інфекції охоплює практично всі органи й системи людини, але однією з центральних ланок патогенезу ВІЛ-інфекції і таких її проявів, як затримка розвитку й погіршення імунного статусу, є ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ). З прогресуванням захворювання ймовірність ураження ШКТ зростає. Так, на другій стадії захворювання воно реєструється в 52,6 %, на третій — у 86,3 %, на четвертій — у 100 % хворих [2]. Патологічні зміни травної системи можуть бути викликані прямою дією ВІЛ, опортуністичними інфекціями, тривалим використанням лікарських препаратів (антибіотиків, протівірусних, протигрибкових), а також можуть бути пов'язані з пухлинами ШКТ, що розвиваються на тлі СНІДу [3].

Серед опортуністичних захворювань на особову увагу заслуговує ЦМВ інфекція, що вражає всі відділи шлунково-кишкового тракту. Езофагіт — друге за частотою після коліту ураження ШКТ у таких хворих [4, 5].

У загальній популяції найбільш типовою причиною розвитку езофагіту в дітей на сучасному етапі є гастроезофагеальна рефлюксна хвороба. У пацієнтів будь-якого віку з імунodefіцитом, у тому числі ВІЛ-інфікованих, основною причиною езофагіту є інфекції [6]. Найбільш часто зустрічається кандидоз стравоходу (30–45 % у ВІЛ-інфікованих пацієнтів) [6–8]. На другому місці — герпесвірусні ураження стравоходу, спричинені цитомегаловірусом. Частота ЦМВ-уражень стравоходу становить 10–36 % від усіх інфекційних езофагітів і розвивається лише на фоні імунodefіциту. ЦМВ-езофагіт добре задокументований в імуноскомпрометованих дорослих пацієнтів [4, 6, 9]. Повідомлення про розвиток ЦМВ-езофагіту в імунокomпетентних дітей поодинокі [10].

Типові клінічні симптоми при езофагіті в пацієнтів з ВІЛ: дисфагія (порушення ковтання, відчуття затримки їжі у стравоході), одиофагія (болісне ковтання, відчуття дискомфорту й болю під час проходження їжі по стравоході), езофагодинія (больові відчуття, що локалізуються за грудиною вздовж стравоходу, не мають прямого зв'язку з вживанням їжі, наприклад під час нахилиння). Больові відчуття можуть мати пекучий, ниючий і нападоподібний характер. За інтенсивністю такий біль може нагадувати серцевий напад. Досить характерною ознакою є регургітація, або стравохідне блювання. При запаленні стравоходу можуть виникнути скарги, не пов'язані з травною системою: загальна слабкість, адинамія, нездужання, підвищення температури тіла, пітливість, надмірне слиновиділення, особливо в нічний час, кашель, не пов'язаний із респіраторним захворюванням [11].

Найбільш інформативним додатковим методом є ендоскопічне обстеження стравоходу, яке виявляє, як правило, поодинокі плоскі або щілиноподібні виразки

довжиною до 10 см, глибокі, з рихлими краями в середній третині, на відміну від множинних дрібних неглибоких виразок із псевдомембранами, утворених пухирцями-попередниками, при езофагіті, викликаному вірусом простого герпесу [12–14].

Інфекційний (у тому числі при ЦМВ) езофагіт асоціюється з певними ускладненнями: патологічна моторика, непрохідність стравоходу, його перфорація, утворення свищів, вторинні бактеріальні інфекції та крововиливи [15–17]. Через дисфагію і/або одиофагію пацієнт, який вже має дефіцит маси тіла, не отримує необхідні поживні речовини. Це може призвести до прогресуючої втрати маси й погіршення загального стану дитини [18]. Показана також можливість рецидивування ЦМВ-езофагіту. Оскільки ЦМВ-езофагіт зустрічається в імуноскомпрометованих пацієнтів, захворюваність і смертність, пов'язані із самим езофагітом, важко підрахувати [19]. Але вважається, що ураження стравоходу у ВІЛ-інфікованих дітей свідчить про тяжкий перебіг хвороби й може розглядатися як фактор ризику смертності [6, 20].

Незважаючи на те, що ВІЛ/СНІД, як і раніше, — невиліковне захворювання, факт інфікування вже не можна прирівняти до неминучої смерті. При своєчасному призначенні й правильному проведенні антиретровірусної терапії (АРТ) вдається досягти зниження вірусного навантаження, зменшення й ліквідації імунodefіресії і значного покращання прогнозу і якості життя пацієнта [21]. Мета лікування — досягнення невизначуваного вірусного навантаження, що дозволить зупинити прогресування хвороби й запобігти формуванню резистентності або віддалити його. Успішним вважається також лікування в разі досягнення вірусного навантаження РНК ВІЛ < 1000 копій в 1 мл крові.

Вирішальною умовою досягнення клінічної, імунологічної і вірусологічної ефективності АРТ є прихильність до терапії, дотримання режиму лікування. Пацієнт повинен приймати не менше від 95 % призначених йому доз препаратів. Прихильність до АРТ є основним чинником досягнення вірусологічної супресії й запобігання ризику передачі ВІЛ-інфекції, прогресуванню захворювання й смерті [22, 23].

Наступний клінічний випадок демонструє розвиток ЦМВ-езофагіту в підлітка з ВІЛ-інфекцією на тлі неприхильності до лікування.

Клінічний випадок

Пацієнт В., 17 років, госпіталізований до КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР у листопаді 2019 року зі скаргами на болі при ковтанні, неможливість прийому їжі протягом 3 діб, лихоманку до 40 °С, головний біль, багаторазове блювання, слинотечу, втрату ваги.

Анамнез: дитина, народжена від матері зі встановленим ВІЛ-статусом, V вагітності на тлі трихомоніазу, II самотійних пологів. Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини проведена. Народилася в терміні 39 тижнів з помірними ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку: маса тіла 2800 г, довжина 50 см. Вигодування штучне. Щеплення БЦЖ не проводилось. У віці 2 років

на підставі позитивного серологічного обстеження у дитини встановлена ВІЛ-інфекція. Перенесені захворювання: неускладнена вітряна віспа (у 7 років). До 11 років імуносупресії не відмічалось, АРТ не отримував. Після 7 років мати стала помічати в дитини затримку фізичного розвитку, апатію, агресивність, однак до лікарів не зверталась. В 11 років виявлені ознаки явної енцефалопатії: неврівноваженість, соціальна дезадаптація, зниження успішності в школі, у зв'язку з чим за клінічними показаннями призначена АРТ — зидовудин, ламівудин, ефавіренц, яку пацієнт приймав нерегулярно, порушуючи дозовий режим, а в подальшому взагалі відмовився від неї. Ознаки енцефалопатії прогресували: дитина стала більш агресивною, збільшувалась затримка фізичного розвитку. У 12 років обстеження виявило зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів до 442 клітин, зростання вірусного навантаження до 61 133 копій, що стало підставою для посилення АРТ — заміни ефавіренцу на калетру. У зв'язку з неприхильністю пацієнта до терапії з ним працювали лікар кабінету довіри, психолог. Однак порушення режиму прийому препаратів зберігалось. За чотири роки кількість CD4+ Т-лімфоцитів знизилась з 276 клітин/1 мкл (24 %) до 4 клітин/1 мкл (1,4 %), що характеризувало розвиток дуже тяжкої імуносупресії. Відмічено зростання вірусного навантаження: РНК ВІЛ у плазмі крові — з 64 132 копій/мл у 2015 році до 155 792 копій/мл у 2019 році. За цей час у дитини мали місце два епізоди herpes zoster (у 12 і 17 років). У листопаді 2019 р. у віці 17 років у дитини з'явилися дискомфорт при ковтанні твердої, а потім і рідкої їжі, помірний біль при ковтанні, який поступово посилювався. Стан дитини прогресивно погіршувався, підвищилась температура тіла до 40 °С, з'явилися слинотеча, блювання, прогресувала втрата маси (9 кг за останні 3 місяці). Госпіталізований в ургентному порядку в інфекційно-боксіване відділення.

Об'єктивно: стан тяжкий. Лихоманить до 39,2 °С. Нестабільний настрій, депресія, негативізм. Надмірна затримка ваги й зросту, надмірне виснаження (маса тіла — 37 кг, зріст — 157 см, індекс маси тіла — 14,8 кг/м²). Шкірні покриви бліді, чисті, ознаки дегідратації. Хейліт. Лімфатичні вузли не збільшені. Дихання над легеньми везикулярне. Тони серця звучні, ритмічні. Печінка — на 7 см, селезінка — на 6 см нижче від реберної дуги. Випорожнення 1 раз на добу. Сечовипускання не порушене.

Результати обстеження. Загальний аналіз крові: гемоглобін — 132 г/л, еритроцити — $4,9 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник — 0,81, гематокрит — 39 %, тромбоцити — 321×10^9 /л, лейкоцити — $4,3 \times 10^9$ /л, еозинофіли — 6 %, промієлоцити — 1 %, мієлоцити — 1 %, паличкоядерні — 4 %, сегментоядерні — 16 %, лімфоцити — 62 %, моноцити — 10 %, швидкість осідання еритроцитів — 7 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 69 г/л, альбуміни — 37 г/л, глобуліни — 32 г/л, білірубін загальний — 10 мкмоль/л, АЛТ — 9 Од/л, АСТ — 26 Од/л, альфа-амілаза — 90 Од/л, лужна фосфатаза — 112 Од/л, глюкоза — 5,3 ммоль/л, С-реактивний білок — 48 мг/л.

Імунологічне обстеження повторно в клініці не проводилось (попередні результати — див. анамнез).

Консультація невролога: ВІЛ-енцефалопатія, астеноневротичний синдром.

Консультація окуліста: VOD = 1,0; VOS = 1,0. Ознак ретиніту не виявлено.

Встановлений діагноз: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія: гепатоспленомегалія, ВІЛ-енцефалопатія, астеноневротичний синдром, затримка темпів фізичного розвитку, виснаження, хейліт, езофагіт.

З огляду на найбільшу частоту розвитку кандидозного ураження стравоходу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів призначена емпірична терапія флуконазолом у дозі 10 мг/кг внутрішньовенно краплинно.

На четвертий день перебування в клініці проведена ендоскопія: стравохід вільно прохідний, слизова рожева. У середній третині стравоходу дефект слизової розміром 4–5 см у діаметрі з рихлими, «підритими» краями. Нижній стравохідний сфінктер змикається. Просвіт шлунка звичайних розмірів, з помірною кількістю пінистого слизу. Складки шлунка звичайних розмірів, слизова помірно гіперемована. Пілорус прохідний. Дванадцятипала кишка — цибулина не деформована, слизова її рожева, постбульбарні відділи без особливостей. Висновок: виразковий езофагіт середньої третини стравоходу. Отже, ендоскопічна картина відповідала змінам, характерним для ЦМВ-езофагіту, а саме: наявність одиначної виразки великих розмірів із рихлими, «підритими» краями.

Наявність ЦМВ інфекції була підтверджена імуноферментним аналізом крові: IgM до цитомегаловірусу — результат позитивний (індекс 1,8), і методом полімеразної ланцюгової реакції крові (якісне визначення): ДНК цитомегаловірусу — виявлена. Отримані дані підтвердили наявність ЦМВ інфекції, активної стадії.

На підставі результатів обстеження встановлений діагноз ЦМВ-езофагіту. Проведена корекція терапії: відміна флуконазолу, призначення повного парентерального харчування, внутрішньовенного введення ганцикловіру, внутрішньовенного імуноглобуліну, омепразолу, антибіотика. На сьомий день лікування стан дитини покращився: зникли дисфагія, біль при ковтанні, слинотеча й блювання. Було поновлене ентеральне харчування, що дозволило на сьому добу лікування відновити АРТ, призначити профілактику пневмоцистної пневмонії та інфекції *Mycobacterium avium*.

Після покращення стану пацієнта з огляду на IV клінічну стадію ВІЛ-інфекції проведено дообстеження з метою виключення лімфопроліферативного процесу. Комп'ютерна томографія головного мозку: в речовині мозку вогнищевих змін не виявлено. Шлуночки розширені: III — 7 мм, бокові — 11 мм. Висновок: енцефалопатія.

Комп'ютерна томографія грудної клітки, черевної порожнини з внутрішньовенним посиленням: вогнищево-інфільтративних змін не виявлено, внутрішньогрудні й черевні лімфатичні вузли не збільшені, гепатоспленомегалія.

На тлі значної позитивної динаміки через 2 тижні дитина переведена на пероральний прийом ганцикловіру й виписана додому з рекомендаціями продовжити лікування ганцикловіром до 3 тижнів і проведення АРТ.

Наведене клінічне спостереження демонструє тяжкий перебіг ВІЛ-інфекції з розвитком ЦМВ-езофагіту в

підлітка на тлі неприхильності до лікування. Неналежне специфічне лікування з порушенням режиму проведення АРТ, що може бути прирівняне до її відсутності, дало можливість захворюванню розвиватись природно, з прогресуючим зниженням показників імунного статусу [24]. Це призвело до приєднання опортуністичної ЦМВ інфекції з переважним ураженням стравоходу й розвитком тяжкого ЦМВ-езофагіту, наявність якого на певному етапі не дозволяла скорегувати й продовжити АРТ. Отже, сформувалося так зване порочне коло.

За даними літератури, діти підліткового віку порівняно з дорослими мають істотно вищий ризик виходу з-під нагляду, а їхня прихильність до лікування часто знаходиться на неналежному рівні [25]. У сучасному протоколі застосування антиретровірусних препаратів для лікування й профілактики ВІЛ-інфекції зазначено, що неналежна прихильність є основною проблемою, пов'язаною з різними особистісними й програмними факторами (депресія, нерозуміння важливості лікування, побоювання щодо стигматизації та дискримінації, побічні реакції і складність дозування в схемах тощо) [24]. Більше ніж третина (38 %) підлітків в усьому світі мають недостатній рівень дотримання АРТ, проте цей показник значно варіює за регіонами [26].

Виникнення опортуністичної інфекції у хворого з ВІЛ-інфекцією при правильній схемі АРТ може свідчити перш за все про невиконання пацієнтом правил її проведення. Особливої актуальності проблема неприхильності до лікування набуває в підлітків з ВІЛ-інфекцією, що має враховуватись при проведенні їх медико-соціального супроводу.

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

Список літератури

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 92 від 24.02.2015 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги ВІЛ-інфікованим дітям». URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_92_nakaz_vil_dity.pdf.
2. Хасанова Г.М., Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Гиясова Г.М., Черникова А.А., Хасанова А.Н. Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 3. С. 24-28. URL: <https://doi.org/10.17238/PmJ.1609-1175.2019.3.24-28>.
3. Тимченко В.Н., Архипова Ю.А. Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции у детей. Детские инфекции. 2010. № 30. С. 22-26. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-zheludочно-kishechnogo-trakta-pri-vich-infektsii-u-detey/viewer>.
4. Wang H.W., Kuo C.J., Lin W.R. et al. The clinical characteristics and manifestations of cytomegalovirus esophagitis. Dis. Esophagus. 2016. 29(4). P. 392-399. DOI: 10.1111/dote.12340.
5. Gori A., Tincati C., Rizzardini G. et al. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis. J. Clin. Microbiol. 2008. № 2(46). P. 757-758. DOI: 10.1128/JCM.01729-07.
6. Bordea M.A., Pirvan A., Gheban D. et al. Infectious Esophagitis in Romanian Children: From Etiology and Risk Factors to Clinical Characteristics and Endoscopic Features. J. Clin. Med. 2020. 9(4). P. 939. doi: 10.3390/jcm9040939.
7. Няньковський С.Л., Городиловська М.І., Іванців В.А., Бойко О.І. Диференційна діагностика езофагітів у школярів. Здоров'я дитини. 2016. № 8(76). С. 56-61. DOI: 10.22141/2224-0551.8.76.2016.90825.
8. Rosolowski M., Kierzkiewicz M. Etiology, diagnosis and treatment of infectious esophagitis. Prz. Gastroenterol. 2013. 8(6). P. 333-337. doi: 10.5114/pg.2013.39914.
9. Hoversten P., Kamboj A.K., Wu T.T., Katzka D.A. Risk Factors, Endoscopic Features and Clinical Outcomes of Cytomegalovirus Based on a 10-year Analysis at a Single Center. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2020. 18(3). P. 736-738. doi: 10.1016/j.cgh.2019.04.066.
10. Machadoa N.C., Carvalho M.A., Ortolanb E.V.P., Rodrigues M.A.M. Severe Distal Cytomegalovirus Esophagitis With Aerodigestive Symptoms in an Immunocompetent Infant. Int. J. Clin. Pediatr. 2013. 2(1). P. 40-43. doi: 10.4021/ijcp78w.
11. Madsen M., Nielsen H. Cytomegalovirus esophagitis in a child with human immunodeficiency virus-1 infection presenting as fever of unknown origin and stunted growth. Short Report. Eur. J. Pediatr. 2006. 165(9). P. 665-666. doi: 10.1007/s00431-006-0144-x.
12. Bobak D.A. Gastrointestinal Infections Caused by Cytomegalovirus. Curr. Infect. Dis. Rep. 2003. 5(2). P. 101-107. doi: 10.1007/s11908-003-0044-4.
13. Apont J., Vera J.D., Chaar A., Martin D., Yency F. Cytomegalovirus Infection (CMV) and Human Immunodeficiency Virus: Diagnostic and Therapeutic Challenges in Virology Arch. Microbiol. Immunology. 2018. 2. P. 018-035. DOI: 10.26502/ami.93650019.
14. Jung K.H., Choi J., Gong E.J. et al. Can endoscopist differentiate cytomegalovirus esophagitis from herpes simplex virus esophagitis based on gross endoscopic findings? Medicine (Baltimore). 2019. 98(23). P. e15845. doi: 10.1097/MD.00000000000015845.
15. Sheth A., Boktor M., Diamond K., Lavu K., Sangster G. Complete esophageal obliteration secondary to cytomegalovirus in AIDS patient. Dis. Esophagus. 2010. 23(6). P. 32-34. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2010.01095.x.
16. Diamond G.H., Mascarenhas M.R. Pediatric Esophagitis Updated: 2017. Sep 20. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/928891-overview>.
17. Marques S., Carmo J., Pinto D., Bispo M., Ramos S., Chagas C. Cytomegalovirus Disease of the Upper Gastrointestinal Tract: A 10-Year Retrospective Study. GE Port. J. Gastroenterol. 2017. 24(6). P. 262-268. DOI: 10.1159/000479232.
18. Hanisch B.R., Belani K. CMV Esophagitis as a Cause of Failure to Thrive. Minn. Med. 2014. 97(9). P. 50. PMID: 25282774.
19. Velocci V., Piper M.H. Cytomegalovirus Esophagitis Overview of Cytomegalovirus. Updated: 2019. Apr 01. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1952121-overview>.
20. Lim D.S., Lee T.H., Jin S.Y., Lee J.S. Cytomegalovirus esophagitis in an immunocompetent patient: case report. Turk. J. Gastroenterol. 2014. 25(5). P. 571-574. doi: 10.5152/tjg.2014.4073.
21. Cooke M.L., Goddard E.A., Brown R.A. Endoscopy findings in HIV-infected children from Sub-Saharan Africa. J. Trop. Pediatr. 2009. 55(4). P. 238-243. doi: 10.1093/tropej/fmn114.
22. Nachega J.B., Hislop M., Dowdy D.W., Chaisoon R.E., Regensberg L., Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. Ann. Intern. Med. 2007. 146(8). P. 564-573. DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-00704170-00007.
23. Reddi A., Leeper S.C. Antiretroviral therapy adherence in children: outcomes from Africa. AIDS. 2008. 22(7). P. 906-907. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3282f706ba.
24. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1292 від 05.06.2019 «Про затвердження нового Клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції». URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ31458.html.
25. Martin S., Elliott-DeSorbo D.K., Wolters P.L. et al. Patient, care giver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. Pediatr. Infect. Dis. J. 2007. 26(1). P. 61-67. doi: 10.1097/01.inf.0000250625.80340.48.
26. Kim S.H., Gerver S.M., Fidler S., Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. AIDS. 2014. 28(13). P. 1945-1956. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000316.

Отримано/Received 26.05.2020

Рецензовано/Revised 08.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.06.2020 ■

Information about authors

Borysova Tamara, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: toma.inform@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; phone +380504225709; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8347-4348>

Badogina Lyudmila, MD, PhD, Associate Professor at the department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: lyudmila.badogina@gmail.com; 420@dsma.dp.ua; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2971-9815>

Allakhverdii Zainab, Assistant Professor at the Department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: 420@dsma.dp.ua; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5701-154X>

Zabolotnia Liubov, Pediatrician, Dnepropetrovsk Children's Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: doctor.wvp3@icloud.com

Shchudro Sergey, endoscopist, Dnepropetrovsk Children's Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: sergey_schudro@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2621-9639>

Борисова Т.П.¹, Бадогина Л.П.¹, Аллахвердиева З.С.¹, Заболотная Л.Д.², Щудро С.А.²

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

²КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» ДООС, г. Днепр, Украина

Цитомегаловирусный эзофагит у подростка с ВИЧ-инфекцией: клинический случай

Резюме. Поражение желудочно-кишечного тракта является одним из основных элементов в ряду патологических изменений при ВИЧ-инфекции у детей. Такое поражение может быть вызвано прямым воздействием вируса, оппортунистическими инфекциями, длительным приемом лекарственных препаратов (антибиотики, противовирусные, противогрибковые). При прогрессировании ВИЧ-инфекции вероятность патологии пищеварительной системы возрастает. Среди оппортунистических заболеваний особого внимания заслуживает цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция, при которой в патологический процесс вовлекаются все органы и системы ребенка, в том числе желудочно-кишечный тракт. Эзофагит — второе по частоте после колита поражение органов пищеварения у таких больных. При ЦМВ-эзофагите у ВИЧ-инфицированных детей клинические симптомы неспецифичны. Достаточно информативным является эндоскопическое обследование. В доступной литературе имеются описания эзофагита у де-

тей с ВИЧ-инфекцией, однако преимущественное внимание уделяется поражению пищевода, вызванному грибами. Представленный клинический случай демонстрирует развитие ЦМВ-эзофагита у подростка с ВИЧ-инфекцией. Нарушение приверженности к терапии у ребенка позволило заболеванию развиваться естественно, с прогрессирующим снижением показателей иммунного статуса, возникновением оппортунистической ЦМВ-инфекции с преимущественным поражением пищевода и развитием тяжелого ЦМВ-эзофагита. Развитие данного осложнения не давало возможности проводить коррекцию антиретровирусной терапии. Данный клинический случай иллюстрирует прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции с развитием тяжелого ЦМВ-эзофагита у подростка на фоне отсутствия приверженности к антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; дети; иммунодефицит; желудочно-кишечный тракт; цитомегаловирусная инфекция; эзофагит

T.P. Borysova¹, L.P. Badogina¹, Z.S. Allahverdieva¹, L.D. Zabolotnia², S.O. Shchudro²

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

²Municipal Institution "Dnipropetrovsk Regional Children's Clinical Hospital" of DRC, Dnipro, Ukraine

Cytomegalovirus esophagitis in an adolescent with human immunodeficiency virus infection: a clinical case

Abstract. Gastrointestinal disorder is one of the main elements in a number of pathological changes characteristic of human immunodeficiency virus (HIV) infection in children. Such lesion can be caused by direct impact of the virus on the gastrointestinal tract, opportunistic infections, prolonged use of drugs (antibiotics, antivirals, antifungals). With the progression of HIV-infection, the risk of pathology of the digestive system increases. Among opportunistic diseases, a special attention should be paid to cytomegalovirus (CMV) infection, in which all the organs and systems of the child are involved in the pathological process, including the gastrointestinal tract. Esophagitis is the second most common gastrointestinal disorder after colitis in such patients. With CMV esophagitis in HIV-infected children, the clinical symptoms are nonspecific. Endoscopic examination is quite informative. Available literature contains descriptions of esophagitis in children with HIV-infec-

tion, but the focus was made on damage to the esophagus caused by fungi. The presented clinical case demonstrates the development of CMV esophagitis in an adolescent with HIV-infection. Poor patient's adherence to therapy allowed the disease to develop naturally, with a progressive decline in the immune status, the occurrence of an opportunistic CMV infection with a predominant lesion of the esophagus and severe CMV esophagitis. The development of this complication did not make it possible to correct antiretroviral therapy. This clinical case illustrates the progressive course of HIV-infection with the development of severe CMV esophagitis in an adolescent against the background of poor adherence to antiretroviral therapy.

Keywords: human immunodeficiency virus infection; children; immunodeficiency; gastrointestinal tract; cytomegalovirus infection; esophagitis

Полисахаридразрушающие ферменты как агенты, диспергирующие бактериальные биопленки

Резюме. Развитие бактериальных биопленок зависит от секреции и сохранения внеклеточных полисахаридов, или экзополисахаридов, которые являются основными компонентами внеклеточного полисахаридного вещества биопленок. Экзополисахариды внеклеточного полисахаридного вещества обеспечивают структурную стабильность биопленки, адгезию и агрегацию микроорганизмов, физическую и химическую защиту бактерий от действия противомикробных препаратов и эффекторов иммунной системы макроорганизма. Бактериальные клетки, расположенные в биопленке, защищены от антибактериальных эндо- и экзофакторов внеклеточным полимерным матриксом. Для инициирования диспергирования биопленок микроорганизмы наряду с другими ферментами используют специфические гликозидгидролазы, которые разрушают полисахариды бактериальных биопленок. Гликозидгидролазы реализуют свое действие через гидролиз гликозидных связей: амилазы расщепляют α -1,4-; целлюлазы — β -1,4-; β -галактозидазы — β -1,3-гликозидные связи. Основными гликозидгидролазами, которые обладают антибиопленочным действием, являются: α -лизоцим, амилазы, дисперсин В, целлюлазы, гиалуронидаза, α - и β -маннозидазы, альгинат-лиазы. Данные ферменты вызывают разрушение полисахаридных полимеров, способствуя высвобождению бактерий. Бактерии, которые лишились защиты полисахаридного каркаса, подвергаются воздействию антибактериальных агентов. С учетом того, что деградация экзополисахаридов биопленок гликозидгидролазами приводит к выраженному диспергированию бактерий, данный антибиопленочный метод лечения может представлять собой универсальный подход к терапии инфекций, протекающих с формированием биопленок. Медикаментозные методы диспергирования биопленок при помощи полисахаридразрушающих ферментов, без сомнения, расширяют арсенал антибиопленочной терапии хронических и рецидивирующих бактериальных инфекций, особенно вызванных антибиотикорезистентными бактериями.

Ключевые слова: бактериальные биопленки; диспергирование; полисахаридразрушающие ферменты

Введение

Формирование и диспергирование биопленок зависит от секретируемых бактериями внеклеточных полисахаридов, или экзополисахаридов, как основных компонентов внеклеточного полисахаридного вещества (extracellular polysaccharide substance — EPS) биопленок. Экзополисахариды EPS обеспечивают структурную стабильность биопленки, адгезию и агрегацию микроорганизмов, физическую и химическую защиту бактерий от действия противомикробных препаратов и эффекторов иммунной системы макроорганизма [12]. Микроорганизмы

используют специфические гликозидгидролазы (glycoside hydrolase — GH) для инициирования событий диспергирования. Например, дисперсин В представляет собой β -гексозаминидазу, которая продуцируется грамотрицательной бактерией *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [24]. Деградация экзополисахаридов EPS рекомбинантными гликозидгидролазами приводит к выраженному диспергированию бактерий, в связи с чем данный подход к разрушению биопленок может представлять собой универсальный метод лечения в клинических условиях инфекций, протекающих с формированием биопленок. Среди

полисахаридных гидролизующих ферментов наиболее изученными являются: лизоцим, альгинатные ли-
азы, дисперсин В и амилазы [28].

Основные бактериальные
гликозидгидролазы

Основные бактериальные GH, которые обладают
способностью деградировать экзополисахариды EPS
бактериальной биопленки, представлены в табл. 1.

Гликозидгидролазы представляют собой энзимы,
которые гидролизуют гликозидные связи. Сведе-
ния о GH аккумулированы в базе данных Carbohydrate-
Active enZyme (CAZy <http://www.cazy.org/>).

Углеводно-активные ферменты, которые разлага-
ют или модифицируют полисахариды, связываются с
субстратом при помощи углеводсвязывающего сайта,
расположенного вне области активного сайта. Угле-
водсвязывающие сайты располагаются на углеводсвяз-
ывающих модулях (carbohydrate-binding modules —
CBM) или на сайтах связывания с поверхностью
(surface-binding sites — SBS) (рис. 1).

Целлюлозосвязывающий домен (Cellulose-binding
domain — CBD) был первоначально определен как не-
каталитический полисахаридраспознающий модуль
GH. Этот модуль связывает лиганд, такой как целлю-
лоза и другие углеводы. В настоящее время существует
81 определенное семейство CBM, обладающих аффи-
нитетом к различным лигандам ([http://www.cazy.org/
Carbohydrate-Binding-Modules.html](http://www.cazy.org/Carbohydrate-Binding-Modules.html)) (табл. 2) [3, 7].

Различные GH разрушают определенные глико-
зидные связи: α-амилазы расщепляют α-1,4-; целлю-
лазы — β-1,4-; β-галактозидазы — β-1,3-гликозидные
связи (рис. 2) [11].

Альфа-амилазы

Ферменты α-амилазы (EC 3.2.1.1), как и дис-
персин В (DspB), разрушают биопленки, сформир-
ованные бактериями *Staphylococcus aureus*, EPS ко-
торых содержит полисахаридный межклеточный
адгезин (polysaccharide intercellular adhesin — PIA)/
полимерный N-ацетилглюкозамин PNAG. Различные
α-амилазы, происходящие из разных таксономиче-
ских источников, могут значительно отличаться друг
от друга по предпочтению субстрата [15]. Кроме того,
молекулы α-амилаз содержат по меньшей мере две
разные аминокислотные последовательности, исполь-
зующие два разных каталитических механизма, кото-
рые эволюционировали для достижения одинаковой
α-амилолитической специфичности. В связи с этим
амилазы были классифицированы на четыре семей-
ства GH: GH13, GH57, GH119, GH126 [16]. В качестве
примера представлено филогенетическое дерево се-
мейства гликозидгидролаз GH13 (рис. 3).

Антибиопленочная активность α-амилазы зависит
от ее происхождения. Наиболее высокая антибиопле-
ночная активность отмечается у α-амилазы бактерий
Bacillus subtilis. В то время как ферменты, полученные
из человеческой слюны и сладкого картофеля, не вли-
яют на сформированные патологические биопленки
[15, 29, 33].

Представляет интерес то, что α-амилаза преиму-
щественно разрушает биопленки, сформированные
чувствительными к метициллину бактериями *Staphy-
lococcus aureus* (meticillin-susceptible *Staphylococcus
aureus* — MSSA). Продемонстрировано, что чув-
ствительность к метициллину сопряжена с феноти-
пом бактериальной биопленки. Так, EPS биопленки

Таблица 1. Гликозидазы, участвующие в диспергировании бактериальной биопленки [12]

Фермент	Краткая характеристика
α-амилазы (α-amylase)	GH, гидролизующая 1,4-гликозидные связи, участвует в диспергиро- вании зрелых биопленок, образованных бактериями <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Дисперсин В (dispersin B)	GH бактерий <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , субстратом которой является поли-β(1,6)-N-ацетил-D-глюкозамин (Poly-β(1,6)-N-acetyl-D-glucosamine — PNAG). Данный фермент эффективен против биопленок, формируемых бактериями <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Burkholderia</i> spp., <i>Yersinia pestis</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Целлюлазы (cellulase)	GH, гидролизующая β(1,4)-гликозидную связь. Разрушает биопленки бактерий <i>Staphylococcus aureus</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Гиалуронидаза (Hyaluronidase)	Фермент, который расщепляет гиалуроновую кислоту и способствует деградации биопленок бактерий <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus intermedius</i>
α-маннозидазы (α-mannosidase)	Кислотная гидролаза, разрушающая биопленки бактерий <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
β-маннозидазы (β-mannosidase)	GH, отщепляющая β(1,4)-связанные концевые маннозные остатки и разрушающая биопленки бактерий <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Альгинат-лиазы (alginate lyase — algL)	GH, которая разрушает экзополисахариды, альгинаты биопленок бактерий <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PeIAh	GH, разрушающая полисахариды бактерий <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PsIGH	GH, разрушающая полисахариды бактерий <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

метициллин-резистентных бактерий *Staphylococcus aureus* (meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA) содержит аутолизин Atl, eDNA и протеины, связывающие фибронектин, FnBPA и FnBPB (фенотип Atl/FnBP). В то время как EPS биопленки пре-

имущественно содержит PIA/PNAG (фенотип PIA/PNAG) [23].

Установлено, что α -амилаза разлагает биопленку с фенотипом PIA/PNAG, образованную бактериями *Staphylococcus aureus*, на 79 % в течение 5 минут и на 89 % в течение 30 минут инкубации. Влияние амилазы в концентрации 10, 20 и 100 мг/мл приводит к уменьшению объема биопленки *Staphylococcus aureus* на 72, 89 и 90 % соответственно [8, 17].

Согласно результатам исследования антибиопленочной активности четырех ферментных соединений, проведенного *in vitro* с использованием модели биопленки бактерий *Staphylococcus aureus*, которая имитирует раневидные состояния, лизостафин уменьшает биомассу биопленки на 76 %, а α -амилаза, бромелайн и папаин — на 97, 98 и 98 % соответственно. Сканирующая электронная микроскопия подтвердила, что диспергирующие ферментные агенты отделяют матрицу экзополисахарида биопленки от поверхности, на которой сформировалась биопленка [31].

Дисперсин В

Дисперсин В продуцируется грамотрицательными коккобациллами *Actinobacillus actinomy-*

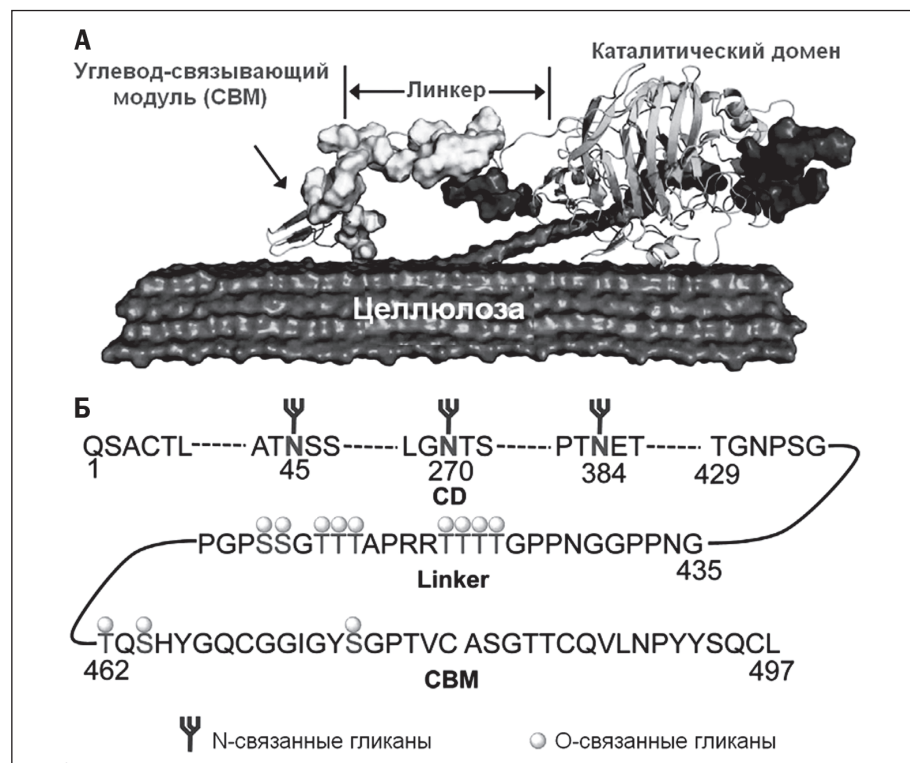


Рисунок 1. Строение и взаимодействие гликозидгидролаз с целлюлозой (на примере целлюлазы, продуцируемой *Trichoderma reesei* – TrCel7A) [14]

Примечания: А. Доменное строение целлюлазы TrCel7A — углеводсвязывающий модуль и каталитический домен, которые соединены линкером. Б. Схема аминокислотной последовательности TrCel7A с расположением сайтов гликозилирования, помеченных красным цветом.

Таблица 2. Классификация СВМ, основанная на специфичности лигандов [3]

Лиганды	Семейство CBM
Целлюлоза	CBM1, CBM2, CBM3, CBM4, CBM6, CBM8, CBM9, CBM10, CBM16, CBM17, CBM28, CBM30, CBM37, CBM44, CBM46, CBM49, CBM59, CBM63, CBM64, CBM65, CBM73, CBM76, CBM78, CBM80, CBM81
Ксилан	CBM2, CBM4, CBM6, CBM9, CBM13, CBM15, CBM22, CBM31, CBM35, CBM36, CBM37, CBM44, CBM54, CBM59, CBM60, CBM64, CBM72
Стенка клеток растений (например, β-глюканы, порфираны, пектины, маннаны, глюко- и галактуронаны)	CBM4, CBM6, CBM11, CBM13, CBM16, CBM22, CBM23, CBM27, CBM28, CBM29, CBM32, CBM35, CBM39, CBM42, CBM43, CBM52, CBM56, CBM59, CBM61, CBM62, CBM67
Хитин	CBM1, CBM2, CBM5, CBM6, CBM12, CBM13, CBM14, CBM16, CBM18, CBM19, CBM50, CBM54, CBM55, CBM73
α-глюканы (крахмал/гликоген, мутант)	CBM20, CBM21, CBM25, CBM26, CBM34, CBM41, CBM45, CBM48, CBM53, CBM58, CBM68, CBM69, CBM74
Гликаны млекопитающих	CBM32, CBM40, CBM47, CBM51, CBM57
Другие	Сахара бактериальной клеточной стенки: CBM35, CBM39, CBM50 Фруктаны: CBM38, CBM66 Глюканы из клеточной стенки дрожжей: CBM54

cetemcomitans и представляет собой антибиопленочный фермент, молекула которого содержит домен, гомологичный каталитическому домену β -гексозаминаз. Фермент DspB относится к семейству гликозидгидролаз-20 (GH20) и обладает β -гексозаминазной (ЕС 3.2.1.52) и лакто-N-биозидазной (ЕС 3.2.1.140) активностью. Бактериальный DspB является мономерным ферментом [24, 25]. Дисперсин В гидролизует PNAG, необходимый для прикрепления EPS биопленки к поверхности [5, 10, 24].

Дисперсин В проявляет антибиопленочную активность по отношению к биопленкам, сформированным не только коккобациллами *Actinobacillus actinomycescetemcomitans*, но и бактериями *Staphylococcus epidermi-*

dis, *Staphylococcus aureus*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*; *Escherichia coli*; *Yersinia pestis* и *Pseudomonas fluorescens* [18]. Дисперсин В, являясь эффективным ферментом для разрушения биопленок путем гидролиза PNAG биопленок, не обладает противомикробной активностью, в связи с чем высвобождаемые из разрушенной матрицы EPS бактерий могут инициировать рецидив инфекционного процесса. Для преодоления данного недостатка Kuan-Jung Chen, Cheng-Kang Lee [6], слив молекулу DspB с пептидом AgBP2, связывающим наночастицы серебра (AgNP), создали конъюгат AgNP-DspB, который не только разрушает биопленку путем гидролиза PNAG за счет действия DspB, но и вызывает гибель высвобожденных из биопленки бактерий за

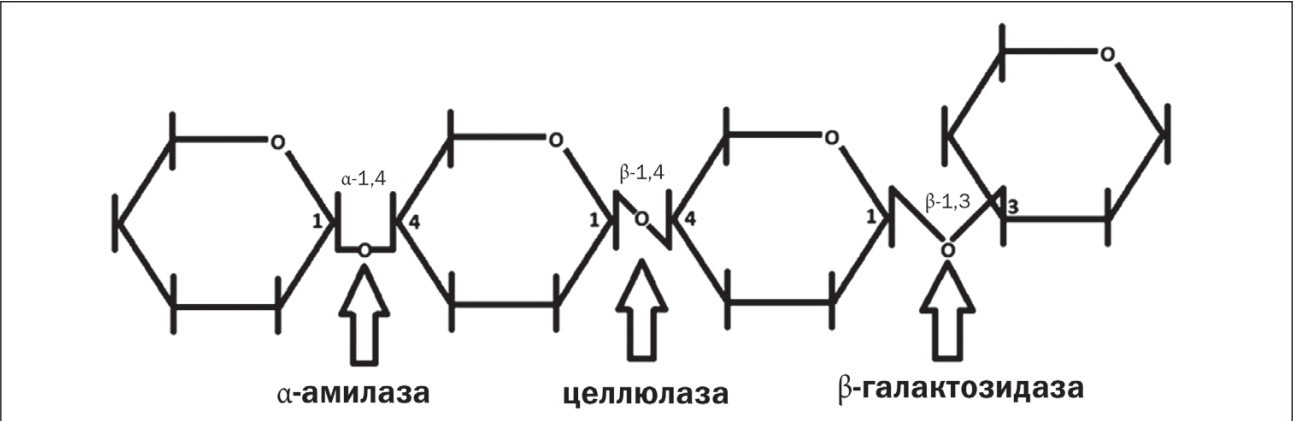


Рисунок 2. Таргетные гликозидные связи различных гликозидгидролаз [11]

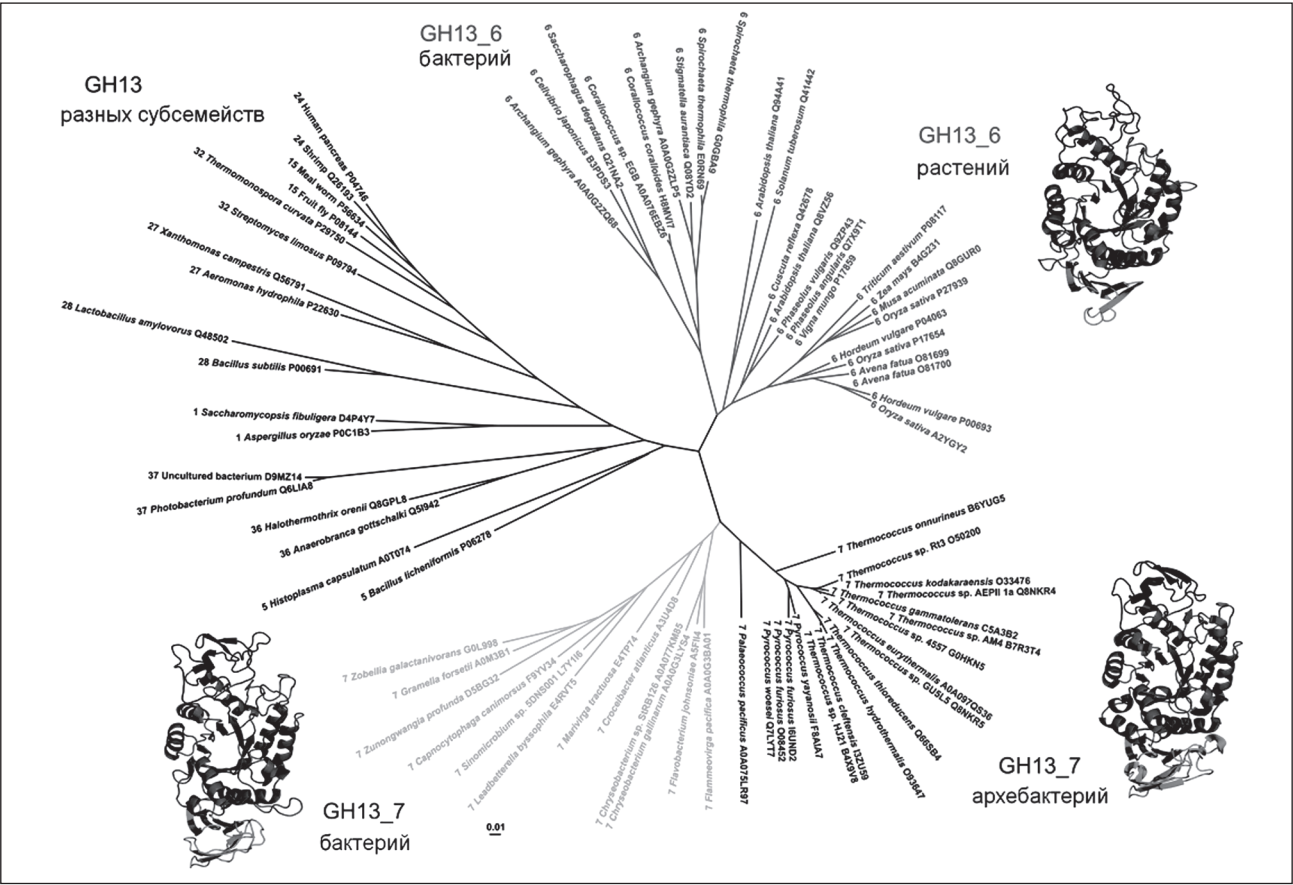


Рисунок 3. Филогенетическое дерево семейства гликозидгидролаз GH13 [16]

счет действия AgNP. Применение конъюгата AgNP-DspB при биопленке, сформированной бактериями *Staphylococcus epidermidis*, сопровождалось деградацией 69 % биопленки, в то время как использование только DspB приводило к уменьшению массы биопленки на 37 %. Авторы полагают, что конъюгат AgNP-DspB может быть использован при лечении стафилококковых инфекций раневых поверхностей.

Charlene Babra Waryah и соавт. [30] показали, что ДНКаза I и дисперсин В одинаково способствуют повышению антибактериальной эффективности тобрамицина за счет разрушения *Staphylococcus aureus*-ассоциированной биопленки. Однако комбинация этих двух разрушающих биопленку ферментов менее эффективно способствует повышению антибактериальной эффективности тобрамицина, чем моноприменение данных ферментов. Эти данные указывают на то, что комбинации различных разрушающих биопленку ферментов могут поставить под угрозу антимикробную эффективность антибиотиков и их необходимо тщательно оценивать *in vitro*, прежде чем использовать для дезинфекции медицинских устройств или в фармацевтических составах для лечения хронических инфекций респираторного тракта.

Целлюлазы

Целлюлоза, полимер β-1,4-связанных молекул глюкозы, является основным полисахаридным компонентом клеточных стенок растений и наиболее распространенным органическим полимером на Земле. Семейство гликозидгидролаз-74 (GH74) представляет собой исторически важное семейство

эндо-β-глюканаз, которое первоначально считалось семейством целлюлазы [2]. Около 24 % бактерий продуцируют целлюлазы. Существует два распространенных типа активных сайтов целлюлаз. Гликозидные гидролизы с открытыми (бороздчатые, расщепленные) активными центрами обычно проявляют эндоцеллюлолитическую активность (эндоцеллюлазы), связываясь в любом месте по длине молекулы целлюлозы и гидролизуя β-1,4-гликозидную связь, в то время как те целлюлазы, у которых активный сайт имеет туннелеподобную форму, проявляют экзоцеллюлолитическую активность (целлобиогидролазы), связываясь на концах молекулы целлюлозы и продуцируя олигосахаридные продукты единичной длины. Как правило, экзоцеллюлазы являются процессивными ферментами, то есть они прикрепляются к целлюлозной цепи до тех пор, пока она полностью не гидролизуется [19, 27].

Целлюлазы расщепляют β-1,4-гликозидные связи, и конечным продуктом данного гидролиза является целлобиоза, которая представляет собой дисахарид глюкозы, способный репрессировать целлюлолитический механизм и подавлять активность целлюлазы [4].

Многочисленные целлюлазы относятся к различным классам GH (табл. 3).

Целлюлаза легко гидролизует Psl бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и устраняет Psl с поверхности клетки. При обработке целлюлазой Psl, по-видимому, отделяется от поверхности бактерий. Установлено, что целлюлаза может высвобождать Psl с поверхности бактериальных клеток, не разрушая основной полимер Psl. По всей вероятности, данный феномен обуслов-

Таблица 3. Эндо- и экзоцеллюлазы [27]

CAZy семейство	Складка	Тип действия
GH5	(β/α) ₈	Эндо
GH5	(β/α) ₈	Экзо
GH6	Atypical β/α barrel	Эндо
GH6	Atypical β/α barrel	Экзо
GH7	β-jelly roll	Эндо
GH7	β-jelly roll	Экзо
GH8	(α/α) ₆	Эндо
GH9	(α/α) ₆	Эндо
GH9	(α/α) ₆	Экзо
GH12	β-jelly roll	Эндо
GH23	α ₈ superhelical	Эндо
GH44	(β/α) ₈	Эндо
GH45	β ₆ -barrel	Эндо
GH48	(α/α) ₆	Эндо
GH48	(α/α) ₆	Экзо
GH51	(β/α) ₈	Эндо
GH61	β-sandwich with an Ig-like topology. β ₉ α ₅	Эндо
GH74	7-fold β-propeller	Эндо

лен тем, что β -1,3- или β -1,4-связанная глюкоза может быть моносахаридом, который связывает Psl с бактериальной поверхностью [22].

Альгинат-лиазы

Альгинат представляет собой линейный анионный полисахарид с высокой молекулярной массой, который состоит из β -1,4-гликозидно-связанной α -L-гулуруновой (G) и β -D-маннуруновой (M) кислоты и является характерным компонентом биопленки бактерий *Pseudomonas* и *Azotobacter*. Альгинат защищает бактерии от агрессивных факторов окружающей среды и способствует их адгезивной активности. Гены, участвующие в синтезе альгината, транскрибируются при адгезии бактерий к поверхностям, что приводит к развитию биопленки. При определенных условиях бактерии *Pseudomonas aeruginosa* экспрессирует algL, которая расщепляет альгинатный полимер на короткие олигосахариды, что приводит к подавлению адгезии и отделению бактерий от биологической поверхности. Диспергирование бактерий из биопленки позволяет микроорганизмам колонизировать новые сайты макроорганизма [9, 26].

Альгинат-лиазы делятся на G-специфические (EC4.2.2.11) и M-специфические (EC4.2.2.3) ферменты. Полисахаридные лиазы на основании гомологии аминокислотных последовательностей делятся на несколько семейств. К настоящему времени идентифицировано более 1774 последовательностей альгинат-лиаз, которые образуют 7 ферментативных семейств

[21, 32, 34]. Действие альгинат-лиазы происходит в три этапа: 1) удаление отрицательного заряда карбоксилат-аниона; 2) отведение протона на C5; 3) β -элиминация 4-O-гликозидной связи (лиазы) (рис. 4) [28].

Альгинат-лиазы отличаются субстратной специфичностью. Установлено, что альгинат-лиаза бактерий *Pseudomonas aeruginosa* проявляет активность как к поли-M, так и к поли-G альгинату [13].

Продемонстрировано, что альгинат-лиаза в концентрации 20 ед/мл в комбинации с гентамицином (64 мкг/мл) вызывает деградацию биопленки, сформированной *Pseudomonas aeruginosa*. Инкубация биопленки с альгинат-лиазой и гентамицином в течение 96 часов приводила к полному исчезновению ее структур [1].

Продемонстрировано, что сайт-специфическое монопегилирование гено-инженерной альгинат-лиазы A1-III усиливает антибиопленочную активность. Гено-инженерная альгинат-лиаза A1-III способствует элиминации более чем 90 % адгезивных бактерий *Pseudomonas aeruginosa* из биопленки [20].

Полагают, что альгинат-лиаза обязательно получит клиническое применение для лечения заболеваний, связанных с развитием бактериальных биопленок слизистых оболочек респираторного тракта.

Выводы

Бактериальные клетки, расположенные в биопленке, защищены от антибактериальных эндо- и экзофакторов внеклеточным полимерным матриксом, основу которого составляют бактери-

альные полисахаридные соединения, которые синтезируются самими бактериями. Ферменты, которые расщепляют полисахаридные полимеры, вызывают разрушение бактериальных биопленок, что сопровождается высвобождением бактерий. Лишение защиты полисахаридов EPS способствует эффективному воздействию антибактериальных агентов на бактерии. Медикаментозные методы диспергирования биопленок при помощи полисахаридразрушающих ферментов, без сомнения, расширяют арсенал антибиопленочной терапии хронических и рецидивирующих бактериальных инфекций, особенно вызванных антибиотикорезистентными бактериями.

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

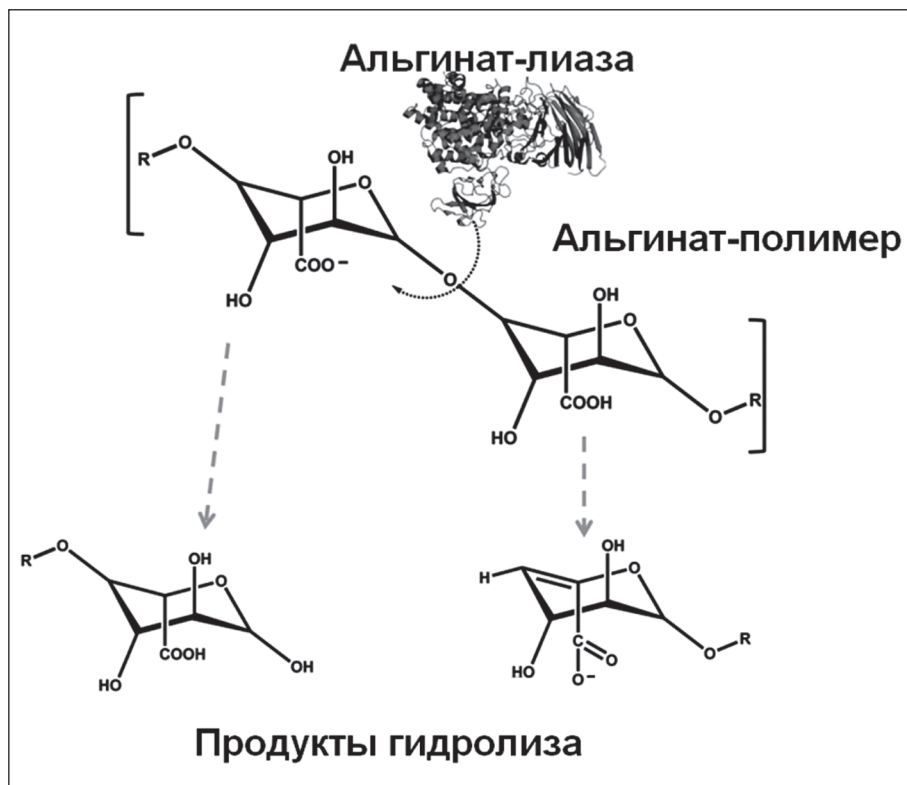


Рисунок 4. Гидролиз альгината при помощи альгинат-лиазы [28]

Примечание: альгинат-лиаза катализирует гидролиз альгината, сополимера L-гулуруната (G) и C5-эпимера-D-маннуруната (M) посредством β -элиминации.

Список литературы

1. Alkawash M.A., Soothill J.S., Schiller N.L. Alginate lyase enhances antibiotic killing of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms. *APMIS*. 2006 Feb. 114 (2). 131-8. doi: 10.1111/j.1600-0463.2006.apm_356.x.
2. Arnal G., Stogios P.J., Asohan J., Attia M.A., Skarina T., Viborg A.H., Henrissat B., Savchenko A., Brumer H. Substrate specificity, regiospecificity, and processivity in glycoside hydrolase family 74. *J. Biol. Chem.* 2019 Sep 6. 294 (36). 13233-13247. doi: 10.1074/jbc.RA119.009861.
3. Baroroh U., Yusuf M., Rachman S.D., Ishmayana S., Syamsunarno M.R.A.A., Levita J., Subroto T. The Importance of Surface-Binding Site towards Starch-Adsorptivity Level in α -Amylase: A Review on Structural Point of View. *Enzyme Res.* 2017. 2017. 4086845. doi: 10.1155/2017/4086845.
4. Berlemont R., Martiny A.C. Phylogenetic distribution of potential cellulases in bacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2013 Mar. 79 (5). 1545-54. doi: 10.1128/AEM.03305-12.
5. Chaignon P., Sadovskaya I., Ragunah Ch., Ramasubbu N., Kaplan J.B., Jabbouri S. Susceptibility of staphylococcal biofilms to enzymatic treatments depends on their chemical composition. *Appl Microbiol. Biotechnol.* 2007 May. 75 (1). 125-32. DOI: 10.1007/s00253-006-0790-y.
6. Chen K.J., Lee C.K. Twofold enhanced dispersin B activity by N-terminal fusion to silver-binding peptide for biofilm eradication. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018 Oct 15. 118 (Pt A). 419-426. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.06.066.
7. Cockburn D., Wilkens C., Ruzanski C. et al. Analysis of surface binding sites (SBSs) in carbohydrate active enzymes with focus on glycoside hydrolase families 13 and 77 — a mini-review. *Biologia (Poland)* 2014. 69 (6). 705-712. doi: 10.2478/s11756-014-0373-9.
8. Craigen B., Dashiff A., Kadouri D.E. The Use of Commercially Available Alpha-Amylase Compounds to Inhibit and Remove *Staphylococcus aureus* Biofilms. *Open Microbiol. J.* 2011. 5. 21-31. doi: 10.2174/1874285801105010021.
9. Ertesvåg H. Alginate-modifying enzymes: biological roles and biotechnological uses. *Front. Microbiol.* 2015 May 27. 6. 523. doi: 10.3389/fmicb.2015.00523.
10. Fekete A., Borbás A., Gyémánt G., Kandra L., Fazekas E., Ramasubbu N., Antus S. Synthesis of β -(1-6)-linked N-acetyl-D-glucosamine oligosaccharide substrates and their hydrolysis by Dispersin B. *Carbohydr. Res.* 2011 Sep 6. 346 (12). 1445-53. doi: 10.1016/j.carres.2011.03.029.
11. Fleming D., Chahin L., Rumbaugh K. Glycoside Hydrolases Degrade Polymicrobial Bacterial Biofilms in Wounds. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jan 24. 61 (2). pii: e01998-16. doi: 10.1128/AAC.01998-16.
12. Fleming D., Rumbaugh K.P. Approaches to Dispersing Medical Biofilms. *Microorganisms.* 2017 Apr 1. 5 (2). pii: E15. doi: 10.3390/microorganisms5020015.
13. Ghadam P., Akhlaghi F., Ali A.A. One-step purification and characterization of alginate lyase from a clinical *Pseudomonas aeruginosa* with destructive activity on bacterial biofilm. *Iran J. Basic. Med. Sci.* 2017 May. 20 (5). 467-473. doi: 10.22038/IJBMS.2017.8668.
14. Greene E.R., Himmel M.E., Beckham G.T., Tan Z. Glycosylation of Cellulases: Engineering Better Enzymes for Biofuels. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 2015. 72. 63-112. doi: 10.1016/bs.accb.2015.08.001.
15. Hogan S., Zapotoczna M., Stevens N.T., Humphreys H., O'Gara J.P., O'Neill E. Potential use of targeted enzymatic agents in the treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm-related infections. *J. Hosp. Infect.* 2017 Jun. 96 (2). 177-182. doi: 10.1016/j.jhin.2017.02.008.
16. Janeček Š., Gabriško M. Remarkable evolutionary relatedness among the enzymes and proteins from the α -amylase family. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016 Jul. 73 (14). 2707-25. doi: 10.1007/s00018-016-2246-6.
17. Kalpana B.J., Aarthy S., Pandian S.K. Antibiofilm activity of α -amylase from *Bacillus subtilis* S8-18 against biofilm forming human bacterial pathogens. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2012 Jul. 167 (6). 1778-94. doi: 10.1007/s12010-011-9526-2.
18. Kerrigan J.E., Ragunath C., Kandra L., Gyémánt G., Lipták A., Jánosy L., Kaplan J.B., Ramasubbu N. Modeling and biochemical analysis of the activity of antibiofilm agent Dispersin B. *Acta Biol. Hung.* 2008 Dec. 59 (4). 439-51. doi: 10.1556/ABiol.59.2008.4.5.
19. Kurasin M., Våljamäe P. Processivity of cellobiohydrolases is limited by the substrate. *J. Biol. Chem.* 2011 Jan 7. 286 (1). 169-77. doi: 10.1074/jbc.M110.161059.
20. Lamppa J.W., Ackerman M.E., Lai J.I., Scanlon T.C., Griswold K.E. Genetically engineered alginate lyase-PEG conjugates exhibit enhanced catalytic function and reduced immunoreactivity. *PLoS One.* 2011 Feb 14. 6 (2). e17042. doi: 10.1371/journal.pone.0017042.
21. Lombard V., Bernard T., Rancurel C., Brumer H., Coutinho P.M., Henrissat B. A hierarchical classification of polysaccharide lyases for glycogenomics. *Biochem J.* 2010 Dec 15. 432 (3). 437-44. doi: 10.1042/BJ20101185.
22. Ma L., Conover M., Lu H., Parsek M.R., Bayles K., Wozniak D.J. Assembly and development of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm matrix. *PLoS Pathog.* 2009 Mar. 5 (3). e1000354. doi: 10.1371/journal.ppat.1000354.
23. Pozzi C., Waters E.M., Rudkin J.K., Schaeffer C.R., Lohan A.J., Tong P., Loftus B.J., Pier G.B., Fey P.D., Massey R.C., O'Gara J.P. Methicillin resistance alters the biofilm phenotype and attenuates virulence in *Staphylococcus aureus* device-associated infections. *PLoS Pathog.* 2012. 8 (4). e1002626. doi: 10.1371/journal.ppat.1002626.
24. Ragunath C., DiFranco K., Shanmugam M., Gopal P., Vyas V., Fine D.H., Cugini C., Ramasubbu N. Surface display of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* autotransporter Aae and dispersin B hybrid act as antibiofilm agents. *Mol. Oral. Microbiol.* 2016 Aug. 31 (4). 329-39. doi: 10.1111/omi.12126.
25. Ramasubbu N., Thomas L.M., Ragunath C., Kaplan J.B. Structural analysis of dispersin B, a biofilm-releasing glycoside hydrolase from the periodontopathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J. Mol. Biol.* 2005 Jun 10. 349 (3). 475-86.
26. Saxena P., Joshi Y., Rawat K., Bisht R. Biofilms: Architecture, Resistance, Quorum Sensing and Control Mechanisms. *Indian J. Microbiol.* 2019 Mar. 59 (1). 3-12. doi: 10.1007/s12088-018-0757-6.
27. Sukhramikov L.O., Cantwell B.J., Podar M., Zhulin I.B. Cellulases: ambiguous nonhomologous enzymes in a genomic perspective. *Trends Biotechnol.* 2011 Oct. 29 (10). 473-9. doi: 10.1016/j.tibtech.2011.04.008.
28. Thallinger B., Prasetyo E.N., Nyanhongo G.S., Guebitz G.M. Antimicrobial enzymes: an emerging strategy to fight microbes and microbial biofilms. *Biotechnol J.* 2013 Jan. 8 (1). 97-109. doi: 10.1002/biot.201200313.
29. Van Dijk J.M., Hecker M. *Bacillus subtilis*: from soil bacterium to super-secreting cell factory. *Microb. Cell. Fact.* 2013 Jan 14. 12. 3. doi: 10.1186/1475-2859-12-3.
30. Waryah C.B., Wells K., Ulluwishewa D. et al. In Vitro Antimicrobial Efficacy of Tobramycin Against *Staphylococcus aureus* Biofilms in Combination With or Without DNase I and/or Dispersin B: A Preliminary Investigation. *Microb. Drug. Resist.* 2017 Apr. 23 (3). 384-390. doi: 10.1089/mdr.2016.0100.
31. Watters C.M., Burton T., Kirui D.K., Millenbaugh N.J. Enzymatic degradation of in vitro *Staphylococcus aureus* biofilms supplemented with human plasma. *Infect. Drug Resist.* 2016 Apr 27. 9. 71-8. doi: 10.2147/IDR.S103101.

32. Xu F., Wang P., Zhang Y.Z., Chen X.L. Diversity of Three-Dimensional Structures and Catalytic Mechanisms of Alginate Lyases. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018 Jan 17. 84 (3). pii: e02040-17. doi: 10.1128/AEM.02040-17.

33. Yan S., Wu G. Bottleneck in secretion of α -amylase in *Bacillus subtilis*. *Microb. Cell. Fact.* 2017 Jul 19. 16 (1). 124. doi: 10.1186/s12934-017-0738-1.

34. Zhu B., Yin H. Alginate lyase: Review of major sources and classification, properties, structure-function analysis and applications. *Bio-engineered.* 2015. 6 (3). 125-31. doi: 10.1080/21655979.2015.1030543.

Получено/Received 22.01.2020

Рецензовано/Revised 24.02.2020

Прийнято в печать/Accepted 03.03.2020 ■

Information about author

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; e-mail: alexabaturov@i.ua; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Абатуров О.Є.

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

Полісахаридруйнуючі ферменти як агенти, що диспергують бактеріальні біоплівки

Резюме. Розвиток бактеріальних біоплівок залежить від секреції і збереження позаклітинних полісахаридів або екзополісахаридів, що являють собою основні компоненти позаклітинної полісахаридної речовини біоплівок. Екзополісахариди позаклітинної полісахаридної речовини забезпечують структурну стабільність біоплівки, адгезію і агрегацію мікроорганізмів, фізичний та хімічний захист бактерій від дії протимікробних препаратів і ефекторів імунної системи макроорганізму. Бактеріальні клітини, розташовані в біоплівці, захищені від антибактеріальних ендо- та екзофакторів позаклітинним полімерним матриксом. Для ініціювання диспергування біоплівок мікроорганізми поряд з іншими ферментами використовують специфічні глікозидгідролази, що руйнують полісахариди бактеріальних біоплівок. Глікозидгідролази реалізують свою дію через гідроліз глікозидних зв'язків: амілази розщеплюють α -1,4-; целюлази — β -1,4-; β -галактозидази — β -1,3-глікозидний зв'язок. Основними глікозидгідролазами, що чи-

нять антибіоплівкову дію, є: α -лізоцим, амілази, дисперсин В, целюлази, гіалуронідаза, α - і β -маннозидози, альгінат-ліази. Ці ферменти викликають руйнування полісахаридних полімерів, сприяючи вивільненню бактерій. Бактерії, які втратили захист полісахаридного каркасу, піддаються впливу антибактеріальних агентів. З огляду на те, що деградація екзополісахаридів біоплівок глікозидгідролазами призводить до вираженого диспергування бактерій, даний антибіоплівковий метод лікування може являти собою універсальний підхід до терапії інфекцій, що перебігають із формуванням біоплівок. Медикаментозні методи диспергування біоплівок за допомогою полісахариддеградуючих ферментів, без сумніву, розширяють арсенал антибіоплівкової терапії хронічних та рецидивуючих бактеріальних інфекцій, особливо викликаних антибіотикорезистентними бактеріями.

Ключові слова: бактеріальні біоплівки; диспергування; полісахаридруйнуючі ферменти

A.E. Abaturov

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

Polysaccharide-degrading enzymes as agents dispersing bacterial biofilms

Abstract. The development of bacterial biofilms depends on the secretion and preservation of extracellular polysaccharides, or exopolysaccharides, which are the main components of the extracellular polysaccharide substance of the biofilms. Exopolysaccharides of the extracellular polysaccharide substance provide the structural stability of the biofilm, the adhesion and aggregation of microorganisms, the physical and chemical protection of bacteria from the action of antimicrobials and immune system effectors of the macroorganism. Bacterial cells located in the biofilm are protected from antibacterial endo- and exofactors by an extracellular polymeric matrix. To initiate the dispersion of biofilms, microorganisms, along with other enzymes, use specific glycoside hydrolases, which destroy polysaccharides of bacterial biofilms. Glycoside hydrolases realize their action through the hydrolysis of glycosidic bonds: amylases cleave α -1,4-; cellulases — β -1,4-; β -galactosidases — β -1,3-glycosidic bonds. The main glycoside

hydrolases that have antibiotic action are: α -lysozyme, amylases, dispersin B, cellulases, hyaluronidase, α - and β -mannosidases, alginate lyases. These enzymes cause the destruction of polysaccharide polymers, contributing to the release of bacteria. Bacteria that have lost the protection of the polysaccharide scaffold are exposed to antibacterial agents. Considering that the degradation of exopolysaccharides of biofilms by glycoside hydrolases leads to pronounced dispersion of bacteria, this antibiofilm treatment method can be a universal approach to the treatment of infections occurring with the formation of biofilms. Drug methods of dispersing biofilms using polysaccharide-degrading enzymes will no doubt expand the arsenal of antibiofilm therapy for chronic and recurrent bacterial infections, especially those caused by antibiotic-resistant bacteria.

Keywords: bacterial biofilms; dispersion; polysaccharide-degrading enzymes

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 (титольний 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, PИHЦ 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), виноска 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://childshealth.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 змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, 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://childshealth.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/guestquery>, <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 плагіату.

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):
alexabatur@i.ua,

або відповідального секретаря (Борисова Тамара Петрівна):
toma.inform@gmail.com,

або через форму надсилання рукопису на сайті

<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). **Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»).** ■

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.

Книги можна придбати у фірмовому магазині медичної літератури «БУКВАМЕД»:

Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика
Телефони: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

ПЕДІАТРІЯ		
П02162	36 и 6 вопросов о температуре. Как помочь ребенку при повышении температуры тела: книга для мам и пап / Е.О. Комаровский. — 160 с.	51,00
П02226	Propaedeutics of children's diseases and nursing of the child / Т. Капитан. — 808 с.	760,00
П02035	Амбулаторно-поликлиническая педиатрия, гриф УМО. — 464 с.	209,00
П02208	Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста / Курек В.В.	621,00
П02227	Аномалии речевого развития ребенка / Визель Т.Г. — 48 с.	50,00
П02261	Антивирусные препараты в практике педиатра: справочник / Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. — 340 с.	336,00
П02115	Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей (справочное пособие для врачей). Часть 1 / Под редакцией С.П. Кривоустова, Б.К. Шамугия. — 144 с.	64,00
П02116	Антигомотоксическая терапия распространенных заболеваний у детей (справочное пособие для врачей). Часть 2 / Под редакцией С.П. Кривоустова, Б.К. Шамугия. — 248 с.	64,00
П02209	Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе / Щербаков П.Л., Корсунский А.А., Исаков В.А.	161,00
П02048	Болезнь Крона у детей / Л.Н. Мазанкова.	64,00
П02242	Внутрішньоутробні інфекції. Епідеміологія, клініка, діагностика та сучасні принципи терапії у вагітних жінок та дітей / Ю.П. Ткаченко, Г.О. Леженко и др. — 144 с.	70,00
П02138	Гигиена детей и подростков. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / Кучма В.Р., Ямщикова Н.Л., Барсукова Н.К. и др. — 560 с.	378,00
П02137	Гигиена детей и подростков: учебник / Кучма В.Р. — 480 с.	351,00
П02254	Гипобаротерапия при аллергопатологии у детей / Воляник М. — 96 с.	86,00
П02194	Детская кардиология и ревматология: Практическое руководство / Под общ. ред. Л.М. Беляевой.	460,00
П02181	Детская неврология / Бадалян Л.О. — 608 с.	594,00
П02233	Детская оториноларингология: учебник (2-е изд., перераб. и доп.) / Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. — 576 с.	558,00

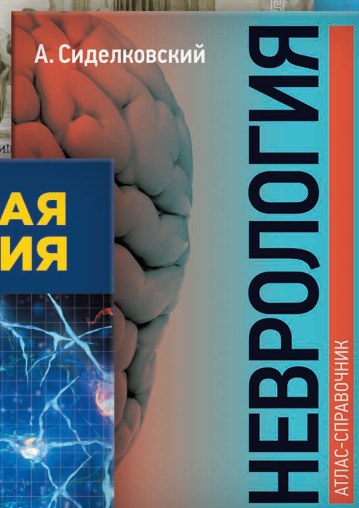
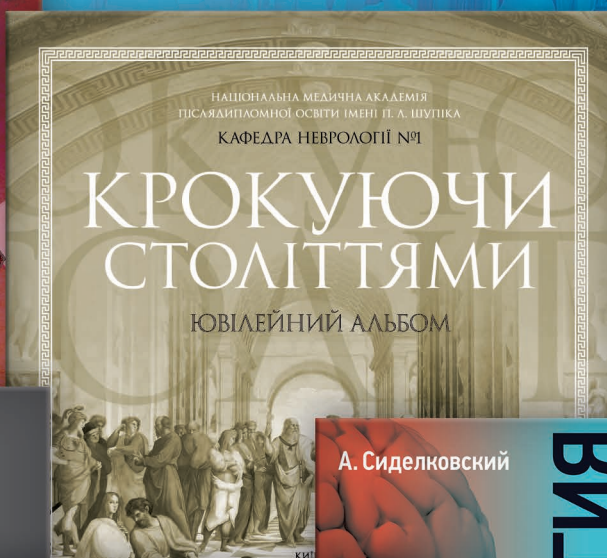
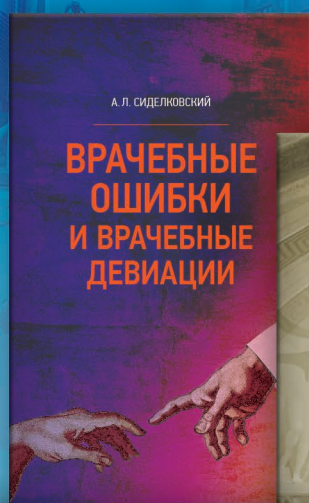
**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
на сайті: www.bookvamed.com.ua**



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054 від 21.11.2011 р.



AKSIMEД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

MF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2020 році», затвердженого НАМН та МОЗ України.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації



Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування



За підтримки:

Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Організатори:



Генеральний партнер: Canon

Офіційний партнер:



**16–18 вересня
2020 року**



**Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б,
ст. метро «Шулявська»**

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

**ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

КРАЇН



25

40



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



8 000

80



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA