

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

# Здоров'я<sup>®</sup>

## ДИТИНИ

Том 15, № 5, 2020

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

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС  
**95264**  
[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

**ЗАСЛАВСКИЙ**<sup>®</sup>  
Издательский дом

Том 15, № 5, 2020

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



Олег Юдін

# Приватна медична практика

Юридичні поради  
з побудови та захисту  
бізнесу



#### А чи знаєте ви:

- що фізична особа — підприємець відповідає за боргами бізнесу всім своїм особистим майном;
- загальна система оподаткування іноді буває більш вигідною, ніж спрощена;
- про те, що ви прийняли на роботу нового лікаря, у строго визначений термін слід повідомити МОЗ України;
- на які нюанси слід звернути увагу, коли вам пропонують підписати договір;
- якими документами можна убезпечити себе від власного персоналу;
- для чого насправді потрібні «Правила внутрішнього розпорядку»;
- як поводитись, якщо пацієнт написав на вас заяву в «органи»?

Про це і багато іншого ви дізнаєтеся із цієї книги.

Замовити книгу можна на сайті [www.bookvamed.com.ua](http://www.bookvamed.com.ua)

Тел.: +38(044) 223 27 42, +38(099) 095 24 94, +38(067) 325 10 26

---

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, № 5, 2020**

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



mif.ua.com



journals.urau.ua

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

**Том 15, № 5, 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\_iliyna@ukr.net

**На обкладинці:** Качор Марта, 10 років

**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 03.09.2020 р., протокол № 12

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. 17,90  
Зам. 2020-ч-107. 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, № 5, 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: Marta Kachor, 10 y.o.

Photographer: V. Myshchyslyn

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 03/09/2020, Protocol № 12

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 17.90.  
Order 2020-ch-107. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:  
P.O.B. 74, Kyiv Ukraine, 04107  
E-mail: medredactor@i.ua  
yulish.yevgeniy@gmail.com  
alexabaturov@i.ua  
(Subject: Child's Health Journal)  
www.mif-ua.com  
<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.  
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107  
Publishing entity certificate  
ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.  
Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

**Editor-in-Chief**  
**Aleksandr Abaturov**

**Editorial Board**

**Beketova H.V.** (Kyiv)  
**Bolbot Yu.K.** (Dnipro)  
**Volosovets O.P.** — Deputy Editor-in-Chief (Kyiv)  
**Gnateiko O.Z.** (Lviv)  
**Digtyar V.A.** (Dnipro)  
**Ivanov D.D.** (Kyiv)  
**Kramarov S.O.** (Kyiv)  
**Krivopustov S.P.** (Kyiv)  
**Kryuchko T.A.** (Poltava)  
**Lezhenko G.O.** (Zaporizhzhia)  
**Ovcharenko L.S.** (Zaporizhzhia)  
**Omelchenko L.I.** (Kyiv)  
**Sukalo O.V.** (the Republic of Belarus)  
**Khaitovych M.V.** (Kyiv)  
**Chernyshova O.Ye.** (Lyman)  
**Guggenbichler J. Peter** (Germany)  
**Landrigan Philip J.** (USA)  
**Valenta Rudolf** — Deputy Editor-in-Chief (Austria)  
**Vasylyeva Tetyana L.** (USA)  
**Yulish Yevgeniy I.** — Deputy Editor-in-Chief (Israel)

**Academic Advisor**

**Antipkin Yu.H.** (Kyiv)  
**Aryayev M.L.** (Odesa)  
**Berezhny V.V.** (Kyiv)  
**Bondarenko I.M.** (Dnipro)  
**Maidannyk V.H.** (Kyiv)

**Executive Secretary**  
**Borysova T.P.** (Dnipro)

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

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of MoH of Ukraine», 2020  
© Donetsk National Medical University, 2020  
© Zaslavsky O.Yu., 2020

## Зміст

## Клінічна педіатрія

Богмат Л.Ф., Ніконова В.В., Шевченко Н.С.,  
Бессонова І.М.

Дисліпідемія як коморбідний стан у дітей  
з ювенільним ідіопатичним артритом ..... 7

Абатуров О.Є., Кайдашев І.П., Нікуліна А.О.,  
Токарева Н.М., Кривуша О.Л., Ликова А.Е.

Протизапальні ефекти пробіотичної терапії  
хронічних гастродуоденітів у дітей ..... 17

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.

Диференціальна діагностика синдрому  
ранньої дитячої нервовості у практиці  
педіатра ..... 24

Большот Ю.К., Бордій Т.А., Віленський Я.В.

Вплив застосування пробіотичного препарату,  
що містить штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG,  
на рівні людського  $\beta$ -дефензину 2 (HbD-2)  
і кателіцидину (LL-37) у секреті верхніх  
дихальних шляхів і респіраторну  
захворюваність у дітей, хворих  
на бронхіальну астму й алергічний риніт ..... 33

Каруліна Ю.В.

Клінічні прояви порушень моторної функції  
верхнього відділу травного каналу в дітей  
із вегетативною дисфункцією ..... 41

Купкіна А.В.

Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння  
на клінічний перебіг бронхіальної астми  
в дітей ..... 48

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

Порушення харчової поведінки  
при різних фенотипах ожиріння у дітей ..... 55

## Інфекції в дітей

Мощич О.П., Крамарьов С.О.

Ефективність і безпека застосування  
гомеопатичних лікарських препаратів  
при гострих респіраторних вірусних  
інфекціях з позиції доказової медицини  
(міжнародний досвід) ..... 61

## Contents

## Clinical Pediatrics

L.F. Bogmat, V.V. Nikonova, N.S. Shevchenko,  
I.M. Bessonova

Dyslipidemia as a comorbid condition  
in children with juvenile idiopathic arthritis ..... 7

A.E. Abaturov, I.P. Kaydashev, A.A. Nikulina,  
N.M. Tokarieva, E.L. Kryvusha, A.E. Lykova

Anti-inflammatory effects of probiotic therapy  
of chronic gastroduodenitis in children ..... 17

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnykov

Differential diagnosis of syndrome  
of childhood anxiety in pediatrician's  
practice ..... 24

Yu.K. Bolbot, T.A. Bordii, Ya.V. Vilenskyi

The effect of a probiotic containing  
a strain of *Lactobacillus rhamnosus* GG  
on the level of human  $\beta$ -defensin 2 (HbD-2)  
and cathelicidin (LL-37) in the secretion  
of the upper respiratory tract and respiratory  
morbidity in children with bronchial asthma  
and allergic rhinitis ..... 33

Yu.V. Karulina

Clinical manifestations of the motor function  
of the upper gastrointestinal tract  
in children with autonomic dysfunction ..... 41

A.V. Kupkina

Impact of overweight and obesity  
on the clinical course of bronchial asthma  
in children ..... 48

A.E. Abaturov, A.A. Nikulina

Disorders of eating behavior at different  
phenotypes of obesity in children ..... 55

## Infections in Children

O.P. Moshchych, S.O. Kramarov

Efficacy and safety of homeopathic  
medicines in acute respiratory  
viral infections from the standpoint  
of evidence-based medicine  
(international experience) ..... 61

**На допомогу педіатру**

- Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф., Руднев О.О.*  
Можливості профілактики інфекційно-залежних загострень бронхіальної астми в дітей із застосуванням бактеріальних лізатів..... 73
- Агафонова О.О., Бабич В.Л., М'ясоїд Ю.П.*  
Сучасні підходи до медикаментозної корекції синдрому вегетативної дисфункції у дітей ..... 81
- Волошина Л.Г., Белоусова О.Ю., Бабаджанян О.М., Павленко Н.В., Солодовниченко І.Г., Шутова О.В., Волошин К.В., Ганзій О.Б., Савицька К.В., Каафарані А.М., Слободянюк О.Л.*  
Використання лактази в купіруванні синдрому хронічної діареї в дітей ..... 89
- Няньковський С.Л., Няньковська О.С., Яцула М.С., Городиловська М.І.*  
Функціональний і лікувальний потенціал інуліну (огляд літератури) ..... 95

**To Help the Pediatrician**

- T.R. Umanets, V.F. Lapshyn, O.O. Rudnev*  
Opportunities of prevention of asthma exacerbation induced by respiratory infection in children using bacterial lysates ..... 73
- O.O. Agafonova, V.L. Babych, Yu.P. Myasoyid*  
Current approaches to medication correction of autonomic dysfunction syndrome in children ..... 81
- L.G. Voloshyna, O.Yu. Belousova, O.M. Babadzhanyan, N.V. Pavlenko, I.G. Solodovnichenko, O.V. Shutova, K.V. Voloshyn, O.B. Hanzii, K.V. Savytska, A.M. Kaafarani, O.L. Slobodianiuk*  
The use of lactase in the relief of chronic diarrhea syndrome in children..... 89
- S.L. Nyankovskyy, O.S. Nyankovska, M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska*  
Functional and therapeutic potential of inulin (literature review)..... 95

**Матеріали конференції**

- Т. Тлустова*  
Проблема гельмінтозів у педіатрії.  
Токсокароз ..... 103
- Т. Тлустова*  
Застосування цефалоспоринів у педіатричній практиці:  
сучасні реалії..... 106

**Proceedings of the Conference**

- T. Tlustova*  
The problem of helminthiasis in pediatrics.  
Toxocarasis..... 103
- T. Tlustova*  
The use of cephalosporins in pediatric practice:  
current realities..... 106

**Рецензії**

- Рецензія на монографію  
«Герпесвирусные инфекции и здоровье человека» (Абатуров А.Е., Чернышева О.Е., Юлиш Е.И.), 2020 рік..... 110

**Reviews**

- Review of the monograph  
“Herpesvirus infections and human health”  
(A.E. Abatur, O.Ye. Chernysheva, Ye.I. Yulish), 2020 ..... 110

**Випадак із практики**

- Кісельова М.М., Кошулап Г.В.*  
Клінічний випадок ведення пізньої геморагічної хвороби новонародженого.  
Небезпеки для сімейного лікаря.  
Сучасні рекомендації з профілактики..... 112

**Case Report**

- M.M. Kiselova, G.V. Koshulap*  
Clinical case of late neonatal hemorrhagic disease.  
Hazards for the family doctor.  
Modern recommendations for prevention..... 112

**Огляд літератури****Review of Literature***Абатуров О.Е., Нікуліна А.О.*

Роль основних ефektorних клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні..... 119

*A.E. Abaturon, A.A. Nikulina*

Role of the main effector cells of the innate immune system in the development of meta-inflammation of adipose tissue in obesity..... 119

*Дорофеев А.Э., Чернышева О.Е., Жигаль Ю.В.*

Функциональные поражения кишечника у подростков и молодых взрослых: особенности патогенеза, диагностика, оптимизация лечения (обзор литературы) ..... 134

*A.E. Dorofeyev, O.Ye. Chernyshova, Yu.V. Zhihal*

Functional intestinal lesions in adolescents and young adults: pathogenesis features, diagnosis, treatment optimization (literature review)..... 134

**Теоретична медицина****Theoretical Medicine***Абатуров А.Е.*

Нуклеазы, разрушающие внеклеточную ДНК бактериальных биопленок ..... 141

*A.E. Abaturon*

Nucleases that degrade extracellular DNA of bacterial biofilms ..... 141

**Вимоги до оформлення статей** ..... 151**Guidelines for submitting articles** ..... 151



## Дисліпідемія як коморбідний стан у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

**Резюме. Актуальність.** Атеросклеротичний процес починається задовго до його клінічної маніфестації, а дослідження когорти дітей і дорослих осіб молодого віку свідчить про те, що ступінь атеросклеротичних змін судин пов'язаний як з кількістю факторів ризику, так і з їх інтенсивністю. У більшості дітей ступінь ураження судин і швидкість прогресування незначні. Однак при наявності хронічного запального процесу, класичним прикладом якого у дітей є ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), субклінічні ознаки атеросклерозу виявляються вже на ранніх етапах захворювання. Тому **метою** даного дослідження було визначення взаємозв'язку порушень ліпідного спектра крові з маркерами запалення та параметрами серцево-судинної системи в дітей з ЮІА. **Матеріали та методи.** Обстежено 65 дітей віком 8–18 років, хворих на ЮІА, у процесі динамічного спостереження. Вивчали імунологічну активність захворювання, ліпідний спектр крові, функціональний стан серцево-судинної системи. Статистична обробка матеріалу проведена за допомогою Statgraphics 16.0 Centurion.

**Результати.** Аналіз ліпідограми в цілому по групі показав, що у пацієнтів з ЮІА вірогідно вищими були показники рівня загального холестерину (ЗХС) ( $p < 0,05$ ), тенденція до підвищення рівня тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що призводило до зростання коефіцієнта атерогенності (КА) та формування атерогенних дисліпопротеїдемій. При дослідженні через рік відзначались тенденція до зниження рівня атерогенних, підвищення антиатерогенних фракцій ліпідів і нормалізація показників КА. Для поглибленого аналізу виділено групи, в яких реєструвались високі рівні ЛПНЩ, ТГ та низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). У групі з високим рівнем ЛПНЩ крім зростання рівня ЗХС виявлено тенденцію до підвищення рівня ТГ і КА. При обстеженні через рік на тлі патогенетичної терапії відзначались зниження рівня ЗХС та ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), тенденція до зниження рівня ТГ та підвищення ЛПВЩ і, як наслідок, нормалізація КА. У групі з високим рівнем ТГ зареєстровано підвищення рівня ЗХС та високий рівень ЛПНЩ. При обстеженні через рік тенденція до зростання ТГ зберігалась ( $p < 0,05$ ) та було виявлено підвищення рівня ЛПДНЩ ( $p < 0,05$ ). Всі хворі з цієї підгрупи мали серопозитивний за рівнем антинуклеарних антитіл (АНА) варіант ЮІА. В підгрупі пацієнтів з низьким рівнем ЛПВЩ був досить високий рівень ТГ та найвищий КА. У дітей цієї підгрупи встановлено поліартикулярний варіант ЮІА, серопозитивний за АНА. При дослідженні через рік у них відзначались істотне підвищення рівня ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ), тенденція до зниження ЛПНЩ, ЛПДНЩ, а також нормалізація КА ( $p < 0,01$ ). Також була виділена підгрупа дітей, які отримували комбіновану терапію метотрексатом (МТХ) з імунобіологічним препаратом (ІБП). Всі діти з цієї групи хворіли на ЮІА понад 3 роки та мали серопозитивний за АНА варіант артриту. В динаміці спостереження відбулась нормалізація ліпідного спектра крові, а саме зниження рівня ЗХС, підвищення рівня ЛПВЩ, зниження рівнів ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), ТГ та ЛПДНЩ і значне зниження КА ( $p < 0,01$ ). Це свідчить про необхідність використання комбінованої базисної терапії (МТХ + ІБП) при резистентних варіантах перебігу ЮІА. **Висновки.** У дітей, хворих на ЮІА, на тлі активного запального процесу виявлено традиційну модель формування атерогенної дисліпідемії. Призначення комплексів базисної терапії МТХ і МТХ у поєднанні з ІБП призводить до зниження запалення та нормалізації ліпідограми.

**Ключові слова:** ювенільний ідіопатичний артрит; діти; ліпідний спектр; базисна терапія

## Вступ

Встановлено, що у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язаних з атеросклерозом, збільшується майже на 50 % порівняно з загальною популяцією [1, 2]. Атеросклеротичний процес зазвичай починається задовго до його клінічної маніфестації, а дослідження когорти дітей і молодих дорослих свідчить про те, що ступінь атеросклеротичних змін судин пов'язаний як з кількістю факторів ризику, так і з їх інтенсивністю [3]. У більшості дітей ступінь ураження судин і швидкість прогресування незначні. Однак при наявності хронічного запального процесу, класичним прикладом якого у дітей є ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), субклінічні ознаки атеросклерозу виявляються вже на ранніх етапах захворювання [4–8].

Метаболізм ліпідів є складним процесом, особливо якщо він пов'язаний з хронічним запаленням, тому при багатьох аутоімунних захворюваннях часто виникають порушення ліпідного обміну зі зміщенням ліпідного спектра крові в бік атерогенних фракцій. Доведена участь прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 і -6, фактор некрозу пухлини альфа (ФНО- $\alpha$ )) у розвитку та прогресуванні не тільки РА, але й атеросклерозу [9, 10]. Ознаками атерогенних дисліпідемій є високий рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) і низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). У ретроспективних дослідженнях показано, що зазначені зміни в дорослих пацієнтів з РА реєструються навіть до появи його виражених клінічних проявів [11, 12]. Взаємозв'язок дисліпідемій у пацієнтів з РА більш складний, ніж в осіб у загальній популяції, через взаємодію холестерину з запальними цитокінами. Встановлено, що рівень ЗХС і ХС ЛПНЩ в деяких випадках навіть знижується при наявності ознак активного запального процесу [13, 14]. Крім того, хронічний запальний процес змінює властивості ХС ЛПВЩ із парадоксальним набуттям прозапальних властивостей, що прискорює дисфункцію ендотелію й утворення бляшок [15–17]. Вказаний стан визначений як «ліпідний парадокс» при РА, і це може бути пов'язано з деяким особливим гіполіпідемічним ефектом системного запалення, пов'язаного з ревматичним процесом [18–21]. Тому метою даного дослідження було визначення взаємозв'язку порушень ліпідного спектра крові з маркерами запалення та параметрами серцево-судинної системи в дітей з ЮІА.

## Матеріали та методи

Обстежено 65 дітей (8–18 років), хворих на ЮІА, з оліго- (61,5 %) та поліартикулярним (38,5 %) варіантами захворювання в процесі динамічного спостереження з інтервалом в 1 рік. Серед пацієнтів переважали особи жіночої статі — 66,2 % (43 дівчинки), особи чоловічої статі становили 33,8 % (22 хлопчики).

Ліпідний спектр крові визначали за рівнем ЗХС, ТГ та ХС ЛПВЩ фотометричним методом на фотометрі загального призначення Cormay Multi (Польща).

ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначали розрахунковим методом за формулою:

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ (ммоль/л)} / 2,2;$$

ХС ЛПНЩ визначали за формулою:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПДНЩ} + \text{ХС ЛПВЩ});$$

коефіцієнт атерогенності визначали за формулою:

$$\text{КА} = \text{ЗХС (ммоль/л)} - \text{ХС ЛПВЩ (ммоль/л)} : \text{ХС ЛПНЩ},$$

де КА — коефіцієнт атерогенності, ум. од.; підвищеними рівнями вважалися значення ЗХС > 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ > 3,2 ммоль/л, ТГ > 1,2 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ > 0,78 ммоль/л, а зниженим рівнем ХС ЛПВЩ — значення < 1,03 ммоль/л.

Пограничні рівні ліпідів діагностовано при показниках, що перевищують 90-й перцентиль для відповідного віку і статі. Імунологічну активність захворювання визначали за рівнем антинуклеарних антитіл (ANA), підвищеним вважався рівень > 0,9 ум. од. Кількісне визначення С-реактивного протеїну (СРП) у сироватці крові проводилося за допомогою конкурентного твердофазного імуоферментного аналізу. Рівень фібриногену визначали за методом Клауса. Функціональний стан серцево-судинної системи вивчався за допомогою ультразвукового доплерівського дослідження серця. ЕхоКГ та доплер-ЕхоКГ проводились у М- і В-режимах, а також у режимі постійнохвильового та кольорового сканування конвексним датчиком частотою 5 МГц на апараті цифрової системи ультразвукової діагностики SA-8000 Live (Medison, Корея) за стандартною методикою, рекомендованою Асоціацією ультразвукової діагностики (США). Структури серця реєстрували в п'яти стандартних відведеннях. Аналізувалися такі показники серця, як діаметр кореня аорти, розміри лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка, товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП); кінцевий діастолічний розмір (КДР) ЛШ, фракція викиду (ФВ) ЛШ. Вивчалися такі показники, як ударний об'єм (УО) та хвилинний об'єм крові (ХОК). Статистична обробка матеріалу проведена з використанням пакета прикладних програм Statgrafics 16.0 Centurion. Для визначення вірогідності відмінностей показників використовувалися параметричні та непараметричні критерії Стюдента, Фішера, Уїлкоксона — Манна — Уїтні, проводився кореляційний і регресійний аналіз. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

Дослідження проводили з урахуванням вимог Європейської конвенції (Страсбург, 1986), Закону України «Про лікарські засоби» (1996, с. 7, 8, 12), положень ІСН GCP (2008), GLP (2002). Використання біологічного матеріалу людини затверджено етичною комісією ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» (Харків, Україна), а письмову інформовану згоду отримували відповідно до Гельсінської декларації.

## Результати та обговорення

При динамічному спостереженні з інтервалом в 1 рік 65 осіб віком 6–18 років із ЮІА встановлено, що фізичний розвиток дітей знаходився в межах вікових популяційних норм (табл. 1). Діти з ознаками хронічної ревматоїдної кахексії або з надлишковою масою тіла та ожирінням до розробки не включались.

Середня тривалість захворювання на момент обстеження становила  $74,13 \pm 6,28$  місяця.

Переважаючим був олігоарткулярний варіант артриту (61,5 %), поліарткулярний варіант встановлено в 38,5 % випадків. Позитивний щодо ревматоїдного фактора поліарткулярний варіант ЮІА при першому та другому обстеженні зареєстровано в 12,3 % випадків (у 8 осіб). Серопозитивний за ANA варіант ЮІА при першому обстеженні виявлено у 28 (43,0 %) пацієнтів, при повторному — у 34 (52,3 %). Підвищений рівень СРП при першому дослідженні було виявлено в 6 дітей (9,2 %), при другому дослідженні — в 1 дитини (1,5 %). Порушення функції суглобів зареєстровано у 27 (48,2 %) та 12 осіб (21,4 %) відповідно. Переважаючим був I ступінь активності патологічного процесу (JADAS 2/3 та 3,8/4,0) як при першому (78,6 %), так і при другому (83,9 %) дослідженні. II ступінь (JADAS 4/5, 6/8) зустрічався відповідно в 12,3 % випадків (8 осіб) при першому та в 7,7 % випадків (5 осіб) при другому дослідженні. III ступінь (JADAS 7/8, 10/12) був виявлений лише в 1 хворого (1,5 %) при першому обстеженні. Терапію метотрексатом отримували всі 65 хворих (100 %), із них комбіновану терапію МТ в поєднанні з імунобіологічним препаратом (блокатор ФНО- $\alpha$  адалімумаб) — 8 осіб (12,3 %).

Аналіз гемограми й активності ревматологічного процесу показав, що більшість пацієнтів, включених у наше дослідження, мали низьку активність захворювання за шкалою JADAS27 та показниками СРП, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) (табл. 2).

Аналіз ліпидограми в цілому по групі показав, що у пацієнтів з ЮІА були вірогідно вищими показники ЗХС ( $p < 0,05$ ), тенденція до підвищення рівня ТГ, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ, що призводило до зростання КА та формування атерогенних дисліпопротеїдів. При аналізі ліпідного спектра крові через рік відзначалась тенденція до зниження рівня атерогенних, підвищення антиатерогенних фракцій ліпідів і нормалізація КА (табл. 3).

Для подальшого аналізу виділено групи, в яких реєструвались високі рівні ХС ЛПНЩ (понад 3,20 ммоль/л), ТГ (понад 1,30 ммоль/л) та низький рівень ХС ЛПВЩ (менше за 1,03 ммоль/л).

У групі з високим рівнем ХС ЛПНЩ (10 осіб) крім підвищеного рівня загального холестерину виявлено тенденцію до підвищення рівня тригліцеридів і КА (табл. 4). При обстеженні через рік на тлі патогенетичного лікування основного захворювання відзначались зниження рівня ЗХС і ХС ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), тенденція до зниження ТГ та підвищення антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ і, як наслідок, нормалізація КА (табл. 4).

Встановлено, що у групі з високим рівнем ТГ (7 осіб) при першому дослідженні зареєстровано підвищення рівня ЗХС та високий рівень ХС ЛПНЩ (табл. 5). При обстеженні через рік у цих дітей відбувалося ще більше підвищення рівня ТГ ( $p < 0,05$ ) та підвищення рівня ХС ЛПДНЩ ( $p < 0,05$ ). Тобто, незважаючи на те, що

**Таблиця 1. Антропометричні показники дітей з ювенільним ідіопатичним артритом при динамічному спостереженні з інтервалом в 1 рік,  $M \pm t$**

Показник	Дослідження 1, n = 65			Дослідження 2, n = 65		
	6–10 років, n = 34	11–13 років, n = 14	14–17 років, n = 17	6–10 років, n = 31	11–13 років, n = 13	14–17 років, n = 21
Зріст, см	127,24 $\pm$ 1,97	156,41 $\pm$ 2,32	164,06 $\pm$ 2,17	129,03 $\pm$ 1,74	156,44 $\pm$ 2,79	165,85 $\pm$ 1,59
Вага, кг	25,13 $\pm$ 1,15	48,91 $\pm$ 3,68	58,53 $\pm$ 2,65	26,66 $\pm$ 1,27	46,83 $\pm$ 4,28	57,20 $\pm$ 2,13
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	15,36 $\pm$ 0,39	19,19 $\pm$ 1,27	19,79 $\pm$ 0,63	15,84 $\pm$ 0,48	18,70 $\pm$ 1,26	20,14 $\pm$ 0,65

**Таблиця 2. Показники гемограми й активності процесу в пацієнтів з ЮІА в динаміці спостереження (через 12 місяців),  $M \pm t$**

Показники	Дослідження 1, n = 65	Дослідження 2, n = 65
Гемоглобін, г/л	127,50 $\pm$ 2,02	124,32 $\pm$ 1,44
Тромбоцити, $10^9$ /л	238,83 $\pm$ 5,22	249,00 $\pm$ 6,84
ШОЕ, мм/год	6,18 $\pm$ 0,98	9,42 $\pm$ 1,40
СРП, мг/л	4,54 $\pm$ 1,68	4,19 $\pm$ 0,32
Серомукоїд, ум. од.	0,151 $\pm$ 0,010	0,172 $\pm$ 0,010
Ревматоїдний фактор, МЕ/мл	2,34 $\pm$ 0,37	4,32 $\pm$ 0,26
Антинуклеарні антитіла, ум. од.	2,18 $\pm$ 0,30	2,21 $\pm$ 0,26
Циркуючі імунні комплекси, г/л	1,22 $\pm$ 0,05	1,46 $\pm$ 0,10
Фібриноген, г/л	3,26 $\pm$ 0,11	3,29 $\pm$ 0,12

всі діти отримували базисну терапію й активність ЮІА в них була мінімальною, у частки хворих зберігаються стійкі порушення ліпідного спектра крові за рахунок ТГ (табл. 5). Слід зазначити, що у всіх хворих з цієї підгрупи виявлено серопозитивний за ANA варіант ЮІА.

В підгрупі пацієнтів, у яких при першому дослідженні встановлено низький рівень ХС ЛПВЩ (6 осіб), був досить високий рівень тригліцеридів та найвищий коефіцієнт атерогенності (табл. 6). У дітей цієї підгрупи встановлено поліартикулярний варіант ЮІА, серопозитивний за ANA, і 50,0 % дітей отримували комбіновану базисну терапію метотрексатом (МТХ) + адалімумаб. При дослідженні через рік у них відзначались істотне підвищення рівня ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ), тенденція до зниження ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, а та-

кож нормалізація коефіцієнта атерогенності ( $p < 0,01$ ) (табл. 6).

У дорослих хворих на РА використання МТХ пов'язують зі зменшенням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з атеросклерозом, в діапазоні від 15 до 85 % [22]. Тому ми проаналізували стан ліпідного спектра крові у хворих на ЮІА на тлі базисної терапії метотрексатом при динамічному спостереженні.

Так, з інтервалом в один рік у дітей, які одержували базисну терапію МТХ, суттєвих змін у ліпідному спектрі крові не відбулось (табл. 7).

Водночас результати великої кількості досліджень показали значне зниження числа летальних серцево-судинних подій на тлі використання інгібіторів фак-

**Таблиця 3. Показники ліпідного спектра крові у хворих з ЮІА в динаміці спостереження (через 12 місяців),  $M \pm m$**

Показники	Група контролю, n = 19	Дослідження 1, n = 65	Дослідження 2, n = 65
ЗХС, ммоль/л	3,80 ± 0,20	5,00 ± 0,11*	4,69 ± 0,11
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,32 ± 0,08	1,49 ± 0,06	1,55 ± 0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,34 ± 0,10	3,01 ± 0,15	2,74 ± 0,16
Тригліцериди, ммоль/л	0,72 ± 0,06	1,02 ± 0,08*	0,88 ± 0,04
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,14 ± 0,01	0,51 ± 0,05*	0,40 ± 0,02
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	1,87 ± 0,15	2,36 ± 0,18	2,03 ± 0,10

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з групою контролю.

**Таблиця 4. Показники ліпідного спектра крові у хворих з ЮІА з високим рівнем ХС ЛПНЩ у динаміці спостереження (через 12 місяців),  $M \pm m$**

Показники	Дослідження 1, n = 10	Дослідження 2, n = 10
ЗХС, ммоль/л	5,62 ± 0,33	4,53 ± 0,28
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,49 ± 0,09	1,60 ± 0,07
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,70 ± 0,09	2,52 ± 0,14*
Тригліцериди, ммоль/л	0,99 ± 0,10	0,81 ± 0,09
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,45 ± 0,05	0,37 ± 0,04
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	2,79 ± 0,32	2,56 ± 0,14

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з I групою.

**Таблиця 5. Показники ліпідного спектра крові у хворих з ЮІА з високим рівнем ТГ у динаміці спостереження (через 12 місяців),  $M \pm m$**

Показники	Дослідження 1, n = 7	Дослідження 2, n = 7
ЗХС, ммоль/л	5,02 ± 0,29	4,67 ± 0,48
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,56 ± 0,19	1,51 ± 0,18
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,86 ± 0,13	2,38 ± 0,28
Тригліцериди, ммоль/л	1,34 ± 0,08	1,69 ± 0,07*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,60 ± 0,10	0,78 ± 0,12*
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	2,25 ± 0,61	2,10 ± 0,16

Примітка: \* –  $p < 0,05$  порівняно з I групою.

тора некрозу пухлини альфа (ФНО- $\alpha$ ) [23–25]. Відомо також, що терапія інгібіторами ФНО- $\alpha$  справляє потенційний кардіозахисний ефект як у дорослих хворих, так і у дітей з ЮІА [26, 27].

Тому була виділена підгрупа дітей, які отримували комбіновану базисну терапію МТХ з імунологічним препаратом (ІБП) (блокатором ФНО- $\alpha$ ) — 8 осіб. Слід зазначити, що всі діти з цієї групи хворіли на ЮІА понад 3 роки та мали серопозитивний за АНА варіант артриту: 6 — поліартикулярний, 2 — олігоартикулярний.

В динаміці спостереження на фоні комбінованої базисної терапії відбувається нормалізація ліпідного спектра крові, а саме — зниження ЗХС, підвищення ХС ЛПВЩ, зниження рівня ХС ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), ТГ та ХС ЛПДНЩ і, як наслідок, значне зниження КА ( $p < 0,01$ ) (табл. 8). Це свідчить про необхідність вико-

ристання комбінованої базисної терапії (МТХ + ІБП) при резистентних варіантах перебігу ЮІА.

Необхідно вказати, що, незважаючи на ознаки наявності атерогенних дисліпопротеїдемій у дітей з ЮІА, змін з боку серцево-судинної системи не виявлено. Порожнини серця, товщина міокарда та маса міокарда лівого шлуночка, насосна та скорочувальна функції серця (за даними ЕхоКГ) у всіх хворих були в межах вікової норми (табл. 9).

Для виявлення незалежних детермінант, що впливають на формування атерогенних дисліпідемій у дітей, хворих на ЮІА, проведено кореляційний і множинний лінійний регресійний аналіз.

Встановлено вірогідні кореляційні зв'язки між підвищеним рівнем антинуклеарних антитіл (маркером аутоімунного запалення) і рівнем коефіцієнта атерогенності ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ), між підвищеним

**Таблиця 6. Показники ліпідного спектра крові у хворих з ЮІА з низьким рівнем ЛПВЩ у динаміці спостереження (через 12 місяців),  $M \pm t$**

Показники	Дослідження 1, n = 6	Дослідження 2, n = 6
ЗХС, ммоль/л	4,66 $\pm$ 0,29	4,36 $\pm$ 0,23
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,89 $\pm$ 0,03	1,66 $\pm$ 0,12*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,78 $\pm$ 0,29	2,26 $\pm$ 0,32
Тригліцериди, ммоль/л	1,13 $\pm$ 0,15	0,96 $\pm$ 0,26
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,59 $\pm$ 0,11	0,44 $\pm$ 0,06
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	3,64 $\pm$ 0,36	1,63 $\pm$ 0,44**

Примітки: \* —  $p < 0,05$  порівняно з I групою; \*\* —  $p < 0,01$  порівняно з I групою.

**Таблиця 7. Показники ліпідного спектра крові у хворих з ЮІА на тлі терапії МТХ у динаміці спостереження (через 12 місяців),  $M \pm t$**

Показники	Дослідження 1, n = 57	Дослідження 2, n = 57
ЗХС, ммоль/л	5,02 $\pm$ 0,12	4,76 $\pm$ 0,12
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,55 $\pm$ 0,06	1,56 $\pm$ 0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,08 $\pm$ 0,16	2,75 $\pm$ 0,20
Тригліцериди, ммоль/л	0,86 $\pm$ 0,04	1,00 $\pm$ 0,09
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,39 $\pm$ 0,02	0,45 $\pm$ 0,07
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	2,15 $\pm$ 0,17	2,05 $\pm$ 0,11

**Таблиця 8. Показники ліпідного спектра крові у хворих з ЮІА на тлі комбінованої базисної терапії (МТХ + ІБП) у динаміці спостереження (через 12 місяців),  $M \pm t$**

Показники	Дослідження 1, n = 8	Дослідження 2, n = 8
ЗХС, ммоль/л	4,97 $\pm$ 0,33	4,09 $\pm$ 0,22
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,38 $\pm$ 0,24	1,57 $\pm$ 0,16
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,14 $\pm$ 0,30	2,13 $\pm$ 0,21*
Тригліцериди, ммоль/л	1,01 $\pm$ 0,18	0,86 $\pm$ 0,11
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,45 $\pm$ 0,07	0,39 $\pm$ 0,02
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	2,90 $\pm$ 0,35	1,61 $\pm$ 0,14**

Примітки: \* —  $p < 0,05$  порівняно з групою контролю; \*\* —  $p < 0,01$  порівняно з групою контролю.

Таблиця 9. Ехокардіографічні показники у хворих з ЮІА в динаміці спостереження (через 12 місяців),  $M \pm m$ 

Показники	Дослідження 1			Дослідження 2		
	6–10 років, n = 6	11–13 років, n = 3	14–17 років, n = 4	6–10 років, n = 15	11–13 років, n = 5	14–17 років, n = 8
ВТПШ, см	2,11 ± 0,10	2,23 ± 0,16	2,52 ± 0,11	2,04 ± 0,04	2,26 ± 0,17	2,35 ± 0,09
ДА, см	2,00 ± 0,11	1,98 ± 0,17	2,36 ± 0,06	1,98 ± 0,07	2,16 ± 0,12	2,38 ± 0,06
ДЛП, см	1,98 ± 0,18	2,06 ± 0,18	2,40 ± 0,04	2,03 ± 0,05	2,22 ± 0,09	2,31 ± 0,05
КДР, см	3,45 ± 0,18	3,82 ± 0,18	4,45 ± 0,18	3,33 ± 0,08	3,96 ± 0,21	4,21 ± 0,14
КДО, см <sup>3</sup>	59,73 ± 8,97	69,60 ± 10,02	83,10 ± 9,90	56,50 ± 3,03	68,65 ± 8,56	80,04 ± 6,13
КСР, см	2,21 ± 0,09	2,20 ± 0,05	3,00 ± 0,27	2,22 ± 0,08	2,31 ± 0,07	2,63 ± 0,11
КСО, см <sup>3</sup>	18,70 ± 2,05	20,53 ± 1,97	36,17 ± 8,26	19,91 ± 1,61	20,59 ± 1,41	26,58 ± 2,26
ТМзс, см	0,60 ± 0,02	0,58 ± 0,02	0,67 ± 0,01	0,60 ± 0,02	0,64 ± 0,03	0,66 ± 0,02
ТМШП, см	0,58 ± 0,05	0,62 ± 0,02	0,71 ± 0,05	0,58 ± 0,03	0,65 ± 0,04	0,68 ± 0,03
ДПШ, см	1,45 ± 0,08	1,50 ± 0,07	1,79 ± 0,05	1,46 ± 0,05	1,55 ± 0,05	1,75 ± 0,04
ММЛШ, г	40,62 ± 1,95	73,60 ± 18,98	100,69 ± 7,98	38,06 ± 3,16	71,08 ± 1,13	88,89 ± 9,18
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	33,36 ± 2,51	53,92 ± 11,14	65,40 ± 2,89	30,91 ± 3,32	54,60 ± 2,29	58,96 ± 7,12
УО, мл	32,12 ± 3,01	50,87 ± 14,60	49,19 ± 5,94	31,68 ± 3,84	48,20 ± 2,34	45,39 ± 3,94
ХО, л/хв	2,82 ± 0,47	4,01 ± 1,25	4,52 ± 0,54	3,60 ± 0,38	3,85 ± 0,23	3,69 ± 0,32
ФВ, %	67,47 ± 1,67	71,80 ± 6,63	64,30 ± 1,86	68,51 ± 0,73	68,10 ± 1,49	64,58 ± 1,31

рівнем антинуклеарних антитіл і рівнем ХС ЛПДНЩ ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ), а також позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між ХС ЛПНЩ і циркулюючими імунними комплексами (ЦІК) ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,04$ ) при першому дослідженні. При дослідженні через рік кореляційні зв'язки не простежуються. Інші ліпідні фракції не показали будь-якої значної кореляції з маркерами запалення. «Ліпідного парадокса», описаного низкою авторів у дорослих [20, 21], дітей і підлітків, не встановлено. Зниження активності процесу, особливо під впливом комбінованої базисної терапії, сприяє нормалізації ліпідного спектра крові в більшості пацієнтів з ЮІА.

Також не було виявлено зв'язків між параметрами серця та компонентами ліпідного спектра крові, хоча в літературі описані кореляційні зв'язки між індексом маси міокарда та рівнем ЗХС у дітей з ЮІА та надлишковою масою тіла [4].

Відомо, що ще однією ознакою високої імунозапальної активності хвороби є підвищення рівня фібриногену (ФБ) [28], тому ми використали цей показник у регресійному аналізі.

В результаті множинного регресійного аналізу з покрововим виключенням незначущих змінних побудована математична модель прогнозу формування атерогенних дисліпопротеїдемій у дітей, хворих на ЮІА, саме при першому дослідженні, що подана в наступній формулі:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = 3,9184 + 0,0974494 \times \text{АНА} + 3,46668 \times \text{ЦІК} + 0,568087 \times \text{ФБ}; R = 94,68 \%; R^2 = 87,58 \%; p < 0,02;$$

$$\text{ТГ} = 0,0550007 + 0,281653 \times \text{АНА} + 0,153077 \times \text{ЦІК} + 0,00740288 \times \text{ФБ}; R = 84,27 \%; R^2 = 74,83 \%; p < 0,01.$$

Згідно з формулою, рівні ЛПНЩ і ТГ, що є проатерогенними фракціями ліпідного спектра крові, у дітей, хворих на ЮІА, залежать від маркерів запальної активності ревматоїдного процесу з високою прогнозованою точністю, про що свідчать коефіцієнти детермінації ( $R^2 = 87,58$  та  $74,83$  % відповідно).

При дослідженні, проведеному через рік, коефіцієнти детермінації становили: для ХС ЛПНЩ —  $R = 32,22$  %,  $R^2 = 15,08$  %,  $p > 0,7$ ; для ТГ —  $R = 46,90$  %,  $R^2 = 34,50$  %,  $p > 0,5$ . Тобто на фоні базисної терапії та при зниженні запальної активності хвороби відбувається також нормалізація ліпідограми.

## Висновки

1. У дітей, хворих на ЮІА, на тлі активного запального процесу виявлено традиційну модель формування атерогенного ліпідного спектра крові.

2. Призначення комплексів базисної терапії метотрексатом і метотрексатом у поєднанні з імунобіологічними препаратами призводить до зниження запалення та нормалізації ліпідограми.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Avina-Zubieta J.A., Thomas J., Sadatsafavi M., Lehman A.J., Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann.*

- Rheum. Dis. 2012. № 71(9). P. 1524-1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
2. Gabriel S.E., Crowson C.S. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012. № 24(2). P. 171-176. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834ff2fd.
  3. Bohr A.-H., Fuhlbrigge R.C., Pedersen F.K., de Ferranti S.D., Müllle K. Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures. *Pediatric Rheumatology.* 2016. № 14. P. 3. doi: 10.1186/s12969-015-0061-5.
  4. Głowińska-Olszewska B., Bossowski A., Dobrenko E. et al. Subclinical cardiovascular system changes in obese patients with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators of Inflammation.* 2013. Vol. 3. P. 12-19. doi: org/10.1155/2013/436702.
  5. Jednacz E., Rutkowska-Sak L. Atherosclerosis in juvenile idiopathic arthritis. *Mediators of Inflammation.* 2012. № 11. P. 714-732. doi: 10.1155/2012/714732.
  6. Bohr A.-H. Lipoprotein cholesterol fractions are related to markers of inflammation in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016. № 14. P. 61-65. doi: 10.1186/s12969-016-0120-6.
  7. Selvaag A.M., Aulie H.A., Lilleby V., Flato B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016. № 75(1). P. 190-195. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206034.
  8. Coulson E.J., Ng W., Goff I., Foster H.E. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2013. № 45. P. 55-60. doi: 10.1093/rheumatology/ker106.
  9. Zhang J., Chen L., Delzell E. et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. № 73(7). P. 1301-1308. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715.
  10. Skeoch S., Bruce I.N. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015. № 11(7). P. 390-400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40.
  11. Boyer J.F., Gourraud P.A., Cantagrel A., Davignon J.L., Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2011. № 78(2). P. 179-183. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016.
  12. Haye-Salinas M.J., Bertoli A.M., Lema L. et al. Prevalence of dyslipidemia and elevated cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Medicina.* 2013. № 73(1). P. 26-30.
  13. Radner H., Lesperance T., Accorti N.A., Solomon D.H. Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2017. № 69(10). P. 1510-1518. doi: 10.1002/acr.23171.
  14. Gonzalez A., Maradit Kremers H., Crowson C.S. et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann. Rheum. Dis.* 2008. № 67(1). P. 64-69. doi: 10.1136/ard.2006.059980.
  15. Van den Hoek J., Boshuizen H.C., Roorda L.D. et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol. Int.* 2017. № 37(4). P. 487-493. doi: 10.1007/s00296-016-3638-5.
  16. Erum U., Ahsan T., Khowaja D. Lipid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Pak. J. Med. Sci.* 2017. № 33(1). P. 227-230. doi: 10.12669/pjms.331.11699.
  17. Jagpal A., Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatology.* 2018. Vol. 2. P. 33-39. doi: 10.1186/s41927-018-0014-y.
  18. Amezcaga U.M., Suarez-Almazor M.E. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: changes with rheumatoid arthritis therapies. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2012. № 14(5). P. 428-437. doi: 10.1007/s11926-012-0269-2.
  19. Ansell B.J., Fonarow G.C., Fogelman A.M. The paradox of dysfunctional high-density lipoprotein. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007. № 18(4). P. 427-434. doi: 10.1097/mol.0b013e3282364a17.
  20. Myasoedova E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2011. № 70(3). P. 482-487. doi: 10.1136/ard.2010.135871.
  21. Bag-Ozbek A., Giles J.T. Inflammation, adiposity, and atherogenic dyslipidemia in rheumatoid arthritis: is there a paradoxical relationship? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015. № 15(2). P. 497. doi: 10.1007/s11882-014-0497-6.
  22. Robertson J., Peters M.J., McInnes I.B., Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013. № 9. P. 513-523. doi: 10.1038/nrrheum.2013.91.
  23. Shepherd J., Cooper K., Harris P., Picot J., Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 2016. № 20(34). P. 1-222. doi: 10.3310/hta20340.
  24. Favalli E.G., Pontikaki I., Becciolini A., Biggioggero M., Ughi N., Romano M. et al. Real-life 10-year retention rate of first-line anti-TNF drugs for inflammatory arthritides in adult- and juvenile-onset populations: similarities and differences. *Clin. Rheumatol.* 2017. № 36(8). P. 1747-1755. doi: 10.1007/s10067-017-3712-8.
  25. Rochette E., Bourdier P., Pereira B. et al. TNF blockade contributes to restore lipid oxidation during exercise in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2019. № 17(1). P. 47. doi: 10.1186/s12969-019-0354-1.
  26. Sheno S., Wallace C.A. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. *Pediatr. Drugs.* 2010. № 12(6). P. 367-377. doi: 10.2165/11532610-000000000-00000.
  27. Versteegen R.H.J., McMillan R., Feldman B.M., Ito S., Laxer R.M. Towards therapeutic drug monitoring of TNF inhibitors for children with juvenile idiopathic arthritis: a scoping review. *Rheumatology (Oxford).* 2020. № 59(2). P. 386-397. doi: 10.1093/rheumatology/kez285.
  28. Rooney T., Scherzer R., Shigenaga J.K., Graf J., Imboden J.B., Grunfeld C. Levels of plasma fibrinogen are elevated in well-controlled rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011. № 50(8). P. 1458-1465. doi: 10.1093/rheumatology/ker011.

Отримано/Received 03.07.2020

Рецензовано/Revised 17.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 30.07.2020 ■

### Information about authors

Lyudmila Bogmat, MD, PhD, Professor, Head of the Department of cardiorheumatology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine  
 Viktoriia Nikonova, PhD, Senior Research Fellow at the Department of cardiorheumatology, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine  
 Natalia Shevchenko, Department of Pediatrics 2, medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine  
 Iryna Bessonova, Department of Pediatrics, medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Богмат Л.Ф.<sup>1</sup>, Ніконова В.В.<sup>1</sup>, Шевченко Н.С.<sup>1,2</sup>, Бессонова І.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України», г. Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, г. Харків, Україна

### Дисліпідемія як коморбидне состояние у дітей с ювенильним ідиопатическим артритом

**Резюме. Актуальность.** Атеросклеротический процесс начинается задолго до его клинической манифестации, а исследование когорты детей и взрослых лиц молодого возраста свидетельствует о том, что степень атеросклеротических изменений сосудов связана как с количеством факторов риска,

так и с их интенсивностью. У большинства детей степень поражения сосудов и скорость прогрессирования незначительны. Однако при наличии хронического воспалительного процесса, классическим примером которого у детей является ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), субклини-

ческие признаки атеросклероза проявляются уже на ранних этапах заболевания. Поэтому целью данного исследования было определение взаимосвязи нарушений липидного спектра крови с маркерами воспаления и параметрами сердечно-сосудистой системы у детей с ЮИА. **Материалы и методы.** Обследовано 65 детей в возрасте 8–18 лет, больных ЮИА, в процессе динамического наблюдения. Изучали иммунологическую активность заболевания, липидный спектр крови, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Статистическая обработка материала проведена с помощью Statgraphics 16.0 Centurion. **Результаты.** Анализ липидограммы в целом по группе показал, что у пациентов с ЮИА были достоверно выше показатели общего холестерина (ОХС) ( $p < 0,05$ ), тенденция к повышению уровня триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), что приводило к росту коэффициента атерогенности (КА) и формированию атерогенных дислипидемий. При исследовании через год отмечена тенденция к снижению уровня атерогенных и повышению антиатерогенных фракций липидов и нормализация показателей КА. Для углубленного анализа выделены группы, в которых регистрировались высокие уровни ЛПНП, ТГ и низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В группе с высоким уровнем ЛПНП кроме роста уровня ОХС выявлена тенденция к повышению уровня ТГ и КА. При обследовании через год на фоне патогенетической терапии отмечались снижение уровня ОХС и ЛПНП ( $p < 0,05$ ), тенденция к снижению уровня ТГ и повышению ЛПВП и, как следствие, нормализация КА. В группе с высо-

ким уровнем ТГ зарегистрировано повышение уровня ОХС и высокий уровень ЛПНП. При обследовании через год тенденция к росту ТГ сохранялась ( $p < 0,05$ ) и было выявлено повышение уровня ЛПОНП ( $p < 0,05$ ). Все больные этой подгруппы имели серопозитивный по уровню антиядерных антител (АНА) вариант ЮИА. В подгруппе пациентов с низким уровнем ЛПВП был достаточно высокий уровень ТГ и КА. У детей этой подгруппы выявлен полиартикулярный вариант ЮИА, серопозитивный по АНА. При исследовании через год у них отмечены существенное повышение уровня ЛПВП ( $p < 0,05$ ), тенденция к снижению ЛПНП, ЛПОНП, а также нормализация КА ( $p < 0,01$ ). Также была выделена подгруппа детей, получавших комбинированную терапию метотрексатом (МТХ) с иммунобиологическим препаратом (ИБП). Все дети из этой группы болели ЮИА более 3 лет и имели серопозитивный по АНА вариант артрита. В динамике наблюдения отмечена нормализация липидного спектра крови, а именно снижение уровня ОХС, повышение уровня ЛПВП, снижение уровня ЛПНП ( $p < 0,05$ ), ТГ и ЛПОНП и значительное снижение КА ( $p < 0,01$ ). Это свидетельствует о необходимости использования комбинированной базисной терапии (МТХ + ИБП) при резистентных вариантах течения ЮИА. **Выводы.** У детей с ЮИА на фоне активного воспалительного процесса выявлена традиционная модель формирования атерогенных дислипидемий. Использование комплексов базисной терапии МТХ и МТХ в сочетании с ИБП приводит к снижению воспаления и нормализации липидограммы. **Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит; дети; липидный спектр; базисная терапия

L.F. Bogmat<sup>1</sup>, V.V. Nikonova<sup>1</sup>, N.S. Shevchenko<sup>1,2</sup>, I.M. Bessonova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

### Dyslipidemia as a comorbid condition in children with juvenile idiopathic arthritis

**Abstract. Background.** The atherosclerotic process begins long before its clinical manifestation, and a study of a cohort of children and young adults shows that the degree of atherosclerotic changes in blood vessels is associated with both the number of risk factors and their intensity. For most children, the degree of vascular damage and the rate of progression are negligible. However, in the presence of a chronic inflammatory process, a classic example of which in children is juvenile idiopathic arthritis (JIA), subclinical signs of atherosclerosis are being detected in the early stages of the disease. Therefore, the aim of this study was to determine the relationship of lipid disorders with markers of inflammation and cardiovascular parameters in children with JIA. **Materials and methods.** Sixty-five children aged 8–18 years with JIA were examined in the process of dynamic observation. The immunological activity of the disease, the lipid spectrum of the blood, the functional state of the cardiovascular system were studied. Statistical processing of the material was performed using Statgraphics 16.0 Centurion. **Results.** Analysis of the lipid profile in the group as a whole showed that patients with JIA had significantly higher levels of total cholesterol (TC) ( $p < 0.05$ ), a tendency towards an increase in the level of triglycerides (TG), low-density lipoproteins (LDL) and very low-density lipoproteins (VLDL), which led to an increase in the atherogenic index and the formation of atherogenic dyslipoproteinemia. A year later, the study showed a tendency towards a decrease in the level of atherogenic lipid fractions, an increase in antiatherogenic lipid fractions and normalization of atherogenic index. For in-depth analysis, groups with high levels of LDL, TG and low levels of high-density lipoproteins (HDL) were identified. In the group with a high level of LDL, in addition to an increase in the level of TC, a tendency towards an increase in TG and atherogenic index was revealed. During the examination a year later, on the background of pathogenetic therapy,

there was a decrease in the level of TC and LDL ( $p < 0.05$ ), a tendency towards a decrease in TG and an increase in HDL and, as a consequence, the normalization of atherogenic index. In the group with a high level of TG, an increase in the content of TC and a high level of LDL were registered. Upon examination one year later, the tendency towards an increase in TG remained ( $p < 0.05$ ) and an increase in the level of VLDL ( $p < 0.05$ ) was found. All patients in this subgroup had a seropositive antinuclear antibody (ANA) variant of JIA. In the subgroup of patients with low HDL levels, there was a quite high content of TG and the highest atherogenic index. In children of this subgroup, the polyarticular variant of JIA, seropositive for ANA, was detected. The study a year later showed that they had a significant increase in the level of HDL ( $p < 0.05$ ), a tendency towards a decrease in LDL, VLDL, as well as the normalization of atherogenic index ( $p < 0.01$ ). A subgroup of children receiving combination therapy with methotrexate (MTX) with an immunobiological drug was also identified. All patients in this group suffered from JIA for more than 3 years and had an ANA seropositive variant of arthritis. In the dynamics of observation, there was a normalization of the lipid spectrum of the blood, namely a decrease in TC, an increase in HDL, a decrease in LDL ( $p < 0.05$ ), TG and VLDL and a significant decrease in atherogenic index ( $p < 0.01$ ). This indicates the need for the use of combination basic therapy (MTX + immunobiological drug) in resistant variants of JIA. **Conclusions.** In children with JIA, on the background of active inflammatory process, a traditional model of atherogenic dyslipidemia was found. The prescription of basic therapy with MTX and MTX in combination with immunobiological drug leads to a decrease in inflammation and normalization of the lipid profile.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis; children; lipid spectrum; basic therapy



# ГЕПАЗАК

КОМПЛЕКС БЕТАЇНУ ТА L-АРГІНІНУ



Допомога при **ацетоанемічному синдромі<sup>1</sup>**  
та **підтримка нормальної функції**  
**гепатобіліарної системи**



20 пакетів по 10 мл

#### Гепазак. Дієтична добавка.

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

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

добову дозу. Не використовувати розчин із 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):** ТОВ «Асіно Україна», компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281-23-33.

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

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)





# ЛАКТИАЛЕ GG



## Мікрофлора в порядку, міцний імунітет!

- ❌ Знижує прояви кишечних колік\*
- ❌ У 2 рази знижує тривалість гострої діареї\*
- ❌ Зменшує дисбактеріоз кишечника\*
- ❌ Підтримує бар'єрну функцію слизової шлунка\*

\*згідно з текстом маркування «Лактіале GG».

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом.

Декларація про відповідність продукції «Лактіале GG» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 24 травня 2018 р.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86 / e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua

УКР/ПРОМО/07/2020/ДД/ЛАК\_GG/ДМ/001





Абатуров О.Є.<sup>1</sup>, Кайдашев І.П.<sup>2</sup>, Нікуліна А.О.<sup>1</sup>, Токарева Н.М.<sup>1</sup>, Кривуша О.Л.<sup>1</sup>, Ликова А.Е.<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна  
<sup>2</sup>ВДНЗ України «Українська стоматологічна академія», НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, м. Полтава, Україна

## Протизапальні ефекти пробіотичної терапії хронічних гастроудоденітів у дітей

**Резюме. Актуальність.** Хронічний гастроудоденіт у дітей і підлітків у даний час є найпоширенішим захворюванням шлунково-кишкового тракту. Уштамів *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* є унікальні якості, які можуть відповідати за певні імунологічні, метаболічні й антимікробні ефекти, що вкрай важливі при запаленні слизової оболонки шлунка й дванадцятипалої кишки. **Мета дослідження:** визначити ефективність і безпечність використання *LGG* у комплексній терапії хронічних гастроудоденітів у дітей шляхом дослідження факторів, що ініціюють хронічний запальний процес. **Матеріали та методи.** Обстежено 43 дитини, хворих на хронічний гастроудоденіт, віком 10–14 років, із них сформовано 2 групи порівняння. До основної групи ( $n = 25$ ) увійшли пацієнти, для лікування яких поруч із традиційною терапією використовувався пробіотичний препарат у дозуванні 5 крапель, що містили  $5 \times 10^9$  ліофілізованих життєздатних бактерій *LGG* (ATCC 53103), — Лактіале GG. Контрольну групу ( $n = 18$ ) становили хворі, які отримували лише традиційну терапію. Тривалість лікування пробіотиком Лактіале GG становила 14 днів. Для доведення ефективності й безпечності використання *LGG* визначали рівень експресії мРНК *TLR4*, *NLRC1/NOD1* за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією. Активність експресії *NF-κB*<sup>+</sup>*CD40*<sup>+</sup>-клітин досліджували з використанням моноклональних антитіл методом проточної цитофлуориметрії. **Результати.** В основній групі до лікування рівень експресії мРНК *TLR4* становив  $3,23 \pm 0,15$  RU  $\Delta$ mRNA *TLR4/RNA actin*, через 14 днів лікування рівень експресії мРНК *TLR4* був  $3,15 \pm 0,13$  RU  $\Delta$ mRNA *TLR4/RNA actin*,  $p > 0,05$ . У контрольній групі рівень експресії мРНК *TLR4* до лікування становив  $3,19 \pm 0,14$  RU  $\Delta$ mRNA *TLR4/RNA actin*, через 14 днів лікування —  $3,07 \pm 0,08$  RU  $\Delta$ mRNA *TLR4/RNA actin*,  $p > 0,05$ . В основній групі до лікування рівень експресії гена *NOD1* був в 1,5 раза вищим, ніж після лікування, а саме  $2,86 \pm 0,24$  RU  $\Delta$ mRNA *NOD1/RNA GAPDH* і  $1,9 \pm 0,06$  RU  $\Delta$ mRNA *NOD1/RNA GAPDH* відповідно. У контрольній групі до лікування рівень експресії гена *NOD1* становив  $2,72 \pm 0,35$  RU  $\Delta$ mRNA *NOD1/RNA GAPDH*, після лікування не відмічалось його статистично значущого зменшення —  $2,57 \pm 0,37$  RU  $\Delta$ mRNA *NOD1/RNA GAPDH*. В основній групі спостереження до лікування активність *NF-κB* лімфоцитів становила  $48,1 \pm 3,2$  %; після лікування —  $30,2 \pm 2,3$  %,  $p < 0,05$ . Тоді як у групі порівняння не відмічалось статистично значущого зниження активності *NF-κB*: до лікування —  $45,8 \pm 1,8$  %; після лікування —  $40,9 \pm 5,2$  %,  $p > 0,05$ . **Висновки.** Вплив пробіотичної терапії *LGG* на експресію генів факторів рекогніції вродженої імунної системи *TLR4* і *NLRC1/NOD1* при хронічному гастроудоденіті в дітей характеризується доведеним зниженням експресії *NLRC1/NOD1* з подальшою деактивацією прозапальних *NF-κB*-асоційованих сигнальних шляхів.

**Ключові слова:** пробіотична терапія; *Lactobacillus rhamnosus GG*; хронічний гастроудоденіт; діти

## Вступ

Хронічний гастродуоденіт (ХГД) — найпоширеніша форма хронічної гастродуоденальної патології в дітей, що становить у структурі захворювань шлунка й дванадцятипалої кишки 58–74 % [3]. В Україні спостерігається невпинне зростання частоти виявлення ХГД у дітей всіх вікових груп: від 81,6 у дошкільників до 100–130,8 у дітей віком 7–15 років і 141 і більше (за лежно від регіону) — у підлітків на 1000 дитячого населення за відсутності тенденції до її зниження. Поряд із неухильним зростанням захворюваності на ХГД відзначається обтяження перебігу патологічного процесу: у 2,5 раза збільшилася питома вага ерозивних, субатрофічних і атрофічних форм [5].

Незважаючи на досягнення сучасної фармако-терапії, наявність стійких факторів, що ініціюють хронічний запальний процес до стандартної терапії, зростання числа повторних загострень і формування подальших ускладнень з приводу ХГД у дитячій популяції збільшують проблеми для клініцистів у всьому світі й вимагають подальшого вивчення ад'ювантних стратегій лікування.

Спираючись на результати попередніх досліджень, а також враховуючи, що молочнокислі бактерії, які природно локалізуються в шлунку й дванадцятипалій кишці, здавна пов'язані з ферментацією їжі та вважаються безпечними для перорального застосування як складова частина харчового продукту або добавка в загальноприйнятому дозуванні, ми припускаємо, що призначення саме *LGG* буде сприяти більш ефективному лікуванню хронічних гастродуоденітів у дітей.

**Мета дослідження:** визначити ефективність використання *Lactobacillus rhamnosus GG* у комплексній терапії хронічних гастродуоденітів у дітей за рахунок дослідження факторів, що ініціюють хронічний запальний процес.

## Матеріали та методи

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

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

Клінічне обстеження пацієнтів під час стаціонарного лікування на базі дитячого гастроентерологічного відділення КНП «Дніпровська МКЛ № 9» ДМР» з аналізом та інтерпретацією отриманих клініко-анамнестичних, лабораторно-інструментальних даних було основним методом дослідження. Перелік додаткових параклінічних методів обстеження був складений згідно з Наказом МОЗ України № 59 від 29.01.2013 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із хронічним гастродуоденітом».

Лабораторне дослідження окрім загальноклінічного й мікробіологічного (кількісної ідентифікації кишкової флори) обстеження включало молекулярно-генетичні методи дослідження, проведені в сертифікованій лабораторії НДІ генетичних та імунних основ розвитку патології і фармакогенетики Вишого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) до та після призначеної терапії.

Відносні рівні експресії мРНК мембранних TLR4 (Toll-like receptors 4) і цитоплазматичних рецепторів NLRC1/NOD1 (Nod-like receptors) визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією з використанням детектувального ампліфікатора ДТ-322 («ДНК-Технологія», РФ), як описано в протоколі виробника. Виділення загальної РНК зі слизової оболонки шлунка проводили за допомогою пакета реагентів «РИБО-золь-В» (AmpliSens, РФ). Для отримання кДНК у реакції зворотної транскрипції використовували праймер оліго (dT)18 і зворотну транскриптазу M-MuLV (SibEnzyme, РФ). Температура відпалу праймерів становила 62 °С. Аналізували експресію генів TLR4 і NLRC1/NOD1 методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу в присутності барвника SYBR Green I шляхом відносного кількісного аналізу. При визначенні рівня експресії мРНК TLR4 як референтний ген використовували ген  $\beta$ -актину. При визначенні рівня експресії мРНК NLRC1/NOD1 як референтний ген використовували ген GAPDH. Для аналізу даних застосовували пороговий Ct-метод з розрахунком за формулою:  $2^{-\Delta Ct}$  (або геометричний Ср-метод із розрахунком за формулою:  $\Delta Cp = Cp (TLR4) - Cp (\beta\text{-актину})$ , або  $\Delta Cp = Cp (NLRC1/NOD1) - Cp (GAPDH)$ ).

Для визначення експресії NF- $\kappa$ B CD40<sup>+</sup>-клітинами суспензію мононуклеарів периферичної крові інкубували з моноклональними антитілами (мкАТ) до поверхневих антигенів CD40. До 50 мкл суспензії (10<sup>5</sup> клітин) додавали 5 мкл мкАТ, мічених FITC, проти CD40 (Caltag, США) й інкубували 20 хв при 4 °С. Потім клітини відмивали шляхом центрифугування з 1 мл фосфатно-сольового буфера (ФСБ) при 1500 об/хв протягом 5 хв. Ресуспендовані клітини фіксували розчином (Caltag, США) 20 хв при 4 °С. Пермеабілізацію проводили при мкАТ проти субодиноць р65 молекули NF- $\kappa$ B (BD Biosciences Pharmingen, США) протягом 40 хв при 4 °С. Після одноразового відмивання до ресуспендованих клітин додавали інші мкАТ, мічені PE

(Caltag, США). Після 20-хвилинної інкубації клітини відмивали, додавали 0,5 мл ФСБ та аналізували проби на проточному цитофлуориметрі EPIC LX-MCL (Beckman Coulter, США), використовуючи програму System IT™ Software. Для збудження флуоресценції використовували аргонний лазер із хвилею завдовжки 488 нм. Додатково до флуоресцентних параметрів проводили реєстрацію прямого й бокового світлорозсіювання клітин, що дозволяло виключати з дослідження конгломерати клітин, їх уламки.

Усім дітям було виконано фіброезофагогастроуденоскопічне дослідження (ФЕГДС, Pentax FG-15W, Японія) з вилученням біоптату слизової оболонки шлунка.

Для визначення ефективності й безпечності використання *LGG* із 43 дітей, хворих на ХГД, віком 10–14 років сформували 2 групи порівняння. До основної групи ( $n = 25$ ) увійшли пацієнти, для лікування яких поруч із традиційною терапією використовувався пробіотичний препарат у дозуванні 5 крапель, що містили  $5 \times 10^9$  ліофілізованих життєздатних бактерій *LGG* (ATCC 53103), — Лактіале GG. Контрольну групу ( $n = 18$ ) становили хворі, що отримували лише традиційну терапію. Тривалість лікування пробіотиком Лактіале GG становила 14 днів.

Критеріями клінічної ефективності лікування вважали: відсутність клінічних проявів ХГД (абдомінального больового, диспептичного, астеновегетативного синдромів), нормалізацію фізіологічного складу кишкового мікробіому й відсутність прозапальної імунної відповіді за результатами молекулярно-генетичних методів досліджень.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-VM47K-749PV-PG3KT) і програмного продукту Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Аналіз отриманих даних з оцінкою статистичної вірогідності відмінностей проводився за допомогою пара- і непараметричних методів статистики. Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці усіх нульових гіпотез приймалося рівним 0,05 (5 %).

## Результати

Основна група і група порівняння обстежених пацієнтів за віком і статтю вірогідно не відрізнялись одна від одної. Середній вік дітей, хворих на ХГД, в основній групі був  $13,23 \pm 0,62$  року, в контрольній групі —  $12,56 \pm 0,54$  року. Хлопчики в основній групі дітей становили 60,3 %, у групі порівняння — 55,9 %; дівчатка — 39,7 і 44,1 % відповідно.

У клінічній картині більшості спостережуваних пацієнтів домінували больовий, диспептичний і астеновегетативний синдроми. Провідним клінічним синдромом у дітей обох груп був абдомінальний больовий, проте його характер і вираженість у дітей основної групи відрізнялися від таких у пацієнтів контрольної групи. При порівнянні динаміки клінічних проявів в обох групах хворих було встановлено, що на тлі лікування комбінованою терапією з ви-

користанням препарату Лактіале GG спостерігався більш швидкий регрес інтенсивності основних синдромів захворювання. Клінічною особливістю в дітей, які отримували комбіновану терапію з пробіотичним препаратом *LGG*, була менш виражена інтенсивність болю, який вони характеризували як ниючий з почуттям розпирання в епігастральній ділянці, і скорочена тривалість больового синдрому, що в середньому становила  $8,0 \pm 1,2$  дня.

Тоді як у пацієнтів із групи порівняння, які не отримували пробіотичний препарат *LGG*, абдомінальний біль мав частіше виразковоподібний перебіг у 1/3 (33,4 %) дітей за відсутності ерозивно-виразкового ураження слизової оболонки шлунка або дванадцятипалої кишки й відрізнявся більшою тривалістю, що становила  $13,0 \pm 1,6$  дня.

Диспептичні прояви на 7-й день лікування також були більш вираженими в дітей контрольної групи порівняно з пацієнтами основної групи й частіше характеризувались відсутністю апетиту (у 1,2 раза), метеоризмом, нестійкістю випорожнень зі схильністю до запорів (у 1,8 раза).

Астеновегетативний синдром реєструвався в дітей в основній і контрольній групі в середньому упродовж однакового проміжку часу —  $13,0 \pm 2,3$  дня і  $14,0 \pm 1,8$  дня відповідно.

При порівнянні динаміки клінічних проявів в обох групах хворих було встановлено, що на тлі комбінованої терапії з використанням препарату Лактіале GG відбувався більш швидкий регрес інтенсивності основних синдромів захворювання.

Дослідження фекальної мікробіоти в основній і контрольній групах до лікування характеризувалось приблизно однаковою кількістю біфідумбактерій —  $8,68 \times 10^9$  КУО/г і  $8,71 \times 10^9$  КУО/г відповідно. Починаючи із 7-го дня лікування кількість зазначених коменсальних бактерій починає збільшуватись в основній групі спостереження з  $8,64 \times 10^9$  КУО/г до  $8,94 \times 10^9$  КУО/г фекалій. Тоді як у контрольній групі спостерігалось вірогідне зменшення біфідумбактерій починаючи з 7-го дня спостереження — до  $8,24 \times 10^9$  КУО/г фекалій (рис. 1).

Кількість лактобактерій в основній і контрольній групах до лікування також принципово не відрізнялась і становила  $6,66 \times 10^7$  КУО/г і  $7 \times 10^7$  КУО/г відповідно. На 7-й день лікування кількість зазначених коменсальних бактерій характеризується відносним зменшенням в основній групі спостереження до  $6,44 \times 10^7$  КУО/г із поступовим збільшенням до  $7,12 \times 10^7$  КУО/г на 14-й день лікування. Тоді як у контрольній групі спостерігалось вірогідне зменшення лактобактерій починаючи з 7-го дня спостереження до  $6,67 \times 10^7$  КУО/г з мінімально зареєстрованою їх кількістю на 14-й день спостереження на рівні  $6,14 \times 10^7$  КУО/г фекалій (рис. 2).

У той же час при дослідженні умовно-патогенних бактерій у кишковому вмісті в основній і контрольній групах спостереження на 14-й день лікування ми отримали вірогідно значиме їх зростання в контрольній групі. Рівень зростання гемолізуючої *Escherichia coli* Hly+ переважав у 2 рази, кокової флори — у 2,34 раза,

*Staphylococcus saprophyticus* — у 1,9 раза, ентерококів — у 5 разів порівняно з основною групою (рис. 3).

У дітей із хронічним гастроудоденітом у періоді загострення спостерігався відносно підвищений рівень експресії TLR4 (рівень активності 1,9–2,8) RU  $\Delta$ mRNA TLR4/RNA actin і NLRC1/NOD1 (рівень активності  $\geq 4,206$  RU  $\Delta$ mRNA NOD1/RNA GAPDH).

Незалежно від лікування рівень експресії мРНК TLR4 практично не змінювався до періоду реконвалесценції. В основній групі до лікування рівень експресії мРНК TLR4 становив  $3,23 \pm 0,15$  RU  $\Delta$ mRNA TLR4/RNA actin, через 14 днів лікування рівень експресії мРНК TLR4 становив  $3,15 \pm 0,13$  RU  $\Delta$ mRNA TLR4/RNA actin,  $p > 0,05$ . У контрольній групі рівень експресії мРНК TLR4 до лікування становив  $3,19 \pm 0,14$  RU  $\Delta$ mRNA TLR4/RNA actin, через 14 днів лікування —  $3,07 \pm 0,08$  RU  $\Delta$ mRNA TLR4/RNA actin,  $p > 0,05$ .

У той же час на тлі терапії Лактіале GG спостерігалось зниження експресії мРНК цитоплазматичних рецепторів NLRC1/NOD1. В основній групі до лікування рівень експресії гена NOD1 був в 1,5 раза вищим, ніж після лікування, а саме  $2,86 \pm 0,24$  RU

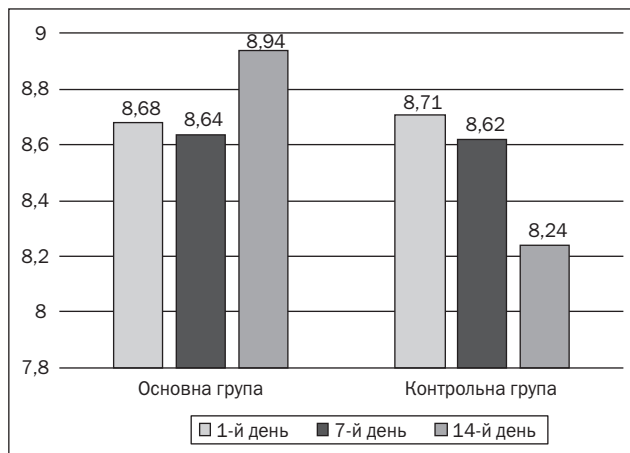
$\Delta$ mRNA NOD1/RNA GAPDH і  $1,9 \pm 0,06$  RU  $\Delta$ mRNA NOD1/RNA GAPDH. У контрольній групі до лікування рівень експресії гена NOD1 становив  $2,72 \pm 0,35$  RU  $\Delta$ mRNA NOD1/RNA GAPDH, після лікування не відмічалось його статистично значимого зменшення —  $2,57 \pm 0,37$  RU  $\Delta$ mRNA NOD1/RNA GAPDH.

Наше дослідження також продемонструвало, що терапія Лактіале GG супроводжувалась статистично значимим зниженням активності фактора транскрипції NF- $\kappa$ B: його рівень до лікування становив  $48,1 \pm 3,2$  %; після лікування —  $30,2 \pm 2,3$  %,  $p < 0,05$ . Тоді як у групі порівняння не відмічалось статистично значущого зниження активності NF- $\kappa$ B: до лікування —  $45,8 \pm 1,8$  %; після лікування  $40,9 \pm 5,2$  %,  $p > 0,05$ .

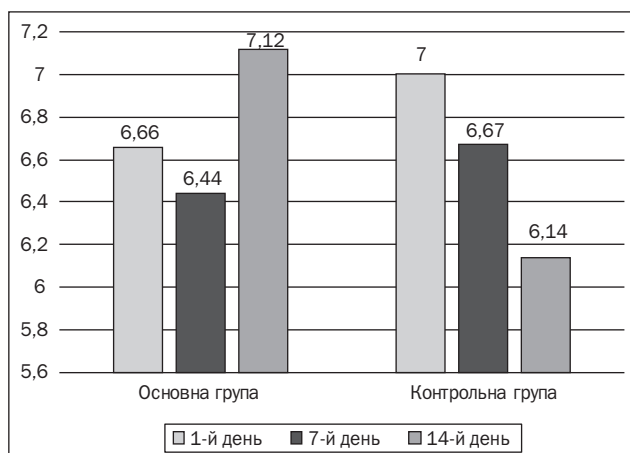
### Обговорення

Нами показано, що комбінована терапія з призначенням пробіотичних бактерій LGG у періоді загострення здатна здійснювати процес саногенезу більш швидко при клінічно визнаних хронічних захворюваннях гастроудоденальної зони, ніж стандартне лікування. Подібний ефект був відзначений авторами в попередніх роботах та інших дослідженнях [6, 10].

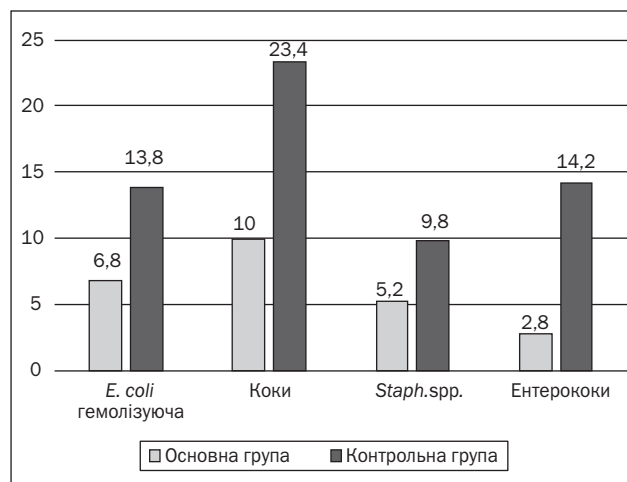
Отримані результати дослідження кишкового мікробіому свідчать про асоціацію між зниженням лакто- та біфідумбактерій і зростанням умовно-патогенної флори в кишковому люмені дітей, які не отримували при лікуванні ХГД пробіотичний препарат LGG. Тоді як призначення Лактіале GG сприяло більш ефективному зростанню лакто- і біфідумбактерій у дітей. W. Zhang і співавт. [21] у 2018 році також було доведено, що *Lactobacillus rhamnosus GG* можуть відновити баланс мікробіоти в кишечнику й зберегти кишковий епітеліальний бар'єр, пов'язаний з автофагією, тим самим контролюючи зростання не тільки умовно-патогенної, а й патогенної кишкової флори *Salmonella enterica* serovar *Infantis* за рахунок промоторування рецептора епідермального фактора зростання й фосфорилування від'ємного посередника Akt, який запобігає загибелі кишкових епітеліоцитів і стимулює зростання



**Рисунок 1. Динаміка рівня біфідумбактерій ( $10^9$  КУО/г) у кишковій мікробіоті в основній і контрольній групах на 1, 7 і 14-й день спостереження**



**Рисунок 2. Динаміка рівня лактобактерій ( $10^7$  КУО/г) у кишковій мікробіоті в основній і контрольній групах на 1, 7 і 14-й день спостереження**



**Рисунок 3. Динаміка кількості умовно-патогенних бактерій ( $> 3$  lg КУО/г) у кишковому люмені в основній і контрольній групах на 1, 7 і 14-й день спостереження**

*L.amylovorus*, *L.agilis* та інших представників родини *Proteobacteria*, *Firmicutes* і *Bacteroides*. Вважається, що зменшення запалення відбувається за рахунок зниження патогенного зростання бактерій за рахунок посилення бар'єрних функцій, які запобігають вторгненню в щільні з'єднання за рахунок зниження рН кишечника й стимулювання неспецифічних і специфічних імунних реакцій [18].

Імунна система слизової оболонки шлунково-кишкового тракту виявляє мікроорганізми, розрізняючи симбіотичні й патогенні за допомогою вдосконаленої консервативної системи образ-розпізнавальних рецепторів (pattern recognition receptors — PRR), включно з мембранозв'язаними рецепторами, що асоційовані з мембраною TLR, і цитоплазматичними NLR. Бактерії *LGG* лімітують активність механізмів, що беруть участь у розвитку запальних реакцій [8, 16]. Патоген-асоційовані молекулярні структури, зокрема ліпополісахарид (LPS), розпізнаються TLR4, тим самим індують синтез прозапальних цитокінів, хемокінів [4]. Згідно з результатами нашого дослідження, активність експресії генів TLR4 не змінювалась на тлі лікування пробіотичними бактеріями *LGG*. Імовірно, бактерії *LGG* не чинять значного впливу на експресію рецепторів TLR4 [7, 14], але запобігають взаємодії LPS патогенних бактерій із TLR4. Так, доведено, що пробіотичні бактерії *LGG* індують продукцію аксесуарної молекули sCD14 моноцитами й дендритними клітинами, що перешкоджає взаємодії патоген-асоційованих структур з mCD14 і продукції цитокінів [2, 12].

Терапія Лактіале GG супроводжувалась вірогідним зниженням експресії NLRC1/NOD1. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що протизапальна функція *LGG* принаймні частково опосередковується через NLR. Jiao Yu і співавт. у 2017 році також довели можливість бактерій *LGG* пригнічувати активність рецепторів NLRC1/NOD1 при індукованому сальмонельозному ентериті *in vivo* у свиней [20]. З родини NLR NOD1 і NOD2 активуються під впливом пептидогліканових компонентів мезодіамінопімелевої кислоти й мурамідипептиду відповідно [19].

Відомо, що ключовим каскадом, який запускає процес запалення, є шлях від збудження образ-розпізнавальних рецепторів до підвищення рівня експресії прозапальних генів, що асоціюються з ядерним фактором транскрипції каппа-енхансеру легкого ланцюга активованих В-клітин (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) і реалізується відповідною активацією TLR4/MyD88/TAK1 і NLRC1/NOD1/TAK1 сигнальних шляхів [13, 15], призводить до вироблення протизапальних цитокінів, хемокінів та антимікробних пептидів, тим самим сприяючи запальній реакції в організмі [1].

Терапія Лактіале GG супроводжувалась зниженням активності фактора транскрипції NF-κB. Технологія таргетування генів Cre/lox доводить специфічну активацію NF-κB у різних клітинних лініях і підкреслює, що NF-κB має тканинно-специфічні ефекти в запальній відповіді [9]. За даними L. Eckmann та співавт. [11], запалення, індуковане тканинними макрофагами,

спричинене умовно-патогенними бактеріями при порушенні цілісності епітеліальних бар'єрів кишечника, пов'язане зі специфічною активацією фактора транскрипції NF-κB.

У дослідженнях S.R. Qi та співавт. [17] продемонстровано, що навіть нежиттєздатні пробіотичні компоненти *LGG* чинять протизапальну дію на епітеліальні клітини шлунково-кишкового тракту. Попередня інкубація з окремими компонентами або комбінацією компонентів *LGG*, а саме білком поверхневого шару (surface layer protein — SLP) і геномною ДНК (genomic DNA, gDNA), зазвичай інгібувала активацію Toll-подібних рецепторів, мітоген-активованих протеїнкіназ, позаклітинних регульованих протеїнкіназ і сигнальних шляхів NF-κB у клітинах макрофагів мишей RAW264.7, стимульованих LPS, що, як правило, призводило до ослаблення виробництва запальних цитокінів IL-6 і TNF-α.

Сигнальний шлях NF-κB регулює синтез запальних цитокінів, рекрутинг лейкоцитів і виживання клітин, що є важливими компонентами запальної реакції. У той же час антиапоптичні функції NF-κB можуть у випадку відновлення епітеліального бар'єра травного тракту підтримувати запальну реакцію завдяки стійкій активації лейкоцитів [17].

Отже, у дітей із хронічним гастродуоденітом спостерігався дещо підвищений рівень експресії мРНК TLR4, NLRC1/NOD1 у слизовій оболонці шлунка й активності NF-κB у периферичних лімфоцитах без статистично значимих розбіжностей у групах порівняння,  $p > 0,05$ . Терапія препаратом Лактіале GG сприяє клінічному одужанню дітей із хронічними гастродуоденітами, ймовірно, за рахунок інгібування активності запального процесу, пригнічення активності експресії NLRC1/NOD1 та активності фактора транскрипції NF-κB.

## Висновки

Доведено, що NF-κB контролює запалення різними механізмами за типом зворотного зв'язку, впливаючи на активність і тривалість запальної реакції. Призначення терапії пробіотичним препаратом Лактіале GG у дітей із хронічним гастродуоденітом сприяє більш швидкому регресу клінічних проявів: болювого, диспептичного й астеновегетативного синдромів. Терапія препаратом Лактіале GG супроводжується відновленням рівня вмісту біфідумфлори й лактобактерій у кишковому біотопі. Призначення Лактіале GG приводить до більш швидкого зниження рівня запалення за рахунок пригнічення активності експресії рецепторів NLRC1/NOD1 і фактора транскрипції NF-κB.

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

## Список літератури

1. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Инициация воспалительного процесса при вирусных и бактериальных заболеваниях, возможности и перспективы медикаментозного управления. Харьков: С.А.М., 2011. 392 с.

2. Абатуров О.Є., Герасименко О.Н. Особливості експресії TLR-4 та TLR-аксесуарних молекул у дітей, хворих на хронічний гастроуденіт. *Современная педиатрия*. 2011. 3(37). 100-103.
3. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Завгородняя Н.Ю. Хронические *SagA(+)* *Helicobacter pylori*-ассоциированные гастриты у детей: монография. Х.: С.А.М., 2014. 412 с.
4. Абатуров О.Є. Модуляція активності TLR4 епітеліоцитів слизової оболонки шлунка при хелікобактерній інфекції. *Современная педиатрия*. 2009. 6(28). 141-146.
5. Волосовец А.П., Бекетова Г.В., Выговская Ш.В. и др. Организация педиатрической помощи населению. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018. 1(6). 7-25.
6. Кривуша О.Л., Бабич В.Л., Леоненко Н.Й. Пробиотична корекція функціональних порушень шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку. *Здоровье ребенка*. 2019. 14(5). 38-43. doi: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157876.
7. Bäuerl C., Abitayeva G., Sosa-Carrillo S. et al. P40 and P75 Are Singular Functional Muramidases Present in the *Lactobacillus casei/pa-racasei/rhamnosus* Taxon. *Front Microbiol*. 2019 Jun 26. 10. 1420. doi: 10.3389/fmicb.2019.01420.
8. Bezirtzoglou E., Stavropoulou E. Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora. *Anaerobe*. 2011 Dec. 17(6). 369-74. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.010.
9. Chen L.W., Egan L., Li Z.W., Greten F.R., Kagnoff M.F., Karin M. The two faces of IKK and NF- $\kappa$ B inhibition: Prevention of systemic inflammation but increased local injury following intestinal ischemia-reperfusion. *Nat. Med*. 2003. 9. 575-581. doi: 10.1038/nm849.
10. Cruchet S., Furnes R., Maruy A. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr. Drugs*. 2015. 17(3). 199-216. doi: 10.1007/s40272-015-0124-6.
11. Eckmann L., Nebelsiek T., Fingerle A.A. et al. Opposing functions of IKK $\beta$  during acute and chronic intestinal inflammation. *Proc. Natl Acad. Sci*. 2008. 105. 15058-15063. doi: 10.1073/pnas.0808216105.
12. Gao K., Wang C., Liu L., Dou X., Liu J., Yuan L., Zhang W., Wang H. Immunomodulation and signaling mechanism of LGG and its components on porcine intestinal epithelial cells stimulated by lipopolysaccharide. *J. Microbiol. Immunol. Infect*. 2017 Oct. 50(5). 700-713. doi: 10.1016/j.jmii.2015.05.002.
13. Hajjar A.M., Ernst R.K., Yi J., Yam C.S. et al. Expression level of human TLR4 rather than sequence is the key determinant of LPS responsiveness. *PLoS One*. 2017. 12(10). e0186308. doi: 10.1371/journal.pone.0186308.
14. Khailova L., Petrie B., Baird C.H., Dominguez Rieg J.A., Wischmeyer P.E. LGG and *Bifidobacterium longum* attenuate lung injury and inflammatory response in experimental sepsis. *PLoS One*. 2014 May 15. 9(5). e97861. doi: 10.1371/journal.pone.0097861.
15. Mitchell J.P., Carmody R.J. NF- $\kappa$ B and the Transcriptional Control of Inflammation. *Int. Rev. Cell Mol. Biol*. 2018. 335. 41-84. doi: 10.1016/bs.ircmb.2017.07.007.
16. Molska M., Regula J. Potential Mechanisms of Probiotics Action in the Prevention and Treatment of Colorectal Cancer. *Nutrients*. 2019 Oct 14. 11(10). 2453. doi: 10.3390/nu1110245.
17. Qi S.R., Cui Y.J., Liu J.X., Luo X., Wang H.F. LGG components, SLP, gDNA and CpG, exert protective effects on mouse macrophages upon lipopolysaccharide challenge. *Lett. Appl. Microbiol*. 2020. 70(2). 118-127. doi: 10.1111/lam.13255.
18. Ritchie M.L., Romanuk T.N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One*. 2012. 7(4). e34938. doi: 10.1371/journal.pone.0034938.
19. Wu Q., Liu M.C., Yang J., Wang J.F., Zhu Y.H. *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 Ameliorates *Escherichia coli*-Induced Inflammation and Cell Damage via Attenuation of ASC-Independent NLRP3 Inflammasome Activation. *Appl. Environ. Microbiol*. 2015. 82(4). 1173-1182. doi: 10.1128/AEM.03044-15.
20. Yu J., Zhu Y.H., Yang G.Y., Zhang W., Zhou D., Su J.H., Wang J.F. Anti-inflammatory capacity of LGG in monophasic variant *Salmonella* infected piglets is correlated with impeding NLRP6-mediated host inflammatory responses. *Vet. Microbiol*. 2017 Oct. 210. 91-100. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.08.008.
21. Zhang W., Zhu Y.H., Yang G.Y. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG Affects Microbiota and Suppresses Autophagy in the Intestines of Pigs Challenged with *Salmonella* *Infantis*. *Front. Microbiol*. 2018. 8. 2705. Published 2018 Jan 17. doi: 10.3389/fmicb.2017.02705.

Отримано/Received 19.06.2020

Рецензовано/Revised 02.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 07.07.2020 ■

#### 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>

I.P. Kaydashev, MD, Professor at the Department of internal medicine 3 with phthisiology, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

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

N.M. Tokarieva, PhD, Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

O.L. Krivusha, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

A.E. Lykova, Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Абатуров А.Е.<sup>1</sup>, Кайдашев И.П.<sup>2</sup>, Никулина А.А.<sup>1</sup>, Токарева Н.М.<sup>1</sup>, Кривуша Е.Л.<sup>1</sup>, Лыкова А.Э.<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

<sup>2</sup>ВГУЗ Украины «Украинская стоматологическая академия», НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, г. Полтава, Украина

### Противовоспалительные эффекты пробиотической терапии хронических гастроуденитов у детей

**Резюме. Актуальность.** Хронический гастроуденит у детей и подростков в настоящее время является самым распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта. У штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) есть уникальные свойства, которые могут отвечать за определенные иммуно-

логические, метаболические и антимикробные эффекты, которые крайне важны при воспалении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. **Цель исследования:** определить эффективность и безопасность использования *Lactobacillus rhamnosus* GG в комплексной терапии хрониче-



ских гастроуденитов у детей путем исследования факторов, инициирующих хронический воспалительный процесс. **Материалы и методы.** Обследовали 43 ребенка, больных хроническим гастроуденитом, в возрасте 10–14 лет, из них были сформированы 2 группы сравнения. В основную группу ( $n = 25$ ) вошли пациенты, для лечения которых наряду с традиционной терапией использовался пробиотический препарат в дозировке 5 капель, содержащих  $5 \times 10^9$  лиофилизированных жизнеспособных бактерий *LGG* (ATCC 53103), — Лактиале GG. Контрольную группу ( $n = 18$ ) составили больные, получавшие только традиционную терапию. Продолжительность лечения пробиотиком Лактиале GG составляла 14 дней. Для доказательства эффективности и безопасности использования *LGG* определяли уровень экспрессии мРНК TLR4, NLRC1/NOD1 с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Активность продукции NF-κB CD40<sup>+</sup> клетками исследовали с использованием моноклональных антител методом проточной цитофлуориметрии. **Результаты.** В основной группе до лечения уровень экспрессии мРНК TLR4 составлял  $3,23 \pm 0,15$  RU ΔmRNA TLR4/RNA actin, через 14 дней лечения уровень экспрессии мРНК TLR4 составил  $3,15 \pm 0,13$  RU ΔmRNA TLR4/RNA actin,  $p > 0,05$ . В контрольной группе уровень экспрессии мРНК

TLR4 до лечения составил  $3,19 \pm 0,14$  RU ΔmRNA TLR4/RNA actin, через 14 дней лечения —  $3,07 \pm 0,08$  RU ΔmRNA TLR4/RNA actin,  $p > 0,05$ . В основной группе до лечения уровень экспрессии гена NOD1 был в 1,5 раза выше, чем после лечения, а именно  $2,86 \pm 0,24$  RU ΔmRNA NOD1/RNA GAPDH и  $1,9 \pm 0,06$  RU ΔmRNA NOD1/RNA GAPDH. В контрольной группе до лечения уровень экспрессии гена NOD1 составлял  $2,72 \pm 0,35$  RU ΔmRNA NOD1/RNA GAPDH, после лечения не отмечалось его статистически значимого уменьшения —  $2,57 \pm 0,37$  RU ΔmRNA NOD1/RNA GAPDH. В основной группе наблюдения до лечения активность NF-κB лимфоцитов составляла  $48,1 \pm 3,2$  %; после лечения —  $30,2 \pm 2,3$  %,  $p < 0,05$ . Тогда как в группе сравнения не отмечалось статистически значимого снижения активности NF-κB: до лечения —  $45,8 \pm 1,8$  %; после лечения —  $40,9 \pm 5,2$  %,  $p > 0,05$ . **Вывод.** Влияние пробиотической терапии *LGG* на экспрессию генов факторов рекогниции врожденной иммунной системы TLR4 и NLRC1/NOD1 при хроническом гастроудените у детей характеризуется доказанным снижением экспрессии NLRC1/NOD1 с последующей деактивацией провоспалительных NF-κB-ассоциированных сигнальных путей.

**Ключевые слова:** пробиотическая терапия; *Lactobacillus rhamnosus GG*; хронический гастроуденит; дети

A.E. Abaturov<sup>1</sup>, I.P. Kaydashev<sup>2</sup>, A.A. Nikulina<sup>1</sup>, N.M. Tokarieva<sup>1</sup>, E.L. Kryvusha<sup>1</sup>, A.E. Lykova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Research Institute of Genetic and Immunological Foundations for the Development of Pathology and Pharmacogenetics, Poltava, Ukraine

### Anti-inflammatory effects of probiotic therapy of chronic gastroduodenitis in children

**Abstract. Background.** Chronic gastroduodenitis in children and adolescents is currently the most common disease of the gastrointestinal tract. The strains of *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* have unique properties that can be responsible for certain immunological, metabolic and antimicrobial effects, which are extremely important for inflammation of the mucous membrane of the stomach and duodenum. The purpose was to determine the effectiveness and safety of the use of *Lactobacillus rhamnosus GG* in the comprehensive treatment of chronic gastroduodenitis in children by examining the factors initiating the chronic inflammatory process. **Materials and methods.** Forty-three children with chronic gastroduodenitis aged 10–14 years were examined, of which 2 comparison groups were formed. The main group ( $n = 25$ ) included patients for the treatment of which, along with traditional therapy, a probiotic preparation Lactiale GG was used at a dose of 5 drops containing  $5 \cdot 10^9$  lyophilized viable *LGG* bacteria (ATCC 53103). The control group ( $n = 18$ ) was represented by patients who received only traditional therapy. The duration of treatment with Lactiale GG probiotic was 14 days. To prove the efficacy and safety of *LGG*, the expression level of TLR4, NLRC1/NOD1 mRNA was determined using reverse transcription polymerase chain reaction. The production activity of NF-κB CD40<sup>+</sup> cells was investigated using monoclonal antibodies by flow cytometry. **Results.** In the main group before treatment, the expression level of TLR4 mRNA was

$3.23 \pm 0.15$  RU ΔmRNA TLR4/RNA actin, after 14 days of treatment, it was  $3.15 \pm 0.13$  RU ΔmRNA TLR4/RNA actin,  $p > 0.05$ . In the control group, the expression level of TLR4 mRNA before treatment was  $3.19 \pm 0.14$  RU ΔmRNA TLR4/RNA actin, after 14 days of treatment —  $3.07 \pm 0.08$  RU ΔmRNA TLR4/RNA actin,  $p > 0.05$ . In the main group before treatment, the level of NOD1 gene expression was 1.5 times higher than after treatment, namely,  $2.86 \pm 0.24$  and  $1.90 \pm 0.06$  RU ΔmRNA NOD1/RNA GAPDH, respectively. In the control group, the level of NOD1 gene expression before treatment was  $2.72 \pm 0.35$  RU ΔmRNA NOD1/RNA GAPDH; after treatment, its statistically significant decrease was not observed —  $2.57 \pm 0.37$  RU ΔmRNA NOD1/RNA GAPDH. In the main observation group before treatment, the activity of NF-κB lymphocytes was  $48.1 \pm 3.2$  %; after treatment —  $30.2 \pm 2.3$  %,  $p < 0.05$ . Whereas in the comparison group, there was no statistically significant decrease in NF-κB activity: before treatment —  $45.8 \pm 1.8$  %; after treatment —  $40.9 \pm 5.2$  %,  $p > 0.05$ . **Conclusions.** The effect of *LGG* probiotic therapy on expression of TLR4 and NLRC1/NOD1 genes of innate immune system recognition factors in chronic gastroduodenitis in children is characterized by a proven decrease in NLRC1/NOD1 expression followed by deactivation of pro-inflammatory NF-κB-associated signaling pathways. **Keywords:** probiotic therapy; *Lactobacillus rhamnosus GG*; chronic gastroduodenitis; children



УДК 616.85-009.86

Кирилова Л.Г., Мірошников О.О.

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

## Диференціальна діагностика синдрому ранньої дитячої нервовості у практиці педіатра

**Резюме.** У статті поданий огляд сучасних наукових даних щодо ранньої дитячої нервовості — групи станів у немовлят та дітей раннього віку, що обумовлюють патологічний фон для розвитку психоневрологічної патології. Наведені класифікації цих станів, проаналізовані підходи до діагностики й лікування, у тому числі до медикаментозної терапії. Подані результати власного дослідження ефективності препаратів Сілента та Когівіс при синдромі ранньої дитячої нервовості в дітей дошкільного віку.

**Ключові слова:** рання дитяча нервовість; невротатія; неврозподібний стан; Сілента; Когівіс

### Вступ

Синдром ранньої дитячої нервовості (РДН), або невротатії, являє собою один із найбільш поширених нервово-психічних розладів у дітей раннього та дошкільного віку. Провідне місце у структурі синдрому займає підвищена збудливість, емоційна лабільність, підвищена чутливість до зовнішніх подразників у поєднанні зі швидким виснаженням нервової системи. Для дітей із синдромом РДН також характерні підвищена тривожність, лякливості, страх перед усім новим. Отже, прояви РДН є неспецифічними та можуть як безслідно минати з часом, так і бути першими клінічними ознаками невротичних станів або порушень нейророзвитку (англ. neurodevelopmental disorders), таких як розлади аутистичного спектра (РАС) або розлад дефіциту уваги з гіперактивністю [1].

У немовлят та дітей раннього віку в симптоматиці РДН на перший план переважно виходять різноманітні вегетативні розлади та порушення сну. Серед соматовегетативних розладів домінують порушення функції органів шлунково-кишкового тракту та розлади сну. Для немовлят із синдромом РДН характерні часті зригування, відрижка, захливання молоком та поперхування, надмірне збудження та неможливість заспокоїтися під час їжі, епізоди надмірного раптового крику, спричи-

нені шлунково-кишковими розладами, що зазвичай описуються як коліки. Переважно вони трапляються в соматично здорових дітей та проявляються нападами дратівливості, рухової активності та тривалого плачу — не менше 3 годин на добу [2, 3].

У немовлят із РДН можуть розвиватися порушення харчової поведінки, наприклад відмова смоктати під час бадьорості, водночас дитина їсть лише під час дрімоти або під час особливих ритуалів: тільки в певному положенні, із певним світлом, під час поглажування тощо. При порушенні ритуалів дитина відмовляється від їжі та реагує плачем. Якщо дитина починає смоктати під час дрімоти, але прокидається, то може відмовлятися від їжі та голодувати по 11–20 годин підряд. Як правило, порушення харчової поведінки з'являються у віці 1–3 міс. та можуть тривати протягом першого року життя. Подібна поведінка може призводити до дефіциту маси тіла, іноді значного (англ. failure to thrive). При тяжких порушеннях харчування необхідна диференціальна діагностика з гастроезофагеальним рефлюксом, діафрагмальною грижею, алергією до білка коров'ячого молока, а також із психіатричними проблемами в матері (депресія, синдром Мюнхгаузена, жорстоке поводження — англ. child abuse) тощо. Порушення харчової поведінки в немовлят мають декілька

причинних факторів, серед яких вроджений тип нервової системи, що характеризується надмірною реакцією на зовнішні стресові фактори, наявність в анамнезі травматичного досвіду, пов'язаного з годуванням, що зафіксувався у психіці дитини, а також особистісні характеристики матері, яка годує, рівень її тривожності та емоційного інтелекту [4].

Зауважимо, що в більшості дітей проблеми зі шлунково-кишковим трактом та харчовою поведінкою минають до кінця першого року життя. У дітей із розладами аутистичного спектра порушення травлення, вибірковість у їжі, розлади харчової поведінки можуть зберігатися тривалий час. Близько 40 % дітей із РАС мають хронічні проблеми із ШКТ у вигляді запорів, болю в животі та діареї порівняно з 25 % нейротипових дітей. Від 36 до 50 % дітей із РАС мають хоча б один діагноз, пов'язаний із порушенням травлення, однак подібна ситуація характерна і для інших порушень розвитку. Деякі дослідження показують, що генетичні мутації, пов'язані з розвитком РАС, можуть призводити до змін у мікріобіомі кишечника, що спричинює як симптоми РАС, так і порушення харчування [5, 6].

У дітей із РАС порушення харчової поведінки першого року життя продовжуються в ранньому та дошкільному віці у вигляді вибіркової в харчуванні, переїдання або пікацизму (споживання неїстівного). Часто в дітей із РАС дуже обмежений раціон харчування, дитина може їсти всього 1–3 види продуктів, наприклад хліб, макарони, шоколад. Часто раціон таких дітей бідний на вітаміни та інші корисні нутрієнти, зате містить надмірну кількість простих вуглеводів, трансжирів, підсилювачів смаку тощо. Зловживання такими продуктами призводить до надмірної ваги, запорів, гіперінсулінемії та розвитку порушення толерантності до глюкози. Батьки можуть мати серйозні проблеми при спробах розширити раціон харчування дитини. У цілому від 50 до 70 % батьків дітей із РАС повідомляють про проблеми у своїх дітей із розширенням раціону [7].

В основі розвитку вибіркової в харчуванні можуть лежати сенсорні порушення. Діти з РАС часто надмірно гостро сприймають деякі смаки, температуру, запахи. Неприємна їжа може стати причиною проявів крайніх форм тривожності. Якщо діти пробують з'їсти щось нове, то можуть почати корчити гримаси, відкашлювати їжу, намагатися відригнути або виблювати, а після такого неприємного досвіду, швидше за все, будуть відмовлятися навіть спробувати щось хоч віддалено схоже на неприємний продукт. Такі діти складно погоджуються пробувати щось нове, а іноді можуть відмовлятися навіть від звичної їжі, якщо вона лежала поруч із чимось неприємним або незнайомим [5–7].

У грудному і ранньому дитячому віці в симптоматиці невропатії та синдрому РДН на перший план виступають різноманітні соматовегетативні розлади й порушення сну. Серед соматовегетативних розладів переважають порушення функції органів травлення (часті відрижки, блювання, запори, які часто змінюються поносами, зниження апетиту або вибірковість у їжі, розлади харчування), дихання (дихальна аритмія), серцево-судинні розлади (блідість і мармуровість шкірних

покривів, ціаноз носогубного трикутника, нестійкість пульсу тощо) [8, 9].

Відзначаються й інші вегетативні порушення, як, наприклад, субфебрилітет, не пов'язаний із соматичними захворюваннями, порушення сну, що проявляється недостатньою глибиною і порушенням формули сну (сонливість удень і занепокоєння в нічний час).

У немовлят, тодлерів та дітей дошкільного віку з синдромом РДН проблеми з засинанням та підтриманням сну, як правило, мають поведінковий характер та минають після корекції режиму засинання.

Однією з найчастіших причин порушень нічного сну є розлад асоціацій при засинанні (англ. sleep onset association disorder — SOAD). Цей розлад найчастіше зустрічається в дітей між 6-м і 36-м місяцями життя, причому у хлопчиків у 3 рази частіше, ніж у дівчаток. Причина в тому, що дитина не вміє засинати самостійно. При засинанні дитини завжди присутні мати або батько, які здійснюють певні дії, для того щоб дитина заснула: гоїдають, гладять по спині, тримають на руках, дають соску. Таким чином, створюються певні обставини, які асоціюються в дитини з засинанням [10].

У нормі під час нічного сну відбувається чергування фаз глибокого повільного сну й поверхневого швидкого сну. Ця фаза сну супроводжується рухами очей під опущеними повіками, звідси й походить його назва — rapid eye movement sleep, або REM-сон. Відразу після засинання настає фаза глибокого сну. Надалі фази REM-сну з'являються кілька разів за ніч, іноді під час них дитина може прокидатися на короткий час і швидко засинати, якщо вона має звичку це робити самостійно. Тобто в дитини присутні навички самозаспокоєння, регуляції своїх емоцій, для чого немає необхідності у присутності батьків. У дитини з розладом асоціацій процес засинання довший. У подальшому кожні 2–3 години виникають пробудження, пов'язані з фазами REM-сну. Під час них дитині потрібне повторення обставин, які зазвичай супроводжують засинання. Наприклад, дитина, яка звикла засинати під час годування груддю, із соскою або під час гоїдання, починає при пробудженні шукати звичні обставини.

Від порушень нічного сну страждає не тільки дитина, а й батьки. За даними досліджень, у сім'ях, у яких дитина страждає від розладу асоціацій при засинанні, у батьків більш високий рівень депресії й нижчий показник сімейної близькості між батьками. Перш за все депривація сну негативно впливає на матерів — у них відмічається підвищений рівень тривожності та депресії. Ключ до розв'язання цієї проблеми — навчити дитину засинати самостійно.

У дітей дошкільного віку (3–6 років) частіше зустрічається вид поведінкової інсомнії, при якій дитина відмовляється лягати спати. Щовечора відхід у ліжко перетворюється в сутичку з бурєю емоцій. Це може бути проявом розладу сну, що називається limit-settings sleep disorders — розлад сну, пов'язаний із порушенням меж засинання. Ознака цього порушення — відмова дитини лягати спати в певний час. Це супроводжується протестами, сльозами і криком. Також дитина йде на різні хитрощі для того, щоб відкласти час вкладання в

ліжко. Батькикладають дитину спати, але вона знову і знову кличе її й вимагає уваги [11].

Найчастіше, щоб відтягнути момент засинання, дитина може:

- просити пити;
- проситися в туалет;
- кидати речі;
- ставити одне запитання за іншим;
- просити розповісти ще одну казку, заспівати пісеньку;
- просити знову обійняти, потерти спинку;
- скаржитися на те, що їй страшно (без явних ознак страху) тощо.

Про розлад засинання йдеться тоді, коли час засинання відкладається більше ніж на 1 годину. Корекція цього розладу зазвичай немедикаментозна, застосовується методика поступового погашення негативної поведінки.

Розлади ритмічних рухів (rhythmic movement disorder — RMD) — пов'язаний зі сном незвичайний варіант дитячих парасомній (порушень сну). Це група стереотипних, повторюваних, ритмічних рухів під час сну, у які залучаються великі групи м'язів голови, тулуба і кінцівок. Частота рухів — від 0,5 до 2 Гц, тривалість епізоду — зазвичай до 15 хв. Епізоди ритмічних рухів можуть відзначатися до 10 разів поспіль із короткими інтервалами [12].

У більшості випадків цей розлад зустрічається в немовлят або дітей молодшого віку, але може бути і в старших дітей (частота виникнення з віком зменшується). Найчастіше зустрічається на першому році життя дитини, коли більшість немовлят можуть мати ритмічну рухову активність під час засинання або сну, наприклад рухи головою з боку в бік. Рухи можуть виникати протягом нічного або денного сну або під час засинання, можуть з'являтися в будь-якій стадії сну. Більшість епізодів виникає при засинанні й поверхневому повільному сні.

Точні причини розладу ритмічних рухів залишаються невідомими. Відповідно до сучасних уявлень, ритмічні рухи розглядаються як несвідомі автоматизми, які проявляються на тлі незрілості неспецифічних систем мозку. Можливо, ці рухи можуть виконувати роль самозаспокоєння, що допомагає переходити від стану неспання до сну. Як правило, ритмічні рухи проходять самі, при цьому дитина не пам'ятає, що відбувалося з нею вві сні.

У віці понад 18 міс. ритмічні рухи під час сну частіше відмічаються в дітей із затримкою психомовленевого розвитку, РАС, синдромом гіперактивності та дефіциту уваги, у дорослих зрідка розвиваються після черепно-мозкових травм або герпетичного енцефаліту.

Виділяють такі типи ритмічних рухів під час сну:

- похитування всього тіла та кінцівок, нагадує заколесування або розгойдування;
- хитання головою: дитина лежить на спині і здійснює рівномірні, плавні маятникові подібні хитальні рухи головою з боку в бік, зазвичай виникає у дітей до 1 року;
- удари головою, або яктації, — ритмічні удари лобом або щокою об подушку або матрац; при цьо-

му малюк піднімається на витягнутих руках, частіше зустрічається в дітей до 1 року;

- хитання головою назад і вперед;
- ритмічні рухи ногами;
- епізоди ритмічних рухів можуть супроводжуватися звуковими феноменами (гудіння, дзижчання, монотонний спів).

Діагностика RMD ґрунтується на клінічній картині і результатах полісомнографії з відеомониторингом. Таке дослідження дозволяє виключити епілептиформну активність як причину рухового розладу та диференціювати епілептичні напади та парасомнії. Як правило, розлади ритмічних рухів не вимагають терапії й самостійно зникають до 3–4 років. У разі збереження симптомів у більш пізньому віці необхідні консультації невролога і супутніх фахівців. Якщо симптоми розладів ритмічних рухів зберігаються у старших дітей, можливі застосування поведінкової терапії, прийом бензодіазепінів (клоназепам тощо).

На відміну від нейротипових дітей, у дітей із РАС проблеми зі сном є більш поширеними та стійкими, складно піддаються корекції поведінковими методами. Проблеми із засинанням та тривалістю сну мають 44–86 % дітей з аутизмом [14].

Найчастіші порушення сну в дітей із РАС:

- відмова лягати спати, неможливість заснути без присутності дорослого;
- тривале засинання;
- часті пробудження;
- мала тривалість сну;
- денна сонливість, дратівливість, порушення уваги, пов'язані з регулярною нестачею сну.

Американська академія неврології в новому керівництві щодо розладів сну в дітей і підлітків з аутизмом рекомендує починати з виключення можливої побічної дії лікарських засобів на сон, а також із корекції соматичних проблем (наприклад, розладів шлунково-кишкового тракту).

Ефективні поведінкові методи корекції порушень сну, рекомендовані для дітей із РАС:

- режим сну з постійним графіком часу засинання та пробудження;
- уникати тривалого сну вдень;
- збільшити фізичну активність вдень;
- не переїдати на ніч;
- виключити гаджети перед сном;
- темрява, тиша і прохолода в спальні;
- використовувати ліжко тільки для сну;
- привчати дитину засинати самостійно у власному ліжку;
- якщо проблеми зі сном зберігаються, можливе призначення мелатоніну.

Дослідження показують, що штучна форма мелатоніну безпечна й ефективна для дітей і підлітків з аутизмом протягом 3 місяців прийому. Можливі побічні ефекти включають головний біль, запаморочення, діарею і висипання. Оптимальним варіантом може бути поєднання мелатоніну з поведінковими стратегіями. Деякі батьки використовують обтяжені ковдри для того, щоб зменшити тривогу і створити сенсорний

комфорт у дітей із PAC, що сприяє розслабленню й поліпшенню сну [15].

У дослідженнях показано, що підвищення рівня гомоцистеїну у крові, можливо, пов'язане з невеликою тривалістю сну, особливо в пацієток жіночої статі та з надмірною вагою. Відомо, що високий рівень гомоцистеїну пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку атеросклерозу, серцево-судинних захворювань і смертності. У пацієнтів із високим рівнем гомоцистеїну також було виявлено зниження вітамінів  $B_{12}$ ,  $B_6$  і фолієвої кислоти в крові. Таким чином, короткий нічний сон також може бути фактором ризику розвитку запалення в стінках судин й підвищеного ризику серцево-судинних захворювань [16].

Отже, рання дитяча нервовість (невропатія, вроджена нервовість, конституційна нервовість, невропатична конституція, ендогенна нервовість, нервовий діатез тощо) — найбільш поширена форма психоневрологічних порушень у дітей раннього віку, що проявляється вираженими емоційними, поведінковими й вегетативними розладами. Цей стан не є конкретною хворобою, а являє собою лише особливості нервової системи дитини, що зумовлюють схильність до розвитку в подальшому неврозів і неврозоподібних станів, патологічного розвитку особистості [17].

У розвитку ранньої дитячої нервовості домінуюче значення мають спадковість та органічні ураження головного мозку в перинатальний період. У багатьох випадках один або обидва батьки в дитинстві мали підвищену збудливість, у родині можуть зустрічатися випадки емоційних, тривожних та поведінкових розладів. Перинатальні фактори включають гінекологічну та екстрагенітальну патологію матері під час вагітності, гестози та загрози переривання вагітності, аномалії передлежання плода, слабкість пологової діяльності, недоношеність, гіпоксично-ішемічну енцефалопатію, пологову травму та внутрішньошлуночкові крововиливи. Причиною РДН також можуть бути органічні ураження головного мозку різного генезу в перші місяці життя [18].

У корекції синдрому РДН у дітей із розладами аутистичного спектра співробітники нашого відділення широко застосовують препарати з групи нейроадаптогенів — Сілента та Когівіс, що мають збалансований склад, уміщують необхідні вітаміни, мікроелементи та амінокислоти. Завдяки застосуванню цих препаратів відбувається швидко нормалізація балансу збуджувальних та гальмівних нейромедіаторів, що позитивно впливає на емоційну, поведінкову та когнітивну сферу дитини.

При синдромі РДН, що характеризується тривогою, підвищеною збудливістю, порушеннями засинання та сну, наявністю парасомній, емоційної лабільності, вегетативних розладів, гіперактивності, показане застосування препарату Сілента. До його складу входить 50 мг амінокислоти L-триптофан, 30 мг магнію, 80 мг екстракту квітів ромашки, 50 мг екстракту листків меліси і 20 мг екстракту суцвіть липи широколистої.

L-триптофан являє собою амінокислоту, що виступає в ролі попередника нейрогормону серотоніну, який

бере участь у регуляції настрою, циркадних ритмів та поведінки. Завдяки вмісту L-триптофану, магнію та трав'яних екстрактів Сілента має виражену седативну, анксиолітичну та нормотимічну дію, знижує м'язове напруження та частоту серцевих скорочень, усуває прояви гіперактивності та психомоторного збудження.

У дітей із синдромом РДН, що проявляється астеноневротичним синдромом, слабкістю, підвищеною стомлюваністю, примхливістю, порушенням здатності до навчання і засвоєння нової інформації, складністю запам'ятовування, супроводжується затримкою розвитку мовлення, когнітивними порушеннями, затримкою розумового і фізичного розвитку, при вегетативній дисфункції (ваготонія) доцільне призначення сиропу Когівіс.

До складу препарату Когівіс входить 35 мг аспарагіну, 32,5 мг глутаміну, 35 мг DL-фосфосерину і 0,75 мг вітаміну  $B_6$ . Амінокислота аспарагін допомагає захистити ЦНС, перешкоджаючи надмірному збудженню й гальмуванню, тим самим стабілізуючи нервові процеси в організмі; також відіграє важливу роль в обміні аміаку. Глутамін — заміна амінокислота, є попередником багатьох мозкових нейротрансмітерів, покращує діяльність головного мозку. DL-фосфосерин є компонентом, що міститься в мембранах усіх клітин організму, найбільше — в головному мозку, здійснює нейропротекторну й енерготропну дію. Вітамін  $B_6$ , як кофермент, бере участь у значній кількості метаболічних процесів, а також необхідний для нормального функціонування центральної й периферичної нервової системи.

У сукупності всі компоненти сиропу Когівіс чинять м'яку стимулюючу й тонізуючу дію на нервову систему, підвищують розумову й фізичну працездатність, сприяють відновленню процесів збудження.

**Метою дослідження** було визначення ефективності впливу препаратів нейроадаптогенної дії Когівіс та Сілента на прояви синдрому РДН у дітей із розладами аутистичного спектра.

## Матеріали та методи

Під час дослідження були обстежені 44 дитини з PAC віком від 3 до 6 років (середній вік становив  $49,30 \pm 3,33$  міс.). Серед них було 30 хлопчиків і 14 дівчат, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні психоневрології для дітей із перинатальною патологією та орфанними захворюваннями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Усім дітям був встановлений діагноз PAC на підставі клінічного огляду та результатів опитувальників М-CHAT (модифікований скринінговий тест на аутизм для дітей раннього віку) і CARS (рейтингова шкала аутизму в дітей), а також відповідно до критеріїв DSM-V.

Дослідження проводилося згідно з принципами біоетики й деонтології й було узгоджене з локальною етичною комісією.

Усім дітям було проведено комплексне обстеження, яке включало збір анамнезу з уточненням особливостей перебігу пре- і перинатального періоду, клініко-неврологічне обстеження, оцінку за шкалою Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), інструментальні

методи: електроенцефалографію (ЕЕГ), відео-ЕЕГ-моніторинг (у тому числі під час нічного сну), магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку та МР-трактографію з використанням магнітно-резонансного томографа Philips Achieva 3.0 Tesla.

Усі діти були розділені на 2 групи залежно від клінічних особливостей та проявів синдрому РДН:

— 1-ша група (24 дитини) — діти з переважанням у симптомокомплексі тривоги, дратівливості, гіперактивності, стереотипної поведінки, порушень нічного сну;

— 2-га група (20 дітей) — діти з переважанням підвищеної втомлюваності, зниженням концентрації уваги та запам'ятовування, затримкою розвитку мовлення та когнітивних функцій, астеноневротичним синдромом.

Дітям з 1-ї групи призначався препарат нейроадаптогенної дії Сілента по 5 мл 2 рази на день протягом 14 днів. Діти з 2-ї групи отримували сироп Когівіс 2,5 мл 2 рази на день протягом 14 днів. Результати лікування оцінювалися за допомогою шкали АТЕС та повторної МР-трактографії через 2 тижні після закінчення курсу лікування.

## Результати та обговорення

Для оцінки ефективності лікування використовувалася шкала АТЕС, що складається з 4 субшкал: I — мовлення й комунікативні функції; II — соціальні функції; III — сенсорні й когнітивні функції; IV — фізичні функції, поведінка. Ефективність лікування оцінювалась за окремими шкалами в кожній групі обстежених дітей:

— без покращення (збільшення кількості балів за відповідною шкалою менше ніж на 20 %);

— помірне покращення (збільшення кількості балів за відповідною шкалою на 20–50 %);

— значне покращення (збільшення кількості балів за відповідною шкалою більше ніж на 50 %).

Клінічні результати проведеного лікування наведені в табл. 1.

У табл. 1 наочно показано відсоток позитивних відповідей на застосовану в дослідженні схему лікування за чотирма субшкалами методикою АТЕС. У 1-й групі було найбільше дітей із позитивною відповіддю (91,7 %) на терапію за субшкалою IV (фізичні функції, поведінка), у той же час більше ніж 50 % дітей мали позитивні результати за субшкалою III (сенсорні і когнітивні функції). У дітей цієї групи ми відмічали виражене зменшення тривоги, дратівливості,

емоційної лабільності, гіперактивності та стереотипної поведінки, нормалізацію засинання та нічного сну.

У дітей 2-ї групи було найбільше позитивних відповідей за субшкалами I (мовлення й комунікативні функції) та IV (фізичні функції, поведінка) — 95,0 %. У дітей цієї групи відмічалася поліпшення життєвого тону, збільшення інтересу до занять, поліпшення пам'яті та концентрації уваги, мовленнєвих та когнітивних функцій.

Для об'єктивної оцінки стану центральної нервової системи обстеженим дітям проводилася МРТ головного мозку, додатково — МР-трактографія.

За допомогою 3D-реконструкції проводиться оцінка таких провідних шляхів головного мозку:

— передній відділ дугоподібного тракту — пучок складно виділити ізольовано, оскільки він включає багато провідних волокон, що з'єднують лобну, скроневу та тім'яну частки мозку. До пучка входять довгі позадні та короткі U-подібні волокна. Основна функція — артикуляційний компонент мовлення, координація рухів;

— задній відділ дугоподібного тракту — з'єднує скроневу та потиличну частки. Провідні волокна від верхньої, середньої та нижньої скроневої звивин зв'язують бічну та полюсну поверхні потиличної частки. Цей тракт проходить уздовж нижнього рогу бічного шлуночка та по бічній стінці потиличної частки;

— гачкоподібний тракт — з'єднує гачок скроневої частки з орбітальною та полюсною корою лобової частки (ділянка нижньої лобової звивини). Також його волокна з'єднують полюс скроневої частки, верхню та середню скроневої звивини, мигдалеподібне тіло, гіпокамп. У домінуючій півкулі мозку цей пучок бере участь у соціальній взаємодії та розумінні мовлення;

— мозолисте тіло — містить проєкційні провідні шляхи від різних відділів кори головного мозку та асоціативні волокна, що поєднують праву та ліву півкулі мозку. Ураження провідних шляхів мозолистого тіла лежить в основі розладів вищих соціальних та комунікативних функцій.

Метод МР-трактографії, який застосовувався до та після початку лікування, дозволяє отримати кількісні характеристики анатомічної будови провідних шляхів, а саме фракційну анізотропію (FA) та коефіцієнт дифузії (ADC) білої речовини трактів, товщину та довжину окремих трактів. Показники глибини залягання провідних шляхів можуть також вказувати на функції відповідних відділів мозку. Отримані результати вимірювання показників фракційної анізотропії та коефіцієнта дифузії в дітей із РАС наведені у табл. 2.

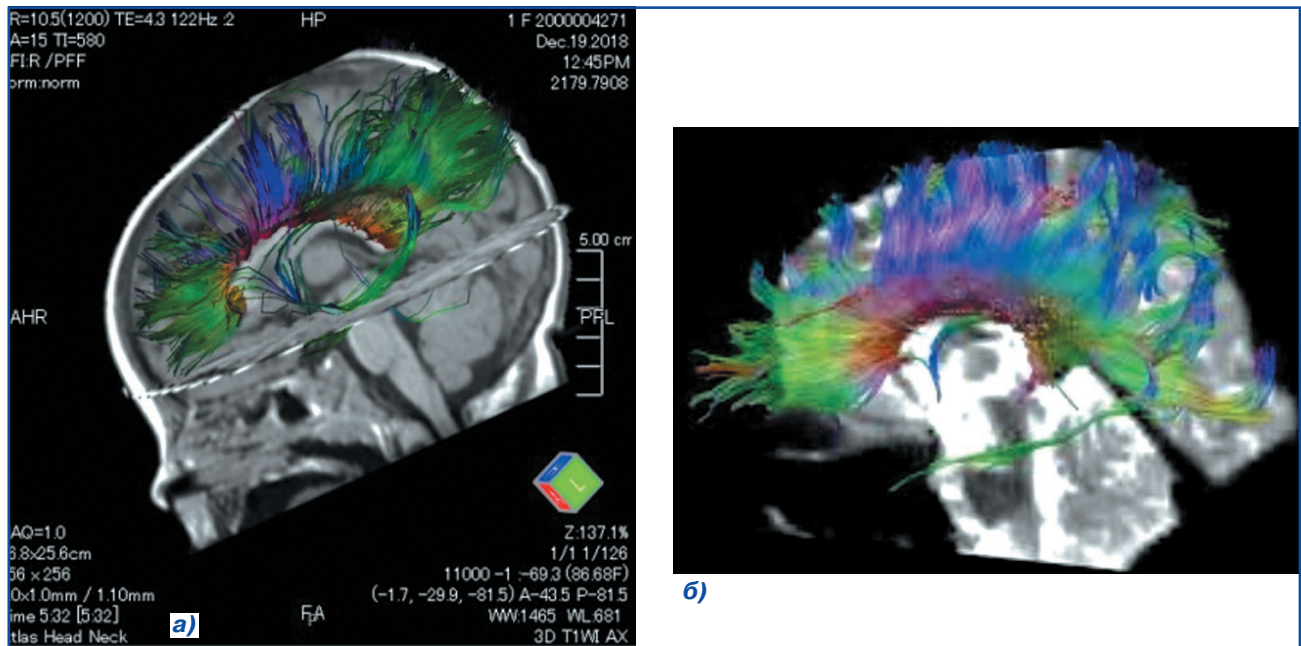
Таблиця 1. Результати лікування обстежених дітей (абс. (%))

Субшкала за методикою АТЕС	Частка дітей зі значним покращенням після курсу лікування в різних обстежених групах	
	1-ша група (n = 24)	2-га група (n = 20)
I	12 (50,0)	19 (95,0)
II	11 (45,8)	14 (70,0)
III	14 (58,3)	12 (60,0)
IV	22 (91,7)	19 (95,0)

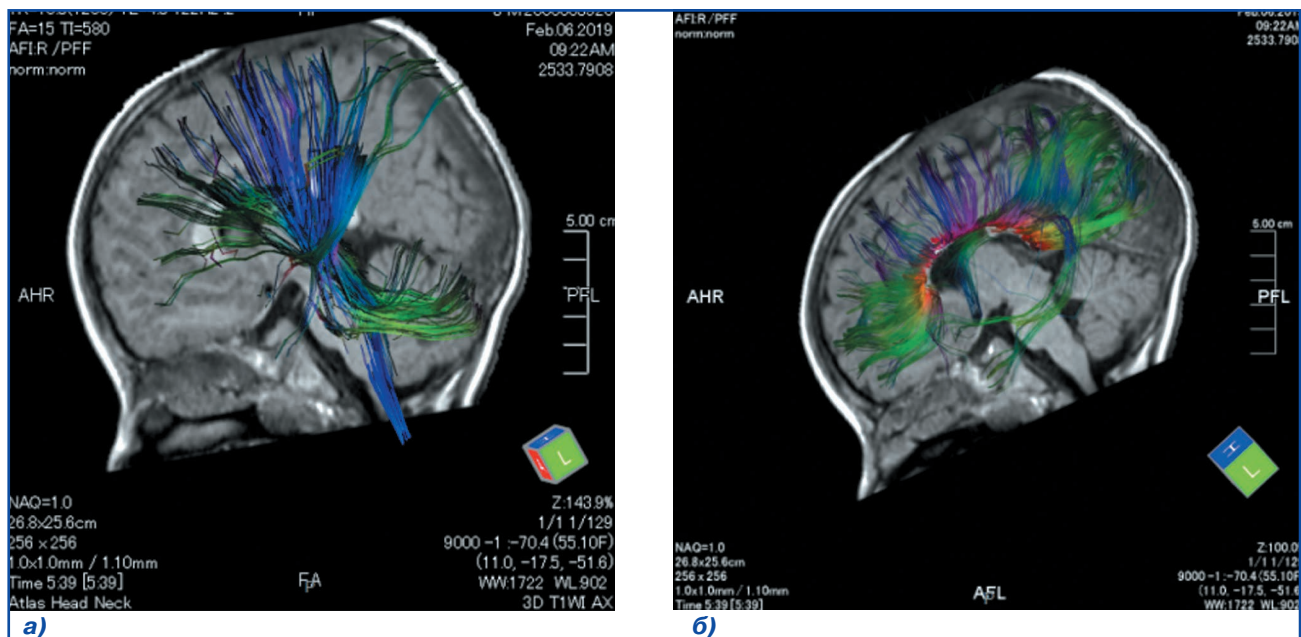
За результатами проведеного обстеження виявлене статистично вірогідне підвищення середніх показників фракційної анізотропії та коефіцієнта дифузії в передніх та задніх відділах дугоподібного тракту домінантної півкулі, правого та лівого гачкоподібних трактів, а також у коліні та валику мозолистого тіла ( $p < 0,01$ ). Отримані показники фракційної анізотропії свідчать про відносне збільшення товщини та довжини вказаних трактів, а підвищення показника дифузії вказує на збільшення насиченості провідних шляхів молекулами води, що

міститься переважно в мієлінових оболонках. Таким чином, підвищення FA відображає збільшення товщини провідного шляху, а ADA — збільшення вмісту мієліну.

Як приклади клінічних спостережень наводимо зображення МР-томограм головного мозку дітей із когнітивною дезінтеграцією та проявами РАС (рис. 1, 2). За даними МР-трактографії в обох дітей виявлене виражене збільшення товщини та довжини асоціативних провідних шляхів, які є субстратом вищих соціальних та когнітивних функцій.



**Рисунок 1.** МР-трактографія дитини з РАС (3,5 року): а) зниження кількості провідних шляхів у мозолистому тілі та лобно-тім'яних ділянках лівої півкулі до курсу лікування; б) збільшення довжини та товщини провідних шляхів в мозолистому тілі та лобно-тім'яних ділянках лівої півкулі після курсу лікування



**Рисунок 2.** МР-трактографія дитини з РАС (4 роки): а) зниження кількості провідних шляхів у зоні Брока до курсу лікування; б) збільшення довжини та товщини провідних шляхів у зоні Брока після курсу лікування

# Лінійка нейроадаптогенів\* для гармонізації діяльності нервової системи



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

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

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

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

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

БЕЗКОШТОВНА  
ТАРГА ПІД  
БУДІ: 9:00 - 18:00



0 800-500 1320

**zdavo**  
КОМПАНІЯ ФАРМАКЕТИНГУ



**Таблиця 2. Результати вимірювання показників фракційної анізотропії та коефіцієнта дифузії в дітей із РАС**

Показник	До лікування				Після лікування				t <sub>емп</sub>
	Група 1		Група 2		Група 1		Група 2		
	FA	ADC	FA	ADC	FA	ADC	FA	ADC	
Дугоподібний тракт:									
— передній відділ	0,526	0,603	0,534	0,096	0,69	0,803	0,834	0,296	3,2*
— задній відділ	0,534	0,119	0,534	0,010	0,734	0,819	0,834	0,110	3,1*
Гачкоподібні тракти:									
— правий	0,399	0,494	0,11	0,22	0,899	0,794	0,21	0,74	3,6*
— лівий	0,154	0,584	0,12	0,41	0,354	0,784	0,32	0,72	3,3*
Мозолисте тіло:									
— коліно	0,468	0,524	0,43	0,310	0,580	0,661	0,550	0,61	4,2*
— валик	0,532	0,340	0,53	0,2	0,620	0,730	0,60	0,72	0,3

**Примітки:** FA — фракційна анізотропія; ADC — коефіцієнт дифузії; \* — різниця між групами статистично вірогідна.

## Висновки

Призначення препаратів нейроадаптогенної дії Сілента та Когівіс у дітей з розладами аутистичного спектра, які мають прояви синдрому ранньої дитячої нервовості, сприяє поліпшенню якості життя завдяки швидкій нормалізації емоційної та поведінкової сфери. Дітям з переважанням у симптомокомплексі тривоги, дратівливості, гіперактивності, стереотипної поведінки, порушень нічного сну рекомендоване застосування препарату Сілента. У дітей цієї групи відмічаються виражене зменшення тривоги, дратівливості, емоційної лабільності, гіперактивності та стереотипної поведінки, нормалізація засинання та нічного сну протягом 2 тижнів прийому препарату Сілента. Дітям, які мають прояви підвищеної втомлюваності, зниження концентрації уваги та запам'ятовування, затримку розвитку мовлення та когнітивних функцій, астеноневротичний синдром, показано застосування сиропу Когівіс. Терапія з включенням сиропу Когівіс протягом 14 днів сприяє поліпшенню життєвого тону, збільшенню інтересу до занять, покращенню пам'яті та концентрації уваги, мовленнєвих та когнітивних функцій.

За результатами проведеної МР-трактографії до та після курсу лікування препаратами Сілента та Когівіс виявлене статистично вірогідне підвищення середніх показників фракційної анізотропії та коефіцієнта дифузії в передніх та задніх відділах дугоподібного тракту домінантної півкулі, правого та лівого гачкоподібних трактів, а також у коліні та валику мозолистого тіла. Дані провідні шляхи є функціональним субстратом розвитку експресивного та рецептивного мовлення, складних соціальних та виконавчих функцій. Отримані показники фракційної анізотропії свідчать про відносне збільшення товщини та довжини вказаних трактів, а підвищення показника дифузії вказує на збільшення насиченості провідних шляхів молекулами води, що міститься переважно у мієлінових оболонках, що свідчить про збільшення вмісту мієліну у провідних

шляхах. Отримані результати потребують подальшого дослідження та перевірки на більших вибірках із включенням до дослідження контрольної групи. Як приклади наведені дані МР-трактографії двох дітей із РАС, які мали виражене збільшення товщини та довжини провідних шляхів у мозолистому тілі та зоні Брока після курсу лікування.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Буторин Г.Г., Буторина Н.Е. Клинические и клинико-динамические проблемы детской и подростковой невропатии. Челябинск: Сити-Принт, 2015. 252 с.
2. Sung V. Infantile colic. *Australian prescriber*. 2018. 41(4). 105-110. doi: 10.18773/austprescr.2018.033.
3. Kim J.S. Excessive crying: behavioral and emotional regulation disorder in infancy. *Korean journal of pediatrics*. 2011. 54(6). 229-33. doi: 10.3345/kjp.2011.54.6.229.
4. Chatoor I. Feeding disorders in infants and toddlers: diagnosis and treatment. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 2002. 11(2). 163-183. doi: 10.1016/s1056-4993(01)00002-5
5. Wasilewska J., Klukowski M. Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks — a possible new overlap syndrome. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. 2015. 6. 153-166. doi: 10.2147/PHMT.S85717.
6. Srikantha Piranavie, M. Hasan Mohajeri. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *International journal of molecular sciences*. 2019. 20. doi: 10.3390/ijms20092115.
7. Cermak Sharon A. et al. Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *Journal of the American Dietetic Association*. 2010. 110(2). 238-46. doi: 10.1016/j.jada.2009.10.032.
8. Буторин Г.Г., Бенько Л.А. Синдромы невропатии и психического инфантилизма в структуре психических расстройств детского возраста. *Сибирский психологический журнал*. 2016. 60. 108-119.
9. Буторин Г.Г. Синдром детской невропатии: содержание, критерии и принципы диагностики. *Сибирский психологический журнал*. 2015. 56. 109-121.

10. Lee Sihyoung et al. Depression and marital intimacy level in parents of infants with sleep onset association disorder: a preliminary study on the effect of sleep education. *Korean journal of pediatrics*. 2013. 56 (5). 211-7. doi: 10.3345/kjp.2013.56.5.211.
11. Vriend Jennifer, Corkum Penny. Clinical management of behavioral insomnia of childhood. *Psychology research and behavior management*. 2011. 4. 69-79. doi: 10.2147/PRBM.S14057.
12. Chiaro Giacomo et al. Sleep-Related Rhythmic Movement Disorder and Obstructive Sleep Apnea in Five Adult Patients. *Journal of clinical sleep medicine*. 2017. 13(10). 1213-1217. doi: 10.5664/jcsm.6778.
13. Alves R.S., Alóe F., Silva A.B., Tavares S.M. Jactatio capitis nocturna with persistence in adulthood. Case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998. 56(3B). 655-657. doi: 10.1590/s0004-282x1998000400022.
14. Devnani Preeti A., Hegde Anaita U. Autism and sleep disorders. *Journal of pediatric neurosciences*. 2015. 10(4). 304-7. doi: 10.4103/1817-1745.174438.
15. Ann M. Reynolds. Sleep Problems in 2- to 5-Year-Olds With Autism Spectrum Disorder and Other Developmental Delays. *Pediatrics Mar*. 2019. 143 (3). e20180492. DOI: 10.1542/peds.2018-0492.
16. Fuentes-Albero M., Cauli O. Homocysteine Levels in Autism Spectrum Disorder: A Clinical Update. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2018. 18(4). 289-296. doi: 10.2174/1871530318666180213110815.
17. Шалькевич Л.В. Синдром ранней детской нервозности в практике детского невролога. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2017. 5. 3.
18. Smarius L.J.C.A., Strieder T.G.A., Loomans E.M., Doreleijers T.A.H., Vrijkotte T.G.M., Gemke R.J., van Eijsden M. Excessive infant crying doubles the risk of mood and behavioral problems at age 5: evidence for mediation by maternal characteristics. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2016. 15. 1-10. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Отримано/Received 11.07.2020

Рецензовано/Revised 20.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 07.08.2020 ■

**Information about authors**

L. Kirillova, MD, PhD, Professor, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine  
 O. Miroshnykov, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Кириллова Л.Г., Мирошников А.А.

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

### Дифференциальная диагностика синдрома ранней детской нервозности в практике педиатра

**Резюме.** В статье представлен обзор современных научных данных о ранней детской нервозности — группе состояний у младенцев и детей раннего возраста, обуславливающих патологический фон для развития психоневрологической патологии. Приведены классификации данных состояний, проанализированы подходы к диагностике и лечению, в том

числе к медикаментозной терапии. Приведены результаты собственного исследования эффективности препаратов Силента и Когивис при синдроме ранней детской нервозности у детей дошкольного возраста.

**Ключевые слова:** ранняя детская нервозность; невропатия; неврозоподобное состояние; Силента; Когивис

L.H. Kyrylova, O.O. Miroshnykov

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

### Differential diagnosis of syndrome of childhood anxiety in pediatrician's practice

**Abstract.** The article provides an overview of current scientific data on early childhood anxiety — a group of conditions in infants and young children that determine the pathological background for the development of psychoneurological pathology. The article provides the classifications of these conditions, analyzes the approaches to the

diagnosis and treatment, including those to drug therapy. The results of our own study on the effectiveness of Silenta and Cogivis in early childhood anxiety syndrome in preschool children are presented.

**Keywords:** early childhood anxiety; neuropathy; neurosis-like state; Silenta; Cogivis



## Вплив застосування пробіотичного препарату, що містить штам *Lactobacillus rhamnosus* GG, на рівні людського $\beta$ -дефензину 2 (HbD-2) і кателіцидину (LL-37) у секреті верхніх дихальних шляхів і респіраторну захворюваність у дітей, хворих на бронхіальну астму й алергічний риніт

**Резюме. Актуальність.** На сьогодні алергічні захворювання респіраторного тракту, зокрема бронхіальна астма й алергічний риніт, у дітей є актуальною медико-соціальною проблемою, асоційованою з високим ризиком інвалідизації, суттєвим зниженням якості життя пацієнтів та їх сімей, а також значним фінансовим навантаженням на пацієнтів і державу. Бронхіальна астма й алергічний риніт часто співіснують, обтяжуючи перебіг одне одного. Діти, хворі на респіраторні алергічні захворювання, особливо вразливі до розвитку гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), а респіраторні віруси, в свою чергу, відіграють важливу роль у патогенезі бронхіальної астми й алергічного риніту, сприяючи розвитку захворювань і виступаючи тригерами їх загострень. Однією з можливих причин схильності до частих ГРВІ у дітей з алергічною патологією респіраторної системи може бути недостатність неспецифічних факторів мукозального імунітету респіраторного тракту — ендогенних катіоноактивних амфіфільних антимікробних пептидів, зокрема кателіцидину (LL-37) та людських дефензинів. За даними низки досліджень, дані антимікробні пептиди проявляють противірусну, антимікробну та імунomodulatory дію. При цьому даних щодо стану продукції антимікробних пептидів та їх впливу на респіраторну захворюваність у дітей з алергічними захворюваннями в сучасній літературі недостатньо. В той же час в низці літературних джерел описано позитивний вплив окремих пробіотичних штамів, зокрема *Lactobacillus rhamnosus* GG, на загальну резистентність до респіраторної вірусної інфекції та профілактику atopічних захворювань. **Метою** нашої роботи стало вивчення рівнів антимікробних пептидів (людського  $\beta$ -дефензину 2 (HbD-2) та LL-37) у секреті слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою й алергічним ринітом, з'ясування їх ролі у захисті від респіраторної вірусної інфекції у даного контингенту хворих та оцінка ефективності застосування пробіотичного препарату, що містить *Lactobacillus rhamnosus* GG, з метою профілактики ГРВІ та зниження частоти вірус-індукованих загострень алергічної патології. **Матеріали та методи.** Нами було проведено клініко-лабораторне обстеження 76 дітей віком від 7 до 17 років, з яких у 24 був діагностований алергічний риніт, у 28 дітей — бронхіальна астма, а у 24 — бронхіальна астма й алергічний риніт. Групу контролю становили 20 клінічно здорових дітей відповідного віку та статі. Окрім загальноклінічних, методи дослідження включали аналіз патернів респіраторної захворюваності, визначення рівнів антимікробних пептидів LL-37, HbD-2 у секреті верхніх дихальних шляхів методами імуоферментного та статистичного аналізу. **Результати.** Встановлено, що діти з алергічними захворюваннями респіраторного тракту характеризуються більшою частотою ГРВІ (на 30 %) з більш частим

залученням у запальний процес нижніх дихальних шляхів (на 72 %), що обумовлює більшу тривалість захворювань (на 95 %) порівняно із здоровими дітьми. У дітей з алергічним ринітом і бронхіальною астмою виявлено суттєве зниження рівнів антимікробних пептидів у секреті верхніх дихальних шляхів порівняно з групою контролю. На рівні антимікробних пептидів у секреті верхніх дихальних шляхів найбільшою мірою негативно впливає ступінь активності алергічного запалення, що супроводжується відсутністю контролю симптомів, а позитивно — прийом препаратів базисної терапії та відсутність симптомів. Разом з тим навіть за наявності повного контролю симптомів алергічних захворювань, тобто при мінімальному рівні алергічного запалення в дихальних шляхах, рівні антимікробних пептидів були вірогідно нижчими, ніж у дітей контрольної групи. Встановлено, що існує зворотний зв'язок між рівнями антимікробних пептидів і частотою та тривалістю ГРВІ у дітей з алергічними захворюваннями, найбільш виражений при бронхіальній астмі. **Висновки.** Прийом пробіотичного препарату, що містить штам *Lactobacillus rhamnosus GG*, протягом 1 місяця додатково до базисної терапії алергічного риніту та бронхіальної астми сприяв вірогідному підвищенню рівнів HbD-2 (в середньому на 27 %) та LL-37 (в середньому на 60 %) у секреті верхніх дихальних шляхів, що супроводжувалося зниженням частоти ГРВІ в середньому на 26 % (в тому числі й епізодів із залученням нижніх дихальних шляхів), зменшенням середньої тривалості ГРВІ на 22 % протягом наступного року та зниженням вірус-індукованих загострень на 25,7 %.

**Ключові слова:** діти; бронхіальна астма; алергічний риніт; антимікробні пептиди; кателіцидин; LL-37; людський  $\beta$ -дефензин 2; HbD-2; пробіотичний препарат; *Lactobacillus rhamnosus GG*; LGG; респіраторна захворюваність

## Вступ

Алергічні захворювання, зокрема бронхіальна астма (БА) й алергічний риніт (АР), у дітей залишаються актуальною медико-соціальною проблемою. Прогресуюче зростання захворюваності на БА та АР, їх рання маніфестація та мультифакторність, труднощі у діагностиці та досягненні контролю симптомів зумовлюють постійний інтерес клініцистів і науковців до цих захворювань. За різними оцінками, у близько 80 % дітей з БА виявляється АР, а до 40 % хворих на АР мають прояви БА, тому АР вважається важливим фактором ризику формування БА у дітей [3, 5]. Бронхіальна астма й алергічний риніт часто співіснують, обтяжуючи перебіг одне одного [7].

Діти, хворі на алергічні захворювання, зокрема на БА та АР, особливо вразливі до розвитку гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ). Так, наприклад, за даними D. Kugaї, хворі з БА в 6,2 раза частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання, ніж здорові [12]. Як відомо, респіраторні віруси відіграють особливо важливу роль в патогенезі БА та АР, сприяючи як розвитку захворювань, так і виникненню їх загострень [4]. Схильність до частих респіраторних інфекцій у дітей з алергічними захворюваннями респіраторного тракту може пояснюватись порушенням бар'єрної функції респіраторного епітелію та порушенням функціонування мукозального імунітету респіраторного тракту, а саме його неспецифічних факторів — антимікробних пептидів (АМП). На сьогодні активно вивчається роль у функціонуванні місцевого імунітету верхніх дихальних шляхів (ВДШ) двох родин ендогенних катіоноактивних АМП — людських дефензинів і кателіцидину (LL-37). Людські  $\beta$ -дефензини (HbD) експресуються в усіх епітеліальних тканинах, у тому числі і в епітелії порожнини рота. Вони присутні в епітелії ясен, язика, слинних залоз і слизовій оболонці ротової порожнини та проявляють широку противірусну дію щодо аденовірусу, вірусів грипу А, вірусів простого герпесу 1-го та 2-го типів, а також РС-вірусу шляхом інгібіції проник-

нення вірусу у клітину, руйнування вірусної оболонки та інактивації віріону. HbD беруть участь в імунній відповіді з перших годин запалення, посилюючи міграцію моноцитів у вогнище запалення та стимулюючи продукцію фактору росту епітеліальних клітин [8, 11]. Кателіцидин являє собою катіоноактивну молекулу, яка складається з 37 амінокислотних залишків та експресується в гранулах нейтрофілів і клітинах епітелію. Як і всі АМП, він має широкий спектр антимікробної активності проти грамнегативних і грампозитивних бактерій, а також проявляє антивірусну дію, зокрема індукує пряме пошкодження вірусної оболонки респіраторно-синцитіального вірусу та забезпечує синергічний антибактеріальний ефект з HbD [1, 6].

Незважаючи на це, роль HbD та LL-37 як фактора захисту при алергічних захворюваннях дихальної системи на сьогодні вивчена недостатньо. Можна припустити, що у дітей з алергічними захворюваннями спостерігаються деякі дефекти синтезу АМП, але літературні дані щодо цієї теми досі обмежені та несистемні.

Варто зауважити, що в низці літературних джерел доведений позитивний вплив окремих пробіотичних штамів, зокрема і *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), на резистентність до респіраторної вірусної інфекції. Зокрема відмічається, що прийом пробіотичних засобів, що містять штам LGG, сприяв зменшенню кількості днів пропусків у дитячих шкільних і дошкільних закладах, зумовлених респіраторною інфекцією, зниженню загальної захворюваності на ГРВІ, зменшенню числа випадків призначення антибіотиків. Також доведено профілактичну дію LGG щодо розвитку atopічних захворювань завдяки механізму збудження імунної відповіді типу Th1 і зниження запальної реакції [2, 9]. Тому перспективним вбачається вивчення впливу прийому пробіотичного засобу, що містить штам LGG, на місцевий захист слизової оболонки респіраторного тракту у контексті профілактики гострих респіраторних інфекцій у дітей з респіраторними алергічними захворюваннями.

З огляду на вищезазначене **метою** нашої роботи стало вивчення рівнів антимікробних пептидів (HbD-2 та LL-37) у секреті слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою та алергічним ринітом, з'ясування їх ролі у захисті від респіраторної вірусної інфекції у даного контингенту хворих та оцінка ефективності застосування пробіотичного препарату, що містить *Lactobacillus rhamnosus* GG, з метою профілактики ГРВІ та зниження частоти вірус-індукованих загострень алергічної патології.

## Матеріали та методи

За характером дане дослідження є динамічним, проспективним і когортним. Дослідження проводилось на базі КП «Спеціалізований медико-реабілітаційний центр для дітей та підлітків» ДОР» з вересня 2018 по січень 2020 р. (директор — к.м.н. Коваленко Т.Ю.).

Проведено клініко-лабораторне обстеження 76 дітей віком від 7 до 18 років, з яких у 24 був діагностований алергічний риніт, у 28 — бронхіальна астма, а у 24 — бронхіальна астма й алергічний риніт (БА + АР). Групу контролю становили 20 клінічно здорових дітей відповідного віку та статі.

Критерії включення дітей у дослідження: інформована згода батьків на участь у дослідженні, верифікований діагноз бронхіальної астми та/або алергічного риніту тривалістю не менше ніж 1 рік, вік від 7 до 17 років. Критерії виключення: наявність хронічних, спадкових і вроджених захворювань бронхолегеневої системи, загострення хронічної алергічної або неалергічної патології дихальних шляхів, наявність на момент дослідження гострого інфекційного захворювання, прийом системних чи місцевих протимікробних або пробіотичних засобів протягом 1 місяця до початку дослідження.

Діагноз бронхіальної астми та алергічного риніту встановлювався на основі Уніфікованого протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» МОЗ України № 868 від 8 жовтня 2013 р. та Наказу МОЗ України «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей» № 767 від 27.12.2005.

Анамнестичні дані оцінювались за допомогою анкетування батьків та аналізу медичної документації дитини. Усім дітям проводилось стандартне клініко-лабораторне обстеження, передбачене відповідними національними нормативними документами, включаючи визначення рівнів загального імуноглобуліну E (IgE) та ідентифікацію причинно-значущих алергенів за допомогою шкірних прик-тестів або визначення специфічних IgE в сироватці крові. Окрім цього були проаналізовані патерни респіраторної захворюваності: частота, тривалість і характер гострих респіраторних інфекцій протягом останніх трьох років.

Кількісне визначення рівня антимікробних пептидів у секреті ВДШ було проведено за допомогою імуноферментного аналізу (Human LL-37 ELISA test kit, Human DEF 2/DEFB2 ELISA test kit, Нусcult biotech, Нідерланди). Досліджуваний матеріал (1 мл змішаної нестимульованої слини) збирали в першій половині

дня, натщесерце, до проведення гігієнічних процедур порожнини рота, шляхом прямого стікання слини в пробірку. Зібраний матеріал центрифугували зі швидкістю 3000 об/хв протягом 15 хвилин. Для дослідження використовували надосадову рідину. Імунологічні дослідження виконувались в Лікувально-діагностичному центрі ТОВ «Аптека медичної академії», м. Дніпро (завідувач лабораторією — к.біол.н. О.В. Братусь).

З метою вивчення ефективності застосування пробіотичного препарату, що містить LGG, дітей з алергічною патологією методом пар-копій було розподілено на дві групи: до основної групи ввійшло 38 дітей, які в комплексі лікувальних заходів додатково приймали пробіотичний препарат, що містив 10 мільярдів КЮ LGG у добовій дозі, протягом 1 місяця. До групи порівняння ввійшло 38 дітей, які отримували лише стандартне лікування (базисна терапія).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v. 6.1. Перевірка нормальності розподілу кількісних показників проводилась за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Оскільки переважна більшість отриманих даних характеризувалась типом розподілу, що відрізняється від нормального, при статистичному аналізі результатів дослідження розраховувались непараметричні показники: кількісні дані наведені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (IQR) — Q1 (25-й перцентиль) і Q3 (75-й перцентиль). Для оцінки вірогідності відмінностей між незалежними групами для кількісних ознак використовувався критерій Манна — Уїтні (U), для оцінки залежності між парними групами для кількісних ознак використовувався критерій Вілкоксона (T). Для визначення зв'язку між досліджуваними параметрами розраховували показники рангової кореляції Спірмена. Критичне значення рівня значущості (p) приймалося < 5 % (p < 0,05).

Проведення наукової роботи дозволено комісією з питань біомедичної етики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

## Клінічна характеристика обстежуваних хворих

Середній вік обстежених дітей становив  $10,0 \pm 0,2$  року. Переважна більшість дітей (94,7 %) була молодшого та середнього шкільного віку. При вивченні гендерної складової виявлено переважання хлопчиків у групах БА та БА + АР ( $57,1 \pm 9,0$  % та  $83,3 \pm 7,0$  % відповідно). Дівчаток було дещо більше лише у групі з ізолюваним АР ( $58,3 \pm 10,0$  %).

Середня тривалість захворювання на АР становила  $5,10 \pm 0,48$  року. При цьому частка хворих із сезонними проявами АР виявилась більшою у групі дітей, хворих на ізолюваний АР, тоді як у групі БА + АР більша частка пацієнтів мала цілорічні прояви ( $58 \pm 10$  % та  $42 \pm 9$  % відповідно, p < 0,05). При ізолюваному АР помірна ступінь тяжкості риніту була у  $54 \pm 10$  %, а у групі БА + АР — у  $53 \pm 9$  %. Контрольований перебіг АР спостерігався у  $64 \pm 8$  % пацієнтів. На момент по-

чатку проведення дослідження серед пацієнтів з групи АР терапію отримували  $75 \pm 8 \%$ .

Середня тривалість захворювання на БА становила  $5,70 \pm 0,41$  року. При ізолюваній БА переважна більшість пацієнтів мала прояви інтермітуючої астми —  $54 \pm 9 \%$ , легка персистуюча форма була виявлена у  $27 \pm 9 \%$  з них, а персистуюча середнього ступеня — у  $19 \pm 7 \%$ . При поєднанні БА та АР також найчастіше зустрічався інтермітуючий перебіг астми —  $66 \pm 9 \%$ , а у решти пацієнтів було діагностовано легку персистуючу астму —  $34 \pm 9 \%$ . На момент включення у дослідження астма була контрольованою у  $88 \pm 4 \%$  дітей, у решти ( $12 \pm 4 \%$ ) — частково контрольованою. Базисну терапію отримували  $57 \pm 6 \%$  дітей, а серед пацієнтів, які отримували базисну терапію, у групі дітей з БА контрольований перебіг астми спостерігався у  $82 \pm 7 \%$  випадків, а у групі дітей БА + АР — у  $91 \pm 5 \%$  випадків.

Причинно-значущими алергенами при ізолюваному АР були: пилокві алергени — у  $54 \pm 10 \%$  випадків, епідермальні алергени — у  $37 \pm 9 \%$ , плісняві гриби — у  $25 \pm 8 \%$ , побутові алергени — у  $8 \pm 5 \%$  випадків. При ізолюваній БА як причинно-значущі алергени були виявлені: пилокві — у  $62 \pm 9 \%$  випадків, епідермальні — у  $33 \pm 9 \%$ , плісняві гриби — у  $20 \pm 8 \%$ , побутові алергени — у  $25 \pm 8 \%$  випадків. У випадку поєднання АР та БА структура причинно-значущих алергенів була такою: пилокві алергени — у  $29 \pm 9 \%$ , епідермальні алергени — у  $33 \pm 9 \%$ , плісняві гриби — у  $12 \pm 6 \%$ , побутові алергени — у  $37 \pm 9 \%$ . У більшості хворих відзначались еозинофілія та підвищення рівня загального IgE, що підтверджує атопічну природу захворювання. При цьому суттєвої різниці в середніх рівнях еозинофілів та IgE між групами ми не виявили.

## Результати та обговорення

При аналізі патернів респіраторної захворюваності було виявлено, що діти з алергічними захворюваннями респіраторного тракту хворіють на ГРВІ на 30 % частіше порівняно з групою контролю, найбільша частота спостерігалась у групах дітей з наявністю БА. Як свідчать дані табл. 1, найвищою частотою респіраторної захворюваності виявилась у хворих на БА. Вони хворіли не тільки майже у 2 рази частіше, ніж діти контрольної групи, але вірогідно частіше, ніж діти з АР. Майже такою ж високою була захворюваність у групі з поєднанням АР та БА. Найнижчою частотою ГРВІ була у дітей з ізолюваним АР, але все одно вона виявилась вірогідно вищою, ніж у групі контролю. Крім того, діти з БА ві-

рогідно частіше переносили ГРВІ у вигляді захворювань нижніх дихальних шляхів ( $81,0 \pm 0,8 \%$  — у групі БА,  $83,0 \pm 0,7 \%$  — у групі АР + БА,  $p < 0,05$  порівняно з групою контролю). Більш часте залучення нижніх дихальних шляхів у запальний процес при ГРВІ супроводжувалось вірогідним подовженням середньої тривалості одного епізоду захворювання. Найбільшим цей показник виявився в групі дітей, хворих на БА та АР, — майже у 2,6 рази, ніж у групі контролю, тоді як при ізолюваній БА — у 2 рази вищим, а при АР — в 1,5 рази.

Проведений аналіз рівнів АМП в секреті верхніх дихальних шляхів у дітей, хворих на алергічні захворювання респіраторної системи, виявив статистично значущі відмінності рівнів HbD-2 між досліджуваними групами. Так, рівні HbD-2 у секреті ротової порожнини були вірогідно нижчими, ніж у контролі, у всіх досліджуваних групах, найбільш у дітей, хворих на БА + АР (на 50 %). У дітей, хворих на ізолюваний АР та ізолювану БА, рівні були нижчими в середньому на 22,4 та 39,2 % (рис. 1).

Також було виявлене вірогідне зниження рівнів LL-37 в секреті верхніх дихальних шляхів у дітей усіх досліджуваних груп порівняно з показниками групи контролю. Найнижчі рівні LL-37 було зареєстровано у хворих на БА (рис. 2).

Проведений кореляційний аналіз засвідчив, що рівні досліджуваних АМП зворотно залежали від ступеня тяжкості алергічної патології. Так, виявлено зв'язок середньої сили між рівнем LL-37 та ступенем тяжкості АР ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,05$ ), ступенем тяжкості БА ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ), а також між рівнем в секреті ротової порожнини HbD-2 та ступенем тяжкості АР ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ). Сильний негативний зв'язок відзначався

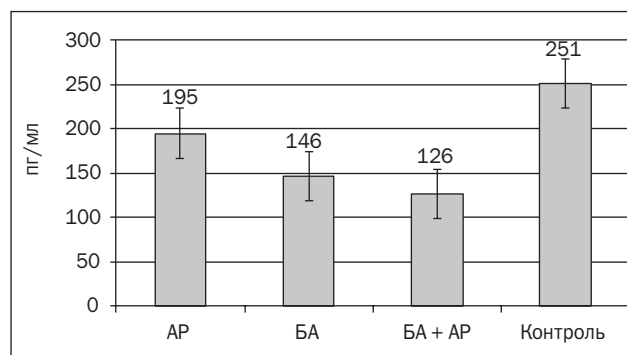


Рисунок 1. Рівні HbD-2 в секреті верхніх дихальних шляхів дітей досліджуваних груп (медіана, пг/мл)

Таблиця 1. Частота й особливості перебігу ГРВІ у дітей досліджуваних груп

Група	Середня частота ГРВІ за 1 рік	Захворювання нижніх дихальних шляхів (%)	Середня тривалість одного епізоду ГРВІ (днів)
АР (n = 24)	$2,90 \pm 0,56^{*} **$	$53,0 \pm 1,2^{*}$	$10,8 \pm 0,3^{*} \#$
БА (n = 28)	$3,80 \pm 0,56^{*}$	$81,0 \pm 0,8^{*}$	$13,40 \pm 0,13^{*} **$
БА + АР (n = 24)	$3,60 \pm 0,49^{*}$	$83,0 \pm 0,7^{*}$	$18,30 \pm 0,28^{*}$
Контроль (n = 20)	$1,90 \pm 0,19$	$15,0 \pm 0,8$	$7,20 \pm 0,27$

Примітки: \* —  $p < 0,05$  порівняно з групою контролю; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з групою БА + АР; # —  $p < 0,05$  порівняно з групою БА.

між рівнем HbD-2 та ступенем тяжкості БА ( $r = -0,86$ ;  $p < 0,05$ ). Рівень LL-37 зворотно залежав від факту відсутності контролю симптомів БА ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ). Факт наявності базисної терапії на момент проведення дослідження мав вірогідно позитивний зв'язок як із рівнем LL-37 ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), так і HbD-2 ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,05$ ). В той же час ми не виявили залежності рівнів АМП від тривалості захворювань, еозинофілії, IgE в сироватці крові та характером сенсibiliзації.

Враховуючи виявлений сильний зв'язок між рівнями АМП у секреті верхніх дихальних шляхів і ступенем тяжкості захворювань, а також рівнем контролю захворювань, ми визнали за доцільне дослідити, чи не пов'язане зниження рівнів АМП виключно із наявністю поточного алергічного запалення в дихальних шляхах. З цією метою ми вивчили рівні АМП залежно від наявності симптомів захворювань. Результати наведені в табл. 2.

Як свідчать дані аналізу, рівні АМП у дітей за відсутності повного контролю симптомів БА виявились вірогідно нижчими, ніж при контрольованій БА: HbD-2 — в 1,5 раза, LL-37 — в 1,1 раза, тоді як у хворих на АР різниці в рівнях АМП були несуттєвими. Разом з тим навіть за наявності повного контролю симптомів алергічних захворювань, тобто при мінімальному рівні алергічного запалення в дихальних шляхах, рівні АМП були вірогідно нижчими, ніж у дітей контрольної групи.

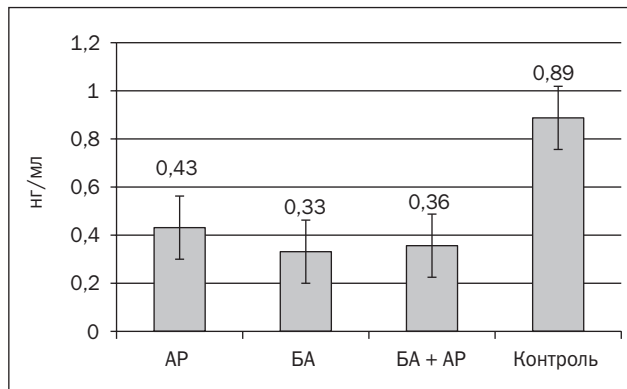
Аналіз зв'язків між рівнями АМП та показниками гострої респіраторної захворюваності дітей, хворих на АР та БА, виявив наявність зворотного зв'язку середньої сили між частотою ГРВІ та рівнем LL-37 в групі дітей з БА ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,05$ ), а також зворотний слаб-

кий зв'язок між рівнями LL-37 та HbD-2 в секреті ротової порожнини з середньою тривалістю одного епізоду ГРВІ при БА ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$  та  $r = -0,48$  відповідно;  $p < 0,05$ ). Отримані дані демонструють можливість впливу низьких рівнів АМП на схильність до розвитку респіраторних інфекцій, до більш тривалого їх перебігу у дітей з алергічними захворюваннями.

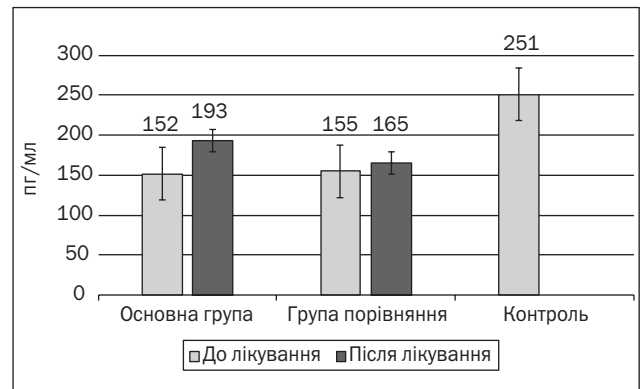
Таким чином, ми виявили, що всім дітям з алергічними захворюваннями дихальних шляхів властиве зниження рівнів HbD-2 та LL-37 у секреті верхніх дихальних шляхів, що супроводжується збільшенням частоти та тривалості ГРВІ, які у більшості випадків призводять до загострення алергічної патології. Навіть при повному контролі симптомів (з проведенням базисної терапії чи без неї) рівні АМП у секреті ротової порожнини у дітей, хворих на БА та АР, залишаються зниженими. Тому ми визнали за доцільне вивчити ефективність застосування пробіотичного препарату, що містить лактобактерії LGG, як доповнення до стандартної (базисної) терапії з метою профілактики ГРВІ та пов'язаних із ними загострень алергічних захворювань. Як уже було зазначено вище, вибір даного пробіотика був зумовлений його доведеною ефективністю при профілактиці ГРВІ у дорослих і дітей, а також можливістю впливу на продукцію АМП.

Через 1 місяць прийому пробіотичного препарату ми спостерігали суттєвий приріст рівнів АМП у секреті верхніх дихальних шляхів. Так, рівень HbD-2 в динаміці зріс майже на 27 %, практично до рівнів контрольної групи, на відміну від групи порівняння (рис. 3).

Ще більш вираженим виявилось збільшення рівнів LL-37 у секреті ротової порожнини — після прийому



**Рисунок 2.** Рівні LL-37 у секреті верхніх дихальних шляхів дітей досліджуваних груп (медіана, нг/мл)

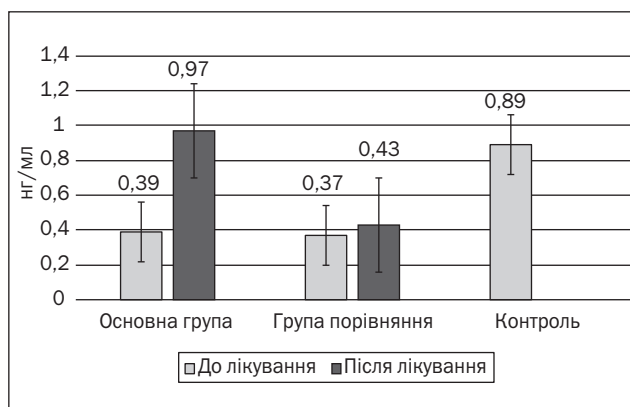


**Рисунок 3.** Динаміка рівнів HbD-2 в секреті верхніх дихальних шляхів у дітей досліджуваних груп в процесі лікування (медіана, пг/мл)

**Таблиця 2.** Середні рівні антимікробних пептидів HbD-2 і LL-37 у секреті ВДШ дітей досліджуваних груп залежно від наявності симптомів захворювань

Показник	БА		АР		Контрольна група
	Частковий контроль	Повний контроль	Частковий контроль	Повний контроль	
HbD-2, пг/мл	120,0 ± 2,6*	156,0 ± 4,5*. **	166,0 ± 10,6*. **.#	173,0 ± 6,5*. **.##	250,00 ± 0,99
LL-37, нг/мл	0,29 ± 0,01*	0,340 ± 0,006*. **	0,40 ± 0,01*. **.#	0,410 ± 0,009*. **.##	0,88 ± 0,01

**Примітки:** \* —  $p < 0,05$  порівняно з групою контролю; \*\* —  $p < 0,05$  порівняно з групою часткового контролю БА; # —  $p < 0,05$  порівняно з групою повного контролю БА; ## —  $p < 0,05$  порівняно з групою часткового контролю АР.



**Рисунок 4. Динаміка рівнів LL-37 в секреті верхніх дихальних шляхів у дітей досліджуваних груп в процесі лікування (медіана, нг/мл)**

LGG протягом 1 місяця вони зросли майже на 60 %, тоді як у групі порівняння відмінності були незначними (рис. 4).

Катамнестичне спостереження протягом 1 року показало суттєве зниження частоти ГРВІ у дітей з основної групи в середньому на 26 %. Максимальний ефект зниження частоти ГРВІ спостерігався протягом перших 3 місяців. Крім того, у дітей основної групи протягом наступного після проведеного лікування року на 16,5 % зменшилась частка інфекцій нижніх дихальних шляхів, тоді як у групі порівняння вона знизилась всього на 3 %. Зменшення частоти залучення нижніх дихальних шляхів у запальний процес при ГРВІ супроводжувалось вірогідним зниженням середньої тривалості одного епізоду захворювання загалом на 22,6 %. У групі порівняння зниження середньої тривалості ГРВІ було несуттєвим і залишилось майже на тому самому рівні. Також спостерігалось зниження частоти вірус-індукованих загострень алергічної патології у дітей основної групи на 25,7 %, тоді як у групі порівняння частота вірус-індукованих загострень знизилась всього на 10,3 %.

Узагальнюючі вищевикладені дані, можна стверджувати, що прийом пробіотичного препарату, який містить штаму LGG, протягом 1 місяця супроводжувався як природою рівнів АМП в секреті верхніх дихальних шляхів у дітей, хворих на АР та БА, так і вірогідним зниженням показників гострої респіраторної захворюваності та зниження частоти пов'язаних з респіраторними інфекціями загострень алергічної патології. Відповідно до існуючих уявлень, механізм впливу LGG на продукцію АМП, швидше за все, може бути опосередкований мікробіомом кишечника [2, 13, 14]. Метаболіти LGG, отримані після ферментації пробіотика мікробіомом кишечника, шляхом зв'язування з рецепторами жирних кислот активують сигнальний білок STAT3, дозволяючи модулювати гени для збільшення експресії АМП [10]. Позитивний вплив LGG на показники респіраторної захворюваності, на нашу думку, пов'язаний з підвищенням рівнів АМП у секреті верхніх дихальних шляхів, хоча можуть мати місце й інші механізми, вивчення яких може стати метою подальших досліджень, також як і вивчення впливу різних режимів прийому пробіотика.

## Висновки

1. Діти з алергічними захворюваннями респіраторного тракту характеризуються більшою частотою ГРІ (на 30 %) з більш частим залученням у запальний процес нижніх дихальних шляхів (на 72 %), що обумовлює більшу тривалість захворювань (на 95 %) порівняно із здоровими дітьми.

2. У дітей з алергічним ринітом і бронхіальною астмою виявлене суттєве зниження рівнів антимікробних пептидів у секреті верхніх дихальних шляхів порівняно з групою контролю. Рівні HbD-2 у дітей, хворих на АР, були нижчими в середньому на 22,4 %, у дітей, хворих на БА, — на 39,2 %, а при поєднанні цих нозологій — на 50 %. Показники рівнів LL-37 у дітей, хворих на АР, були нижчими, ніж в контролі, на 51,2 %, при БА — на 66 %, при БА та АР — на 59,1 %.

3. Виявлено, що на рівні АМП в секреті верхніх дихальних шляхів найбільш негативно впливає ступінь активності алергічного запалення, що супроводжується відсутністю контролю симптомів, а позитивно — прийом препаратів базисної терапії та відсутність симптомів. Разом з тим навіть за наявності повного контролю симптомів алергічних захворювань, тобто при мінімальному рівні алергічного запалення в дихальних шляхах, рівні АМП були вірогідно нижчими, ніж у дітей контрольної групи.

4. Встановлено, що існує зворотний зв'язок між рівнями АМП та частотою і тривалістю ГРВІ у дітей з алергічними захворюваннями, найбільш виражений при БА.

5. Прийом пробіотичного препарату, що містить штаму *Lactobacillus rhamnosus* GG, протягом 1 місяця додатково до базисної терапії АР та БА сприяв вірогідному підвищенню рівнів HbD-2 (в середньому на 27 %) та LL-37 (в середньому на 60 %) у секреті верхніх дихальних шляхів, що супроводжувалось зниженням частоти ГРІ в середньому на 26 % (в тому числі й епізодів із залученням нижніх дихальних шляхів), зменшенням середньої тривалості ГРІ на 22 % протягом наступного року та зниженням вірус-індукованих загострень на 25,7 %.

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

**Участь авторів в підготовці статті:** *Большот Ю.К.* — розробка концепції та дизайну дослідження, обробка статті на фінальному етапі; *Бордій Т.А.* — збір даних та їх аналіз, написання тексту статті, критичний огляд результатів дослідження; *Віленський Я.В.* — збір даних та їх аналіз, відповідальність за статистичну обробку даних, написання тексту статті.

## Список літератури

1. *Абатуров А.Е., Крючко Т.А., Леженко Г.А., Завгородняя Н.Ю.* Антимикробные пептиды и протеины респираторного тракта, диагностическая значимость и терапевтические возможности. Монография. Харьков: Планета-Принт, 2018. 496 с.
2. *Каннер Е.В., Горелов А.В., Печуров Д.В., Горелова Е.А., Максимов М.Л., Ермолаева А.С.* Мукозальная иммунная систе-



ма щещеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Медицинский совет. 2019. № 11. С. 100-107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-100-107>.

3. Романюк Л.И. Аллергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы. Астма та алергія. 2013. № 2. С. 62-65.

4. Чернышева О. Е. Роль инфекционно-воспалительного процесса в формировании бронхиальной астмы у детей. Здоровье ребенка. 2014. № 4. С. 117-124. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd\\_2014\\_4\\_22](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2014_4_22).

5. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126. P. 466-76.

6. Currie S.M., Findlay E.G., McHugh B.J. et al. The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus. PLoS One. 2013 Aug 30. № 8(8). P.e73659. doi: 10.1371/journal.pone.0073659.

7. Hansen T.E., Evjenth B., Holt J. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985–2008. Foundation Acta Paediatrica. 2013. Vol. 102. P. 47-52.

8. Jenssen H., Hamill P., Hancock R.E.W. Clin. Microbiol. Rev. 2006. Vol. 7. P. 491-511.

9. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. Inflamm. Bowel Dis. 2009. 15(2). 301-312. WGO. Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization. 2011. <http://www.worldgastroenterology.org>.

10. Carole Brosseau, Amandine Selle, Debra J. Palmer, Susan L. Prescott, S bastien Barbarot, Marie Bodinier. Prebiotics: Mechanisms and Preventive Effects in Allergy. Nutrients. 2019 Aug. 11(8). 1841. Published online 2019 Aug 8. doi: 10.3390/nu11081841.

11. Tomas Canz. J. Leukoc. Biol. 2004. Vol. 75. P. 34-38.

12. Kurai D., Saraya T., Ishil H., Takixawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. Frontiers in Microbiology. 2013. Vol. 4. P. 1-9.

13. Villena J., Chiba E., Tomosada Y. et al. Orally administered *Lactobacillus rhamnosus* modulates the respiratory immune response triggered by the viral pathogen-associated molecular pattern poly(I:C). BMC Immunol. 2012. № 13(53). <https://doi.org/10.1186/1471-2172-13-53>.

14. Vladimir Ivashkin, Oxana Zolnikova, Nino Potskherashvili, Alexander Trukhmanov, Natalia Kokina, Natiya Dzhakhaya. A correction of a gut microflora composition for the allergic bronchial asthma complex therapy. Italian Journal of Medicine. 2018. Vol. 12. № 4. <https://doi.org/10.4081/ijm.2018.931>.

Отримано/Received 20.07.2020

Рецензовано/Revised 05.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 13.08.2020 ■

#### Information about authors

Yuriy Bolbot, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 3 and neonatology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: [pediatria2@i.ua](mailto:pediatria2@i.ua)

Tina Bordii, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 3 and neonatology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: [tinabordii@gmail.com](mailto:tinabordii@gmail.com)

Yaroslav Vilenskyi, MD, post-graduate student at the Department of pediatrics 3 and neonatology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Большот Ю.К., Бордий Т.А., Виленский Я.В.

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

### Влияние применения пробиотического препарата, содержащего штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG, на уровни человеческого β-дефензина 2 (HbD-2) и кателицидина (LL-37) в секрете верхних дыхательных путей и респираторную заболеваемость у детей, больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

**Резюме. Актуальность.** На сегодняшний день аллергические заболевания респираторного тракта, в частности бронхиальная астма и аллергический ринит, у детей являются актуальной медико-социальной проблемой, ассоциированной с высоким риском инвалидизации, существенным снижением качества жизни пациентов и их семей, а также значительной финансовой нагрузкой на пациентов и государство. Бронхиальная астма и аллергический ринит часто сосуществуют, обременяя течение друг друга. Дети, больные респираторными аллергическими заболеваниями, являются особенно уязвимыми к развитию острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), а респираторные вирусы, в свою очередь, играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы и аллергического ринита, способствуя развитию заболеваний и выступая триггерами их обострений. Одной из возможных причин склонности к частым ОРВИ у детей с аллергической патологией дыхательной системы может быть недостаточность неспецифических факторов мукозального иммунитета респираторного тракта — эндогенных катионоактивных амфифильных антимикробных пептидов, в частности кателицидина (LL-37) и человеческого дефензинов. По данным ряда исследований, эти антимикробные пептиды проявляют противовирусное, антимикробное и иммуномодулирующее действие. При этом данных о состо-

янии продукции антимикробных пептидов и их влиянии на респираторную заболеваемость у детей с аллергическими заболеваниями в современной литературе недостаточно. В то же время в ряде литературных источников описано положительное влияние отдельных пробиотических штаммов, в частности *Lactobacillus rhamnosus* GG, на общую резистентность к респираторной вирусной инфекции и профилактику atopических заболеваний. **Целью** нашей работы стало изучение уровня антимикробных пептидов (человеческого β-дефензина 2 (HbD-2) и LL-37) в секрете слизистых оболочек верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, выяснение их роли в защите от респираторной вирусной инфекции у данного контингента больных и оценка эффективности применения пробиотического препарата, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG, с целью профилактики ОРВИ и снижения частоты вирус-индуцированных обострений аллергической патологии. **Материалы и методы.** Нами было проведено клиничко-лабораторное обследование 76 детей в возрасте от 7 до 17 лет, из которых у 24 был диагностирован аллергический ринит, у 28 детей — бронхиальная астма, а у 24 — бронхиальная астма и аллергический ринит. Группу контроля составили 20 клинически здоровых детей соответствующего возраста и пола. Кроме общепринятых клинических,

методы исследования включали анализ паттернов респираторной заболеваемости, определение уровней антимикробных пептидов LL-37, HbD-2 в секрете верхних дыхательных путей методами иммуоферментного и статистического анализа.

**Результаты.** Установлено, что дети с аллергическими заболеваниями респираторного тракта характеризуются большей частотой ОРВИ (на 30 %) с более частым вовлечением в воспалительный процесс нижних дыхательных путей (на 72 %), что обуславливает более длительную продолжительность заболеваний (на 95 %) по сравнению со здоровыми детьми. У детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой обнаружено существенное снижение уровней антимикробных пептидов в секрете верхних дыхательных путей по сравнению с группой контроля. На уровни антимикробных пептидов в секрете верхних дыхательных путей в наибольшей степени негативно влияет степень активности аллергического воспаления, сопровождающегося отсутствием контроля симптомов, а положительно — прием препаратов базисной терапии и отсутствие симптомов. Вместе с тем даже при наличии полного контроля симптомов аллергических заболеваний, то есть при минимальном уровне аллергического воспаления в дыхательных путях,

уровни антимикробных пептидов были достоверно ниже, чем у детей контрольной группы. Установлено, что существует обратная связь между уровнями антимикробных пептидов и частотой и продолжительностью ОРВИ у детей с аллергическими заболеваниями, которая в наибольшей степени выражена при бронхиальной астме. **Выводы.** Прием пробиотического препарата, содержащего штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG, в течение 1 месяца дополнительно к базисной терапии аллергического ринита и бронхиальной астмы способствовал достоверному повышению уровней HbD-2 (в среднем на 27 %) и LL-37 (в среднем на 60 %) в секрете верхних дыхательных путей, что сопровождалось снижением частоты ОРВИ в среднем на 26 % (в том числе и эпизодов с привлечением нижних дыхательных путей), уменьшением средней продолжительности ОРВИ на 22 % в течение следующего года и снижением вирус-индуцированных обострений на 25,7 %.

**Ключевые слова:** дети; бронхиальная астма; аллергический ринит; антимикробные пептиды; кателицидин; LL-37; человеческий  $\beta$ -дефензин 2; HbD-2; пробиотический препарат; *Lactobacillus rhamnosus* GG; LGG; респираторная заболеваемость

Yu.K. Bolbot, T.A. Bordlii, Ya.V. Vilenskyi

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

### The effect of a probiotic containing a strain of *Lactobacillus rhamnosus* GG on the level of human $\beta$ -defensin 2 (HbD-2) and cathelicidin (LL-37) in the secretion of the upper respiratory tract and respiratory morbidity in children with bronchial asthma and allergic rhinitis

**Abstract. Background.** Today, allergic respiratory diseases in children, including asthma and allergic rhinitis, are a relevant medical and social problem associated with a high risk of disability, a significant reduction in the quality of life of patients and their families, and a significant financial burden on patients and the government. Bronchial asthma and allergic rhinitis often coexist, complicating the course of each other. Children with respiratory allergic diseases are particularly vulnerable to acute respiratory infections. Respiratory viruses, in turn, play an important role in the pathogenesis of bronchial asthma and allergic rhinitis, contributing to the development of diseases and acting as triggers for their exacerbations. One of the possible causes of predisposition to frequent acute respiratory infections in children with allergic pathology of the respiratory system may be a lack of nonspecific factors of mucosal immunity of the respiratory tract — endogenous cationic amphiphilic antimicrobial peptides, in particular, cathelicidin and human defensin. According to many studies, these antimicrobial peptides have antiviral, antimicrobial and immunomodulatory effects. However, nowadays there is insufficient data on the state of production of antimicrobial peptides and their impact on respiratory morbidity in children with allergic diseases. At the same time, some literature sources describe the positive effect of individual probiotic strains, in particular *Lactobacillus rhamnosus* GG, on the overall resistance to respiratory viral infection and the prevention of atopic diseases. The purpose of our research was to study the concentrations of antimicrobial peptides (HbD-2 and LL-37) in the secretion of the mucous membranes of the upper respiratory tract in children with bronchial asthma and allergic rhinitis, to clarify their role in protection against respiratory viral infection and to estimate the effectiveness of a probiotic preparation containing *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of acute respiratory infections and reduction of the frequency of virus-induced exacerbations of allergic pathology. **Materials and methods.** We conducted a clinical and laboratory examination of 76 children aged 7 to 17 years, 24 of whom were diagnosed with allergic rhinitis, 28 children — bronchial asthma, and 24 — bronchial asthma and allergic rhinitis. The control group consisted of 20 clinically healthy children of

matched age and sex. Research methods also included the analysis of respiratory disease patterns, determination of concentrations of antimicrobial peptides: cathelicidin (LL-37), human  $\beta$ -defensin 2 (HbD-2) in the secretion of the upper respiratory tract by ELISA, and statistical analysis. **Results.** It was found that children with allergic diseases of the respiratory tract are characterized by a higher frequency of acute respiratory infections (30 %) with more frequent involvement of the lower respiratory tract in the inflammatory process (72 %), which causes a longer duration of disease (95 %) compared to healthy children. The children with allergic rhinitis and bronchial asthma had a significant decrease in the concentrations of antimicrobial peptides in the secretion of the upper respiratory tract compared with the control group. It was found that the level of antimicrobial peptide concentrations in the secretion of the upper respiratory tract is most negatively affected by the allergic inflammation severity, accompanied by a lack of symptom control, and the use of basic therapy and no symptoms have a positive effect. However, even in the presence of complete control of the symptoms of allergic diseases, the levels of antimicrobial peptides were significantly lower than in children of the control group. It was found that there is an inverse relationship between the levels of antimicrobial peptides and the frequency and duration of acute respiratory infections in children with allergic diseases, most pronounced in bronchial asthma. **Conclusions.** Taking a probiotic drug containing a strain of *Lactobacillus rhamnosus* GG for a month in addition to the basic therapy of allergic rhinitis and bronchial asthma contributed to a significant increase in levels of HbD-2 (average 27 %) and LL-37 (average 60 %) in secretions of the upper respiratory tract, which was accompanied by a decrease in the frequency of acute respiratory infections by an average of 26 % (including episodes involving the lower respiratory tract), a decrease in the average duration of acute respiratory infections by 22 % over the next year and a decrease in virus-induced exacerbations by 25.7 %.

**Keywords:** children; bronchial asthma; allergic rhinitis; antimicrobial peptides; cathelicidin; LL-37; human defensin beta-2; HbD-2; probiotic preparation; *Lactobacillus rhamnosus* GG; LGG; respiratory morbidity



## Клінічні прояви порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу в дітей із вегетативною дисфункцією

**Резюме.** Було обстежено 109 дітей із синдромом вегетативної дисфункції віком 6–16 років, які були розподілені на 2 групи. Основна група — 87 дітей із синдромом вегетативної дисфункції і порушеннями моторної функції верхнього відділу травного каналу та група порівняння — 22 дитини із синдромом вегетативної дисфункції без порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу. За розробленою нами схемою обстеження у дітей, які перебували під спостереженням, нами було проведено аналіз скарг, анамнезу життя та хвороби, об'єктивне обстеження із застосуванням клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Було вивчено таку інформацію: вік, стать, перебіг вагітності та пологів у матері, захворювання в ранньому дитячому віці, наявність хронічних і функціональних захворювань органів травлення у батьків, наявність у батьків дитини вегетативної дисфункції, характер харчування в грудному та шкільному віці, наявність харчової алергії та впливу психогенних чинників, тривалість скарг, частота загострень, супутня патологія. Для оцінки клінічного перебігу вегетативної дисфункції та моторних порушень верхнього відділу травного каналу було вивчено симптоматику захворювань з урахуванням фізикальних даних, результатів загального клінічного дослідження крові та сечі, біохімічного дослідження крові, дослідження калу на яйця гельмінтів, даних електрокардіографії, консультацій лікарів-спеціалістів (лор, невролог, офтальмолог), ультразвукового дослідження органів черевної порожнини. Стан слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки й наявність моторно-евакуаторних порушень у вигляді рефлюксу нами оцінювалася за даними фіброезофагогастроудоденоскопії, яку проводили за допомогою фіброскопів Richard Wolf 2163 (Німеччина) та Olympus CLE 10 (Японія) з наступним взяттям біопсії за загальноприйнятною методикою.

**Ключові слова:** вегетативна дисфункція; моторна функція; діти

### Вступ

Синдром вегетативної дисфункції (СВД) є однією з найпоширеніших патологій серед популяції дітей, що зустрічається у кожній третій дитини, а у 17–20 % дітей з часом може стати основою розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, бронхіальної астми, частих респіраторних інфекцій (Абатуров О.Є., 2020). У 33,3 % дітей вегетативні порушення, незважаючи на проведені лікування, зберігаються впродовж багатьох років, а в 17–20 % дітей можуть прогресувати, спричиняючи розвиток тяжких соматичних захворювань.

Порушення моторної функції спостерігається більше ніж у 30 % хворих дітей з патологією органів травлення (Белоусова О.Ю., 2019; Dupont С., Benhamou Р., 2019).

Часта відсутність органічних причин в основі порушень моторної функції травного каналу вказує на їх дисрегуляторний характер. При цьому більшість дослідників схиляється до думки про важливу роль порушень вегетативної регуляції діяльності сфінктерів в генезі моторно-евакуаторних порушень травного каналу у дітей (Белоусова О.Ю., 2019).

Також одним із чинників виникнення моторно-евакуаторних порушень верхнього відділу травного каналу

(ВВТК) є розлади вегетативної нервової системи у вигляді синдрому вегетативних дисфункцій. Виникаючи на тлі порушень з боку вегетативної нервової системи, моторні розлади шлунково-кишкового тракту сприяють більш тривалому й тяжкому перебігу захворювань верхнього відділу травного каналу.

**Мета:** визначення клінічних особливостей порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу у дітей із синдромом вегетативної дисфункції.

## Матеріали та методи

Нами було проведено комплексне клінічне, лабораторне й інструментальне обстеження 109 дітей віком 6–16 років із вегетативною дисфункцією. Було вивчено симптоматику захворювань з урахуванням скарг та анамнестичних даних, результатів об'єктивного обстеження, загального клінічного дослідження крові й сечі, біохімічного дослідження крові, дослідження калу на яйця гельмінтів, даних електрокардіографії, консультацій лікарів-спеціалістів (лор, невролог, офтальмолог), ультразвукового дослідження органів черевної порожнини.

Стан слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки й наявність моторно-евакуаторних порушень у вигляді рефлюксу оцінювались за даними езофагогастроуденоскопії, яку проводили за допомогою фіброскопів Richard Wolf 2163 та Olympus CLE 10, з наступним дослідженням біоптатів слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Визначення евакуаторної функції шлунка проводилося під час ультразвукового обстеження методом наповнення.

## Результати

Обстежено 109 дітей із синдромом вегетативної дисфункції віком 6–16 років, які були розподілені на 2 репрезентативні групи. Основна група — 87 дітей із синдромом вегетативної дисфункції і порушеннями моторної функції верхнього відділу травного каналу та група порівняння — 22 дитини із синдромом вегетативної дисфункції без порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу (табл. 1).

Нами не було визначено вірогідної різниці між розподілом дітей за статтю та віком в основній групі та групі порівняння.

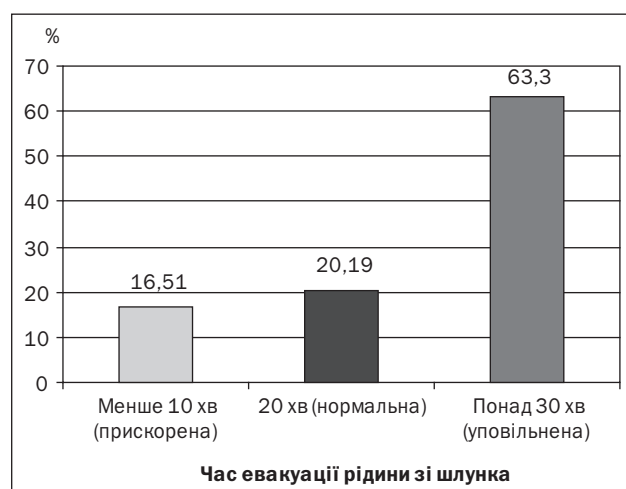
За результатами проведення ультразвукового дослідження шлунка з наповненням в обстежених дітей був визначений тип порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу. У 63,3 % дітей було визначено

уповільнення моторної функції, у 16,5 % — прискорення моторної функції та 20,2 % дітей мали нормальну моторну функцію верхнього відділу травного каналу (рис. 1).

Для прогнозування розвитку порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу в обстежених дітей нами була розроблена математична модель, що включає розрахунок прогностичних коефіцієнтів.

За результатами математичної моделі був визначений високий вплив на виникнення порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу таких чинників, як обтяжений перинатальний анамнез та обтяжена спадковість за захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту. Застосування математичної моделі на первинній ланці надання медичної допомоги дітям і підліткам дозволяє проводити активне виявлення групи ризику виникнення порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу з подальшим їх обстеженням і лікуванням для запобігання розвитку в них органічної патології органів травлення (табл. 2).

При вивченні чинників ризику розвитку порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу у дітей із синдромом вегетативної дисфункції встановлено, що віковий розподіл обстежених дітей був майже однаковим — 50,6 % хлопчиків та 49,4 % дівчаток. Віковий розподіл дітей виявив, що 63,2 % становили діти віком від 11 до 16 років та 36,8 % — від 6 до 10 років.



**Рисунок 1.** Тип порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу за результатами ультразвукового дослідження шлунка з наповненням

**Таблиця 1.** Розподіл обстежених пацієнтів за віком і статтю

Група	Вік, роки				Стать			
	6–10		11–16		Дівчатка		Хлопчики	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Основна (n = 87)	32	36,8*	55	63,2*	44	50,6*	43	49,4*
Порівняння (n = 22)	6	27,3	16	72,7	10	45,4	12	54,5

**Примітка:** \* —  $p < 0,15$  — різниця між показниками в основній групі та групі порівняння.

Обтяжена спадковість за синдромом вегетативної дисфункції в родині була визначена у 65,5 % дітей основної групи та у 58,8% дітей групи порівняння. Обтяжений перинатальний анамнез (токсикоз вагітності, багатоплідна вагітність, захворювання матері під час вагітності, тривалий перебіг та ускладнення під час пологів, пологова травма, асфіксія) визначався у 72,4 % дітей основної групи та у 67,2 % дітей групи порівняння. Обтяжений гастроентерологічний анамнез мали 52,8 % дітей основної групи та 34,5 % дітей групи порівняння.

Також вивчався характер вигодовування дітей на першому році життя. За отриманими результатами, більшість дітей у грудному віці перебували на природному вигодовуванні (55,2 %), також 27,6 % дітей були на штучному і 17,2 % дітей — на змішаному вигодовуванні. При цьому вивчався також характер харчування дітей у шкільному віці. Більшість дітей (60,9 %) мали незадовільний характер харчування (відсутність режиму харчування, небажання дитини їсти в шкільній їдальні, часте відвідування ресторанів швидкого харчування, порушення дієти та ін.).

При вивченні впливу психогенного чинника на виникнення моторних розладів верхнього відділу травного каналу ми визначили, що у 78,2 % дітей основної групи та 73,4 % дітей групи порівняння у повсякденному житті має місце наявність постійних стресів (у школі та в родині).

За результатами вивчення спадковості за захворюваннями органів травлення у батьків дітей основної групи та групи порівняння було визначено, що 38 % дітей основної групи та 22 % дітей групи порівняння мали обтяжену спадковість за функціональною дис-

пепсією, 13 % дітей основної групи та 6 % дітей групи порівняння — за хронічним дуоденітом, 9 % дітей основної групи та 3 % дітей групи порівняння — за хронічним гастритом, 4 % дітей основної групи та 1 % дітей групи порівняння — за виразковою хворобою шлунка, 4 % дітей основної групи та групи порівняння — за гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) і 32 % дітей основної групи та 20 % групи порівняння мали необтяжену спадковість (табл. 3).

Аналіз скарг з боку органів травлення у дітей із СВД показав, що найчастіше вони скаржилися на біль у животі, а також був наявним диспептичний синдром — нудота, відрижка та розлади апетиту. Ці скарги були вірогідно частішими у дітей основної групи на відміну від дітей групи порівняння (табл. 4).

При проведенні аналізу розподілу хворих за тривалістю скарг з боку органів травлення було встановлено, що найчастішою була тривалість скарг від 1 до 3 років у дітей від 13 до 16 років. Отримані дані свідчать про найбільший вплив негативних чинників виникнення порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу у дітей із СВД саме в цей період дитячого віку.

Больовий синдром у вигляді болю в животі мав місце у 81 (93,6 %) дитини. Найчастіше біль локалізувався в надчеревній ділянці — у 74 (85 %) дітей, у пілородуоденальній зоні — у 8 (9,5 %), у лівому підребер'ї — у 2 (2,8 %), у навколупупкової ділянці — у 3 (3,8 %).

За часом виникнення переважав голодний біль (59,1 %), біль після їжі виникав у 31,3 % хворих, зокрема відразу — у 15,6 %, через 1–2 год після їжі — у 10,4 %. Тупий біль спостерігався у 41,7 % дітей, ниючий — у 38,3 %, рідше біль був колючий — у 12,2 %, ріжучий — у 7,8 % хворих. Пацієнтів частіше турбував біль помір-

**Таблиця 2. Прогностичні коефіцієнти розвитку порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу у дітей із синдромом вегетативної дисфункції**

Ознака	Показник й значення	Прогностичний коефіцієнт	Коефіцієнт інформативності
Стать	Хлопчик	0,114	0,167
	Дівчинка	-2,763	
Вік	6–10 років	0,000	0,033
	10–16 років	1,032	
Обтяжена спадковість	Так	3,216	1,354
	Ні	-7,770	
Обтяжений перинатальний анамнез	Так	5,567	2,439
	Ні	-9,153	
Обтяжений алергологічний анамнез	Так	3,197	0,609
	Ні	-3,845	
Природне вигодовування до 6 міс.	Так	0,114	0,276
	Ні	-3,816	
Незадовільне харчування в шкільному віці	Так	0,305	0,107
	Ні	-2,399	
Психогенний чинник	Так	-0,605	0,017
	Ні	-0,531	

ної інтенсивності (65,2 %), виражений біль мав місце у 26,9 % обстежуваних. У більшості випадків біль був короткотривалим: до 10 хв. У 14,8 % пацієнтів спостерігався довготривалий біль: до 1 год — у 20 % хворих, до 2 год — у 6,1 %. У більшості дітей біль зникав самостійно (66,1 %), рідше після їжі (31,3 %), а в деяких випадках купірувався лише після приймання спазмолітиків. У 89 % хворих із супутньою патологією з боку печінки і жовчного міхура, крім болю в надчеревній ділянці, відмічений біль у правому підребер'ї, який виникав частіше після фізичного навантаження чи порушень у дієті.

Під час об'єктивного обстеження болючість при пальпації в надчеревній ділянці виявлено в 72 (83 %) дітей, переважно середньої інтенсивності — у 69,6 %, рідше помірної — у 3 %, значної інтенсивності — у 17,4 % хворих. Болючість у пілородуоденальній ділянці спостерігалась у 8 (9,5 %) дітей, частіше помірної (20 %), середньої (15,6 %), рідше значної (1,8 %) інтенсивності. Болючість у проекції підшлункової залози була визначена у 2 (2,8 %) хворих, у правому підребер'ї — у 5 (5,7 %). Біль при пальпації відділів кишечника відмічено у 29,6 % дітей, частіше помірної або середньої інтенсивності.

Диспептичний синдром було виявлено у 97 % хворих. Найчастіше спостерігались нудота, здебільшого зранку (81,6 %), відрижка (34,8 %): кислим (11,7 %), повітрям (16,3 %), їжею (2,4 %), гірким (2,8 %). Блю-

вання виникало у 6,9 % пацієнтів, після попередньої нудоти, і після цього дитина відчувала покращення самопочуття. Розлади апетиту мали місце у 31,2 % дітей. Знижений апетит спостерігався у 25 % дітей, а в 6,2 % пацієнтів він був підвищений.

Вегетативні порушення та гастроентерологічна патологія були не єдиною патологією серед обстежуваних дітей. Крім цього відмічалися захворювання інших органів та систем (рис. 2). Найчастіше у них спостерігались вогнища хронічної інфекції. Карієс — у 58,7 % дітей, патологія серцево-судинної системи — у 13 % обстежених пацієнтів, при цьому значну частку становив пролапс мітрального клапана (12,8 %). Мали патологію органа зору 8 % дітей. У 10 % дітей — зміни з боку ендокринної системи, найчастіше у вигляді ожиріння. Патологія сечової системи була визначена у 7 % дітей, при цьому хронічний пієлонефрит у 4,6 % дітей.

Отже, у дітей із СВД та скаргами з боку органів травлення досить часто мало місце ураження інших органів і систем, що свідчить про значну роль порушень з боку вегетативної нервової системи в етіології не тільки патології шлунково-кишкового тракту, але й інших захворювань дитячого віку.

При проведенні езофагогастродуоденоскопії порушення моторної функції ВВТК було визначено у 18 (16,5 %) дітей із СВД та скаргами на біль у животі та диспептичні симптоми. Такі порушення спостеріга-

**Таблиця 3. Спадковість за захворюваннями органів травлення у батьків дітей основної групи та групи порівняння**

Захворювання органів травлення	Основна група (n = 87)	Група порівняння (n = 22)
Функціональна диспепсія	43,7 (38)*	22,7 (5)
Хронічний дуоденіт	14,9 (13)*	0 (0)
Хронічний гастрит	10,3 (9)*	4,5 (1)
Виразкова хвороба шлунка	4,6 (4)	4,5 (1)
ГЕРХ	4,6 (4)	4,5 (1)
Відсутні	21,8 (19)*	63,6 (14)

Примітка: \* —  $p < 0,05$  — вірогідна різниця між показниками в основній групі та групі порівняння.

**Таблиця 4. Частота скарг з боку органів травлення у дітей основної групи та групи порівняння**

Скарги	Основна група (n = 87)	Група порівняння (n = 22)
Біль у животі:	81 (93,6)*	2 (9,0)
— голодний біль	50 (57,5)	1 (4,5)
— ранній	23 (26,4)	1 (4,5)
— пізній	8 (9,2)	0 (0)
Нудота	71 (81,6)*	4 (18,2)
Відрижка:	30 (34,5)*	2 (9,0)
— кислим	19 (21,8)	1 (4,5)
— гірким	2 (2,3)	0 (0)
— повітрям	8 (9,2)	1 (4,5)
— їжею	1 (1,1)	0 (0)
Розлади апетиту:	27 (31,0)*	5 (22,7)
— знижений	22 (25,3)	4 (18,2)
— підвищений	5 (5,7)	1 (4,5)

Примітка: \* —  $p < 0,05$  — вірогідна різниця між показниками в основній групі та групі порівняння.

лись у вигляді дуоденогастрального рефлюксу. Ці діти за даними ультразвукового дослідження шлунка з наповненням мали прискорену евакуаторну функцію ВВТК.

При проведенні обстеження на *H.pylori* методом тесту на випорожнення позитивний *H.pylori*-статус був визначений у 31,1 % дітей основної групи і у 13,4 % дітей групи порівняння (табл. 5). Це свідчить про те, що *H.pylori* не впливає на виникнення порушень моторної функції верхнього ВВТК у дітей із СВД.

## Обговорення

Можна зробити висновок, що порушення моторної функції ВВТК спостерігаються у 80 % дітей із СВД. У 63,3 % дітей визначається уповільнення моторної функції, у 16,5 % — прискорення цієї функції. Переважання уповільнення моторної функції у дітей з моторними порушеннями верхнього відділу травного каналу збігається з даними інших дослідників [11, 15, 18]. Це свідчить про певні особливості розладу моторики шлунково-кишкового тракту у дітей з вегетативними дисфункціями.

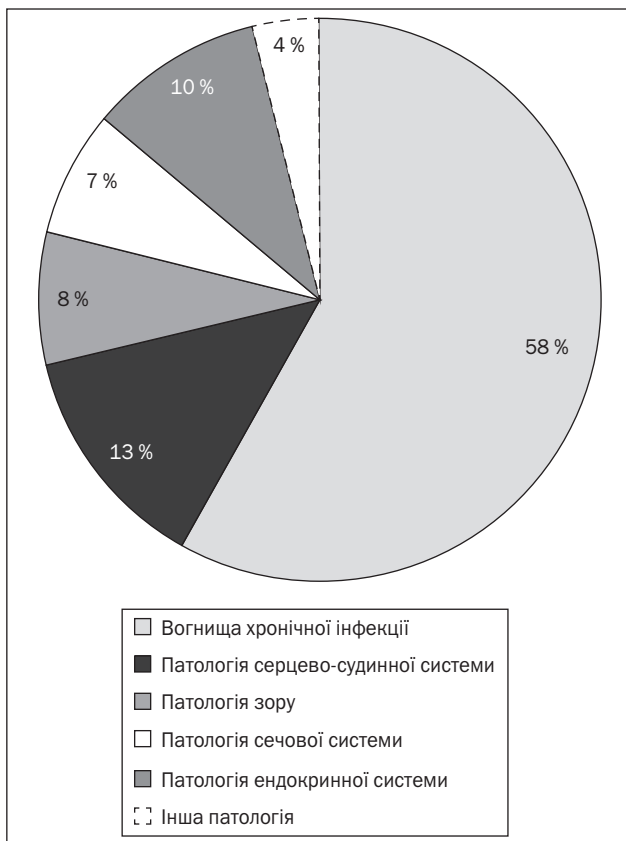


Рисунок 2. Супутня патологія у дітей основної групи

Таблиця 5. *H.pylori*-статус у дітей основної групи та групи порівняння

<i>H.pylori</i> -статус	Основна група (n = 87)		Група порівняння (n = 22)	
	N	%	N	%
Позитивний	27	31,1	3	13,6*
Негативний	60	68,9	19	86,4*

Примітка: \* —  $p < 0,15$  порівняно з дітьми основної групи.

Найчастіше такі зміни спостерігаються, за нашими даними, однаково у хлопчиків та дівчаток віком 6–16 років на тлі обтяженого перинатального анамнезу та обтяженої спадковості щодо захворювань органів травного каналу. Спадковість за захворюваннями органів травлення у батьків дітей основної групи була вірогідно вища порівняно з дітьми групи порівняння. Інші дослідники також відмічають вплив спадковості на виникнення патології органів травлення, а саме на розвиток моторних розладів травного каналу [13, 16].

Клінічна симптоматика порушень моторної функції ВВТК у дітей із СВД характеризується наявністю болювого абдомінального синдрому у 93,6 % та нудоти — у 81,6 % хворих. Переважання серед клінічних проявів моторних порушень верхнього відділу травного каналу болю в животі збігається з даними інших авторів [2, 4].

Методом тесту на випорожнення позитивний *H.pylori*-статус був виявлений у 31 % дітей з порушеннями моторної функції верхнього відділу травного каналу та синдромом вегетативної дисфункції, тобто він не має впливу на виникнення цієї патології дитячого віку, що збігається з даними інших дослідників [8, 17].

## Висновки

1. При синдромі вегетативної дисфункції порушення моторної функції верхнього відділу травного каналу спостерігаються у 80 % дітей (у 49,4 % дівчаток, 50,6 % хлопчиків), що вказує на первинність розладу вегетативної регуляції у виникненні функціональних захворювань верхнього відділу травної системи.

2. У 63,3 % обстежених дітей було визначено уповільнення моторної функції, у 16,5 % — прискорення моторної функції та 20,2 % дітей мали нормальну моторну функцію верхнього відділу травного каналу, що свідчить про певні особливості моторних розладів у дітей із синдромом вегетативної дисфункції.

3. За результатами математичної моделі, високий вплив на виникнення порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу мають такі чинники, як обтяжений перинатальний анамнез та обтяжена спадковість за захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту.

4. Обтяжений гастроентерологічний анамнез визначався у 52,9 % дітей основної групи та у 34,5 % дітей групи порівняння, що вказує на його вплив на виникнення моторних розладів верхнього відділу травного каналу.

5. Найбільш поширені скарги з боку органів травлення у дітей із синдромом вегетативної дисфункції — це болювий абдомінальний синдром (93,6 %) та диспептичний синдром (97 %).

6. У дітей із синдромом вегетативної дисфункції та скаргами з боку органів травлення мало місце ураження інших органів і систем (карієс — у 58,7 % дітей, патологія серцево-судинної системи — у 13 % дітей), що свідчить про значну роль порушень з боку вегетативної нервової системи у виникненні не тільки патології шлунково-кишкового тракту, але й інших захворювань дитячого віку.

7. При синдромі вегетативної дисфункції *H.pylori* був виявлений у 31,03 % дітей з порушеннями моторної функції верхнього відділу травного каналу та у 13,63 % дітей без порушень цієї функції, що свідчить про відсутність впливу *H.pylori* на розвиток порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу.

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

## Список літератури

1. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterol.* 2016. Vol. 150. № 6. P. 1257-1261. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterol.* 2016. Vol. 150. № 6. P. 1262-1279. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
3. Абатуров О.Є., Борисова Т.П., Нікуліна А.О. Медикаментозна терапія вегетативної дисфункції у дітей. *Здоров'я ребенка.* 2020. № 1.
4. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV) [Электронный ресурс]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 160 с. Режим доступа: <https://static.my-shop.ru/product/pdf/289/2882911.pdf>.
5. Захарова И.Н., Османов И.М., Пыков М.И. и др. Инструментальная диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в практике педиатра и детского гастроэнтеролога. *Педиатрия (прил. к журн. Consilium Medicum).* 2018. № 1. С. 79-89. Doi: 10.26442/2413-8460\_2018.1.79-89.
6. Несіна І.М. Оцінка якості життя дітей з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Здоров'я ребенка.* 2017. № 12. С. 580-584. doi: 10.22141/2224-0551.12.5.2017.109274.
7. Шадрин О.Г., Ізнатко Л.В. Сучасні підходи до лікування та діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей. *Здоров'я України, спецвипуск «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія».* 2016. № 3(41). С. 26-27.
8. Till H., Thomson M., Foker J.E., Holcomb G.W., Khan Kh.M. *Esophageal and Gastric Disorders in Infancy and Childhood.* Berlin: Springer-Verlag, 2017. 1526 p. Doi: 10.1007/978-3-642-11202-7.
9. Hunt R.H., Camilleri M., Crowe S.E. et al. The stomach in health and disease. *Gut.* 2015. Vol. 64. P. 1650-1668. Doi: 10.1136/gutjnl-2014-30759514.
10. Куглер Т.Е. Перспективы использования новой методики ультразвукового исследования желудка с питьевой нагрузкой в диагностике функциональной диспепсии [Электронный ресурс]. *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология (тематический номер).* 2013. № 478. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/37662>.
11. Дорофеев А.Э., Куглер Т.Е., Силаков А.И. Исследование патофизиологических механизмов клинических проявлений функциональной диспепсии при помощи новой методики проведения УЗИ желудка с питьевой нагрузкой. *Питання експериментальної та клінічної медицини.* 2013. Вип. 17. Т. 2. С. 14-21.
12. Сапожников В.Г. Эхография желудка и двенадцатиперстной кишки у детей [Электронный ресурс]. *Вестник новых медицинских технологий.* 2012. № 1. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/ehografiya-zheludka-i-dvenadsatiperstnoy-kishki-u-detey>.
13. Аюпян А.Н., Бельмер С.В., Выхристюк О.Ф., Ардатская М.Д., Щиголева Н.Е., Калинцева В.А. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта [Электронный ресурс]. *Доктор.ру. Педиатрия. Гастроэнтерология.* 2014. № 11(99). С. 45-49. Режим доступа: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7505>.
14. Miwa H., Kusano M., Arisawa T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 50. P. 125-139. Doi: 10.1007/s00535-014-1022-3.
15. Кирьянчук Н.В. Моторные дисфункции желудка при сочетанных поражениях пищевода и органов гастродуоденальной зоны у детей. *Современная педиатрия.* 2019. № 1(97). С. 30-33. Doi: 10.15574/SP.2019.97.30.
16. Макарова Е.Г., Украинцев С.Е. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: отдаленные последствия и современные возможности предупреждения и коррекции. *Педиатрическая фармакология.* 2017. № 14(5). С. 392-399. Doi: 10.15690/pf.v14i5.1788.
17. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 308-328. Doi: 10.1038/ajg.2012.444.
18. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Клинико-патогенетические варианты нарушений антродуоденальной моторики у детей и их медикаментозная коррекция [Электронный ресурс]. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015. № 4. С. 119-124. Режим доступа: [https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/146?locale\\_ru\\_RU](https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/146?locale_ru_RU).

Отримано/Received 09.07.2020

Рецензовано/Revised 22.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.08.2020 ■

## Information about author

Yu. Karulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: karulina@ukr.net; contact phone: +38 (050) 234-57-60.

Карулина Ю.В.

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

## Клинические проявления расстройств моторной функции верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с вегетативной дисфункцией

**Резюме.** Было обследовано 109 детей с синдромом вегетативной дисфункции в возрасте 6–16 лет, которые были распределены на 2 группы. Основная группа — 87 детей с синдромом вегетативной дисфункции и нарушениями моторной функции верхнего отдела пищеварительного канала и группа сравне-

ния — 22 ребенка с синдромом вегетативной дисфункции без нарушений моторной функции верхнего отдела пищеварительного тракта. По разработанной нами схеме обследования у детей, находившихся под наблюдением, нами был проведен анализ жалоб, анамнеза жизни и болезни, объективное обследо-



дование с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Была изучена следующая информация: возраст, пол, течение беременности и родов у матери, заболевания в раннем детском возрасте, наличие хронических и функциональных заболеваний органов пищеварения у родителей, наличие у родителей ребенка вегетативной дисфункции, характер питания в грудном и школьном возрасте, наличие пищевой аллергии и влияния психогенных факторов, продолжительность жалоб, частота обострений, сопутствующая патология. Для оценки клинического течения вегетативной дисфункции и моторных нарушений верхнего отдела пищеварительного тракта была изучена симптоматика заболеваний с учетом физикальных данных, результатов обще-

го клинического исследования крови и мочи, биохимического исследования крови, исследование кала на яйца гельминтов, данных электрокардиографии, консультаций врачей-специалистов (лор, невролог, офтальмолог), ультразвукового исследования органов брюшной полости. Состояние слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки и наличие моторно-эвакуаторных нарушений в виде рефлюкса нами оценивались по данным фиброэзофагогастродуоденоскопии, которую проводили с помощью фиброскопов Richard Wolf 2163 (Германия) и Olympus CLE 10 (Япония) с последующим взятием биопсии по общепринятой методике.

**Ключевые слова:** вегетативная дисфункция; моторная функция; дети

*Yu. V. Karulina*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

### **Clinical manifestations of the motor function of the upper gastrointestinal tract in children with autonomic dysfunction**

**Abstract.** We examined 109 children with autonomic dysfunction syndrome aged 6–16 years, which were divided into 2 groups. The basic group enrolled 87 children with autonomic dysfunction syndrome and impaired motor function of the upper alimentary canal; the comparison group included 22 children with autonomic dysfunction syndrome without the impaired motor function of the upper alimentary tract. The examination scheme developed by us for children observed included the collection of complaints, anamnesis of life and illness, an objective examination using clinical, instrumental, and laboratory research methods. The following information was studied: age, sex, course of pregnancy and childbirth in the mother, diseases in early childhood, the presence of chronic and functional diseases of the digestive system in parents, the presence of autonomic dysfunction in the child's parents, the nature of nutrition in infancy and school age, the presence of food allergies and the influence of

psychogenic factors, duration of complaints, frequency of exacerbations, concomitant pathology. To assess the clinical course of autonomic dysfunction and motor disorders of the upper gastrointestinal tract, the symptoms of diseases were studied taking into account the results of physical examination, general clinical study of blood and urine, a biochemical blood test, a study of feces for helminth eggs, electrocardiography, consultations of specialists (otorhinolaryngologist, neurologist, ophthalmologist), ultrasound examination of the abdominal organs. The state of the mucous membrane of the stomach, duodenum and the presence of motor-evacuation disorders in the form of reflux were assessed according to the data of fibroesophagogastroduodenoscopy, which was carried out using Richard Wolf 2163 (Germany) and Olympus CLE 10 (Japan) fiberscopes, followed by a biopsy according to the generally accepted method.

**Keywords:** autonomic dysfunction; motor function; children



## Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми в дітей

**Резюме.** *Актуальність.* На сьогодні питання впливу надлишкової маси тіла та ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми в дітей залишається маловивченим та потребує подальших досліджень. **Мета:** вивчити клінічні особливості перебігу бронхіальної астми в дітей із надлишковою масою тіла й ожирінням. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження 94 хворих на бронхіальну астму дітей віком від 6 до 18 років. Залежно від індексу маси тіла пацієнти були розподілені на такі клінічні групи: 30 дітей із нормальною масою тіла, 45 дітей із надлишковою масою тіла та 19 дітей з ожирінням. Методи дослідження: загальноклінічні, антропометрія, лабораторні, анкетно-опитувальний (опитувальник контролю бронхіальної астми АСТ). Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакета IBM SPSS Statistics Base (версія 22) та програмного забезпечення EZR, версія 1.32 (графічний інтерфейс середовища R (версія 2.13.0)). **Результати.** Установлено, що для дітей груп надлишкової маси тіла й ожиріння характерний ранній дебют астми (3 [3; 4] роки) із тривалим персистуючим характером захворювання. Для всіх трьох груп найбільш суттєвими за частотою були скарги на кашель, причому в групі нормальної маси тіла — на сухий кашель ( $83,3 \pm 7,4\%$ ), а в групах із надлишковою масою тіла та ожирінням — на вологий (відповідно  $66,7 \pm 7,0\%$  і  $73,7 \pm 10,1\%$ ), і задишку при фізичному навантаженні: група нормальної маси тіла —  $46,7 \pm 9,1\%$ , надлишкової маси тіла —  $82,2 \pm 5,7\%$  й ожиріння —  $100\%$ . Для груп надлишкової маси тіла й ожиріння також істотними за частотою були скарги на нічні напади задухи —  $68,9 \pm 6,9\%$  і  $73,3 \pm 10,1\%$  відповідно.  $\chi^2$ -тест показав статистично значущі відмінності між трьома групами за цим показником:  $\chi^2(2) = 15,947$ ;  $p < 0,001$ . У хворих із групи ожиріння частіше відмічався ( $70,0 \pm 10,5\%$ ) тяжкий перебіг бронхіальної астми, виявлені статистично значущі відмінності між трьома групами за тестом:  $\chi^2(2) = 5,2463$ ;  $p < 0,001$ . Неконтрольована астма статистично значимо переважала в групі дітей з ожирінням. Виявлена статистично значуща різниця між різними ваговими групами дітей із бронхіальною астмою в потребі в бронхолітиках:  $H(2) = 40,756$ ;  $p < 0,001$ , та в кількості нічних нападів астми:  $H(2) = 17,803$ ;  $p < 0,001$ . **Висновки.** Проведене нами дослідження свідчить про обтяжуючий вплив надлишкової маси тіла й ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми в дітей, що може бути підставою для корекції терапії астми в таких пацієнтів.

**Ключові слова:** бронхіальна астма; надлишкова маса тіла; ожиріння; діти

### Вступ

Одночасне збільшення поширеності бронхіальної астми (БА) та надлишкової маси тіла (НМТ) й ожиріння (ОЖ) в економічно розвинених країнах, частоти випадків недостатнього контролю за перебігом БА та низька якість життя пацієнтів із коморбідністю БА та НМТ і ОЖ стали поштовхом для дослідження впливу НМТ та ОЖ на перебіг БА в дітей.

Протягом останніх десятиліть поширеність астми, асоційованої з ожирінням, серед дітей стрімко зростає: близько 20 % дітей, хворих на БА, мають НМТ і 30 % дітей — ОЖ [1].

Ці процеси, БА та НМТ і ОЖ, є хронічними, складними і багатofакторними за своєю природою. Поєднання БА та НМТ й ОЖ формує порочне коло в перебігу цих захворювань. З одного боку, НМТ та ОЖ навіть

за відсутності астми призводять до фізіологічних змін легеневої функції — дихальні м'язи гірше справляються з навантаженням, знижуються дихальні об'єми, порушується механіка легень. З іншого боку, хворі на БА фізично менш активні, а регулярний прийом інгальційних глюкокортикостероїдів як базисної терапії астми призводить до порушення вуглеводного обміну, збіднення кісткової тканини і зростання маси жирової тканини, замикаючи порочне коло в перебігу БА та НМТ й ОЖ.

Сьогодні НМТ та ОЖ вважаються одними з основних ендогенних факторів ризику розвитку БА і погіршення контролю захворювання [2]. Діти з НМТ та ОЖ так само, як і дорослі, мають майже удвічі вищий ризик розвитку БА, ніж діти з нормальною масою тіла [3–5].

Зараз існує чимало досліджень щодо поєднання цих двох патологій, в основному серед дорослого населення, більшістю науковців чітко визначені особливості цього поєднання: тяжкий перебіг, що проявляється в більш частих та тяжких загостреннях і зниженні контролю над захворюванням, нижчому рівні якості життя [6–9]. Проте поєднання БА з НМТ та ОЖ у дітей має специфічні риси [10, 11] перебігу і лікування, які потребують окремої уваги.

У матеріалах GINA (2018) у переліку п'яти основних фенотипів астми БА, що поєднується з ОЖ, виокремлена в особливий фенотип, що потребує подальшого вивчення щодо механізмів взаємовпливу та підходів до терапії [12].

На сьогодні в науковій літературі розглядаються кілька патогенетичних механізмів взаємодії БА з НМТ та ОЖ. Серед них: механічний вплив жирової тканини на грудну клітку, оксидантний стрес, додаткова коморбідність (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, синдром апное сну), генетичні фактори, вплив прозапальних (лептин, резистин) та протизапальних (адипонектин) гормонів жирової тканини, низькорівневе хронічне метаболічне запалення [13–15]. Проте питання щодо чіткого причинно-наслідкового зв'язку впливу зазначених механізмів на контрольованість БА цього фенотипу залишається відкритим.

У GINA (2019) щодо ведення хворих із коморбідністю БА та ОЖ зазначено, що кортикостероїди залишаються основними терапевтичними препаратами (рівень доказовості В), хоча відповідь на лікування в таких пацієнтів ослаблена. Тому бажаним було б додавання рекомендацій щодо зниження ваги (рівень доказовості В). Причому відзначені обмеженість та недостатність наукових досліджень у цій галузі [16].

Неадекватне лікування БА в дітей призводить до неконтрольованого перебігу зі збереженням запальних змін у бронхах і персистенції бронхіальної обструкції, що погіршує і фізичний, й емоційний стан пацієнта і значно знижує його соціальну активність. Хронічний характер перебігу БА та пов'язані з цим тривала фармакотерапія, часом фізичні та соціальні обмеження, емоційні чинники можуть виявитися для дитини з БА набагато важливішими, ніж самі симптоми хвороби.

Отже, літературні дані свідчать про наявність особливостей перебігу БА на тлі НМТ та ОЖ, серед яких

більш тяжкий перебіг БА з частішими загостреннями і гіршим контролем над захворюванням, використання вищих доз інгальторів і бронхолітиків короткої дії, частіші госпіталізації, потреба в тривалішому перебуванні у відділеннях невідкладної допомоги, вищі ризики ускладнень БА, гірша якість життя пацієнтів.

На сьогодні питання впливу НМТ та ОЖ на клінічний перебіг БА в дітей залишається маловивченим та потребує подальших досліджень.

**Метою** нашого дослідження було вивчити клінічні особливості перебігу бронхіальної астми в дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням.

## Матеріали та методи

Проведено дослідження 94 хворих на БА дітей віком від 6 до 18 років на базі алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2. Діагноз верифікували згідно з наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 та рекомендаціями глобальної стратегії лікування та профілактики БА GINA (Global Initiative for Asthma, перегляд 2019 року).

Усім дітям проведено комплексне загальноклінічне дослідження (у тому числі огляд, детальний анамнез, вимірювання росту та маси тіла). Для кожного пацієнта визначались форма, тяжкість та тривалість перебігу БА. Оцінка контролю БА проводилась за допомогою опитувальника Asthma Control Test (ACT). Перебіг БА вважали контрольованим при кількості балів понад 20, частково контрольованим — при 16–19 балах та неконтрольованим — при 15 балах і менше.

Показники фізичного розвитку, отримані за допомогою антропометрії, порівнювали із загальноприйнятими стандартами. Залежно від індексу маси тіла (ІМТ) пацієнти були розподілені на такі клінічні групи: 30 дітей із нормальною масою тіла (ІМТ становив від 5 до 85 перцентилів відповідно до віку і статі), 45 дітей із НМТ (ІМТ від 85 до 95 перцентилів) та 19 дітей з ОЖ (ІМТ більше 95 перцентилів).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакета IBM SPSS Statistics Base (версія 22) та програмного забезпечення EZR, версія 1.32 (графічний інтерфейс середовища R (версія 2.13.0)) [17]. Оскільки розподіл більшості досліджуваних ознак відрізнявся від нормального (за Гаусом), використовувались методи непараметричної статистики. Кількісні дані подані як медіана та квартилі [перший; третій]. Для аналізу потенційних відмінностей у показниках у трьох порівнюваних групах (нормальна маса тіла, НМТ, ОЖ) використовувався метод множинних порівнянь (однофакторного дисперсійного аналізу), а саме ранговий Н-критерій Крускала — Уолліса для непов'язаних вибірок. При підтвердженні статистичної значущості, щоб оцінити, які саме групи відрізнялися між собою, проводили *post hoc* аналіз. Для парних порівнянь кількісних показників двох вибірок між собою використовували непараметричний критерій Стіла — Дваса. Категорійні змінні узагальнені за частотою кожного зі значень та відсотками. Для множинних порівнянь використовували парні критерії порівнянь (точний критерій Фішера або критерій  $\chi^2$ ) з урахуван-

ням при проведенні тестів поправки Бонферроні (метод Холма — Бонферроні в пакеті EZR).

Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значущою на рівні  $p < 0,05$ .

Дослідження проводилось відповідно до основних положень Гельсінської декларації про етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів [18].

## Результати та обговорення

Серед обстежених дітей із нормальною масою тіла переважали хлопчики — 86,7 % (26 із 30 дітей). Такі ж тенденції спостерігались і серед дітей із НМТ та з ОЖ — відповідно 75,6 % (34 з 45 дітей) та 84,2 % (16 із 19) хлопчиків. Медіана віку в групі з нормальною масою тіла становила 13 [12; 15] років, у групі з НМТ — 12 [9; 15], у групі з ОЖ — 12 [8; 15]. Отже, за віком і статтю групи були порівнянними.

При оцінці дебюту БА в дітей із різною масою тіла виявилось, що в пацієнтів із нормальною масою тіла початок захворювання припадав на вік 7,5 [7; 8] року, у дітей із НМТ — на 4 [3; 5] роки та в дітей з ОЖ — на 3 [3; 4] роки.

Середня тривалість захворювання становила 5 [3; 7] років у дітей із нормальною масою тіла, 6 [4; 11] років — у групі з НМТ, 9 [5; 13] років — у дітей з ОЖ.

Таким чином, у дітей з ОЖ спостерігалися більш ранній дебют БА та тривалий персистуючий характер БА.

Спадковий анамнез за наявності алергічних захворювань був обтяжений у 19 (34,5 ± 8,7 %) дітей із нормальною масою тіла, у 24 (43,6 ± 7,4 %) — із НМТ та у 12 (21,8 ± 9,5 %) — з ОЖ. Статистично значимої відмінності частоти спадкового анамнезу алергічних захворювань між групами дітей не виявлено:  $\chi^2(2) = 0,95$ ;  $p = 0,6208$ . Щодо спадкового анамнезу за НМТ та ОЖ, то він був обтяжений у 9 (30,0 ± 8,3 %) дітей із нормальною масою тіла, у 32 (71,1 ± 6,8 %) — із НМТ та в 16 (84,2 ± 8,4 %) — з ОЖ. Відмінності між трьома групами за тестом  $\chi^2$  статистично значимі:  $\chi^2(2) = 5,2463$ ,  $p < 0,001$ . Попарні порівняння груп між собою за методом Холма — Бонферроні виявили статистично значиму різницю між групами з нормальною масою тіла та НМТ ( $p < 0,001$ ) і з нормальною масою тіла та ОЖ ( $p < 0,001$ ).

У табл. 1 наведені результати дослідження сенсibiлізації до груп алергенів у дітей, хворих на БА, із різною масою тіла. В обстежених дітей із нормальною масою тіла спостерігалась висока гіперчутливість до побутових (домашній пил, пір'я подушки) (80,0 ± 7,3 %) та пилоквих алергенів (вільха, пирій, жито, гречиця, полин, амброзія та інші) (60,0 ± 8,9 %). У дітей із НМТ та ОЖ частіше відмічалась гіперчутливість до пилоквих алергенів (відповідно 48,9 ± 7,5 % та 47,4 ± 11,4 %), проте частота прояву була меншою, а в разі побутових алергенів навіть статистично значимо меншою ( $p < 0,001$ ) порівняно з дітьми з нормальною масою тіла.

У табл. 2 подана частота скарг, пов'язаних з ураженням органів дихання в дітей, хворих на БА (%), у кожній із трьох досліджуваних груп (нормальна маса тіла, НМТ та ОЖ) та стандартна похибка частоти ( $\pm m\%$ ). Аналізуючи отримані результати досліджень, виявили, що для усіх трьох груп найбільш суттєвими щодо частоти були скарги на кашель, причому в групі пацієнтів із нормальною масою тіла — сухий (83,3 ± 7,4 %), а в групах із НМТ та ОЖ — вологий (відповідно 66,7 ± 7,0 % та 73,7 ± 10,1 %), та задишку при фізичному навантаженні: в групі з нормальною масою тіла — 46,7 ± 9,1 %, із НМТ — 82,2 ± 5,7 % та з ОЖ — 100 %. Причому *post hoc* аналіз за кожною із цих скарг підтвердив статистично значимі відмінності між групами дітей із різною масою тіла — нормальною масою тіла та НМТ і нормальною масою тіла і ОЖ ( $p < 0,001$ ). Для груп із НМТ та ОЖ також суттєвими за частотою були скарги на нічні напади ядухи — 68,9 ± 6,9 % та 73,3 ± 10,1 % відповідно.  $\chi^2$ -тест показав статистично значимі відмінності між трьома групами щодо цього показника:  $\chi^2(2) = 15,947$ ,  $p < 0,001$ .

У табл. 3 наведені частота легкого, середнього та важкого ступеня перебігу БА (%) у кожній з трьох досліджуваних груп дітей та стандартна похибка частоти ( $\pm m\%$ ). Аналіз отриманих даних виявив суттєвий вплив НМТ та ОЖ на ступінь тяжкості БА. БА легкого ступеня тяжкості найбільш часто відмічалась у дітей із нормальною масою тіла (73,3 ± 8,1 %), відмінності між трьома групами статистично значимі ( $p < 0,001$ ). Причому *post hoc* аналіз підтвердив статистично значимі відмінності між групами пацієнтів із нормальною

Таблиця 1. Сенсibiлізація до груп алергенів у дітей, хворих на БА, із різною масою тіла

Група алергенів	Групи хворих на БА						Рівень значимості відмінності між групами, $p$
	Нормальна маса тіла, $n = 30$		НМТ, $n = 45$		ОЖ, $n = 19$		
	Абс.	% ± $m\%$	Абс.	% ± $m\%$	Абс.	% ± $m\%$	
Побутові (пил, грибок)	24	80,0 ± 7,3 <sup>#</sup>	14	31,1 ± 6,9*	6	31,6 ± 10,6	< 0,001
Епідермальні (шерсть)	5	16,7 ± 6,8	16	35,6 ± 7,1	6	31,6 ± 10,6	0,199
Пилкові (рослинні)	18	60,0 ± 8,9	22	48,9 ± 7,5	9	47,4 ± 11,4	0,575

Примітки: \* — відмінність від показників групи хворих на БА дітей із нормальною масою тіла статистично значима,  $p < 0,05$ ; # — відмінність від показників групи хворих на БА дітей із надлишковою масою тіла статистично значима,  $p < 0,05$ . Використано апостеріорний критерій  $\chi^2$  з урахуванням поправки Бонферроні (метод Холма — Бонферроні).

масою тіла і НМТ та нормальною масою тіла й ОЖ ( $p < 0,001$ ). Статистично значимої відмінності частоти легкого ступеня тяжкості між групою з НМТ та групою з ОЖ не виявлено ( $p = 0,724$ ).

БА середнього ступеня переважала в дітей із НМТ (частота прояву —  $52,6 \pm 7,4$  %) та дітей з ОЖ ( $75,6 \pm 9,8$  %).  $\chi^2$ -тест показав статистично значимі відмінності між трьома групами:  $\chi^2(2) = 17,475$ ;  $p < 0,001$ . Попарні порівняння груп між собою за методом Холма — Бонферроні виявили статистично значиму різницю між групою з нормальною масою тіла та групою з НМТ.

Тяжкий перебіг частіше відмічався у хворих з ОЖ ( $70,0 \pm 10,5$  %), спостерігались статистично значимі відмінності між трьома групами за  $\chi^2$ -тестом:  $\chi^2(2) = 5,2463$ ,  $p < 0,001$ .

У хворих із НМТ та ОЖ виявлено тяжкий перебіг БА за рахунок більшої частоти загострень БА та пов'язаних із ними госпіталізацій. Так, у дітей із нормальною масою тіла кількість загострень БА становила 2,5 [2; 4] рази на рік, у дітей із НМТ — 3 [3; 5] рази на рік та в дітей з ОЖ — 4 [3; 5]. Кількість госпіталізацій із приводу загострень БА у дітей із нормальною масою

тіла становила 1 [1; 2] раз на рік, у дітей із НМТ — 2 [1; 2] рази на рік, з ОЖ — 2 [1; 3] рази на рік.

Результати аналізу оцінки рівня контрольованості БА за опитувальником АСТ у досліджуваних групах наведені в табл. 4.

Контрольована БА переважала в дітей із нормальною масою тіла ( $66,7 \pm 8,1$  %), відмінності між трьома групами статистично значимі:  $\chi^2(2) = 20,92$ ,  $p < 0,001$ . Попарні порівняння за методом Холма — Бонферроні підтвердили значимі відмінності між групами з нормальною масою тіла та НМТ ( $p < 0,001$ ) і нормальною масою тіла і ОЖ ( $p < 0,001$ ).

Частково контрольований перебіг БА відмічався з порівнянню частотою у всіх трьох групах, статистично значимої відмінності між групами не спостерігалось ( $\chi^2(2) = 6,741$ ;  $p = 0,03439$ ). А неконтрольований перебіг БА статистично значимо переважав у групі дітей з ОЖ як відносно групи з НМТ ( $p < 0,001$ ), так і відносно групи з нормальною масою тіла ( $p < 0,001$ ).

З метою оцінки впливу складових контрольованості БА була проаналізована частота клінічних проявів БА у кожній із досліджуваних груп.

**Таблиця 2. Частота скарг, пов'язаних з ураженням органів дихання в дітей, хворих на БА, з різною масою тіла**

Скарги	Групи хворих на БА						Рівень значимості відмінності між групами, $p$
	Нормальна маса тіла, $n = 30$		НМТ, $n = 45$		ОЖ, $n = 19$		
	Абс.	% $\pm$ m%	Абс.	% $\pm$ m%	Абс.	% $\pm$ m%	
Кашель вологий	6	20,0 $\pm$ 7,3 <sup>*,#</sup>	30	66,7 $\pm$ 7,0*	14	73,7 $\pm$ 10,1*	< 0,001
Кашель сухий	25	83,3 $\pm$ 7,4 <sup>*,#</sup>	15	33,3 $\pm$ 7,0*	5	26,3 $\pm$ 10,1*	< 0,001
Відходження харкотиння	11	36,7 $\pm$ 8,8	15	33,3 $\pm$ 7,0	8	42,1 $\pm$ 11,3	0,798
Задишка при фізичному навантаженні	14	46,7 $\pm$ 9,1 <sup>*,#</sup>	37	82,2 $\pm$ 5,7*	19	100*	< 0,001
Задишка в спокої	6	20,0 $\pm$ 7,3	12	26,7 $\pm$ 6,6	7	36,8 $\pm$ 11,0	0,429
Нічні напади ядухи	8	26,7 $\pm$ 8,1	31	68,9 $\pm$ 6,9	14	73,3 $\pm$ 10,1	< 0,001

**Примітки:** \* — відмінність від показників групи хворих на БА дітей із нормальною масою тіла статистично значима,  $p < 0,05$ ; # — відмінність від показників групи хворих на БА дітей із надлишковою масою тіла статистично значима,  $p < 0,05$ ; § — відмінність від показників групи хворих на БА дітей з ожирінням статистично значима,  $p < 0,05$ . Використано апостеріорний критерій  $\chi^2$  з урахуванням поправки Бонферроні (метод Холма — Бонферроні).

**Таблиця 3. Ступінь тяжкості БА в дітей із різною масою тіла**

Ступінь тяжкості БА	Групи хворих на БА						Рівень значимості відмінності між групами, $p$
	Нормальна маса тіла, $n = 30$		НМТ, $n = 45$		ОЖ, $n = 19$		
	Абс.	% $\pm$ m%	Абс.	% $\pm$ m%	Абс.	% $\pm$ m%	
Легкий	22	73,3 $\pm$ 8,1 <sup>*,#</sup>	8	17,8 $\pm$ 5,7*	2	10,5 $\pm$ 7,0*	< 0,001
Середній	8	26,7 $\pm$ 8,1 <sup>#</sup>	34	52,6 $\pm$ 7,4*	10	75,6 $\pm$ 9,8	< 0,001
Тяжкий	0	0	3	30,0 $\pm$ 6,8	7	70,0 $\pm$ 10,5	< 0,001

**Примітки:** \* — відмінність від показників групи хворих на БА дітей із нормальною масою тіла статистично значима,  $p < 0,05$ ; # — відмінність від показників групи хворих на БА дітей із надлишковою масою тіла статистично значима,  $p < 0,05$ ; § — відмінність від показників групи хворих на БА дітей з ожирінням статистично значима,  $p < 0,05$ . Використано апостеріорний критерій  $\chi^2$  з урахуванням поправки Бонферроні (метод Холма — Бонферроні).

На рис. 1 наведені графічно результати Н-тесту Крускала — Уолліса щодо зміни рівня ознаки (клінічних проявів БА) при переході від однієї вагової групи (нормальна маса тіла, НМТ, ОЖ) до іншої.

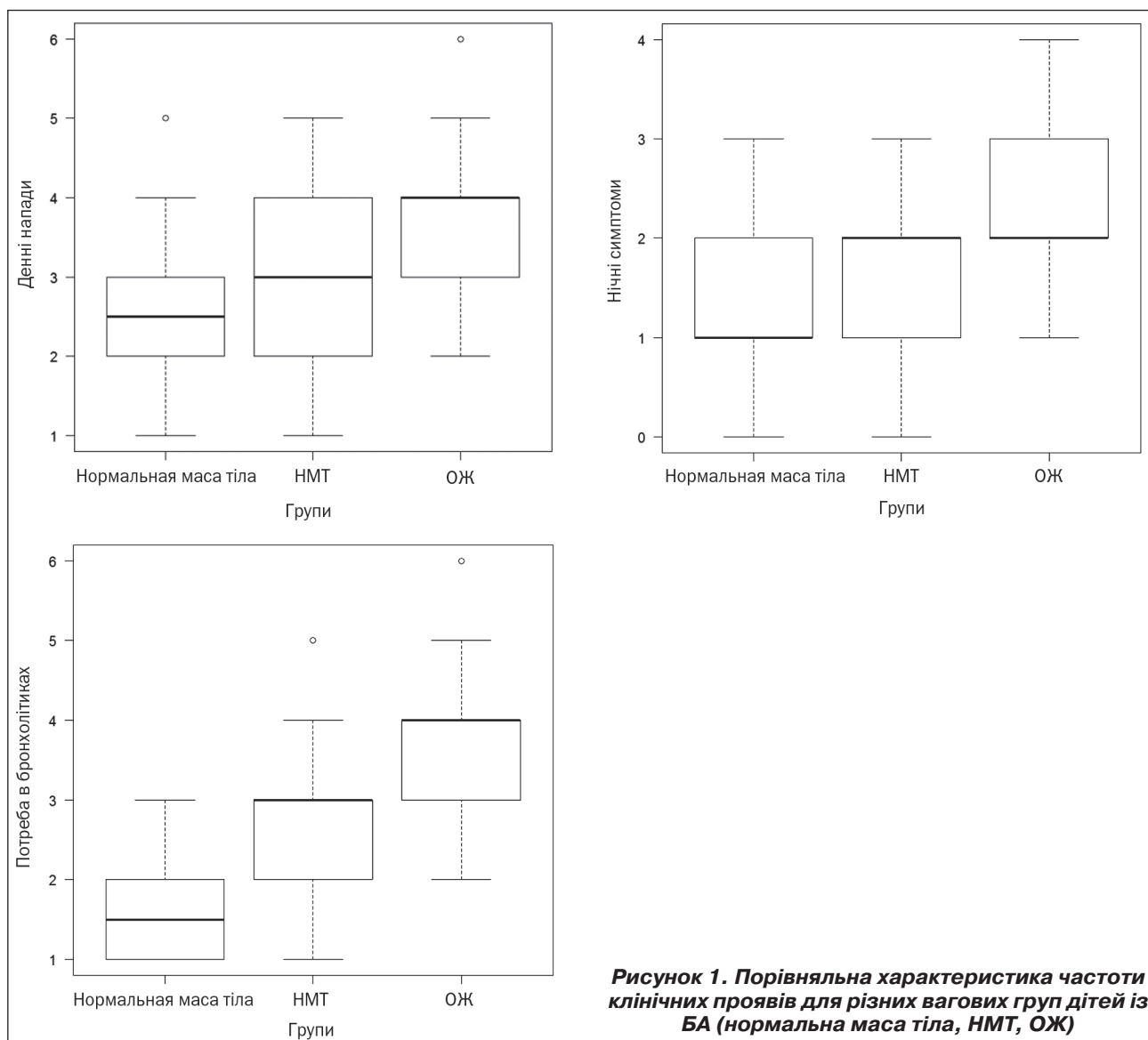
У табл. 5 подані середні значення (як Ме [QI; QIII]) кількості епізодів на тиждень за кожним із клінічних

проявів для досліджуваних груп дітей із БА та результат наступних за Н-тестом Крускала — Уолліса попарних порівнянь за критерієм Стіла — Дваса щодо статистичної значущості різниці між групами дітей із нормальною масою тіла, НМТ та ОЖ. Н-тест Крускала — Уолліса виявив статистично значущу різницю між

**Таблиця 4. Рівень контрольованості БА в дітей із різною масою тіла**

Рівень контрольованості БА	Групи хворих на БА						Рівень значимості відмінності між групами, <i>p</i>
	Нормальна маса тіла, <i>n</i> = 30		НМТ, <i>n</i> = 45		ОЖ, <i>n</i> = 19		
	Абс.	% ± m%	Абс.	% ± m%	Абс.	% ± m%	
Контрольована	20	66,7 ± 8,6 <sup>§</sup>	13	28,9 ± 6,7	1	5,3 ± 5,1*	< 0,001
Частково контрольована	8	26,7 ± 8,1	21	46,7 ± 7,4	3	15,8 ± 8,4	0,03439
Неконтрольована	2	6,7 ± 4,6 <sup>§</sup>	11	24,4 ± 7,8 <sup>§</sup>	15	78,9 ± 9,3* <sup>#</sup>	< 0,001

**Примітки:** \* — відмінність від показників групи хворих на БА дітей із нормальною масою тіла статистично значима, *p* < 0,05; # — відмінність від показників групи хворих на БА дітей із надлишковою масою тіла статистично значима, *p* < 0,05; § — відмінність від показників групи хворих на БА дітей з ожирінням статистично значима, *p* < 0,05. Використано апостеріорний критерій  $\chi^2$  з урахуванням поправки Бонферроні (метод Холма — Бонферроні).



**Рисунок 1. Порівняльна характеристика частоти клінічних проявів для різних вагових груп дітей із БА (нормальна маса тіла, НМТ, ОЖ)**

Таблиця 5. Кількісні оцінки клінічних проявів БА в дітей із різною масою тіла, Me [QI; QIII]

Клінічні прояви (кількість епізодів на тиждень)	Групи хворих на БА			Статистична значущість різниці між групами*
	Нормальна маса тіла, n = 30	НМТ, n = 45	ОЖ, n = 19	
Кількість денних нападів	2,5 [2; 3]	3 [2; 4]	4 [3; 4]	$p_{1-2} = 0,8705$ $p_{1-3} = 0,0014$ $p_{2-3} = 0,0038$
Кількість нічних симптомів	1 [1; 2]	2 [1; 2]	2 [2; 3]	$p_{1-2} = 0,7199$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Потреба в бронхолі- тиках	1,5 [1; 2]	3 [2; 3]	4 [3; 4]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

**Примітка:** \* – результат попарних порівнянь груп між собою за критерієм Стіла – Дваса, різниця приймається статистично значущою при  $p < 0,001$ .

різними ваговими групами дітей із БА щодо потреби в бронхолітиках ( $H(2) = 40,756$ ,  $p < 0,001$ ) та кількості нічних нападів БА ( $H(2) = 17,803$ ,  $p < 0,001$ ).

## Висновки

1. У дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням дебют бронхіальної астми частіше відмічався в ранньому віці та захворювання тривало довше, ніж у дітей із нормальною масою тіла.

2. Діти, хворі на бронхіальну астму, із надлишковою масою тіла та ожирінням мали високу сенсibiliзацію до пилкових алергенів, проте рівень гіперчутливості до алергенів був нижчим, ніж у дітей із групи нормальної маси тіла.

3. У дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням спостерігався тяжчий перебіг бронхіальної астми, ніж у дітей із нормальною масою тіла.

4. Діти з бронхіальною астмою на фоні надлишкової маси тіла та ожиріння мали гірший контроль бронхіальної астми за рахунок більшої кількості нічних симптомів та більшої потреби в бронхолітиках (епізодів на тиждень) порівняно з дітьми, хворими на бронхіальну астму, із нормальною масою тіла.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні особливостей перебігу бронхіальної астми в дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням із метою вибору тактики базисної терапії в цих пацієнтів.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті

## Список літератури

- Longo C., Bartlett G., Schuster T. et al. Influence of weight status in the response to Step-2 maintenance therapies in children with asthma. *BMJ Open. Resp. Res.* 2019. 6. e000401. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000401.
- Kim S.H., Sutherland E.R., Gelfand E.W. Is There a Link Between Obesity and Asthma? *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014 May. 6(3). P. 189-195. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.3.189>.
- Chen Y.C., Dong G.H., Lin K.C., Lee Y.L. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2013. 14(3). P. 222-231. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01055.x.

- Deng X., Ma J., Yuan Y., Zhang Zh., Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatric Obesity.* 2019. e12532. doi: 10.1111/ijpo.12532.

- Azizpour Y., Delpisheh A., Montazeri Z., Sayehmiri K., Darabi B. Effect of childhood BMI on asthma: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *BMC Pediatrics.* 2018. 18. P. 143. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1093-z>.

- Астафьева Н.Г. Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма. *Лечащий врач.* 2014. № 5. С. 100-106.

- Di Genova L., Penta L., Biscarini A., Di Cara G., Esposito S. Children with Obesity and Asthma: Which Are the Best Options for Their Management? *Nutrients.* 2018. 10. 1634. doi: 10.3390/nu10111634.

- Maniscalco M., Paris D., Melck D.J., D'Amato M., Zedda A., Sofia M., Stellato C., Motta A. Coexistence of obesity and asthma determines a distinct respiratory metabolic phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017. 139(5). P. 1536-1547. e5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.038.

- Novosad S., Khan S., Wolfe B., Khan A. Role of Obesity in Asthma Control, the Obesity-Asthma Phenotype. *Journal of Allergy.* 2013. Vol. 2013. Article ID 538642. 9p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/538642>.

- Khalid F., Holguin F. A review of obesity and asthma across the life span. *J. Asthma.* 2018. 55(12). P. 1286-1300. doi: 10.1080/02770903.2018.1424187.

- Lang J.E., Bunnell H., Hossain J. et al. Being overweight or obese and the development of asthma. *Pediatrics.* 2018. 142(6). e20182119. doi: 10.1542/peds.2018-2119.

- GINA 2018. (online) [download: April 2018]. [http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked\\_v1.3.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf)

- Carpaj O.A., van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018. 24(1). P. 42-49. doi: 10.1097/MCP.0000000000000446.

- Boulet L.-P. Asthma and obesity. *Clinical & Experimental Allergy.* 2012. № 43. P. 8-21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x>

- Ненартович И.А., Жерносок В.Ф. Бронхиальная астма и ожирение. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2014. № 1. С. 27-32.

- GINA 2019. (online) [download: June 2019]. <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>

17. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ R' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013. 48(3). P. 52-458. doi: 10.1038/bmt.2012.244.

18. World Medical Association. *World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving*

*Human Subjects.* JAMA. 2013. 310(20). P. 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.

Отримано/Received 19.07.2020

Рецензовано/Revised 27.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.08.2020 ■

#### Information about author

Anna Kupkina, Ph.D. student at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; contact phone: +38 (050) 234-57-60; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7443-6929>.

Купкіна А.В.

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

### Влияние избыточной массы тела и ожирения на клиническое течение бронхиальной астмы у детей

**Резюме. Актуальность.** На сегодняшний день вопрос влияния избыточной массы тела и ожирения на клиническое течение бронхиальной астмы у детей остается малоизученным и требует дальнейших исследований. **Цель:** изучить клинические особенности течения бронхиальной астмы у детей с избыточной массой тела и ожирением. **Материалы и методы.** Проведено исследование 94 больных бронхиальной астмой детей в возрасте от 6 до 18 лет. В зависимости от индекса массы тела пациенты были разделены на следующие клинические группы: 30 детей с нормальной массой тела, 45 детей с избыточной массой тела и 19 детей с ожирением. Методы исследования: общеклинические, антропометрия, лабораторные, анкетно-опросный (опросник контроля бронхиальной астмы АСТ). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics Base (версия 22) и программного обеспечения EZR, версия 1.32 (графический интерфейс среды R (версия 2.13.0)). **Результаты.** Установлено, что для детей групп с избыточной массой тела и ожирением характерен ранний дебют астмы (3 [3; 4] года) с длительным персистирующим характером. Для всех трех групп наиболее существенными по частоте были жалобы на кашель, причем в группе нормального веса — на сухой (83,3 ± 7,4 %), а в группах с избыточной массой тела

и ожирением — на влажный (соответственно 66,7 ± 7,0 % и 73,7 ± 10,1 %), и одышку при физической нагрузке: группа нормальной массы тела — 46,7 ± 9,1 %, избыточной массы тела — 82,2 ± 5,7 % и ожирения — 100 %. Для групп избыточной массы тела и ожирения также существенными по частоте были жалобы на ночные приступы удушья — 68,9 ± 6,9 % и 73,3 ± 10,1 % соответственно.  $\chi^2$ -тест показал статистически значимые различия между тремя группами по этому показателю:  $\chi^2(2) = 15,947$ ;  $p < 0,001$ . У больных из группы ожирения чаще встречалось (70,0 ± 10,5 %) тяжелое течение бронхиальной астмы, выявлены статистически значимые различия между тремя группами по тесту:  $\chi^2(2) = 5,2463$ ,  $p < 0,001$ . Неконтролируемая астма статистически значимо преобладала в группе детей с ожирением. Выявлена статистически значимая разница между различными весовыми группами в потребности в бронхолитиках:  $H(2) = 40,756$ ;  $p < 0,001$ , и в количестве ночных приступов астмы:  $H(2) = 17,803$ ,  $p < 0,001$ . **Выводы.** Проведенное нами исследование свидетельствует о значительном влиянии избыточной массы тела и ожирения на клиническое течение бронхиальной астмы у детей, может быть основанием для коррекции терапии астмы у таких пациентов. **Ключевые слова:** бронхиальная астма; избыточная масса тела; ожирение; дети

A.V. Kupkina

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Impact of overweight and obesity on the clinical course of bronchial asthma in children

**Abstract. Background.** At present, the question of the influence of overweight and obesity on the clinical course of bronchial asthma in children remains poorly understood and requires further research. The **purpose** of the research is to study the clinical features of bronchial asthma in overweight and obese children. **Materials and methods.** A study of 94 patients with bronchial asthma in children aged 6 to 18 years was conducted. Depending on the body mass index, patients were divided into the following clinical groups: 30 children with normal weight, 45 children with overweight and 19 children with obesity. Research methods clinical were as follows: anthropometry, laboratory testing, questionnaire (ACT bronchial asthma control questionnaire). Statistical processing of the obtained data was performed using the statistical package IBM SPSS Statistics Base (version 22) and EZR software version 1.32, graphical interface of the environment R (version 2.13.0). **Results.** It was found that children in the groups of overweight and obesity are characterized by an early onset of asthma (3 [3; 4] years) with a long persistent nature of the disease. For all three groups, the most common complaints were cough (in the group of normal weight — dry cough (83.3 ± 7.4 %),

and in groups with overweight and obesity — wet (66.7 ± 7.0 and 73.7 ± 10.1 %, respectively) and shortness of breath during exercise: the group of normal weight — 46.7 ± 9.1 %, overweight — 82.2 ± 5.7 %, and obesity — 100 %. Complaints of nocturnal asthma attacks were common in 68.9 ± 6.9 and 73.3 ± 10.1 % in the groups of overweight and obesity, respectively. The results of  $\chi^2$  test showed statistically significant differences between the three groups  $\chi^2(2) = 15.947$ ;  $p < 0.001$  for this indicator. Severe asthma was more common (70.0 ± 10.5 %) in obese patients, and statistically significant differences were found between the three groups in the test  $\chi^2(2) = 5.2463$ ,  $p < 0.001$ . Uncontrolled asthma was statistically significant in the group of obese children. There was a statistically significant difference between different-weight groups by the need for bronchodilators  $H(2) = 40.756$ ,  $p < 0.001$ , and the number of nocturnal asthma attacks  $H(2) = 17.803$ ,  $p < 0.001$ . **Conclusions.** Our study demonstrates the aggravating effect of excess body weight and obesity on the clinical course of bronchial asthma in children, which may be the basis for the correction of asthma therapy in such patients.

**Keywords:** bronchial asthma; overweight; obesity; children





## Порушення харчової поведінки при різних фенотипах ожиріння у дітей

**Резюме. Актуальність.** Порушення харчової поведінки, що формуються в дитячому віці, зумовлюють високий рівень поширення ожиріння, зокрема й ускладненого його перебігу, в усьому світі та потребують персоналізованих профілактичних втручань. **Мета:** вивчити асоціації типу порушення харчової поведінки з фенотипами ожиріння у дітей віком 6–16 років. **Матеріали та методи.** Обстежено 109 дітей із полігенним ожирінням віком 6–16 років. До першої групи ( $n = 40$ ) було включено пацієнтів з фенотипом метаболічно нездорового ожиріння, другу групу ( $n = 69$ ) сформували хворі з фенотипом метаболічно здорового ожиріння. Як критерії метаболічно нездорового ожиріння у дітей та підлітків були використані рекомендації експертної групи Національного інституту здоров'я серця, легень та крові США (National Heart, Lung, and Blood Institute). Для оцінки типу харчової поведінки використовувалася голландський опитувальник DEBQ. Емоціогенний тип харчової поведінки визначався при оцінці за відповідною шкалою DEBQ понад 1,8 бала, екстернальний тип — при оцінці за відповідною шкалою DEBQ понад 2,7 бала й обмежувальний тип — при оцінці за відповідною шкалою DEBQ понад 2,4 бала. **Результати.** Екстернальний ( $3,48 \pm 0,16$  бала;  $52,50 \pm 5,09$  %) та емоціогенний ( $2,92 \pm 0,24$  бала;  $34,20 \pm 5,92$  %) типи порушення харчової поведінки однаково часто діагностували у дітей, які страждають на метаболічно нездорове ожиріння із «середнім» ступенем відхилення вище від норми,  $p > 0,05$ . Обмежувальний тип харчової поведінки відзначався при фенотипі метаболічно здорового ожиріння ( $2,52 \pm 0,20$  бала; з «дуже низьким» ступенем відхилення вище від норми  $9,40 \pm 2,92$  %). **Висновки.** Типи харчової поведінки у дітей віком 6–16 років асоційовані з фенотипами ожиріння та вимагають персоналізованої харчової модифікації. Найсильніший кореляційний зв'язок із формуванням фенотипу метаболічно нездорового ожиріння має екстернальний тип харчової поведінки, тоді як фенотип метаболічно здорового ожиріння корелює з обмежувальним типом харчової поведінки.

**Ключові слова:** харчова поведінка; фенотипи ожиріння; метаболічно нездорове ожиріння; діти

### Вступ

Нераціональне харчування та відсутність адекватної фізичної активності зумовлюють епідемію дитячого ожиріння в усьому світі. Основними типами порушення харчової поведінки (ХП) при ожирінні у дітей є емоціогенний, екстернальний та обмежувальний. Емоціогенний тип ХП характеризується переїданням або гіперфагічною реакцією на стрес. Екстернальний тип ХП проявляється гіперсенситивністю на зовнішні харчові тригери незалежно від стану гомеостатичних стимулів, які обумовлюють почуття голоду (глікемії, рівня неестерифікованих жирних кислот, наповнення

шлунка). Обмежувальний ХП виражається рецидивом збільшення маси тіла, спровокованим переїданням після «дієтичної депресії» на фоні гіпокалорійної дієтотерапії [12, 15].

На сьогодні ожиріння поділяється на два фенотипи: метаболічно здорове ожиріння (metabolically healthy obese, МНО), що характеризується відсутністю метаболічних порушень, та метаболічно нездорове ожиріння (metabolically unhealthy obese, МУО) з наявністю метаболічних ускладнень [1, 2, 7, 8].

Фенотип МУО проявляється ожирінням в поєднанні з інсулінорезистентністю, порушенням толерантності

ті до вуглеводів, атерогенною дисліпідемією (гіпертриацилгліцеридемією у дітей віком 0–9 років  $\geq 100$  мг/дл, у дітей 10–18 років  $\geq 130$  мг/дл; гіперхолестеринемією  $\geq 200$  мг/дл; підвищеним рівнем ліпопротеїнів низької щільності  $\geq 130$  мг/дл і зниженим рівнем ліпопротеїнів високої щільності  $< 40$  мг/дл, згідно з рекомендацією експертної групи Національного інституту здоров'я серця, легень та крові США (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI, 2011)), тромбогенним ризиком, підвищеним рівнем трансаміназ, відносно високим рівнем прозапальних цитокінів у сироватці крові, розвитком стеатогепатозу та підвищенням артеріального тиску понад 90-й перцентиль [3, 5, 10, 17].

**Мета дослідження:** вивчити асоціації типу порушення харчової поведінки з фенотипами ожиріння у дітей віком 6–16 років.

## Матеріали та методи

Праця є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Генотип-асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем» (№ держреєстрації 0118U006629) та «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (№ держреєстрації 0120U101324). Дослідження виконане за бюджетною програмою КПКВК 2301020 «Наукова і науково-технічна діяльність у сфері охорони здоров'я», фінансувалося Міністерством охорони здоров'я України за кошти державного бюджету. Дослідження проведено згідно із сучасними науковими стандартами, передбачені заходи щодо забезпечення здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності з Гельсінською декларацією, Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицину, Загальною декларацією про біоетику і права людини ЮНЕСКО, законами України (Конституція України (ст. 3, 21, 24, 28, 32), Основами законодавства України про охорону здоров'я (ст. 43.1, 44.1), Законом України «Про лікарські засоби» (ст. 7, 8).

Відповідно до завдань дослідження під спостереженням у дитячому ендокринологічному відділенні КНП «Дніпровська МКЛ № 9» ДМР перебувало 109 дітей (65 хлопчиків та 44 дівчинки) віком від 6 до 16 років (середній вік —  $12,14 \pm 0,08$  року) з діагнозом «ожиріння». До першої групи ( $n = 40$ ) було включено пацієнтів з фенотипом метаболічно нездорового ожиріння, другу групу ( $n = 69$ ) сформували хворі з фенотипом метаболічно здорового ожиріння. Як критерії метаболічно нездорового ожиріння у дітей та підлітків були використані рекомендації експертної групи Національного інституту здоров'я серця, легень та крові США [4, 9, 11, 13].

Для верифікації діагнозу застосовувалась класифікація ожиріння, що рекомендована для використання в клінічній практиці (наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги дітям, хворим на ожиріння»).

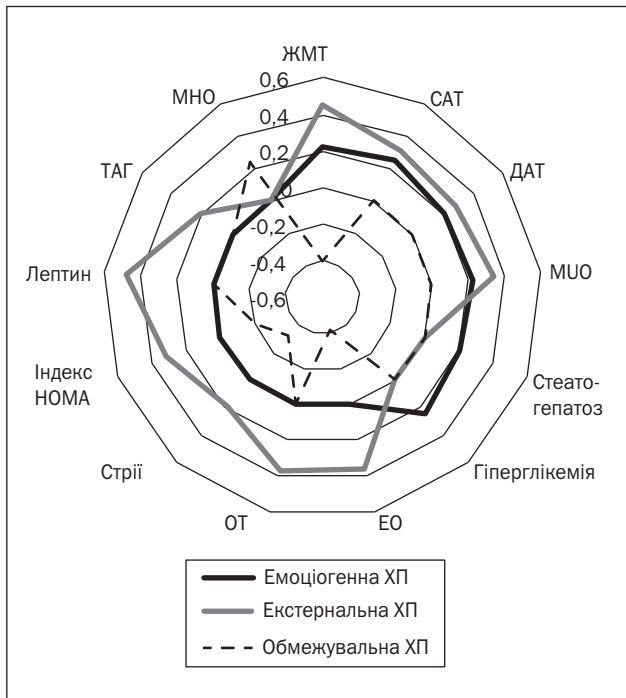
Критерії включення: всі діти, які були задіяні в дослідженні, мали індекс маси тіла (ІМТ), що перевищував 95-й перцентиль або 2SD, та проходили стаціонарне лікування в умовах ендокринологічного відділення.

Критерії виключення: пацієнти з наявністю спадкових синдромів, що супроводжуються ожирінням і захворюваннями, лікування яких потребує використання медикаментів, що впливають на обмін вуглеводів та ліпідів; вагітні.

Лабораторне обстеження включало загальноклінічне обстеження, визначення глікованого гемоглобіну, маркерів інсулінорезистентності та гіперлептинемії за допомогою імуноферментного аналізу ELISA у венозній крові в сертифікованій лабораторії Sinevo. Всім дітям проводилось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, нирок, наднирників, органів малого таза у дівчаток за допомогою апарату Simens Sonoline G40 (Японія) з використанням конвекційного датчика з частотою 2,5–5 МГц [4] та біоімпедансометрія з визначенням жирової маси тіла (ЖМТ) на електронних підлогових вагах Tefal Bodysignal (Франція), з дослідженням біоелектричного імпедансу (Ом) — опору тканин при проходженні безпечного електричного струму (50 кГц, 800 мкА) між контактними електродами, що розташовувались у місцях контакту зі стопами дитини на вимірювальній платформі вагів.

Голландський опитувальник харчової поведінки DEBQ містив 33 питання, кожне з яких мало 5 варіантів відповіді: «ніколи», «рідко», «іноді», «часто» і «дуже часто», які оцінювалися за шкалою від 1 до 5 балів, за винятком 31-го питання, що має зворотне значення і оцінювалось від 5 до 1 бала. Для підрахунку балів по одній із трьох шкал, що характеризують різні типи порушення ХП, склалися значення відповідей по кожному пункту й отриману суму ділили на кількість питань по цій шкалі. Блок від 1-го по 10-те питання являв шкалу обмежувальної ХП. Блок питань від 11-го по 23-те — шкалу емоційної ХП. Блок питань від 24-го по 33-те — шкалу екстернальної ХП. Порушення ХП діагностувалося, якщо середнє значення набраних балів перевищувало середні показники при обмежувальній, емоційній і екстернальній ХП у пацієнтів з нормальною вагою, що становлять 2,4; 1,8 і 2,7 відповідно. Ступінь порушення ХП виражався в такий спосіб: «дуже низький» (0–19 %); «низький» (20–39 %); «середній» (40–59 %); «підвищений» (60–79 %); «високий» (80–100 %) [6, 14–16].

Наявність і щільність взаємозв'язків між досліджуваними параметрами встановлювали за результатами кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена ( $\rho$ ). Критичне значення рівня статистичної значущості ( $p$ ) для всіх видів аналізу приймалося на рівні  $p < 0,05$  (5 %). Коефіцієнт кореляції Спірмена у діапазоні  $0,7 \leq \rho < 1$  вказував на сильний кореляційний зв'язок;  $0,3 \leq \rho < 0,7$  — на зв'язок середньої сили;  $0 < \rho < 0,3$  — на слабкий кореляційний зв'язок [3].



**Рисунок 1. Кореляційна плеяда зв'язків порушень харчової поведінки з клінічними проявами ожиріння серед обстежених дітей віком 6–16 років (за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена,  $p < 0,05$ )**

## Результати та обговорення

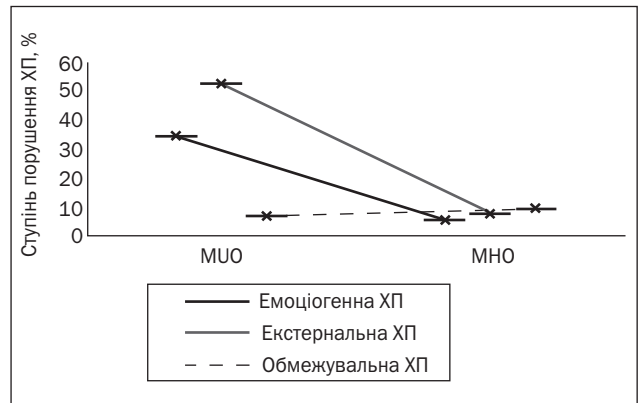
Емоціогенна харчова поведінка асоціювалась із надлишком ЖМТ ( $\rho = +0,22$ ); підвищеним систолічним артеріальним тиском (САТ) ( $\rho = +0,25$ ) та діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) ( $\rho = +0,21$ ); МУО ( $\rho = +0,23$ ); ультразвуковими ознаками стеатогепатозу ( $\rho = +0,2$ ); гіперглікемією на 120-й хвилині під час проведення орального глюкозотолерантного тесту ( $\rho = +0,24$ ),  $p < 0,05$  (рис. 1).

Екстернальна порушення ХП було асоційоване з фенотипом МУО ( $\rho = +0,34$ ) та екстремальним ожирінням (ЕО) ( $\rho = +0,36$ ) і ЖМТ ( $\rho = +0,45$ ); зі збільшеною окружністю талії (ОТ) ( $\rho = +0,37$ ); наявністю стрій ( $\rho = +0,19$ ); підвищеним САТ ( $\rho = +0,31$ ), ДАТ ( $\rho = +0,28$ ); наявністю інсулінорезистентності ( $\rho = +0,31$ ); гіперлептинемією ( $\rho = +0,48$ ) та підвищеним вмістом триацилгліцеридів (ТАГ) у крові ( $\rho = +0,21$ ),  $p < 0,05$ .

Обмежувальна ХП була асоційована: з МНО ( $\rho = 0,24$ ); мінімальним збільшенням індексу маси тіла, ІМТ < 97-го перцентилля ( $\rho = -0,42$ ); незначним збільшенням ОТ ( $\rho = -0,37$ ); невираженою прибавкою ЖМТ ( $\rho = -0,4$ ); відсутністю стрій ( $\rho = -0,32$ ); більш рідкісним діагностуванням інсулінорезистентності ( $\rho = -0,21$ ),  $p < 0,05$ .

Найбільша частота виникнення порушень ХП спостерігалась при фенотипі МУО і становила 93,4 % (рис. 2).

Основними порушеннями при фенотипі МУО були екстернальна ( $3,48 \pm 0,16$  бала;  $52,5 \pm 5,09$  %) та емо-



**Рисунок 2. Ступінь порушення харчової поведінки при різних фенотипах ожиріння у дітей**

ціогенна ХП ( $2,92 \pm 0,24$  бала;  $34,2 \pm 5,92$  %), ступінь прояву яких оцінювався як «середній». Водночас обмежувальна ХП діагностувалась лише у 1/6 частини дітей із фенотипом МУО з «дуже низьким» ступенем прояву ( $2,33 \pm 0,11$  бала;  $6,7 \pm 2,46$  %).

У дітей із фенотипом МНО відзначався найнижчий рівень частоти виникнення порушень ХП (22,8 %). Це пояснюється тим, що третина пацієнтів даної групи мала мінімальний надлишок маси тіла (ІМТ < 97-го перцентилля) і саме у цієї частини обстежених переважала обмежувальна ХП.

## Висновки

Ожиріння, що має перебіг з метаболічними ускладненнями, супроводжується порушеннями харчової поведінки у переважній більшості хворих дітей. Ризик розвитку порушень харчової поведінки і характер порушень залежать від фенотипу ожиріння. Максимальна частота зустрічальності (93,4 %) порушень харчової поведінки спостерігається у хворих дітей із фенотипом МУО, а мінімальна частота характерна для фенотипу МНО (22,8 %). Фенотип МУО асоційований з екстернальною та емоціогенною харчовою поведінкою; фенотип МНО — з обмежувальною.

Отже, вірогідність і тип порушення харчової поведінки у дітей віком 6–16 років асоційовані з фенотипами ожиріння та потребують модифікації способу життя цієї групи дітей за рахунок персоналізованої дієтотерапії.

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

## Список літератури

1. Абатуров А.Е. Метаболический синдром у детей (лекция). Таврический медико-биологический вестник. 2007. Т. 10. С. 57-65.
2. Абатуров О.Е., Нікуліна А.О. Фенотипи ожиріння у дітей, клінічні прояви та генетичні асоціації. Здоров'я дитини. 2020. 4(15). 72-85. doi: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208476.
3. Москаленко В.Ф. Біостатистика. К.: Книга плюс, 2009. 184 с.
4. Abaturov A.E., Nikulina A.A. Genotype C/C 13910 of the Lactase Gene as a Risk Factor for the Formation of Insulin-Resistant Obesity in

*Children. Acta Medica (Hradec Králové)* 2019. 62(4). 150-155. doi: [10.14712/18059694.2020.4](https://doi.org/10.14712/18059694.2020.4).

5. Bala C., Craciun A.E., Hancu N. Updating the concept of metabolically healthy obesity. *Acta Endocrinol. (Buchar.)*. 2016. 12(2). 197-205. doi: [10.4183/aeb.2016.197](https://doi.org/10.4183/aeb.2016.197;);

6. Barrada J.R., van Strien T., Cebolla A. Internal Structure and Measurement Invariance of the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) in a (Nearly) Representative Dutch Community Sample. *Eur. Eat. Disord. Rev.* 2016 Nov. 24 (6). 503-509. doi: [10.1002/erv.2448](https://doi.org/10.1002/erv.2448).

7. 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](https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022).

8. Clairman H., Dettmer E., Buchholz A. et al. Pathways to eating in children and adolescents with obesity [published correction appears in *Int. J. Obes. (Lond.)*]. 2019 Mar. 43(3). 638]. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2019. 43(6). 1193-1201. doi: [10.1038/s41366-018-0271-2](https://doi.org/10.1038/s41366-018-0271-2).

9. Elkins C., Fruh Sh., Jones L. et al. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *Journal of Pediatric Health Care*. 2019. 33(4). 494-504. doi.org/10.1016/j.pedhc.2019.02.009.

10. 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](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.009).

11. Keller K.L., Kuilema L.G., Lee N. et al. The impact of food branding on children's eating behavior and obesity. *Physiol. Behav.* 2012. 106(3). 379-386. doi: [10.1016/j.physbeh.2012.03.011](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.011).

12. Lydecker J.A., Grilo C.M. Children of parents with BED have more eating behavior disturbance than children of parents with obesity or healthy weight. *Int. J. Eat. Disord.* 2017. 50(6). 648-656. doi: [10.1002/eat.22648](https://doi.org/10.1002/eat.22648).

13. Resnicow K., McMaster F., Bocian A. et al. Motivational interviewing and dietary counseling for obesity in primary care: an RCT. *Pediatrics*. 2015. 135(4). 649-657. doi: [10.1542/peds.2014-1880](https://doi.org/10.1542/peds.2014-1880).

14. Sandvik P., Ek A., Eli K., Somaraki M., Bottai M., Nowicka P. Picky eating in an obesity intervention for preschool-aged children — what role does it play, and does the measurement instrument matter? *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2019. 16(1). 76. Published 2019 Sep 3. doi: [10.1186/s12966-019-0845-y](https://doi.org/10.1186/s12966-019-0845-y).

15. Santos J.L., Ho-Urriola J.A., González A. et al. Association between eating behavior scores and obesity in Chilean children. *Nutr. J.* 2011. 10. 108. Published 2011 Oct 11. doi: [10.1186/1475-2891-10-108](https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-108).

16. Van Strien T., Frijters J.E., Bergers G. et al. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int. J. Eat. Disord.* 1986. 5. 295-315. doi: [10.1002/1098-108X\(198602\)5](https://doi.org/10.1002/1098-108X(198602)5).

17. 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](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00865).

Отримано/Received 26.07.2020

Рецензовано/Revised 07.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.08.2020 ■

#### 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

### Нарушения пищевого поведения при разных фенотипах ожирения у детей

**Резюме. Актуальность.** Нарушения пищевого поведения, формирующиеся в детском возрасте, обуславливают высокий уровень распространения ожирения, в том числе и осложненного его течения, во всем мире и нуждаются в персонализированных профилактических вмешательствах.

**Цель:** изучить ассоциации типа нарушения пищевого поведения с фенотипами ожирения у детей в возрасте 6–16 лет.

**Материалы и методы.** Обследованы 109 детей с полигенным ожирением в возрасте 6–16 лет. В первую группу (n = 40) были включены пациенты с фенотипом метаболически нездорового ожирения, вторую группу (n = 69) сформировали больные с фенотипом метаболически здорового ожирения. В качестве критериев метаболически нездорового ожирения у детей и подростков были использованы рекомендации экспертной группы Национального института здоровья сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute). Для оценки типа пищевого поведения использовался голландский опросник DEBQ. Эмоциогенный тип пищевого поведения определялся при оценке по соответствующей шкале DEBQ более 1,8 балла, экстернальный тип — при оценке по

соответствующей шкале DEBQ более 2,7 балла и ограничительный тип — при оценке по соответствующей шкале DEBQ более 2,4 балла. **Результаты.** Экстернальный (3,48 ± 0,16 балла; 52,50 ± 5,09 %) и эмоциогенный (2,92 ± 0,24 балла; 34,20 ± 5,92 %) типы нарушения пищевого поведения одинаково часто диагностировали у детей, страдающих метаболически нездоровым ожирением со «средней» степенью отклонения выше нормы,  $p > 0,05$ . Ограничительный тип пищевого поведения отмечался при фенотипе метаболически здорового ожирения (2,52 ± 0,20 балла, с «очень низкой» степенью отклонения выше нормы 9,40 ± 2,92 %). **Выводы.** Типы пищевого поведения у детей в возрасте 6–16 лет ассоциированы с фенотипами ожирения и требуют персонализированной пищевой модификации. Наибольшую корреляцию с формированием фенотипа метаболически нездорового ожирения имеет экстернальный тип пищевого поведения, тогда как фенотип метаболически здорового ожирения коррелирует с ограничительным типом пищевого поведения.

**Ключевые слова:** пищевое поведение; фенотипы ожирения; метаболически нездоровое ожирение; дети

A.E. Abaturov, A.A. Nikulina

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

### Disorders of eating behavior at different phenotypes of obesity in children

**Abstract. Background.** Eating disorders, formed in childhood, cause a high level of obesity, including its complicated course, throughout the world and require personalized preventive interventions. The purpose was to study the associations of the type of eating behavior with the phenotypes of obesity in children aged 6–16 years old. **Materials and methods.** One-hundred and nine 109 children with polygenic obesity aged 6–16 years were examined. The first group ( $n = 40$ ) included patients with the phenotype of metabolically unhealthy obesity, the second group ( $n = 69$ ) was formed by patients with the phenotype of metabolically healthy obesity. The recommendations of the expert group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) were used as criteria for metabolically unhealthy obesity in children and adolescents. The Dutch DEBQ questionnaire was used to assess the type of eating behavior. The emotional type of eating behavior was determined when evaluated on the corresponding DEBQ scale more than 1.8 points, the external type — when assessed on the corresponding DEBQ scale more

than 2.7 points and the restrictive type — when assessed on the corresponding DEBQ scale more than 2.4 points. **Results.** External ( $3.48 \pm 0.16$  points;  $52.50 \pm 5.09\%$ ) and emotiogenic ( $2.92 \pm 0.24$  points;  $34.20 \pm 5.92\%$ ) types of eating disorders were equally often diagnosed in children suffering from metabolically unhealthy obesity with a moderate degree of deviation above normal,  $p > 0.05$ . The restrictive type of eating behavior was observed in the phenotype of metabolically healthy obesity ( $2.52 \pm 0.20$  points, with a very low degree of deviation above the norm of  $9.40 \pm 2.92\%$ ). **Conclusions.** Eating behaviors in children aged 6–16 years are associated with obesity phenotypes and require personalized nutritional modification. The external type of eating behavior has the greatest correlation with the formation of the phenotype of metabolically unhealthy obesity, while the phenotype of metabolically healthy obesity correlates with the restrictive type of eating behavior.

**Keywords:** eating behavior; obesity phenotypes; metabolically unhealthy obesity; children

# ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ КОМПАНІЇ БУАРОН<sup>1</sup>

Для всієї родини, діти віком від 2 років



- Продуктивний кашель;
- непродуктивний кашель.

#### **ДОРΟΣЛІ:**

разова доза 15 мл 3-5 разів на добу.

#### **ДІТИ:**

разова доза 5 мл 3-5 разів на добу.

Р.П. UA/9346/01/01



#### **СИМПТОМИ ГРИПУ І ГРВІ:**

- пропасниця;
- озноб;
- ломота в тілі;
- головний біль.

#### **ДОРΟΣЛІ ТА ДІТИ.**

#### **ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА:**

1 дозу прийняти якомога раніше, повторити 2 рази з інтервалом у 6 годин.

Р.П. UA/9265/01/01



- Охриплість;
  - втрата голосу.
- #### **ДОРΟΣЛІ ТА ДІТИ.**
- #### **ЛІКУВАННЯ:**

по 2 таблетки через 1 годину.

#### **ПРОФІЛАКТИКА:**

по 2 таблетки 5 разів на добу.

Р.П. UA/9316/01/01



- Застуда;
- риніт.

#### **ДОРΟΣЛІ ТА ДІТИ.**

#### **ЛІКУВАННЯ:**

по 1 таблетці 6-8 разів на добу.

При покращенні стану частоту прийому зменшити.

Р.П. UA/9329/01/01



- Неврози;
  - психоемоційні збудження.
- #### **ДОРΟΣЛІ ТА ДІТИ.**
- #### **ЛІКУВАННЯ:**

по 2 таблетки 3 рази на добу.

Р.П. UA/9343/01/01

Виробник: БУАРОН, Авеню де л'Уест Ліоне, 2 - Мессімі 69510, Франція.

Даний матеріал призначений виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я та для розповсюдження на спеціалізованих медичних та наукових заходах. Детальну інформацію дивитися в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.



## Ефективність і безпека застосування гомеопатичних лікарських препаратів при гострих респіраторних вірусних інфекціях з позиції доказової медицини (міжнародний досвід)

**Резюме.** У даній оглядовій статті мова йде про необхідність розуміння підґрунтя ефективності й безпеки застосування гомеопатичних лікарських препаратів при гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ) з позиції доказової медицини. Гомеопатичні лікарські препарати розглянуті з точки зору складової наномедицини з огляду на відкриття, зроблені протягом останніх десятиліть у цій сфері знань, а також на те, що перебіг ГРВІ здебільшого проявляється функціональними порушеннями. Зазначено доцільність використання окремих компонентів гомеопатичних лікарських засобів саме в низьких/гомеопатичних/наноконцентраціях з огляду на їх дозозалежний профіль безпеки. Як приклад проаналізовано препарати французького походження — Оциллококцімум, Коризалія, Гомеовокс і Стодаль. За багато десятиліть практичного використання зазначених препаратів напрацьована достатньо вагома наукова база, існує низка статей, опублікованих у різних країнах світу, що підтверджують їх ефективність і безпеку. Розглянуті не лише клінічні дослідження вищезазначених препаратів, але також висвітлено питання щодо механізму їх дії на основі фармакодинамічних властивостей окремих компонентів. Зазначено необхідність розглядати будь-який лікарський препарат, у тому числі гомеопатичний, як з позиції доказової медицини, так і в більш широкому розумінні, зважаючи на сучасний підхід до охорони здоров'я на основі цінності. З урахуванням проаналізованої інформації зроблено висновок, що вищезгадані препарати — Оциллококцімум, Коризалія, Гомеовокс, Стодаль — відповідають цим вимогам і мають бути більш широко впроваджені в клінічну практику.

**Ключові слова:** гомеопатичні лікарські препарати; гострі респіраторні вірусні інфекції; доказова медицина; наномедицина

### Вступ

Як засвідчила ситуація з пандемією коронавірусу COVID-19, проблема гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) набуває ще більшої актуальності у зв'язку з такими глобальними чинниками, що сприяють їх поширенню: урбанізація зі збільшенням щільності населення, що сприяє скупченню людей у закритих приміщеннях; інтенсифікація транспортного сполучення між містами й країнами, що сприяє значно швидшому поширенню ГРВІ; активізація наукового

прогресу із широким впровадженням нових технологій роботи над вірусами в лабораторних умовах, що, звичайно, збільшує ризик потрапляння за їх межі модифікованих вірусів.

Наявність на фармацевтичному ринку багатьох препаратів, призначених для лікування ГРВІ, також свідчить про запит від населення щодо пошуку оптимального рішення для швидкого одужання. При цьому питання безпеки для організму сучасних препаратів є актуальним, оскільки в багатьох із них є певний спектр

побічної дії і навіть протипоказань. У свою чергу, існує низка лікарських препаратів натурального походження, застосування яких пов'язане з мінімальними ризиками, здебільшого обумовленими лише індивідуальною непереносимістю окремих компонентів. Крім того, деякі з них протягом десятиліть використовуються на практиці, що дозволило пересвідчитися в їх дієвості й безпеці у віддаленій перспективі. До них належать деякі гомеопатичні лікарські препарати. Однак вони можуть бути недостатньо широкоживаними через скептичне ставлення частини суспільства у зв'язку з малою кількістю інформації щодо механізму їх дії. І ґрунтується таке сприйняття на рівнях концентрації діючих компонентів. Хоча у випадку низьких гомеопатичних розведень їх концентрації є порівнянними з концентраціями молекул деяких речовин, що здатні викликати летальний наслідок: DL50 (dosis letalis 50 %) для ботулотоксину = 0,000000001 г/кг [1] = 1 мг/кг гомеопатичного розведення 3СН, DL50 для протактинію = 0,00000000015 г/кг = 1,5 мг/кг 4СН. У даному огляді буде приділено увагу гомеопатичним лікарським препаратам на прикладі кількох із них, що мають схожі гомеопатичні розведення активних компонентів, їх буде розглянуто в сучасній науковій площині, щоб заповнити дану прогалину в знаннях.

## Гомеопатичні лікарські препарати з точки зору сучасної науки

Гомеопатичні лікарські препарати мають малі або вкрай малі кількості/концентрації діючих речовин рослинного, мінерального або тваринного походження. Такі наночастинки екстрактів рослин можуть застосовуватися для лікування інфекційних захворювань за рахунок протизапального, антиоксидантного й імуномодулюючого впливу. Гомеопатія, як форма наномедицини, має багатообіцяючу історію лікування епідемічних інфекційних захворювань, у тому числі гострих інфекцій верхніх дихальних шляхів [2].

Досягнення традиційних алопатичних препаратів щодо таргетного й безпечного лікування, з одного боку, і спосіб доставки в організм активних молекул рослинного походження в гомеопатичних препаратах — з іншого сходяться в галузі нанотехнологій і наномедицини [2].

Гомеопатія може виявитись однією з найдавніших і наочно найбезпечніших форм лікування на основі наночастинок, які вже використовуються у всьому світі при інфекційних захворюваннях [2].

За допомогою скануючої і трансмісійної електронної мікроскопії було продемонстровано форми наноструктури в трьох різних гомеопатичних лікарських засобах рослинного походження при розведеннях від 1СН до 15СН. Крім того, було повідомлено про біосинтез наночастинок срібла з використанням чотирьох різних гомеопатичних матричних настоянок рослин. Отримані наночастинки срібла мали різний розмір і біологічний вплив, як функція настоянки певної рослини, з якої вони були виготовлені [2]. Встановлено властивості наночастинок гомеопатичних препаратів та адаптивну нелінійну

реакцію живих систем на лікування низькими дозами [3].

Кожний гомеопатичний препарат — це складна система в наномасштабі, що включає безліч взаємопов'язаних, взаємодіючих компонентів і нових властивостей. Найсильніша індивідуалізація впливає з утворення унікальної персоналізованої білкової оболонки у формі корони, адсорбованої на реактивну поверхню гомеопатичних наноструктур при контакті з рідинами тіла реципієнта. Низькі дози таких складних наноструктур ініціюють адаптаційні процеси гормезису для мобілізації ендогенно викликаного лікування хворого. Здатність до самоорганізації та самоподібність складних систем є запорукою майбутніх досліджень природи гомеопатичних лікарських засобів і системного оздоровлення під час персоналізованого гомеопатичного лікування [4]. Раніше в організмі людини вже було виявлено шаперони — спеціальні білкові молекули, що відповідають за ремоделювання просторової структури певних протеїнів, призводячи до їх однотипності. Це приклад того, як діють складні системи в наномасштабі, коли незначна зміна просторової конформації є причиною розвитку активних процесів у системі.

Залежно від площі поверхні, розміру, форми й заряду наночастинки адсорбують складний рисунок сироваткових білків, утворюючи при контакті білкову корону, що становить унікальну біологічну ідентичність. Білкова корона може захоплювати індивідуалізовану дисфункціональну біологічну медіаторну інформацію організму на поверхні прихованої, тобто резонансної, лікувальної наноструктури. Стохастичний резонанс посилює цей слабкий сигнал від наночастинок прихованого лікарського засобу з адсорбованої білкової корони, що призводить до сенсифікованої нелінійної динамічної модуляції експресії генів і пов'язаних із цим змін у біологічних сигнальних шляхах. Коли система досягає своїх фізіологічних меж під час гомеопатичного загострення або природного перебігу хвороби, посилений сигнал препарату запускає нелінійну зворотну реакцію в напрямку до стану здоров'я [5].

Сьогодні у світі активно проводяться наукові дослідження в рамках доказової медицини для вивчення шляхів реалізації лікувального ефекту гомеопатичної терапії, її ефективності, безпеки й економічної переваги. Результати цих досліджень висвітлюються на багатьох наукових форумах і відображені в Cochrane Database [6].

Вивчення дієвості методу гомеопатії проводять шляхом дослідження фізико-хімічних і фармакодинамічних особливостей дії гомеопатичних лікарських засобів на різних експериментальних моделях — на молекулярному, клітинному й організмовому рівнях [6].

Аналіз досліджень і дані літератури дозволяють зробити висновок, що під час розведення речовини у воді й при отриманні низьких концентрацій відбуваються особливі міжмолекулярні взаємодії електронів і протонів медикаменту з молекулами води з виникненням ефекту критичних мас [7].



Міжмолекулярні взаємодії при малій концентрації препарату є основою терапевтичної ефективності гомеопатичних засобів. Одна з умов їх приготування — обов'язкове струшування підготовленого розведення. Проведеними дослідженнями в лабораторних умовах встановлено, що струшування змінює фізико-хімічні та квантово-хімічні властивості речовини [7].

Принципи й пояснення квантової електродинаміки можуть бути застосовані до фундаментальних вчень гомеопатичного методу, тим самим надаючи лікарю, що практикує лікування гомеопатичними препаратами, міцне обґрунтування в практиці раціональної медицини [8]. Продовження досліджень у цьому напрямку дозволить не тільки відкрити нові механізми лікувальної дії гомеопатичних засобів, але й підвищити їх ефективність за рахунок удосконалення технології приготування [7].

### Гомеопатія у провідних системах охорони здоров'я світу

Відповідно до проведених опитувань, у багатьох розвинених країнах світу, наприклад у Швейцарії, Німеччині, Італії, Данії, Великій Британії, Канаді, США та Австралії, було виявлено соціальні контингенти осіб, які більш схильні до використання засобів комплементарної медицини, частиною якої є гомеопатія. До таких груп належали жінки, особи середнього віку, люди з вищою освітою, з вищим рівнем доходу [9]. Виявляється очевидним, що більш заможні й освічені люди мають потребу в сучасних безпечних підходах до лікування. Що стосується жінок, то еволюційно вони більш схильні дбати про безпеку, як власну, так і своїх дітей [9]. Гомеопатію використовували 23,3 % вагітних жінок — майже вдвічі частіше, ніж невагітні жінки того самого віку [9], що є підтвердженням прихильності до такої терапії цього надчутливого контингенту пацієнтів.

Надання переваги комплементарній медицині є значним серед пацієнтів у Швейцарії: лікарі повинні пам'ятати, що 30,5 % людей із хронічними захворюваннями і 35,8 % людей із додатковим медичним страхуванням користуються комплементарною медициною, включно з гомеопатією [9].

Актуальність питання розвитку, ширшого застосування, інтеграції комплементарної традиційної медицини в національні системи охорони здоров'я зазвичай в такому документі ВООЗ, як WHO traditional medicine strategy: 2014–2023 [6].

Призначення/застосування гомеопатичних ліків залишається популярним і забезпечується, і/або субсидується, і/або схвалюється низкою урядів у всьому світі, включно із забезпеченням ними в низці державних систем охорони здоров'я: наприклад, в Індії налічується близько 300 000 практикуючих гомеопатів, а в міністерстві охорони здоров'я Індії є підрозділ з гомеопатії; у Франції 43,5 % спеціалістів у галузі медичних послуг призначають гомеопатичні лікарські засоби (часто — при паралельному призначенні лікування фармакологічними алопатичними препаратами), витрати покри-

ваються медичним страхуванням; у Швейцарії витрати на гомеопатію покриваються обов'язковим медичним страхуванням [10].

За даними ВООЗ, у світовому рейтингу серед національних служб охорони здоров'я перше місце посідає Франція, Італія — на 2-му місці, Австрія — на 9-му, Велика Британія — на 18-му, Швейцарія — на 23-му, Німеччина — на 25-му, США — на 37-му. У всіх названих країнах Європи, кращих за світовим рейтингом національних служб охорони здоров'я, гомеопатія присутня як складова доказової медицини, що входить у структуру страхової медицини. Так, у Франції, що посідає перше місце в цьому рейтингу, гомеопатія входить у структуру страхової медицини, там не тільки застосовується гомеопатія вже понад 200 років, але й проводяться подвійні сліпі плацебо-контрольовані міжнародні багатоцентрові рандомізовані клінічні дослідження з ефективності й безпечності гомеопатичних лікарських засобів у практичній охороні здоров'я [11].

Гомеопатичні лікарські засоби, що входять у європейську, французьку, британську, американську фармакопеї, Державну фармакопею України, мають офіційну реєстрацію Міністерства охорони здоров'я України. Огляду чотирьох лікарських засобів французького виробництва, що протягом десятиліть успішно застосовуються в лікувальній практиці ГРВІ по всьому світу, присвячені подані нами матеріали.

### Оцилококцімум

Одним з таких препаратів є лікарський препарат Оцилококцімум, щодо якого було проведено низку плацебо-контрольованих клінічних досліджень з метою оцінки його ефективності в лікуванні хворих із грипоподібними синдромами. В одному з них 188 хворих отримали досліджуваний препарат, а 184 пацієнтам було призначено плацебо. Хворим вимірювали ректальну температуру два рази на день (вранці й увечері), записували 9 симптомів на спеціальній шкалі (кашель, катар, біль у горлі, болі у м'язах тощо) із зазначенням застосування лікарського засобу. Одуjuanня визначалося за такими ознаками: ректальна температура < 37,5 °C і відсутність головного болю або болю в м'язах. Після завершення 48 годин від початку лікування симптоми у хворих з групи прийому активного препарату були істотно менш виражені ( $p = 0,023$ ), ніж у групі плацебо. Число хворих без симптомів було вірогідно вище в групі прийому активного препарату з другого дня (Оцилококцімум — 17,4 %, плацебо — 6,6 %) і до закінчення реєстрації симптомів (5-й день у вечірній час: Оцилококцімум — 73,7 %, плацебо — 67,7 %). Найбільша різниця між групами була зареєстрована між вечором другого дня (на 10,6 % більше пацієнтів без симптомів) і ранком четвертого дня (на 10,2 % більше пацієнтів без симптомів). Клінічне дослідження показало, що лікування грипоподібного синдрому Оцилококцімумом позитивно впливає на зменшення симптоматики й скорочення тривалості захворювання [12].

В іншому схожому за дизайном дослідженні 237 хворих отримали Оцилококцімум, а 241 — плацебо.

Хворим вимірювали ректальну температуру два рази на день, а також визначали наявність або відсутність п'яти основних симптомів (головний біль, відчуття скутості, біль у попереку й суглобах, лихоманка) одночасно з кашлем, нежитем й відчуттям втоми. Одування було визначене за ректальною температурою нижче за 37,5 °C і повною відсутністю п'яти зазначених основних симптомів. Частка хворих, які одужали протягом 48 годин лікування, була вірогідно більшою в групі прийому активного препарату, ніж у групі плацебо (17,1 проти 10,3 %;  $p = 0,03$ ) [13]. У більш пізньому дослідженні, проведеному за схожою моделлю, знову підтвердилася вірогідна різниця в частці тих, хто одужав, при порівнянні двох досліджуваних груп (Оцилококцімум vs плацебо) хворих на ГРВІ дітей [14].

З огляду на отримані результати й застосування строгих критеріїв доказової медицини, на основі виконаного 2006 року систематичного огляду Кокранівського товариства було запропоновано розмістити Оцилококцімум у категорії ВІ [15]. Нижче наведено дослідження, які пояснюють деякі фундаментальні аспекти його використання при лікуванні ГРВІ загалом і грипу зокрема.

Усі штами вірусів грипу А (H1-N14;N1-N9) присутні в організмі мігруючих водоплавних птахів, до яких належить *Anas barbariae* — барбарійська качка (мускусна качка). Інфекції, викликані більшістю штамів вірусу грипу, перебігають у цих птахів переважно безсимптомно [16]. Це може пояснити результати дослідження механізму дії Оцилококцімуму: він пов'язаний з його опосередкованим впливом на імунну систему шляхом активізації інтерфероноутворення [17]. Отримані в клінічному дослідженні дані переконливо свідчать про стимулюючий вплив Оцилококцімуму на вироблення sIgA, а також про позитивний вплив на місцевий імунітет і більш ранній початок елімінації вірусу в організмі. Під впливом препарату в дітей збільшувалося вироблення індукованого інтерферону (IFN) альфа. На особливу увагу заслуговує позитивний вплив Оцилококцімуму на вироблення  $\gamma$ -IFN, особливо його індукованої фракції. Отже, застосування Оцилококцімуму, що підсилює індукцію  $\alpha$ -IFN і більшою мірою —  $\gamma$ -IFN, допомагає реалізувати ефект раннього захисту організму від вірусної інфекції [17]. Експериментально було встановлено, що Оцилококцімум стимулює фагоцитарну активність макрофагів і гуморальну імунну відповідь, що можна розглядати як один з важливих механізмів дії препарату, який застосовується при грипі та інших ГРВІ, проте не чинить алергізуючої та імунотоксичної дії [18]. Отже, можна припустити, що Оцилококцімум має імуномодулюючий ефект, а не стимулює одночасно всі ланки імунної системи. Крім того, Оцилококцімум впливає не на сам збудник, а, як зазначено, на фактори захисту організму, насамперед неспецифічного, що обумовлює його певну універсальність при ГРВІ, адже у вищезазначених дослідженнях вивчалася його ефективність у хворих із грипоподібним синдромом, а не грипом. Як відомо, не лише вірус грипу викли-

кає грипоподібний синдром. У зв'язку з цим не можна виключити позитивний вплив Оцилококцімуму на відповідь імунної системи на коронавірус COVID-19, який також належить до ГРВІ. Відомо, що часто патогенетично саме цитокіновий шторм призводить до загибелі хворих на нову коронавірусну інфекцію, у яких модуляція неадекватної імунної відповіді могла б посприяти принаймні легшому перебігу захворювання. Проте дане припущення потребує проведення досліджень серед зазначеної категорії хворих.

Останніми роками Оцилококцімум все більше досліджується на предмет використання не лише з лікувальною метою, а й з метою профілактики ГРВІ з огляду на вищезазначену універсальність впливу на фактори неспецифічного захисту в імунній системі, чого не можуть надати сезонні 3- або 4-компонентні вакцини.

Було виконано ретроспективний аналіз медичних записів пацієнтів одного клінічного центру з 2002 по 2011 р. з метою визначення профілактичного потенціалу препарату. Обстежено 459 пацієнтів, з яких 248 осіб отримували гомеопатичний препарат Оцилококцімум, а 211 осіб — ні. Усі вони перебували під спостереженням щонайменше протягом 1 року, максимум — до 10 років [19]. Зниження середнього числа епізодів гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) протягом періоду спостереження порівняно з роком, що передував дослідженню, було вірогідно більшим у групі з профілактикою препаратом Оцилококцімум, ніж у групі без такої профілактики ( $-4,76 \pm 1,45$  проти  $-3,36 \pm 1,30$ ;  $p = 0,001$ ). Такий сприятливий ефект препарату не був суттєво пов'язаний зі статтю, віком, тютюнопалінням або супутніми захворюваннями органів дихання при порівнянні обох груп пацієнтів [19].

Ще в одному дослідженні було проаналізовано 455 пацієнтів, які страждали від ГРЗ. Із загальної кількості 246 пацієнтів отримували *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* 200K (діюча речовина Оцилококцімуму), тоді як 209 осіб не отримували такого лікування (контрольна група). Встановлено, що незалежно від діагнозу частота епізодів ГРЗ була завжди нижчою в пацієнтів, які отримували *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* 200K; різниця між кількістю випадків захворювань на ГРЗ була статистично значущою в кожній підгрупі осіб ( $p < 0,001$ ). Витрати Національної служби здоров'я були статистично значуще нижчими в підгрупах пацієнтів, які отримували лікування ( $p < 0,001$ ). Результати продемонстрували, що *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* 200K має профілактичний вплив на виникнення епізодів ГРЗ. Аналіз показав, що використання пацієнтами *Anas barbariae hepatis et cordis extractum* 200K знизило витрати Національної служби здоров'я; це перш за все пов'язано з тим, що особи які приймали препарат з профілактичною метою, мали менше епізодів ГРЗ [20].

Результати оглядового дослідження довели суттєвий вплив Оцилококцімуму на зменшення кількості й тривалості інфекцій верхніх дихальних шляхів у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням ле-

гель (ХОЗЛ). А як відомо, останні можуть призвести до загострення ХОЗЛ. Захворюваність на інфекції верхніх дихальних шляхів у пацієнтів, які приймали досліджуваний препарат (основна група), була на 50 % меншою, ніж у контрольній групі (0,51 проти 1,04 відповідно; на 0,52 менше епізодів на пацієнта) ( $p = 0,001$ ). Крім того, лише 9,5 % хворих основної групи мали 2 або більше епізоди інфекцій верхніх дихальних шляхів протягом періоду спостереження порівняно з 25,7 % у контрольній групі ( $p = 0,029$ ). Ці показники становили 1,9 % проти 13,8 % відповідно для пацієнтів, які мали  $\geq 3$  інфекції верхніх дихальних шляхів. Середня тривалість симптомів за 1 епізод інфекцій верхніх дихальних шляхів також була значно меншою в пацієнтів основної групи (3,57 проти 5,22 дня відповідно; на 1,65 дня менше;  $p = 0,012$ ) [21].

Приблизно 36 % респондентів вважають гомеопатію, а саме Оцилококцінум, корисною альтернативою, оскільки сприймають її як більш безпечний підхід до лікування [22]. Включення в комплексну терапію ГРВІ у дітей гомеопатичних лікарських препаратів призвело до зменшення тяжкості захворювання й значно більш раннього усунення симптомів, було безпечним у застосуванні. Розглянуте порівняльне когортне дослідження, проведене у Франції, показало, що пацієнти з ГРВІ, які отримували гомеопатичне лікування, мали значно менший рівень споживання антибіотиків порівняно з пацієнтами без такого лікування, досягаючи при цьому виражених позитивних клінічних результатів, що вказувало на потенційні переваги з точки зору зменшення медикаментозного навантаження на пацієнтів, позитивно впливало на загальний стан їхнього здоров'я, зменшувало ризик для здоров'я щодо антибіотикорезистентності й мало значні переваги з економічної точки зору [23].

Профілактичний 3-тижневий курс прийому Оцилококцінуму, проведений у період сезонного зростання захворюваності на ГРВІ, сприяв зниженню ризику захворювання на гострі респіраторні інфекції серед дітей організованих колективів у 1,76 раза [17].

Цей гомеопатичний препарат можна застосовувати як у дорослих і дітей, яким не проводилось щеплення з різних причин, так і в пацієнтів, які отримали щеплення проти грипу, особливо у хворих на ХОЗЛ [21]. Хоча Оцилококцінум не замінює вакцинацію проти сезонних штамів, але розширює і доповнює можливості профілактики сезонних ГРВІ, оскільки доведено сприяє тимчасовій активізації противірусної ланки імунітету, що було зазначено вище.

### Комплексний гомеопатичний препарат Коризалія

Для клініцистів актуальним залишається питання профілактики й терапії ускладнень перебігу ГРВІ. З цією метою відкриваються нові можливості застосування гомеопатичних лікарських засобів у дітей і дорослих. Одним із перспективних сучасних гомеопатичних препаратів є комплексний гомеопатичний препарат Коризалія (*coryza* в англійській і французькій мові означає «нежить, риніт»).

Дослідники виявили чіткий вплив на клінічні симптоми в пацієнтів з алергічним ринітом (АР) і гострим риносинуситом (ГР) використання препарату Коризалія як у монотерапії, так і в поєднанні з антигістамінними препаратами й деконгестантами. Необхідно відзначити, що при комбінованій терапії препаратом Коризалія з деконгестантами 65 % пацієнтів із ГР уже через 3 дні від початку застосування відмовилися від судинозвужувальної терапії у зв'язку зі значним зменшенням основних симптомів риніту і мали можливість продовжити лікування препаратом Коризалія у вигляді монотерапії [24].

Проведені дослідження свідчать про те, що включення в схему гострого вірусного риносинуситу на тлі ГРВІ комплексного препарату Коризалія значно покращує загальне самопочуття, приводить до зменшення використання жарознижуючих і нестероїдних протизапальних препаратів [24].

Результати клінічних досліджень доводять високу клінічну ефективність і сприятливий профіль безпеки [24].

Ефект Коризалії обумовлений комплексним впливом її активних компонентів, дію яких описано нижче.

**Gelsemium 3CH.** Дослідження фітохімічного складу роду *Gelsemium* показали, що всі види є багатими джерелами монотерпенових індольних алкалоїдів. На сьогодні в цілому було виділено й ідентифіковано 121 алкалоїд цього роду. Неочищені екстракти, а також мономерні сполуки роду відзначаються, крім іншого, протизапальною та імунomodуючою фармакологічною активністю [25]. Фармацевтична субстанція *G.sempervirens* використовується при застуді й грипі. Гельземіцин в малих дозах стимулює дихання. Алкалоїди гельземіну, семпервірин і гельземіцин, що були виділені з *G.sempervirens*, збільшували вплив адреналіну й пригнічували сироваткову холінестеразу [26].

**Belladonna 3CH.** Від крилопіднебінного вузла (ganglion pterygopalatinum) відходять парасимпатичні нервові волокна, які у складі гілок трійчастого нерва іннервують слизову оболонку носової порожнини, м'якого піднебіння, мигдаликів, язичка. Вони відповідають за розширення судин і підвищення секреції. Таблетки Коризалії містять у собі *Belladonna 3CH*. Атропін — алкалоїд, компонент рослини *Atropa belladonna* — М-холіноблокатор. Блокуючи М-холінорецептори, він робить їх нечутливими до ацетилхоліну в ділянці закінчень постгангліонарних парасимпатичних (холінергічних) нервів. Відповідно, звужуються судини, зменшується секреція слизової оболонки. Крім того, встановлено, що атропін зменшує активність ферменту гістидиндекарбоксілази сироватки крові, у зв'язку з чим різко пригнічує утворення гістаміну [27], що підтверджує доцільність використання Коризалії і при АР.

**Allium cepa 3CH.** Відомо, що *A.cepa* (цибуля ріпчаста) містить багато вітамінів і мінералів, багата на амінокислоти із сульфгідрильними групами. Крім того, у цього виду були виявлені різні вторинні метаболіти — флавоноїди (зокрема, флавоноли й антоціаніни), фітостероли й сапоніни. *A.cepa*, крім іншого, має антиоксидантні й антибактеріальні властивості [28].

Топічне застосування екстрактів цибулі ріпчастої значно зменшує прояви алергічної реакції і рівні специфічних IgE. Відповідно до результатів дослідження рівні таких цитокінів, як інтерлейкін (IL) -4, IL-5, IL-10, IL-13 і IFN- $\gamma$  були значно знижені в групах, які отримували екстракт цибулі. Крім того, еозинофільна інфільтрація слизової оболонки носової порожнини була також статистично значуще зменшена після обробки екстрактом цибулі. Місцеве введення екстракту цибулі статистично значуще зменшувало вираженість симптомів АР й алергічну запальну реакцію на моделі мишей [29]. Результати продемонстрували перспективний антиалергічний профіль трав'яної фракції (ALC-02) з *A.сера*, що можна пояснити її потенційною антигістамінною, протизапальною й антиоксидантною активністю [30].

Аліїн перетворюється в реактивний метаболіт аліцин та інші, які можуть зв'язуватися з SH-групами різних білків, що пояснює багато властивостей цибулі. Похідне від S-пропенілцистеїну S-оксиду відповідає за основну активність сльозотечі при різанні цибулі [31].

Отже, *A.сера* має широкий спектр біоактивних сполук і численні фармакологічні властивості, включно з антибактеріальною, противірусною, антиоксидантною, анальгетичною, протизапальною та імунозахисною дією [32].

***Kalium bichromicum 3CH.*** У звичайних концентраціях дана речовина чинить виражену подразнювальну дію на слизову оболонку носової порожнини, викликаючи інтенсивне печіння [33]. Відповідно, у низьких гомеопатичних концентраціях дана речовина сприяє залученню факторів імунної системи до вогнища запального процесу зі швидшим одужанням, не створюючи при цьому токсичного ефекту.

***Pulsatilla 3CH.*** Компоненти *Pulsatilla* — протоанемонін, тюліпосид і тюліпалін. Протоанемонін має антибактеріальні й протигрибкові властивості. Тюліпосид і тюліпалін мають цитотоксичні й фунгітоксичні властивості. Незважаючи на їх токсичність, деякі рослини з протоанемоніном використовуються в традиційній медицині (*Pulsatilla*, *Anemona*) для лікування інфекцій і застуди [31].

Протоанемонін — сильний подразник слизових оболонок. Швидко переходить в анемонін. Анемонін — антибактеріальний агент; інгібітор NO-синтази [34, 35].

***Sabadilla 3CH.*** Спосіб дії *Sabadilla* подібний до способу дії піретринів, оскільки він впливає на потенціал-залежні натрієві канали нервових аксонів. Вератридин викликає збільшення тривалості потенціалу дії, повторюваних імпульсів і деполяризації мембрани нервових волокон. Сабадилловий пил дуже подразнює шкірні покриви й слизові оболонки людини і є потужним індуктором чхання [36].

Отже, зазначена комбінація компонентів досліджуваного препарату дозволяє досягти полегшення симптоматики при риніті вірусного, алергічного походження, а також, як впливає зі складу діючих речовин, при вазомоторному риніті. А комбінація препарату з алопатичними препаратами дозволяє зменшити медикаментозне навантаження на організм.

## Комплексний гомеопатичний препарат Гомеовокс

Варто розглянути можливості сучасного лікування ще при одному з частих ускладнень ГРВІ — при ларингіті [37]. Включення препарату Гомеовокс у комплексне лікування пацієнтів із м'якими вузликами голосових зв'язок і гострим катаральним ларингітом призводило до більш швидкого відновлення акустичних показників голосу в різні терміни спостереження порівняно з хворими, які отримували загальноприйнятну фармакологічну терапію. Проведене комплексне лікування хворих з м'якими вузликами голосових складок і гострим катаральним ларингітом дозволило відновити їх голосову функцію, що особливо важливо для осіб голомовленневих професій [37, 38].

Важливо відзначити, що Гомеовокс відновлює голос при його порушеннях різної етіології. Спостереження підтвердили безпеку пролонгованого прийому препарату Гомеовокс від 1 до 11,5 міс. (у середньому 4,7 міс.) при різній патології гортані, наприклад при функціональній гіпотонусній дисфонії, вузликах голосових складок, хронічному гіпертрофічному ларингіті, парезі голосових складок, мутаційній дисфонії. При цьому переносимість препарату була оцінена як відмінна в 62 % випадків, як добра — у 31 % випадків, як задовільна — у 5 % випадків [39].

При хронічному тонзилофарингіті в дітей Гомеовокс є одним з найбільш часто використовуваних і ефективних препаратів для комплексного лікування [40]. Є країни, у яких Гомеовокс включили в протоколи лікування ларингіту [41].

Тепер детальніше розглянемо провідні 3 з 11 компонентів Гомеовоксу, що знаходяться в низькому гомеопатичному розведенні 3CH: *Aconitum napellus 3CH*, *Bryonia 3CH*, *Arum triphyllum 3CH*.

***Arum triphyllum 3CH.*** Токсична дія даної рослини обумовлена кристалами оксалату кальцію. Токсичність коливається від незначного набряку ротової порожнини до летальної обструкції дихальних шляхів. Набряк насамперед обумовлений прямою травмою голкоподібними кристалами, але брадикініні також відіграють певну роль у формуванні набряку. Невеликої дози токсину достатньо, щоб викликати інтенсивні відчуття печіння в роті та горлі, набряки, гіперсаливацію і задиху [42]. Відповідно, у низьких гомеопатичних концентраціях дана речовина сприяє залученню факторів імунної системи до осередку запального процесу зі швидшим одужанням, не створюючи при цьому токсичного ефекту.

***Bryonia 3CH.*** Відомо, що види бріонії мають такі біологічні дії, як знеболювальну, протизапальну, антиоксидантну, жарознижувальну, протимікробну, ларвіцидну й цитотоксичну. Екстракт, приготовлений з коренів *Bryonia alba*, виявляв статистично значущу протизапальну, антиноцицептивну й антиоксидантну активність, яку можна пояснити дією фенольних сполук і тритерпеноїдів типу куркурбітану [43].

***Aconitum napellus 3CH.*** Його застосовували в рідкій формі для полоскання й зрошування горла для лікування застуди, болю в горлі й запалення дихальних

шляхів. Для лікування кашлю й лихоманки в медицині існує досвід призначення всередину екстракту аконіту [44]. Аконітин виявився ефективним у пригніченні таких запальних реакцій, як оборотний пасивний феномен Аргюса, на моделях лабораторних тварин [45]. Алкалоїди аконітину мають анальгетичні й протизапальні властивості [46].

Отже, проведені дослідження доводять ефективність Гомеовоксу, що ґрунтується на патогенетичному впливі окремих його компонентів.

## Комплексний гомеопатичний препарат Стодаль

Достатньо часто при ураженні дихальної системи при ГРВІ патологічний процес поширюється далі й опускається нижче носо- й ротоглотки та гортані з трахеєю із залученням бронхів, що, відповідно, супроводжується кашлем. Дослідження з урахуванням віку, статі, ступеня тяжкості й типу кашлю при включенні інфекцій ЛОР-органів і небажаних явищ в анамнезі показали, що зникнення кашлю частіше відбувається при використанні гомеопатичних сиропів, ніж при використанні відхаркувальних алопатичних сиропів (відношення шансів (ВШ) = 4,1; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,7–9,8;  $P = 0,002$ ), інших сиропів від кашлю (ВШ = 3,1; 95% ДІ: 1,4–6,8;  $P = 0,006$ ) або алопатичних протикашльових сиропів (ВШ = 2,1; 95% ДІ: 1,0–4,3;  $P = 0,042$ ) [47].

Серед сиропів від кашлю у Франції третє місце за рекомендацією фармацевтами/провізорами посідає Стодаль — його рекомендують у 14,7 % випадків [47]. Зазначається доцільність використання сиропу Стодаль при застудних захворюваннях [48]. Клінічні дослідження застосування лікарського препарату Стодаль при інфекціях верхніх дихальних шляхів показали, що після першого тижня (8-й день) кашель був повністю усунутий у більше ніж половини хворих в обох групах: 1-ша група приймала Стодаль + антибіотик, 2-га — Стодаль у монотерапії. Водночас виявлено, що в 1-й групі були присутні побічні ефекти майже в 6 разів частіше, ніж у 2-й групі. Отже, крім ефективності гомеопатичного лікування було виявлено ще й високий рівень його безпеки [49].

Дослідження антимікробної активності екстрактів частин *Drosera* — компонента Стодалю не в гомеопатичній концентрації (матрична настоянка) — показало, що наявні в них нафтохінони активні проти стрептококів, стафілококів і пневмококів (за деякими даними, вони мають й інші антибіотичні й фунгіцидні властивості), що пояснює результати вищезазначеного дослідження [50].

Компоненти, що входять до складу Стодалю, вивчалися в іншому дослідженні. Ефективність гомеопатичної комбінації *Drosera* + *Bryonia* + *Ipeca* (ДВІ) оцінювали за функціональними показниками легень, аналізом газів артеріальної крові і клінічними симптомами ХОЗЛ у 6-місячному дослідженні, порівнюючи з плацебо й комбінацією сальбутамол + теофілін + бромгексин (СТБ). Хворі, які лікувалися за схемою ДВІ, показали статистично значуще (на рівні 95 %) покращення показника об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) і РаО<sub>2</sub> порівняно з СТБ і плацебо. 23 % пацієнтів на ДВІ, 19 % на СТБ і 12 % хворих групи плацебо показали бажане збільшення ОФВ<sub>1</sub> на 200 мл. Покращення РаО<sub>2</sub> спостерігалось у 15,4 % хворих групи ДВІ, на той час як ніякого покращення не спостерігалось у хворих в інших групах. Такі симптоми, як задишка, свистячі хрипи, кашель, відходження мокротиння, відсутність працездатності і порушення сну, також показали суттєву позитивну динаміку у хворих в групах ДВІ і СТБ, але не в групі плацебо [51].

При прийомі препарату Стодаль вираженість кашлю на 7-й день лікування зменшується (у середньому) в 5 разів. Препарат Стодаль при ранньому призначенні дозволяє у 97 % дітейвилікувати кашель на тлі ГРВІ за 5–7 днів. Проводилась оцінка результату терапії дітей віком 2–7 років. Зниження вираженості кашлю при прийомі препарату Стодаль супроводжувалося нормалізацією нічного сну. При прийомі препарату не було виявлено небажаних явищ. Він добре переносився всіма дітьми. Отже, результати спостереження продемонстрували ефективність і безпеку препарату Стодаль у лікуванні кашлю у дітей при ГРВІ, що дозволило дослідникам рекомендувати його для включення в схеми лікування з перших днів захворювання [52]. Крім того, експериментально було встановлено, що Стодаль стимулює гуморальний і клітинний імунітет, проте не викликає алергічних реакцій негайного й сповільненого типу і псевдоалергічних реакцій, не має імуноотоксичної дії [53].

Дослідження Стодалю показали зменшення тяжкості й частоти кашлю протягом перших 4 днів лікування, а також помітне зниження продукування мокротиння [54]. В обох досліджуваних групах хворих в'язкість мокротиння значно зменшувалася після 4 днів лікування ( $p < 0,001$ ), але в групі, яка приймала Стодаль, мокротиння було значно більш рідким, ніж у групі плацебо ( $p = 0,018$ ). Абсолютне покращення в'язкості мокротиння також було більш вираженим у групі на лікування Стодалем, ніж у групі плацебо ( $-4,50 \pm 3,99$  проти  $-2,48 \pm 3,10$  відповідно) [54].

Отримані результати свідчать про те, що досліджуваний сироп (Стодаль) може бути терапевтичним варіантом для осіб із захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів, у яких головним симптомом є надвиробництво слизу і кашель, оскільки лікування виявилось добре переносимим та ефективним для зменшення в'язкості виділень і зменшення кашлю [54].

Науковий підхід потребує розглянути окремо механізм дії компонентів препарату Стодаль, як це було зроблено щодо Коризалії і Гомеовоксу. Компонент *Drosera* вже описаний вище, тому в наступному матеріалі нами подано дані щодо точок прикладання інших 5 з 9 компонентів, що містяться в сиропі в низькому гомеопатичному розведенні 3СН, що, знову ж таки, відповідає концентрації алопатичних нанопрепаратів. Приклад: 100 мл сиропу Стодаль містить 0,95 г *Ipeca* 3СН; добова доза для дорослих становить

Том 15, № 5, 2020

по 15 мл 3–5 разів на добу = 430–710 мг *Ipeca 3CH* на добу = 430–710 нанограмів *Ipeca* на добу. У такій самій кількості знаходяться й інші нижчеперераховані компоненти.

***Ipeca 3CH.*** Найбільш важливим компонентом іпекакуани є еметин. Він пригнічує синтез білків на рибосомах, а також білків мітохондріального походження, перешкоджає синтезу й діяльності ДНК і РНК [55]. Еметин у дослідженнях *in vitro* проявив протівірусну активність проти коронавірусів. Еметин має низку переваг, які в сукупності роблять його привабливим потенційним кандидатом на лікування коронавірусної інфекції: він суттєво пригнічує коронавіруси в наномольному діапазоні концентрації; потенційно він здатний досягати задовільних рівнів концентрації в плазмі крові при пероральному застосуванні; розподіляється в організмі нерівномірно, накопичуючись в основному в легенях; має інгібіторну концентрацію щодо коронавірусів, яка щонайменше в сотні разів нижча порівняно з такою щодо *Entamoeba histolytica*. Крім того, еметин також має довгу історію застосування в медицині. Відповідно, його побічні ефекти добре відомі й керовані [56].

З огляду на серйозну й негайну загрозу, яку становить вірус COVID-19, слід враховувати ймовірну здатність еметину досягати терапевтичних концентрацій у легенях без побічної дії, а іпекакуану, еметин слід розглядати як можливі варіанти лікування, особливо якщо дослідження *in vitro* підтверджують, що вірус COVID-19 чутливий до цих агентів [56].

***Coccus cacti 3CH.*** Основна складова кошенілі — кармінова кислота, що відзначається вираженою активністю акцептора вільних радикалів. Її активність порівнянна з активністю відомих антиоксидантів, таких як кверцетин, аскорбінова кислота й тролокс. З іншого боку, вона також має здатність захищати бета-каротин при його спряженій реакції окиснення з лінолевою кислотою. Кармінова кислота має здатність інгібувати проокислювальний фермент ліпоксигеназу [57]. Активно проводяться дослідження *Coccus cacti* щодо виготовлення наноструктур, які мають потенціал у сфері медицини [58, 59].

***Spongia tosta 3CH.*** Морські губки містять велику кількість дитерпенів, сесквітерпенів, сестертерпенів, алкалоїдів, стероїдів, що мають протизапальні властивості [60].

***Sticta pulmonaria 3CH.*** Відвар із цього лишайника має протизапальну й протівіракову дію [61]. Екстракт відзначається сильною антиоксидантною дією, ймовірно, завдяки наявності фенольних сполук [62].

***Bryonia 3CH.*** Механізм дії подано вище — при описі Гомеовоксу.

Резюмуючи вищезазначене, можна зробити висновок, що Стодаль чинить комплексну дію, маючи як симптоматичний, так і патогенетичний і навіть етіологічний лікувальні ефекти.

У проведеному дослідженні рекомендацій фармацевтами алопатичних і гомеопатичних препаратів, а також їх поєднань було виявлено позитивний ефект від них щодо зменшення основних симптомів гри-

поподібного синдрому. Стратегії лікування гомеопатичними лікарськими засобами й безрецептурними препаратами пов'язані з меншим використанням антибіотиків і меншими витратами на охорону здоров'я, ніж стратегії, пов'язані з відпуском рецептурних препаратів [63].

## Обговорення

У даний час неможливо думати про сучасну охорону здоров'я, яка ігнорує доказову медицину, концепцію, що спирається на 3 стовпи (тріаду): індивідуальна клінічна експертиза, цінності й бажання хворого, а також найкращі об'єктивні данні [64, 65].

Медицина, що ґрунтується на доказах, має на меті сприяти якісному дослідженню з акцентом на надання найкращої допомоги для окремо взятого хворого на основі найкращих наявних даних. Останніми роками також зростає усвідомлення того, наскільки важливо враховувати індивідуальні цінності й принципи пацієнтів при прийнятті рішень щодо лікування [66].

Отже, Експертна група з питань ефективних шляхів інвестування в здоров'я запропонувала визначити «охорону здоров'я на основі цінності» як комплексну концепцію, побудовану на чотирьох опорних стовпах: відповідний догляд для досягнення особистих цілей пацієнтів (особиста цінність), досягнення найкращих можливих результатів за допомогою наявних ресурсів (технічна цінність), справедливого розподілу ресурсів у всіх групах пацієнтів (алокативна цінність) і внесок медичної допомоги в соціальну участь і зв'язок (суспільна цінність) [67]. Черговий раз підтверджується теза, що лікується не хвороба, а хворий. Відповідно, підхід до лікування має бути комплексним і певним чином індивідуалізованим у тих випадках, коли це є доцільним.

Нещодавній приклад: керівництво системи охорони здоров'я Великої Британії рекомендувало лікарям впроваджувати профілактичне застосування протівірусного препарату озельтамівір, щоб знизити поширення грипу. Сімейні лікарі заперечували, побоюючись, що це може бути не в інтересах їх пацієнтів через невизначеність співвідношення користі й безпеки цих препаратів, особливо в людей похилого віку, які не хворіли на грип, проте багато з них могли мати інші захворювання й отримувати інше лікування. Цей випадок ілюструє певний ступінь невизначеності, що часто наявна при застосуванні даних клінічних випробувань до окремих випадків, особливо в ослаблених пацієнтів, які мають багато коморбідних хвороб і отримують декілька методів терапії або можуть мати труднощі в розумінні ризику й користі від лікування. Лист Центру громадського здоров'я Англії до сімейних лікарів загострив це питання, стверджуючи, що його порада базується на найкращих доступних доказах і натякаючи на те, що недотримання може викликати правові й регуляторні наслідки. Союз медичної оборони, який пропонує юридичну консультацію та підтримку лікарів, втрутився, щоб пояснити, що «гайдлайни мають інформативне значення, але не диктують практику. Вони не замінюють знань і навичок клініцистів. Очікується,

що лікарі знайомі з настановами, але це не означає, що вони не можуть відхилитися від них, коли це відповідає інтересам їх пацієнтів. Вони повинні бути готові пояснити й обґрунтувати свої рішення та дії в таких випадках». Таких конфліктів можна уникнути, якщо в межах рекомендацій визнати, що клінічні дані слід враховувати при застосуванні їх до окремих пацієнтів, що рекомендації не є обов'язковими й не повинні застосовуватися як «правила» [68].

У кожній клінічній ситуації для кожного пацієнта має бути зважене співвідношення користі/ризиків з огляду на якісні й кількісні ефекти застосування певного лікарського засобу, а також можливе прогресування й результат патологічного процесу. Будь-яке фармакологічне втручання є обґрунтованим лише в тому випадку, якщо потенційні переваги перевищують ризики. Рішення повинно ґрунтуватися на адекватному розумінні пацієнта, хвороби та її перебігу, а також на знаннях про лікування і його потенційно несприятливі наслідки, і щодо цього Оциллококцімум задовольняє вимогам ефективності й безпеки [15]. Те саме можна сказати й про решту вищезгаданих препаратів.

## Висновки

Із проаналізованих нами літературних даних можна зробити висновок про доцільність використання гомеопатичних препаратів для усунення тимчасових функціональних порушень, що спостерігаються, зокрема, при ГРВІ. Гомеопатичні лікарські препарати мають доведену високу клінічну ефективність і безпеку, відповідають міжнародним вимогам і стандартам GMP (Good Manufacturing Practice), GLP (Good Laboratory Practice). Останнім часом поглиблюється база знань щодо механізму дії цієї групи лікарських засобів. Розглянуті в нашій роботі препарати — Оциллококцімум, Коризалія, Стодаль, Гомеовокс — заслуговують, на нашу думку, на більш широке використання з метою лікування й профілактики ГРВІ як у дітей, так і в дорослих, адже відповідають сучасним принципам доказової медицини й мають тривалий міжнародний досвід ефективного й безпечного застосування в практичній охороні здоров'я країн Європи і Америки, є офіційно зареєстрованими Міністерством охорони здоров'я України.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Fleming D.O., Hunt D.L. *Biological Safety: principles and practices*. Washington, DC: ASM Press. 2000. P. 267. ISBN 1-55581-180-9.59.
2. Bell I.R., Schwartz G.E., Boyer N.N., Koithan M., Brooks A.J. *Advances in Integrative Nanomedicine for Improving Infectious Disease Treatment in Public Health*. *Eur. J. Integr. Med.* 2013 Apr 1. 5(2). 126-140. doi: 10.1016/j.eujim.2012.11.002. PMID: 23795222; PMCID: PMC3685499.
3. Chughule Ramesh, Dabhade Kalpana, Pednekar Suhas, Barve Rajesh. *Homeopathy: as seen through plant nanotechnology*. *Vegetos — an international journal of plant research*. 2018. Vol. 31. Issue 1. 1-9. DOI: 10.5958/2229-4473.2018.00001.0.
4. Bell I.R. *The complexity of the homeopathic healing response part 2: the role of the homeopathic simillimum as a complex system in initiating recovery from disease*. *Homeopathy*. 2020 May. 109(2). 51-64. doi: 10.1055/s-0039-1694999. Epub 2019 Nov 30. PubMed PMID: 31785597.
5. Bell I.R., Schwartz G.E. *Enhancement of adaptive biological effects by nanotechnology preparation methods in homeopathic medicines*. *Homeopathy*. 2015. Apr. 104(2). 123-38. doi: 10.1016/j.homp.2014.11.003. Epub 2015 Mar 18. PubMed PMID: 25869977.
6. Гуцол Л.П., Гуцол К.М., Цимбал І.П. *Можливості методу гомеопатії при наданні медичної допомоги різним категоріям населення: міжнародний і вітчизняний досвід (огляд літератури)*. *Український гомеопатический ежегодник*. 2017. 14. 46.
7. Чекман І.С. *Клініко-експериментальні основи фармакології та гомеопатії*. *Український гомеопатический ежегодник*. 1998. 1. 68.
8. Manzanini A., Galeazzi B. *Explaining homeopathy with quantum electrodynamics*. *Homeopathy*. 2019 Aug. 108(3). 169-176. doi: 10.1055/s-0039-1681037. Epub 2019 Mar 22. PubMed PMID: 30901775.
9. Klein S.D., Torchetti L., Frei-Erb M., Wolf U. *Correction: Usage of Complementary Medicine in Switzerland: Results of the Swiss Health Survey 2012 and Development Since 2007*. *PLoS One*. 2015. 10(12). e0144676. Published 2015 Dec 9. doi:10.1371/journal.pone.0144676.
10. Relton C., Cooper K., Viksveen P., Fibert P., Thomas K. *Prevalence of homeopathy use by the general population worldwide: a systematic review*. *Homeopathy*. 2017. 106(2). 69-78. doi:10.1016/j.homp.2017.03.002
11. Bellavite P. et al. *Homeopathic treatments of upper respiratory and otorhinolaryngologic infections: a review of randomized and observational studies*. *J. Altern. Complement. Integr. Med.* 2019. 5. 068. URL: <http://doi.org/10.24966/ACIM-7562/100068>.
12. Papp R., Schuback G., Beck E., Burkard G., Bengel J., Lehl S., Belon Ph. *Oscillocoquinum in patients with influenza-like syndromes: a placebo-controlled double-blind evaluation*. *British Homeopathic Journal*. 1998. Vol. 87. Issue 2. 69-76.
13. Ferley J.P., Zmirou D., D'Adhemar D., Balducci F. *A controlled evaluation of a homeopathic preparation in the treatment of influenza-like syndromes*. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989. 27. 329-335.
14. Tenne H.A., Крылова Н.А., Елусеева Т.И., Тюрина Е.Н., Яблокова Е.А. *Возможности раннего начала лечения ОРВИ у детей*. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. 63(5). 103-107.
15. Marrari L.A., Terzan L., Chafferin G. *Oscillocoquinum for influenza treatment*. *Ann. Ist. Super. Sanita*. 2012. 48(1). 105-109. doi:10.4415/ANN\_12\_01\_17.
16. Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T., Chambers T.M., Kawakita Y. *Evolution and ecology of influenza A viruses*. *Microbiol. Rev.* 1992 Mar. 56(1). 152-79.
17. Селькова Е.П. *Влияние Оциллококцинума на интерферонобразование у часто болеющих детей*. *Consilium Medicum*. 2009. 1. 42-47.
18. Коваленко Л.П., Толлерова А.В., Кузнецова О.С., Ланицкая А.С. *Экспериментальное изучение алергизирующих свойств и иммуноотоксичности препарата Оциллококцидум*. *Токсикол. вестн.* 2015. 1(130). 37-41.
19. Beghi G.M., Morselli-Labate A.M. *Does homeopathic medicine have a preventive effect on respiratory tract infections? A real life observational study*. *Multidiscip. Respir. Med.* 2016. 11. 12. Published 2016 Mar 21. doi:10.1186/s40248-016-0049-0.
20. Colombo G.L., Di Matteo S., Martinotti C., Oselin M., Bruno G.M., Beghi G.M. *The preventive effect on respiratory tract infections*

- of *Oscillocochinum*<sup>®</sup>. A cost-effectiveness analysis. *Clinicoecon. Outcomes Res.* 2018. 10. 75-82. Published 2018 Jan 23. doi:10.2147/CEOR.S144300.
21. Conde Diez S., Viejo Casas A., Garcia Rivero J.L., Lopez Caro J.C., Ortiz Portal F., Diaz Saez G. Impact of a homeopathic medication on upper respiratory tract infections in COPD patients: Results of an observational, prospective study (EPOXILO). *Respir. Med.* 2019. 146. 96-105. doi:10.1016/j.rmed.2018.11.011.
22. Dal Negro R.W., Zanasi A., Turco P., Povero M. Influenza and influenza-like syndromes: the subjects' beliefs, the attitude to prevention and treatment, and the impact in Italian general population. *Multidiscip. Respir. Med.* 2018. 13. 7. Published 2018 Mar 1. doi:10.1186/s40248-018-0119-6.
23. Van Haselen R., Thinesse-Mallwitz M., Maidannyk V., Buskin S.L., Weber S., Keller T., Burkart J., Klement P. The Effectiveness and Safety of a Homeopathic Medicinal Product in Pediatric Upper Respiratory Tract Infections With Fever: A Randomized Controlled Trial. *Glob. Pediatr. Health.* 2016 Jul 4. 3. 2333794X16654851. doi:10.1177/2333794X16654851. PMID: 27493984; PMCID: PMC4959794.
24. Старостина С.В., Селезнева Л.В. Применение комплексных препаратов у пациентов с острым вирусным риносинуситом. *Медицинский совет.* 2018. (8). 94-97. URL: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-94-97>.
25. Jin G.L., Su Y.P., Liu M., Xu Y., Yang J., Liao K.J., Yu C.X. Medicinal plants of the genus *Gelsemium* (Gelsemiaceae, Gentianales) — a review of their phytochemistry, pharmacology, toxicology and traditional use. *J. Ethnopharmacol.* 2014. 152(1). 33-52. doi: 10.1016/j.jep.2014.01.003. Epub 2014 Jan 14.
26. Dutt V., Thakur S., Dhar V.J., Sharma A. The genus *Gelsemium*: an update. *Pharmacogn. Rev.* 2010. 4(8). 185-194. doi: 10.4103/0973-7847.70916.
27. Куцик П.В., Зузук Б.М., Недоступ А.Т., Пецко Т. Белладонна обыкновенная. *Атропа belladonna L.* (Аналитический обзор). *Провизор.* 2003. 21. URL: [http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N22/art\\_31.php](http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N22/art_31.php).
28. Marrelli M., Amodeo V., Statti G., Conforti F. Biological Properties and Bioactive Components of *Allium cepa L.*: Focus on Potential Benefits in the Treatment of Obesity and Related Comorbidities. *Molecules.* 2018. 24(1). 119. Published 2018 Dec 30. doi:10.3390/molecules24010119.
29. Seo M.Y., Kim K.R., Lee J.J. et al. Therapeutic effect of topical administration of red onion extract in a murine model of allergic rhinitis. *Scientific Reports.* 2019. 9. Article number 2883. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-39379-9>.
30. Kaiser P., Youssouf M.S., Tasduq S.A. et al. Anti-allergic effects of herbal product from *Allium cepa*. *Bulb. Journal of Medicinal Food.* 2009. 12. № 2. 374-382. URL: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jmf.2007.0642?src=recsys&journalCode=jmf>.
31. Wink M. Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. *Medicines (Basel).* 2015 Sep. 2(3). 251-286. doi: 10.3390/medicines2030251.
32. Teshika J.D., Zakariyyah A.M., Zaynab T., Zengin G., Rengasamy K.R., Pandian S.K., Fawzi M.M. Traditional and modern uses of onion bulb (*Allium cepa L.*): a systematic review. *Crit. Rev. Food Sci Nutr.* 2018. 1-32. doi: 10.1080/10408398.2018.1499074.
33. Kornitskiĭ M.A., Zhuravlev P.A. Effect of potassium bichromate on mucous membranes of the nasal cavity and paranasal sinuses in animal experiments. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 1991. (6). 17-9. PubMed PMID: 1916392.
34. Didry N., Dubreuil L., Pinkas M. Antibacterial activity of vapors of protoanemonine. *Pharmazie.* 1991. 46(7). 546-7.
35. Bycroft B.W., Payne D.J. dictionary of antibiotics and related substances: second edition. CRC Press. 2014. P. 126. URL: [https://books.google.com.ua/books?id=x0hZDwAAQBAJ&pg=PA126&lpg=PA126&dq=pulsatilla+ld50&source=bl&ots=AdTFOSZd\\_T&sig=ACfU3U1GwE Fw00uPsWfVczj1HPsMhjML7Q&hl=ru&sa=X&ved=2ahUKewjF\\_Zmqg7ThAhWKwCQBHRvqDJs4ChDoATAcCegQICRAB#v=onepage&q=pulsatilla%20ld50&f=false](https://books.google.com.ua/books?id=x0hZDwAAQBAJ&pg=PA126&lpg=PA126&dq=pulsatilla+ld50&source=bl&ots=AdTFOSZd_T&sig=ACfU3U1GwE Fw00uPsWfVczj1HPsMhjML7Q&hl=ru&sa=X&ved=2ahUKewjF_Zmqg7ThAhWKwCQBHRvqDJs4ChDoATAcCegQICRAB#v=onepage&q=pulsatilla%20ld50&f=false).
36. Rechcigl J.E., Rechcigl N.A. Biological and biotechnological control of insect pests. Lewis Publishers, 2000. P. 108-109. URL: [https://books.google.com.ua/books?id=9tJe6eBdOFAC&pg=PA108&lpg=PA108&dq=sabadilla&source=bl&ots=rS\\_0ZAzCKz&sig=ACfU3U1FionjufgCslhv1IsAiSKyBRfVKw&hl=ru&sa=X&ved=2ahUKewiL4KCPjLHhAhWsZd8KHYY2GAWcQ6AEwCxoEACakQAQ#v=onepage&q=sabadilla&f=false](https://books.google.com.ua/books?id=9tJe6eBdOFAC&pg=PA108&lpg=PA108&dq=sabadilla&source=bl&ots=rS_0ZAzCKz&sig=ACfU3U1FionjufgCslhv1IsAiSKyBRfVKw&hl=ru&sa=X&ved=2ahUKewiL4KCPjLHhAhWsZd8KHYY2GAWcQ6AEwCxoEACakQAQ#v=onepage&q=sabadilla&f=false).
37. Спепанова Ю.Е., Готовяхина Т.В., Корнеенков А.А., Корень Е.Е. Комплексное лечение дисфоний у лиц голосоречевых профессий. *Вестник оториноларингологии.* 2017. 3. 48-53.
38. Спепанова Ю.Е., Готовяхина Т.В., Махоткина Н.Н. Важность своевременной диагностики заболеваний гортани при первичном осмотре врачом-оториноларингологом. *Медицинский совет.* 2018. 20. 58-64.
39. Radsig E.Yu., Ermilova N.V. Voice disorders at different stages of its maturation: the causes and patient management. *RMJ. Otorhinolaryngology.* 2016. 4. 217-220.
40. Salatino S., Gray A. Integrative management of pediatric tonsillopharyngitis: an international survey. *Complementary therapies in clinical practice.* 2016. 22. 29-32.
41. Острый тонзиллофарингит. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация отоларингологов. Министерство здравоохранения РФ. КР 306, 2016. С. 24.
42. Jadhav D.R., Gugloth R. Poisoning due to *Arisaema triphyllum* Ingestion. *Indian J. Crit. Care Med.* 2019 May. 23(5). 242-243. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6535988>.
43. İlhan M., Dereli F.T.G., Tümen I., Akkol E.K. Anti-inflammatory and antinociceptive features of *Bryonia alba L.*: as a possible alternative in treating rheumatism. *Open Chemistry.* 2019. Vol. 17. Issue 1. URL: <https://doi.org/10.1515/chem-2019-0003>.
44. Povšnar M., Koželj G., Kreft S., Lumpert M. Rare tradition of the folk medicinal use of *Aconitum* spp. is kept alive in Solčavsko, Slovenia. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 2017. 13(1). 45. Published 2017 Aug 8. doi:10.1186/s13002-017-0171-x.
45. Shi H., Zhou C., Li Y., Wang G., Sun Y. Anti-inflammatory effect of aconitines. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 1990 Mar. 15(3). 174-7, 192.
46. Murayama M., Mori T., Bando H., Amiya T. Studies on the constituents of *Aconitum* species. IX. The pharmacological properties of pyro-type aconitine alkaloids, components of processed aconite powder 'kako-bushi-matsu': analgesic, antiinflammatory and acute toxic activities. *J. Ethnopharmacol.* 1991 Dec. 35(2). 159-64.
47. Allaert F.-A., Villet S., Vincent S., Sauve L. Observational study on the dispensing of cough syrups to children with acute cough by community pharmacists in France. *Minerva Pediatrica.* 2018 April. 70(2). 117-26.
48. Berthet A. Nutrition et insuffisance rénale chronique. *Sciences pharmaceutiques.* 2009. URL: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01165273/document>.
49. Zanasi A., Cazzato S., Mazzolini M. et al. Does additional antimicrobial treatment have a better effect on URTI cough resolution than homeopathic symptomatic therapy alone? A real-life preliminary observational study in a pediatric population. *Multidiscip. Respir. Med.* 2015. 10(1). 25. Published 2015 Aug 7. doi:10.1186/s40248-015-0022-3.



50. Didry N., Dubreuil L., Trotin F., Pinkas M. Antimicrobial activity of aerial parts of *Drosera peltata* Smith on oral bacteria. *J. Ethnopharmacol.* 1998. 60(1). 91-96. doi:10.1016/s0378-8741(97)00129-3.
51. Murali P.M., Rajasekaran S., Paramesh P., Krishnarajasekar O.R., Vasudevan S., Nalini K., Lakshmisubramanian S., Deivanayagam C.N. Plant-based formulation in the management of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized double-blind study. *Respiratory Medicine.* 2006. 100. 39-45.
52. Zakharova I.N. et al. The effectiveness of the Stodal cough remedy when coughing in children on the background of acute respiratory infection. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2019. 1. 37-43.
53. Коваленко Л.П., Толлерова А.В., Кузнецова О.С., Ланицкая А.С. Оценка аллергенности и иммунотоксичности препарата Стодаль. *Токсикол. вестн.* 2015. 2(131). 26-30.
54. Zanasi A., Mazzolini M., Tursi F., Morselli-Labate A.M., Pascapelo A., Lecchi M. Homeopathic medicine for acute cough in upper respiratory tract infections and acute bronchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014. 27(1). 102-108. doi:10.1016/j.pupt.2013.05.007.
55. Akinboye E.S., Bakare O. Biological activities of emetine. *The Open Natural Products Journal.* 2011. 4. 8-15.
56. Bleasel M.D., Peterson G.M. Emetine, ipecac, ipecac alkaloids and analogues as potential antiviral agents for Coronaviruses. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Mar 21. 13(3). pii: E51. doi: 10.3390/ph13030051. PubMed PMID: 32245264; PubMed Central PMCID: PMC7151655.
57. González E.A., García E.M., Nazareno M.A. Free radical scavenging capacity and antioxidant activity of cochineal (*Dactylopius coccus* C.) extracts. *Food Chemistry.* 2010. 119. 358-362.
58. Arriagada F., Ugarte C., Günther G., Larraín M.A., Guarnizo-Herrero V., Nonell S., Morales J. Carminic acid linked to silica nanoparticles as pigment/antioxidant bifunctional excipient for pharmaceutical emulsions. *Pharmaceutics.* 2020 Apr 19. 12(4). pii: E376. doi: 10.3390/pharmaceutics12040376. PubMed PMID: 32325834.
59. Kumar B., Smita K., Paredes Y., Cumbal L. Green synthesis of silver nanoparticles using natural dyes of Cochineal. *Journal of cluster science.* 2016. 27. 703-713. doi: 10.1007/s10876-016-0973-3.
60. Keyzers R.A., Davies-Coleman M.T. Anti-inflammatory metabolites from marine sponges. *Chem. Soc. Rev.* 2005 Apr. 34(4). 355-65. Epub 2005 Jan 28. Review. PubMed PMID: 15778769.
61. Süleyman H., Odabasoglu F., Aslan A., Cakir A., Karagoz Y., Gocer F., Halici M., Bayir Y. Anti-inflammatory and antiulcerogenic effects of the aqueous extract of *Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology.* 2003. 10. doi: 10.1078/094471103322331539.
62. Odabasoglu F., Aslan A., Cakir A., Suleyman H., Karagoz Y., Halici M., Bayir Y. Comparison of antioxidant activity and phenolic content of three lichen species. *Phytotherapy Research.* 2004. 18. doi:10.1002/ptr.1488.
63. Danno K., Cagnet-Dementhon B., Thevenard G., Duru G., Allaert F.A., Bordet M.F. Effectiveness of homeopathic medicine associated with allopathic medicine in the outpatient management of influenza-like illnesses or ear, nose, and throat disorders by pharmacists. *J. Manag. Care Pharm.* 2013. 19(8). 631-641. doi:10.18553/jmcp.2013.19.8.631.
64. Masic I., Miokovic M., Muhamedagic B. Evidence based medicine — new approaches and challenges. *Acta Inform. Med.* 2008. 16(4). 219-225.
65. Szajewska H. Evidence-based medicine and clinical research: both are needed, neither is perfect. *Ann. Nutr. Metab.* 2018. 72 (suppl. 3). 13-23.
66. Kelly M.P., Howick J., Greenhalgh T. The importance of values in evidence-based medicine. *BMC Med Ethics.* 2015;16:69.
67. Anastasy Ch., Barros P., Barry M., Bourek A., Brouwer W., De Maeseneer J., Kringos D., Lehtonen L., McKee M., Murauskiene L., Nuti S., Ricciardi W., Siciliani L., Wild C. Expert panel on effective ways of investing in health. Opinion on defining value in “value-based health-care”, 26 June 2019.
68. Sheridan D.J., Julian D.G. Achievements and limitations of evidence-based medicine. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. 68(2). 204-213. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.600.

Отримано/Received 18.06.2020

Рецензовано/Revised 26.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.07.2020 ■

#### Information about authors

O.P. Moshich, MD, PhD, Professor at the Department of pediatric otorhinolaryngology, audiology and phoniatrics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: medrodyn@gmail.com

Sergiy Kramarov, MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: skramarev@ukr.net

Мошич А.П.<sup>1</sup>, Крамарев С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

### Эффективность и безопасность применения гомеопатических лекарственных препаратов при острых респираторных вирусных инфекциях с позиции доказательной медицины (международный опыт)

**Резюме.** В данной обзорной статье речь идет о необходимости понимания основы эффективности и безопасности применения гомеопатических лекарственных препаратов при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) с позиции доказательной медицины. Гомеопатические лекарственные препараты рассмотрены с точки зрения составляющей наномедицины с учетом открытий, сделанных в течение последних десятилетий в этой области знаний, а также с учетом того, что течение ОРВИ в основном проявляется функциональными нарушениями. Отмечена целесообразность использования отдельных компонентов гомеопатических лекарственных

средств именно в низких/гомеопатических/наноконцентрациях с учетом их дозозависимого профиля безопасности. В качестве примера проанализированы препараты французского происхождения — Оциллококцидум, Коризалия, Гомеовокс и Стодаль. За многие десятилетия практического использования указанных препаратов нарабатана достаточно весомая научная база, существует ряд статей, опубликованных в различных странах мира, подтверждающих их эффективность и безопасность. Рассмотрены не только клинические исследования относительно вышеупомянутых препаратов, но также освещены вопросы механизма их действия на основе фармакодинамиче-

ских свойств отдельных компонентов. Указана необходимость рассматривать любой лекарственный препарат, в том числе гомеопатический, как с позиции доказательной медицины, так и в более широком смысле, с учетом современного подхода к здравоохранению на основе ценности. С учетом проанализированной информации сделан вывод, что вышеупомянутые

препараты — Оциллококцинум, Коризалия, Гомеовокс, Стодаль — отвечают этим требованиям и должны быть более широко внедрены в клиническую практику.

**Ключевые слова:** гомеопатические лекарственные препараты; острые респираторные вирусные инфекции; доказательная медицина; наномедицина

*O.P. Moshchych<sup>1</sup>, S.O. Kramarov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup>*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

### **Efficacy and safety of homeopathic medicines in acute respiratory viral infections from the standpoint of evidence-based medicine (international experience)**

**Abstract.** The need to understand the basis of the effectiveness and safety of homeopathic medicines in acute respiratory viral infections from the standpoint of evidence-based medicine is discussed in this review article. Homeopathic medicines are considered in terms of a component of nanomedicine in view of the discoveries being made in recent decades in this field of knowledge, as well as in view of the fact that the course of acute respiratory viral infections is mostly manifested by functional disorders. The expediency of using some components of homeopathic medicines in low/homeopathic/nanoconcentrations is indicated, taking into account their dose-dependent safety profile. As an example, French drugs — Oscillocoquinum, Coryzalia, Homeovox and Stodal — were analyzed. Over many decades of practical use of these drugs, a fairly substantial scientific basis has been deve-

loped. There is a number of articles confirming their effectiveness and safety, which were published in various countries around the world. Not only clinical studies on the above-mentioned drugs are considered, but also the mechanism of their action which is based on the pharmacodynamic properties of some components. The need to consider any drug is noted, including homeopathic medicine, both from the standpoint of evidence-based medicine and in a broader sense, given the modern approach to value-based healthcare. Based on the analyzed information, it is concluded that the above-mentioned drugs — Oscillocoquinum, Coryzalia, Homeovox, Stodal — meet these requirements and should be more widely implemented in clinical practice.

**Keywords:** homeopathic medicines; acute respiratory viral infections; evidence-based medicine; nanomedicine



## Можливості профілактики інфекційно-залежних загострень бронхіальної астми в дітей із застосуванням бактеріальних лізатів

**Резюме.** Відомо, що інфекційний фактор відіграє важливу роль не тільки як тригер загострення бронхіальної астми, але і як суттєвий чинник формування захворювання. Діти з бронхіальною астмою у 6,2 раза частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання, ніж здорові. Це пояснюється порушенням бар'єрної функції респіраторного епітелію та імунної противірусної відповіді в даного контингенту хворих. В етіологічній структурі інфекційно-залежних загострень бронхіальної астми переважають віруси. Наявні доклінічні й клінічні дослідження демонструють ефективність імуномодулюючої стратегії щодо профілактики повторних респіраторних інфекцій у дітей з бронхіальною астмою із застосуванням бактеріальних механічних лізатів.

**Ключові слова:** бронхіальна астма; інфекція; діти; бактеріальні механічні лізати

Протягом останніх десятиріч бронхіальна астма (БА) посідає провідне місце серед хвороб органів дихання в дитячому віці й визнана «парадоксальним захворюванням». Поширеність цієї патології, ранній початок і багатофакторність хвороби, які впливають на її контрольованість, висувають перед вченими всього світу завдання, пов'язані з пошуком нових стратегій лікування й профілактики захворювання [1, 2].

Відомо, що інфекційний фактор відіграє важливу роль не тільки як тригер загострення БА, але й як суттєвий чинник формування захворювання. Вірусна інфекція розглядається як самостійна причина формування atopії на тлі спадкової схильності [3]. Існує думка, що гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВІ) викликають дозрівання дендритних клітин із переважно Т-хелперною (Th) відповіддю 2-го типу. Якщо в перший рік життя в дітей не визначаються дендритні клітини за відсутності запалення дихальних шляхів, то при тяжкій респіраторній інфекції з'являються зрілі їх типи [4]. Через встановлене підвищення продукції TSLP (тимус стромального лімфопоетину) клітинами бронхіального епітелію вірусні інфекції не тільки

полегшують проникнення алергенів, але й сприяють диференціації Th2-фенотипу Т-клітин шляхом підвищення експресії коstimулюючих молекул на дендритних клітинах [5, 6].

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик розвитку БА у дітей із риновірус-індукованою інфекцією нижніх дихальних шляхів, а також перенесенням респіраторно-синцитіальним вірусним бронхіолітом на першому році життя [6, 25].

У дітей поряд з алергічними чинниками респіраторна інфекція є одним з основних тригерів загострення БА. Діти більш сприйнятливі до респіраторної інфекції, ніж дорослі. Це пояснюється частішою експозицією інфекційного агента й незрілістю вродженої та адаптаційної імунної відповіді дитячого організму, що пов'язано з порушенням процесів розпізнавання респіраторних патогенів, продукування інтерферону або противірусної відповіді [7, 8]. Діти з БА в 6,2 раза частіше хворіють на гострі респіраторні захворювання, ніж здорові [9].

В етіологічній структурі інфекційно-залежних загострень БА переважають віруси. Найбільше асоційовані з розвитком загострення БА у дітей такі віруси:

риновіруси (HRV), респіраторно-синцитіальний вірус, метапневмовірус і вірус грипу. Крім зазначених вірусів, інші респіраторні віруси, такі як вірус парагрипу, коронавіруси, адено- й бокавіруси, визначаються у хворих із загостренням БА [10, 11].

Бронхіальний епітелій є центральним місцем для реплікації респіраторних вірусів, активації вродженої противірусної імунної відповіді. У перші дні гострої респіраторної інфекції залучаються природні кілерні (NK) клітини й поліморфноядерні лейкоцити, які в нормі елімінують інфіковані клітини й обмежують вірусну реплікацію [12]. Респіраторні віруси також інфікують клітини і/або розпізнаються дендритними клітинами (ДК) дихальних шляхів, які мігрують до регіонарних лімфоїдних тканин і доносять вірусні антигени до наївних Т-клітин [13–15]. Залежно від імунологічного середовища наївні Т-клітини диференціюються в Th1- або Th2-клітини. Поляризація Th1-клітин сприяє продукції інтерферону гамма (IFN- $\gamma$ ) з активацією CD8<sup>+</sup> цитотоксичних Т-клітин і NK-клітин для елімінації вірусів та інфікованих клітин шляхом прямого цитолізу. Навпаки, Th2-поляризація, характерна для дітей з БА, призводить до неефективної протиінфекційної імунної відповіді, що асоційована з ризиком тяжкості захворювання й рекурентною бронхообструкцією [13]. Інфіковані епітеліальні клітини полегшують Th2-поляризацію імунної системи із залученням та активацією мастоцитів, базофілів та еозинофілів, посилюючи існуюче алергічне запалення дихальних шляхів при БА. Важливим фактом є й те, що молекули адгезії, які експресуються на поверхні епітеліальних та ендотеліальних клітин, також залучаються до локальної запальної відповіді в дихальних шляхах під час гострої респіраторної інфекції. Однією з таких молекул є ICAM-1 (CD54), що діє як рецептор до типу А і В HRV і природний ліганд 2-інтегрину CD11a. ГРВІ підвищують експресію цих молекул на респіраторному епітелії, що підтверджено дослідженнями *in vitro* та *in vivo*, підтримуючи лейкоцитарну інфільтрацію і полегшуючи проникнення вірусу в клітину. Схожу роль може відігравати судинна адгезивна молекула 1 (VCAM-1: CD106), що експресується під впливом ГРВІ і селективно залучає еозинофіли [16].

Результатом дії респіраторних вірусів у хворих із БА є посилення запалення й гіперреактивність дихальних шляхів. Повторні ГРВІ підтримують Th2-поляризацію імунної системи та змінюють склад мікробіоти дихальних шляхів.

Згідно з «мікробіомною» концепцією респіраторні патогени порушують резидентну мікрофлору, що необхідна для дозрівання імунної системи дитини. На порушення резидентної мікрофлори впливає також необгрунтоване призначення антибактеріальних препаратів під час ГРВІ у дітей, у тому числі в дітей із БА. Крім того, респіраторні віруси збільшують чутливість до патогенної бактеріальної інфекції [17, 18].

Хоча загострення БА у дітей асоціюються переважно з вірусною інфекцією, бактеріальна інфекція також може виступати в ролі тригерного чинника. Такі патогенні бактерії, як *H.influenzae*, *M.catharralis*

або *S.pneumoniae*, виділялися в індукованій мокроті в 56,0 % дітей із загостренням БА [10]. За даними Ката та співавт., штами *Streptococcus* можуть впливати на перебіг загострення БА у дітей дошкільного віку [19]. У попередніх дослідженнях встановлено, що *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydomphila pneumoniae* можуть бути асоційовані з загостреннями БА. Так, *Mycoplasma pneumoniae* визначалась у 20 % дітей із загостреннями БА, які потребували госпіталізації, і 50 % дітей із дебютом захворювання [9].

Незважаючи на те, що медикаментозна базисна терапія БА в дітей чітко регламентована [2], багато питань щодо можливостей контролю інфекційно-залежних загострень хвороби залишаються не до кінця визначеними. При цьому частота загострень захворювання в дітей унаслідок респіраторної інфекції, особливо в епідемічний період ГРВІ, залишається високою [17, 20].

Нині розглядаються три терапевтичні стратегії щодо стримування формування/прогресування БА та профілактики інфекційно-залежних загострень захворювання: підвищення вродженої імунної відповіді (застосування імуностимулюючих засобів, антибактеріальних пептидів, інтерферонів I типу); застосування антиінфекційних терапевтичних засобів і модуляція мікробіоти (антибіотики, макроліди, пре- і пробіотики, коменсали, бактеріальні метаболіти); біологічні препарати [21].

Наявні доклінічні й клінічні дослідження демонструють раціональність й ефективність імуномодулюючої стратегії щодо профілактики повторних респіраторних інфекцій із застосуванням бактеріальних лізатів [21–24].

Бактеріальні лізати, розроблені ще в 1970-х роках, у наш час привертають велику увагу науковців і практичних лікарів завдяки доказовій базі щодо ефективної профілактики респіраторних інфекцій у дітей і дорослих. Зазвичай вони є сумішами декількох видів бактерій, що включають найбільш поширені респіраторні патогени, зокрема *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae* і *Neisseria catarrhalis* [22, 23]. Лізис бактеріальних клітин є ключовим кроком для їх інактивації, що може здійснюватися різними методами: механічним, хімічним, ферментативним або ізолюванням бактеріальних органел. Порівняно з іншими методами лізису (наприклад, хімічним лізисом, що спричиняє фрагментацію, яка впливає на імуногенність інактивованих бактеріальних клітин) механічний лізис не змінює будову антигенів і забезпечує збереження антигенних властивостей бактеріальних клітин.

Імунізація із застосуванням бактеріального лізату забезпечує активацію захисних імунних механізмів від вірусних і бактеріальних інфекцій, що знижує рівень інфікування й колонізацію респіраторними патогенами. Ефективність елімінації бактеріальних збудників пояснюється залученням системи імунної пам'яті. Загальний механізм дії бактеріальних лізатів полягає у їх взаємодії з лімфоїдною тканиною слизових оболонок (MALT), що постійно зазнають впливу патогенних антигенів. Основна роль системи MALT полягає у про-

дукуванні IgA, які у своїй секреторній формі (sIgA) виконують захисну функцію шляхом аглютинації мікробних клітин і мають бактериостатичну дію, знижують адгезивні властивості ендотеліальних клітин і нейтралізують токсини [23]. Клітини пам'яті (memory B cells) тривало продукують невелику кількість антитіл, які «готові для негайного реагування», якщо є ризик повторної пенетрації ідентичного збудника. При цьому кількість інфекційного антигену, необхідна для вторинної імунної відповіді, нижча, ніж у випадку первинного контакту. Вторинна імунна відповідь швидша й сильніша порівняно з первинною відповіддю за рахунок більшої афінності антитіл до специфічних антигенів. З включенням в організм пацієнта імунної пам'яті готовність до захисту від бактеріальних збудників зазвичай підтримується тривало, однак для запобігання поступовому послабленню цих механізмів бактеріальні лізати повинні призначатись повторними курсами.

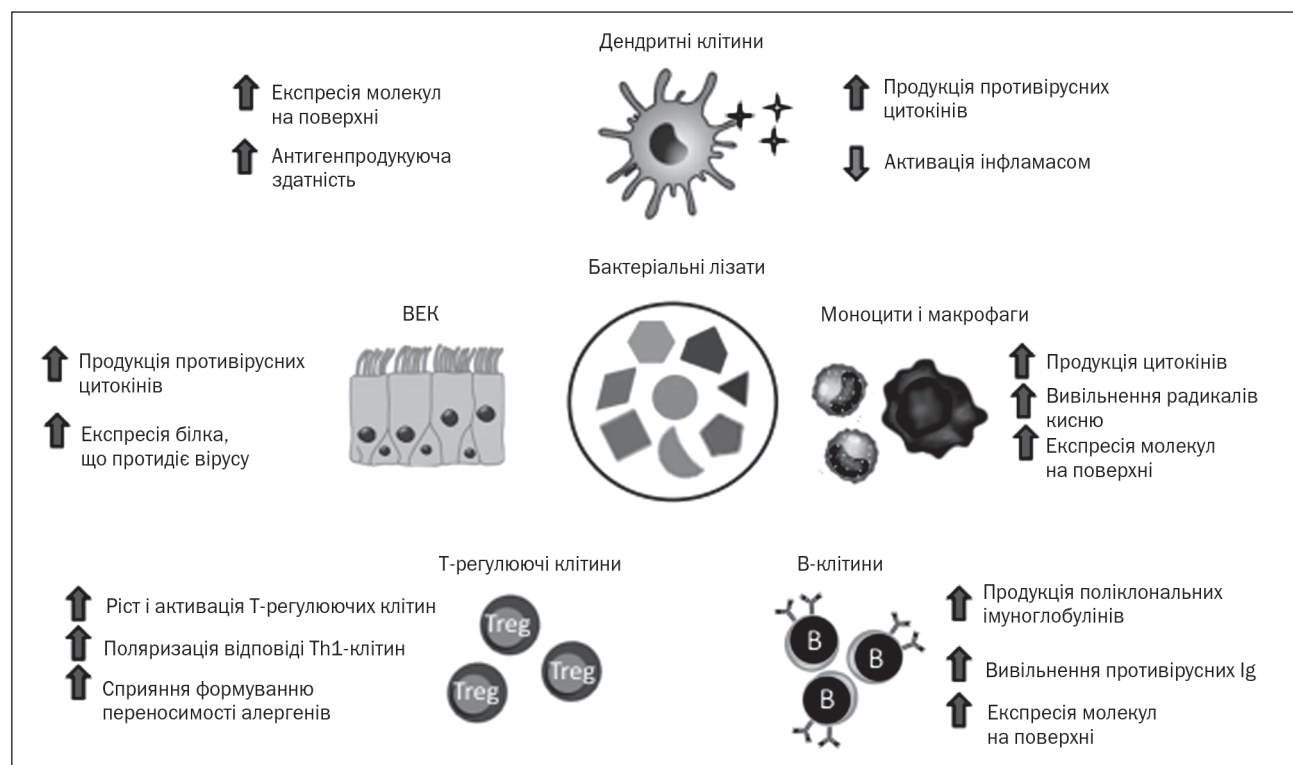
Проведеними дослідженнями встановлено, що бактеріальні лізати можуть модулювати активність клітин імунної системи, включно з ДК, моноцитами, макрофагами, В- і Трег-клітинами, бронхіальним епітелієм (рис. 1) [25, 26].

В експериментальних дослідженнях доведено вплив бактеріальних лізатів на дозрівання ДК, підвищення продукції антивірусних цитокінів/хемокінів та експресії молекул, що залучені до антигенної презентації [25, 26]. Бактеріальні лізати здатні підвищувати секрецію цитокінів (IL-1, IL-2, IL-13, TNF- $\alpha$ ) макрофагами й моноцитами, експресію молекул адгезії (LFA-1, MAC-1, ICAM-1), продукцію радикалів кисню [21]; посилювати антиген-специфічну й поліклональну

активність В-клітин із продукцією антивірусних імуноглобулінів; активувати проліферацію Трег-клітин, що сприяють поляризації Th1-відповіді й толерантності до алергенів [27, 28]; регулювати експресію протівірусних протеїнів С1q-R і  $\beta$ -дефензину [29].

Переваги й ефективність полівалентних механічних бактеріальних лізатів (ПМБЛ) у профілактиці й лікуванні рецидивуючих респіраторних інфекцій було підтверджено в численних клінічних дослідженнях [30–33]. Результати досліджень демонструють значний потенціал щодо зниження частоти інфекцій дихальних шляхів і частоти загострень хронічних неспецифічних захворювань легень, зменшення використання антибіотиків у хворих із рецидивними інфекціями дихальних шляхів, особливо в дітей; скорочення тривалості перебігу інфекції і високу безпеку застосування.

Дослідження, проведені в дітей з БА, свідчать про зменшення частоти епізодів загострення й захворюваності на респіраторні інфекції на тлі застосування бактеріальних лізатів, а як механізм їх дії розглядається активація неспецифічної антиінфекційної вродженої імунної відповіді, профілактика надмірного запалення, поляризація Th1 імунної відповіді [25]. Так, у дослідженні EOLIA, у якому брали участь 152 дитини шкільного віку з atopічною БА, встановлено ефективність (зменшення загострень хвороби) і безпечність 12-тижневого застосування ПМБЛ [33]. В іншому подвійному плацебо-контрольованому дослідженні з включенням хворих із тяжким перебігом БА (Breathe study) також доведено зменшення загострень з 2,5 до 0,94 епізоду за рік [34]. У дослідженні дітей з БА, які приймали тривало інгаляційні кортикостероїди, лікування бактері-



**Рисунок 1. Механізми модуляції клітин імунної системи на тлі застосування бактеріальних лізатів [21]**  
**Примітка: ВЕК — васкулярна ендотеліальна клітина.**

альним лізатом було асоційоване зі зниженням частоти респіраторної інфекції, загострень захворювання, використання антибіотиків, а також значним підвищенням рівня сироваткових IgA, IgG і  $\beta$ -дефензину-1, NK-клітин крові, IL-10 та IFN- $\gamma$  у сироватці крові зі збільшенням співвідношення IFN- $\gamma$ /IL-4 [35, 36].

Дані метааналізу та інших досліджень свідчать про кращий ефект бактеріальних лізатів у дітей раннього віку, у яких частіше реєструються ГРВІ [23, 26, 36, 37]. Враховуючи механізм дії бактеріальних лізатів і попередні докази щодо їх ефективності при обструктивних захворюваннях і БА, деякі дослідники вивчають можливість первинної профілактики БА в дітей груп ризику із застосуванням бактеріальних лізатів [38]. Триває дослідження ORBEX, що охоплює дітей віком 6–18 місяців з високим ризиком БА (попередні результати будуть опрацьовані до грудня 2023 року [39]). Основною метою даного дослідження є оцінка ефективності бактеріальних лізатів щодо збільшення терміну дебюту БА.

Одним із препаратів, що належать до ПМБЛ, є Респіброн, який широко застосовується в лікувальній практиці в Україні з 2009 року [40–45].

Респіброн — імуномодулюючий препарат, що містить полівалентний бактеріальний лізат, отриманий шляхом механічного лізису мікробних клітин методом ультразвукового дроблення. Дана методика виробництва на відміну від інших способів лізису дозволяє відокремити великі фрагменти клітинних оболонок без їх істотних змін, зі збереженням природної антигенної структури респіраторних патогенів, і краще розпізнається імунною системою людини. Відсутність токсичних компонентів дозволяє уникнути загальної негативної реакції організму.

До складу Респіброну входить більша кількість штамів, а саме: бактеріальні лізати 13 штамів найбільш поширених збудників захворювань дихальних шляхів: шість серотипів *Diplococcus pneumoniae*, у тому числі *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria (Moraxella) catarrhalis*.

Перевагою Респіброну є сублінгвальний метод застосування, що сприяє безпосередньому контакту препарату з мукозальним відділом ротової порожнини людини. Завдяки присутності великої кількості дендритних клітин слизова оболонка сублінгвальної зони є більш ефективним шляхом для проведення імунізації. Крім того, сублінгвальний шлях прийому Респіброну дозволяє уникнути проходження лікарського засобу через шлунково-кишковий тракт і, отже, зберегти антигенну структуру препарату.

Респіброн має подвійний механізм імуностимулюючої дії на рівні вродженої (стимуляція і дозрівання дендритних клітин, натуральних кілерів і гранулоцитів) та адаптивної імунної відповіді (специфічна стимуляція Т- і В-лімфоцитів і секреція специфічних антитіл), який реалізується на мукозальному й системному рівнях.

Респіброн рекомендований для лікування й профілактики респіраторних інфекцій у дітей з дворічного віку та дорослих. З профілактичною метою Респіброн призначають по 1 таблетці 1 раз на добу сублінгвально

протягом 10 днів з 20-денною перервою, повторюють трьома курсами. Для дітей раннього віку рекомендовано подрібнити таблетку, змочити кип'яченою водою і приймати пастообразну суміш сублінгвально. Зручність застосування (однократний прийом сублінгвально) і нетривалий курс (10 днів) сприяють високій прихильності до лікування як з боку дітей, так і з боку дорослих.

Імуномодулюючі властивості Респіброну й існуючі доказові дані про ефективність застосування ПМБЛ у профілактиці респіраторних інфекцій та інфекційно-залежних загострень БА у дітей обґрунтовують його застосування для даного контингенту дітей. Зменшення частоти епізодів респіраторної інфекції у дітей з БА на тлі застосування Респіброну, можливо, призведе до зниження нерационального призначення антибактеріальних препаратів і збереження фізіологічної мікробіоти кишечника як важливого компонента імунного протифекційного захисту.

Власний багаторічний досвід застосування Респіброну в дітей з БА, які страждають від частих рекурентних гострих респіраторних інфекцій, свідчить про можливість контролю вірус-індукованих загострень і їх ускладнень. Слід зазначити, що призначення Респіброну влітку, перед епідемічним сезоном гострих респіраторних захворювань, дозволяє зменшити частоту епізодів ГРВІ, особливо на початку навчального року та відвідування дітьми дитячих дошкільних закладів.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Антикін Ю.Г. та ін. Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Перинатологія і педіатрія*. 2016. № 1(65). С. 95-99.
2. *Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. National Heart, lung and Blood Institute. Revised 2020.* URL: <http://www.ginasthma.org>.
3. Holt P.G., Strickland D.H., Sly P.D. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 12. P. 151-157.
4. Tschernig T., Debortin A.S., Paulsen F. et al. Dendritic cells in the mucosa of the human trachea are not regularly found in the first year of life. *Thorax.* 2001. Vol. 56. P. 427-431.
5. Liu Y.J. Thymic stromal lymphopoietin and OX40 ligand pathway in the initiation of dendritic cell-mediated allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. P. 238-244.
6. Rochman Y., Leonard W.J. Thymic stromal lymphopoietin: a new cytokine in asthma. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008. Vol. 8. P. 249-254.
7. Liu L., Pan Y., Zhu Y. et al. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2017. 7. e013034.
8. Lukkarinen M., Koistinen A., Turunen R. et al. Rhinovirus-induced first wheezing episode predicts atopic but non-atopic asthma at school-age. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.991>.
9. Kurai D., Saraya T., Ishil H., Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Frontiers in Microbiology.* 2013. Vol. 4. P. 1-9.
10. Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol. 140(4). P. 895-906. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.003.

11. Yamaya M. Virus Infection-Induced Bronchial Asthma Exacerbation. *Pulmonary Medicine*. 2012. P. 1-14. doi:10.1155/2012/834826.
12. Rossi G.A., Colin A.A. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 45. P. 774-789.
13. Rossi G.A., Colin A.A. Respiratory syncytial virus-host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017. Vol. 28. P. 320-331.
14. Holt P.G., Mok D., Panda D. et al. Developmental regulation of type 1 and type 3 interferon production and risk for infant infections and asthma development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. P. 143. Vol. 1176-1182.
15. Chiu C., Openshaw P. J. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs. *Nat. Immunol.* 2015. Vol. 16. P. 18-26.
16. Papadopoulos N.G., Xepapadaki P., Mallia P. et al. Mechanism of virus-induced asthma exacerbation: state-of-the art. A GA2LEN and InterAirways document. *Allergy*. 2007. Vol. 62. P. 457-470.
17. Hewitt R., Farme H., Richie A. et al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2016. Vol. 10(2). P. 158-174.
18. Young J. Juhn Risks for Infection in Patients With Asthma (or Other Atopic Conditions): Is Asthma More Than a Chronic Airway Disease? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134(2). P. 247-257.
19. Kama Y., Kato M., Yamada Y. et al. The suppressive role of *Streptococcus pneumoniae* colonization in acute exacerbations of childhood bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 181. P. 191-199. URL: <https://doi.org/10.1159/000504541>.
20. Papadopoulos N.G., Christodoulou I., Rohde G. et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations — A GA2LEN-DARE systematic review. *Allergy*. 2011. Vol. 66. P. 458-468.
21. Rossi G.A., Pohunek P., Feleszko W. et al. Viral infections and wheezing-asthma inception in childhood: is there a role for immunomodulation by oral bacterial lysates? *Clin. Transl. Allergy*. 2020. Vol. 10. P. 1-17. URL: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00322-1>.
22. Cazzola M. et al. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: A meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2012. Vol. 25(1). P. 62-68.
23. Zielnik-Jurkiewicz B., Jurkiewicz D. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol. Pol.* 2018. Vol. 72(5). P. 1-8.
24. Lejeunea S., Deschildrea A., Le Rouzic O. et al. Childhood asthma heterogeneity at the era of precision medicine: Modulating the immune response or the microbiota for the management of asthma attack. *Biochemical Pharmacology*. 2020. Vol. 179. 1140-1146. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114046>.
25. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 18. P. 198-209.
26. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015. Vol. 114. P. 364-369.
27. Strickland D.H., Judd S., Thomas J.A. et al. Boosting airway T-regulatory cells by gastrointestinal stimulation as a strategy for asthma control. *Mucosal. Immunol.* 2011. Vol. 4. P. 43-52.
28. Jiang J., Wang Y., Tang X., Yao Y., Zhou J. Regulation of viral infection-induced airway remodeling cytokine production by the TLR3-EGFR signaling pathway in human bronchial epithelial cells. *COPD*. 2016. Vol. 13. P. 750-755.
29. Roth M., Pasquali C., Stolz D., Tamm M. Broncho Vaxom (OM-85) modulates rhinovirus docking proteins on human airway epithelial cells via Erk1/2 mitogen activated protein kinase and cAMP. *PLoS ONE*. 2017. 12. e0188010.
30. Rosaschino F., Cattaneo L. Strategies for compliance of pediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates (PMBL). *Acta Bio Medica Ateneo Parmense*. 2004. Vol. 75. P. 171-178.
31. Braido F. et al. Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation). *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015. Vol. 33. P. 75-80.
32. Abrams E.M., Raissy H.H. Emerging Therapies in the Treatment of Early Childhood Wheeze. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2019. Vol. 32(2). P. 78-80. doi: 10.1089/ped.2019.1043.
33. Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Raus Z., Braido F., Ferrazzo G., Melioli G. Mechanical bacterial lysate administration prevents exacerbation in allergic asthmatic children-The EOLIA study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018. 29(4). 394-401. doi: 10.1111/pai.12894.
34. de Boer G.M., Braunstahl G.-J., Hendriks R.W., Tramper G.A. Bacterial lysates in the prevention of asthma exacerbations in uncontrolled asthma: the Breathe study. *European Respiratory Journal*. 2018. Vol. 52. PA5008. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA5008.
35. Liao J.Y., Zhang T. Influence of OM-85 BV on hBD-1 and immunoglobulin in children with asthma and recurrent respiratory tract infection. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014. Vol. 16. P. 508-512.
36. Lu Y., Li Y., Xu L., Xia M., Cao L. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology*. 2015. Vol. 95. P.139-144.
37. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Int. Immunopharmacol.* 2018. Vol. 54. P. 198-209.
38. Sly P.D., Galbraith S., Islam Z. et al. Primary prevention of severe lower respiratory illnesses in at-risk infants using the immunomodulator OM-85. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol. 144. P. 870-872.
39. ORal Bacterial EXtracts for the prevention of wheezing lower respiratory tract illness (ORBEX) trial (NCT02148796).
40. Кривопустов С.П. Современные возможности профилактики респираторных инфекций у детей. *Здоровье ребенка*. 2011. № 6(33). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26257>.
41. Недельская С.Н. Инновационный подход к лечению и профилактике респираторных инфекций у детей с использованием бактериальных лизатов. *Здоровье ребенка*. 2010. № 5(26). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14201>.
42. Пухлик С.М., Тагунова И.К., Богданов К.Г. и др. Опыт применения иммуномодулятора Респиброн в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Здоровье ребенка*. 2012. № 6(41). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34731>.
43. Юлиш Е.И. Новый подход к иммунотерапии острых респираторных инфекций у детей и к профилактике бактериальных осложнений. *Здоровье ребенка*. 2015. № 2(61). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41053>.
44. Уманець Т.П. Сучасні погляди на роль респираторної інфекції в перебігу алергічних захворювань у дітей: місце бактеріальних лизатів. *Здоровье ребенка*. 2017. Т. 12. № 6. С. 88-92.

Отримано/Received 30.07.2020

Рецензовано/Revised 09.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 18.08.2020 ■

### Information about authors

Tetiana Umanets, MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of respiratory diseases and allergy in children, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: tetiana.umanets@gmail.com; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-9058-7383>

Volodymyr Lapshyn, MD, PhD, Deputy Director of scientific work, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: lapshynbox@ukr.net; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-1896-1865>

O.O. Rudnev, MD, PhD, Post-graduate student, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: rudnews@ukr.net; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-1896-1865>

---

Уманец Т.Р., Лапшин В.Ф., Руднев А.А.

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»,

г. Киев, Украина

### Возможности профилактики инфекционно-зависимых обострений бронхиальной астмы у детей с применением бактериальных лизатов

**Резюме.** Известно, что инфекционный фактор играет важную роль не только как триггер обострения бронхиальной астмы, но и как существенный фактор формирования заболевания. Дети с бронхиальной астмой в 6,2 раза чаще болеют острыми респираторными заболеваниями, чем здоровые. Это объясняется нарушением барьерной функции респираторного эпителия и иммунного противовирусного ответа у данного контингента больных. В этиологической структуре инфек-

ционно-зависимых обострений бронхиальной астмы преобладают вирусы. Имеющиеся доклинические и клинические исследования показывают эффективность иммуномодулирующей стратегии для профилактики повторных респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой с применением бактериальных механических лизатов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; инфекция; дети; бактериальные лизаты

---

T.R. Umanets, V.F. Lapshyn, O.O. Rudnev

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

### Opportunities of prevention of asthma exacerbation induced by respiratory infection in children using bacterial lysates

**Abstract.** The infectious factor is known to play an important role not only as a trigger for asthma exacerbation, but also an essential factor for the formation of the disease. Children with asthma are 6.2 times more likely to have acute respiratory diseases than healthy children. This is due to altered barrier function of the respiratory epithelium and immune antiviral responses. Viruses dominate in the etiologi-

cal structure of infectious-dependent exacerbations of asthma. The preclinical and clinical studies have shown the effectiveness of an immunomodulatory strategy for the prevention of recurrent respiratory infections in children with asthma using bacterial mechanical lysates.

**Keywords:** asthma; infection; children; bacterial mechanical lysates

---



LALLEMAND  
PHARMA  
INTERNATIONAL  
LALLEMAND

# РЕСПІБРОН

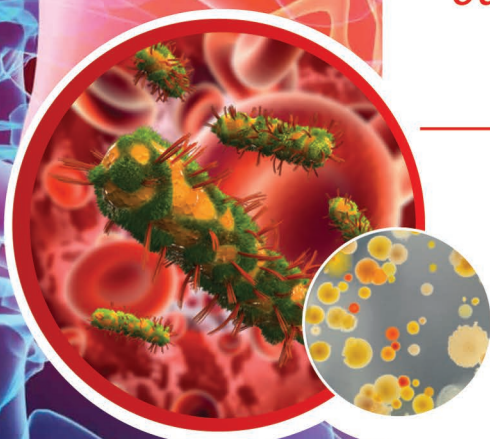
RESPIBRON

СУБЛІНГВАЛЬНІ ТАБЛЕТКИ  
для розсмоктування при застуді



- Скорочує тривалість застуди **на 57 %**<sup>[3]</sup>
- Знижує частоту застудних захворювань **на 60 %**<sup>[2]</sup>
- Зменшує потребу в антибіотиках **на 81 %**<sup>[1]</sup>

*Досконала система захисту дихальних шляхів від бактеріальних ускладнень вірусних інфекцій*



1. Rossi et al. Efficacy and safety of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of acute lower respiratory tract infections. *Arzneim-forsch/drug*, 2004.

2. Cogo et al. Prophylaxis for acute exacerbations of chronic bronchitis using an antibacterial sublingual vaccine obtained through mechanical lysis: a clinical and pharmaco-economic study. *Acta biomedica*, 2003.

3. La Mantia I. et al. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: clinical experience through a new immune stimulating vaccine. *GIMMOC*, 2007.

# КРАТАЛ

для дітей

головний біль,  
запаморочення

швидка втомлюваність,  
роздратованість

зміни настрою,  
порушення сну

Природна підтримка  
серця в період активного  
розвитку дитини



Коротка інформація про лікарський засіб. Кратал для дітей. РП МОЗ України № UA/12660/01/01 від 16.08.2017. Склад: 1 таблетка містить екстракт плодів глуду — 21,5 мг; екстракт собачої кропиви — 43,5 мг; таурин — 433,5 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармако-терапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Код АТХ С01Е Х. Фармакологічні властивості. Кратал для дітей покращує кровопостачання та функціональний стан міокарда, підвищує фізичну працездатність, чинить заспокійливу дію. Показання. При вегетативних розладах (нейроциркуляторних та вегетосудинних, таких як підвищена втомлюваність, емоційна лабільність, порушення сну, головний біль, запаморочення). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виражені брадикардія та артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування: дітям від 6 до 11 років — по 1 таблетці 3 рази на добу; від 12 до 18 років — по 2 таблетки 3 рази на добу. Побічні реакції: алергічні реакції, диспептичні явища, сонливість, артеріальна гіпотензія, брадикардія. Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; 497-71-40. [www.bcprp.com.ua](http://www.bcprp.com.ua). Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

БХФЗ  bcprp



Агафонова О.О.<sup>1</sup>, Бабиш В.А.<sup>1</sup>, М'ясоїд Ю.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, м. Дніпро, Україна

## Сучасні підходи до медикаментозної корекції синдрому вегетативної дисфункції у дітей

**Резюме.** У науковому огляді наведено сучасні підходи до терапії синдрому вегетативної дисфункції (СВД) у дітей. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Надані основні клінічні прояви та патофізіологічні механізми синдрому вегетативної дисфункції у дітей. Підкреслено, що для лікування синдрому вегетативної дисфункції у дітей одним із рекомендованих та ефективних препаратів є рослинний препарат Кратал для дітей (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), що має седативну, кардіо- та нейропротекторну дію. Одна таблетка Краталу для дітей містить 21,5 мг екстракту плодів глоду (*Crataegus oxyacantha*), 43,5 мг екстракту кропиви собачої (*Leonurus cardiaca*) і 433,5 мг таурину. Відображено особливості впливу таурину на серцево-судинну систему, на розвиток запального процесу, на м'язову систему. Зазначено, що заспокійливий ефект алкалоїдів (леонури, стахідрин) екстракту кропиви собачої досягається завдяки посиленню гальмування процесу збудження в центральній нервовій системі. Розкрито, що глід проявляє протизапальні властивості завдяки запобіганню синтезу і вивільненню таких активаторів запалення, як гістамін, серинові протеази, простагландини, лейкотрієни. Подані результати наукових досліджень, що були проведені в Україні, щодо можливості застосування препарату Кратал для дітей у лікуванні синдрому вегетативної дисфункції. Таким чином, препарат Кратал для дітей, розроблений спеціалістами ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», добре переноситься, не має токсичного впливу та не викликає алергічних реакцій, є ефективним і безпечним у лікуванні різних варіантів СВД у дітей та підлітків. Кратал для дітей є препаратом вибору для дітей із СВД, що мають артеріальну гіпертензію, порушення серцевого ритму, порушення сну, емоційну лабільність.

**Ключові слова:** синдром вегетативної дисфункції; таурин; екстракт кропиви собачої звичайної; екстракт плодів глоду; рослинний препарат Кратал для дітей; діти; огляд

### Вступ

Сьогодні відзначається неухильне зростання поширеності серцево-судинної, цереброваскулярної патології зі зниженням віку дебюту цих хвороб, які відносять до групи психосоматичних захворювань. На сьогодні проблема синдрому вегетативної дисфункції (СВД) (G.90 за МКХ-10) у дітей залишається досить актуальною, його частота коливається від 29,1 до 82,0 % [13]. У третини хворих СВД зберігається і надалі, а у 17–20 % прогресує та виступає чинником ризику виникнення гіпертонічної та гіпотонічної хвороб, іше-

мічної хвороби серця та атеросклерозу в молодому віці [4, 13, 15, 24].

При будь-якій психосоматичній патології патогенетичні механізми включають дисбаланс вегетативної нервової системи (ВНС). Вегетативна нервова система має високу функціональну значимість, регулюючи обмін речовин і функції органів і тканин, пристосовуючи їх до поточної діяльності організму і умов навколишнього середовища. Реципрокні взаємини симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС визначають основу гомеостазу та захисні реакції організму. Порушення в

режимі роботи ВНС супроводжуються розладом діяльності структур, які нею керовані [12].

Дисбаланс вегетативного забезпечення діяльності внутрішніх органів обумовлює розвиток синдрому вегетативної дисфункції. Даний синдром є одним із найбільш частих патологічних станів у дітей та підлітків, поширеність його серед школярів коливається від 40 до 60 %. Починаючи з пубертатного віку вегетативні порушення зустрічаються в 25–80 % випадків [15].

Синдром вегетативної дисфункції – це симптомокомплекс, що проявляється порушеннями вегетативної регуляції внутрішніх органів, судин, обмінних процесів внаслідок первинно або повторно виникаючих відхилень у структурі і функції надсегментарного (лімбічно-ретикулярний комплекс) і/або сегментарного відділів ВНС, складовою частиною якого є психоемоційні порушення [13, 24]. На сьогодні описано безліч причин розвитку СВД у дітей. Найважливішим етіологічним фактором є спадково-конституціональні особливості діяльності ВНС. Пусковим механізмом маніфестації СВД може бути несприятливий перебіг вагітності та пологів, психотравмуючі впливи, часті захворювання респіраторної системи з формуванням хронічних вогнищ, родова травма, органічне ураження головного мозку, гормональна перебудова [13]. Основні клінічні прояви та патофізіологічні механізми вегетативно-судинної дисфункції наведено в табл. 1 [13].

Залучення до процесу серцево-судинної системи є серйозною проблемою клінічного перебігу СВД, особливо при кризовому перебігу захворювання, і нормалізація її роботи є одним із найсерйозніших завдань, що вирішуються в процесі терапії СВД.

## Терапія синдрому вегетативної дисфункції

### Основні принципи терапії синдрому вегетативної дисфункції

Терапія СВД повинна бути комплексною і поряд із модифікацією способу життя, корекцією психоемоційної

сфери обов'язково повинна включати лікарські препарати, дія яких має бути спрямована перш за все на нормалізацію діяльності нервової і серцево-судинної системи [2]. Слід також враховувати етіологію і патогенез розвитку СВД, вихідні показники вегетативного тонуусу і вегетативної реактивності дитини. У той же час у лікуванні СВД перевага повинна віддаватися рослинним препаратам як найбільш безпечним і ефективним, особливо з огляду на те, що лікування СВД має бути тривалим [6].

### Медикаментозна терапія синдрому вегетативної дисфункції

Серед препаратів, що рекомендовані для лікування СВД, особливе місце займає рослинний препарат Кратал для дітей (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), що має седативну, кардіо- та нейропротекторну дію [1, 3].

Одна таблетка Краталу для дітей містить 21,5 мг екстракту плодів глоду (*Crataegus oxyacantha*), 43,5 мг екстракту кропиви собачої (*Leonurus cardiaca*) і 433,5 мг таурину [1, 3]. В обох екстрактах переважно містяться флавоноїди і їх глікозиди, а також органічні сполуки різної хімічної будови, однак фармакологічна дія більшості з них має спрямований кардіотропний характер. Унікальним компонентом препарату Кратал для дітей є таурин, небілкова сірковмісна β-амінокислота (аміноетансульфонова кислота). Уперше була виділена Леопольдом Гмеліним із жовчі великої рогатої худоби в 1827 р. Небілкова сірковмісна β-амінокислота є умовно незамінною кислотою для людини, хоча в низці ситуацій, що пов'язані з недостатнім споживанням таурину з їжею, його синтезом або великими втратами з організму, може розглядатися як незамінна амінокислота. Таурин не метаболізується і не вбудовується в клітинні білки, будучи найбільш розповсюдженою вільною амінокислотою у багатьох тканинах, включаючи мозок, м'язову тканину і міокард. У міокарді таурин міститься у відносно високій концентрації і становить 25 % пулу вільних амінокислот. У невеликих кількостях таурин може синтезуватися ендогенно з метіоніну і цистеїну в

Таблиця 1. Клінічні прояви і патофізіологічна сутність вегетативно-судинної дисфункції [13]

Синдроми й основні клінічні прояви	Патофізіологічна сутність порушень
Синдром порушення функції збудливості міокарда: тахі-, брадикардія, екстрасистоля, прискорення атріо-вентрикулярної провідності, сповільнення внутрішньошлуночкової провідності	Порушення збудливості кіркових структур, глибинних вегетативних відділів мозку, нейросекреції, гормональні відхилення, реципрокні порушення між симпатичною нервовою системою (СНС) і парасимпатичною нервовою системою (ПНС)
Гіперкінетичний синдром: артеріальна гіпертензія, підвищення ударного об'єму крові	Активация симптоадреналової системи, гормонів гіпофіза, кори надниркових залоз
Синдром скоротливої дисфункції міокарда: неприємні відчуття в ділянці серця, задишка при фізичному навантаженні, артеріальна гіпотензія	Порушення функції підсилювального нерва. Підвищення кінцевого діастолічного тиску з порушенням розслаблення міокарда
Синдром тонічної дисфункції міокарда: пролапс клапанів серця, порушення тонічності папілярних і хордальних м'язів серця	Порушення реципрокних відношень СНС і ПНС, зміни тонічності серцевого м'яза
Міокардіальний (міодистрофічний) синдром: стійкі кардіалгії, що підсилюються при фізичному навантаженні, ознаки порушення реполяризації	Зміни мембранного потенціалу і каналів іонного транспорту, зниження ударного об'єму крові

присутності вітаміну B<sub>6</sub>, але основним ресурсом таурину є їжа [31, 35].

Широкий спектр дії таурину обумовлений можливістю впливати на функціональний стан органів та систем організму, а також на різні види обміну речовин [32]. Таурин може справляти цитопротекторну дію завдяки антиоксидації, впливу на енергетичний обмін, транскрипцію генів, а також завдяки нейромодуляції, кардіопротекції, регуляції гомеостазу Ca<sup>2+</sup>, осморегуляції (табл. 2) [22, 23].

Таурин бере участь у метаболічних процесах, підтримці гомеостазу внутрішньоклітинної концентрації кальцію і натрію, у регуляції клітинного об'єму, стабілізації клітинної мембрани. Відомо, що таурин справляє антиатерогенну і гіпотензивну дію [35], бере участь у розвитку мозку і сітківки. Повідомляється, що таурин захищає зорову функцію при діабеті і покращує функцію імунної системи. До того ж він справляє антиоксидантні та протизапальні ефекти, інгібує проліферацію пухлинних клітин. Таурин також захищає різні органи від ушкоджень, у тому числі при психологічному та окислювальному стресі, справляє кардіопротекторну дію при ішемії-реперфузії [35]. Нейропротекторна дія таурину проявляється в поліпшенні мозкового кровообігу, когнітивних функцій, посиленні невротичної симптоматики і соматовегета-

тивних порушень у хворих з органічними ураженнями головного мозку. Відома роль таурину в формуванні жовчних кислот і засвоєнні жирів [35]. Таурин також має гіпоглікемічний ефект, справляє інгібуючий вплив на калікреїн-кінінову систему. Таурин зменшує прояви інтоксикації, що викликані застосуванням серцевих глікозидів, нормалізує їх вплив на енергетичний баланс міокарда [32].

#### *Вплив таурину на серцево-судинну систему*

Вплив таурину на серцево-судинну систему проявляється у поліпшенні ліпідного профілю, модуляції концентрації вільного Ca<sup>2+</sup> в цитозолі, антиоксидантному ефекті й антагонізмі з ангіотензином II [17, 26].

Таурин модулює активність кальцієвих і натрієвих каналів, регулюючи внутрішньоклітинний рівень кальцію в кардіоміоцитах і надаючи при цьому інотропний і кардіопротекторний ефект. Цитопротекторна дія таурину обумовлена також його здатністю регулювати метаболізм фосfolіпідів.

Одним із найбільш ранніх ефектів таурину на серцево-судинну систему є його антиаритмічна активність щодо широкого спектра проаритмічних агентів. Цей ефект, ймовірно, пов'язаний з модуляцією каналів K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> і Ca<sup>2+</sup> [32]. Таурин може усувати екстрасистоли, а також зміни сегмента ST та інверсію зубця T.

**Таблиця 2. Механізми, що лежать в основі захисної дії таурину**

Цитопротекція	Ефекти таурину
Антиоксидація	Справляє протизапальну дію шляхом нейтралізації хлорноватистої кислоти з утворенням таурину хлораміну. Зменшує утворення супероксиду шляхом кон'югування з уридином tRNA <sup>Leu</sup> (UUR) у мітохондріях. Генерує АТФ шляхом кодування мітохондріального білка ND6. Запобігає проникності мітохондріальної мембрани і апоптозу
Енергетичний обмін	Активує чутливі до комплексу I і NADH ферменти шляхом зниження співвідношення NADH/NAD під час гліколізу. Відновлює окислення жирних кислот шляхом підвищення рівня PPAR-альфа. Кон'югує жовчні кислоти для полегшення всмоктування ліпідів у кишечнику
Транскрипція генів	Змінює профіль транскрипції генів, що пов'язані з метаболізмом. Модулює гени довголіття. Змінює фактори транскрипції. Модулює фосфорилування білка і передачу клітинних сигналів
Нейромодуляція	Захищає ЦНС шляхом агонізації GABA <sub>A</sub> , гліцину і NMDA-рецепторів. Зменшує судоми, зв'язуючись з GABA <sub>A</sub> -рецептором. Захищає від судом завдяки підвищенню декарбоксілювання глутамінової кислоти
Кардіопротекція	Захищає кардіоміоцити шляхом активації убіквітин-протеасомної системи і автофагії. Послаблює токсинопосередковану автофагію
Гомеостаз Ca <sup>2+</sup>	Захищає серце і мозок під час інфаркту міокарда та інсульту шляхом зменшення перевантаження Ca <sup>2+</sup> . Втрата таурину під час ішемічної реперфузії захищає серце, зменшуючи викликане гіпоксією перевантаження Ca <sup>2+</sup> . Зниження рівня таурину призводить до кардіоміопатії через зниження активності SR Ca <sup>2+</sup> -АТФази. Захищає нейрони головного мозку під час епілепсії шляхом індукції Ca <sup>2+</sup> -зв'язуючих білків. Захищає нейрони від ексайтотоксичності глутамату завдяки зниженню викликаного глутаматом підвищення Ca <sup>2+</sup>
Осморегуляція	Є органічним осмолітом

Таурин ефективно запобігає апоптозу міокардіоцитів завдяки гальмуванню збірки Араф-1/каспаза-9 апоптосом, захищаючи таким чином серцевий м'яз при ішемії [18].

Таурин безпосередньо впливає на антиоксидантну систему клітини завдяки утворенню N-хлортаурину, який пригнічує супероксидні радикали, знижує продукцію фактора некрозу пухлини, утворення пероксинітриду і стимулює утворення супероксиддисмутази [18, 21].

Крім того, кардіопротекторна дія таурину реалізується через вплив на ренін-ангіотензинову систему. Таурин частково блокує ефект ангіотензину II у кардіоміоцитах, зменшуючи гіпертрофію міокарда, що викликана ангіотензином II [17, 26].

Таурин був схвалений для лікування застійної серцевої недостатності в Японії. Він не тільки зменшує загальні симптоми застійної серцевої недостатності (задишка при фізичному навантаженні і набряки), але також усуває або зменшує необхідність застосування інших ліків від серцевої недостатності, таких як дигоксин [19, 29]. Таурин ефективний у зниженні побічних дій норадреналіну завдяки своїй здатності зменшувати надлишок катехоламінів (за допомогою змін у транспорті  $Ca^{2+}$ ). Можна припустити, що прийом таурину знижує також ризик розвитку серцевої недостатності.

Прийом таурину опосередковано запобігає розвитку гіпертонії, ймовірно, поєднанням зниження  $Ca^{2+}$ , окисного стресу, симпатичної активності і запальної активності, а також поліпшення нервової активності.

#### *Вплив таурину на розвиток запального процесу*

Вміст таурину в нейтрофілах високий і становить близько 50 % від загального пулу вільних амінокислот. Двома основними функціями таурину в нейтрофілах є протизапальна й антиоксидантна дія. Активні форми кисню (АФК) виробляються нейтрофілами для знищення патогенних мікроорганізмів, одним з цих АФК є хлорнуватиста кислота (НОСІ). Мієлопероксидаза каталізує утворення хлораміну таурину (TauCl) з таурином та НОСІ. Оскільки TauCl є менш сильним окислювачем, ніж НОСІ, нейтралізація НОСІ є одним із важливих антиоксидантних механізмів таурину. Реакція, що каталізується мієлопероксидазою, також відповідає за протизапальну активність таурину, оскільки TauCl пригнічує вироблення прозапальних цитокінів, знижує рівні оксиду азоту і простагландину  $E_2$ , знижує активність матриксних металопротеїназ та ініціює апоптоз лейкоцитів для припинення гострого запалення [20].

#### *Вплив таурину на м'язову систему*

Дефіцит таурину призводить до порушення скоротливої функції як серцевого м'яза, так і скелетної мускулатури. Тяжка м'язова дисфункція спостерігається у мишей, які нокаутовані за транспортером таурину. У мишей вміст таурину в м'язах знижується більше ніж на 90 %, що призводить до зниження м'язової маси і м'язової дисфункції. З тяжким дефіцитом таурину пов'язані також гістологічні зміни, включаючи руйнування міофібрил [25, 26].

Науковцями визначено, що введення таурину покращує переносимість фізичних навантажень [25, 26]. Було виявлено, що, крім поліпшення скоротувальної функції, введення таурину збільшує час до виснаження, знижує втому, викликану фізичними вправами, і зменшує шкоду від інтенсивних вправ. Уведення таурину перед важкими фізичними навантаженнями знижує рівні прозапальних факторів і тим самим захищає м'язи. Таурин також підвищує чутливість міофібрил до  $Ca^{2+}$ , призводячи до посиленого фосфорилування тропоніну. Також можливо, що таурин впливає на м'язову активність саркоплазматичного ретикулярного насоса  $Ca^{2+}$  завдяки змінам у стані фосфорилування білка-регулятора фосфоламбана.

#### *Екстракт кропиви собачої звичайної (Leonurus cardiaca)*

Собача кропива звичайна, або пустирник, як основні діючі речовини містить флавоноїди: квінквелозид, рутин, кверцитрин, космосіїн, кверцетин-7-глюкозид, гіперозид, 5,4'-дигідрокси-7-метоксифлавонол; 4-рутинозид кавової кислоти. Також у складі трави є дубильні речовини; протоалкалоїди: стахидрин; алкалоїди: леонуридин і леонуридин; два біглікозиди, які мають властивості буфадієнолідів, із цукрами глюкозою й рамнозою; етерна олія, до складу якої входять ліналоол, лімонен, каріофілен,  $\alpha$ -гумулен,  $\alpha$ - і  $\beta$ -пінени; монотерпенові та дитерпенові глікозиди: іридоїди — леонурин, аюгол, аюгозид; дитерпени — марубін і леокардин; вітаміни: аскорбінова кислота, токоферол, каротиноїди; макро- і мікроелементи: К, Са, Na, S тощо.

За характером дії кропива собача чинить ефект, близький до дії препаратів валеріани [5, 34]. Заспокійливий ефект алкалоїдів (леонуридин, стахидрин) відбувається завдяки посиленню гальмування процесу збудження в центральній нервовій системі. Снодійної дії не проявляє, але полегшує настання фізіологічного сну та поглиблює його. Не викликає явищ звикання, психічної залежності.

Іридоїди (аюгол, аюгозид, галіридозид) та сапоніни нормалізують серцевий ритм та чинять гіпотензивну дію [28]. Флавоноїдні глікозиди (рутин, кверцетин, квінквелозид, гіперозид тощо) мають антиоксидантну дію та зміцнюють капіляри. Холін захищає нервові клітини від руйнування і покращує пам'ять [33]. Дубильні речовини, органічні кислоти (яблучна, винна, лимонна) нормалізують травлення.

#### *Екстракт плодів глоду (Crataegus oxyacantha)*

У плодах глоду переважають полісахариди і тритерпени, є проантоціанідини, лейкоантоціанідини, антоціанідини, катехіни, флавоноїди, олеанова і урсолова кислоти, визначаються  $\beta$ -сігостерини, вітаміни групи В, каротиноїди, аскорбінова кислота, сорбіт, таніни і оксікумарини, пектинові речовини, вітамін К, фенольні сполуки, холін, ацетилхолін, вищі жирні кислоти (арахідонова, пальмітинова, міристинова, стеаринова), ненасичені жирні кислоти (масляна, лінолева), амідгалін. Дубильні речовини представлені димерами L-епікатехіном і лейкоціанідином. Плоди глоду містять винну, лимонну і кратегову кислоти, які справляють позитивний вплив на серце. Найбільш важливим компонентом глоду є кратегова кислота, що відповідає

за коронарний вазодилатаційний ефект. Тритерпенові кислоти (олеанова, урсолова, кратегова) посилюють коронарний і мозковий кровообіг, підвищують чутливість міокарда до дії серцевих глікозидів [7, 30].

Флавоноїдні сполуки обумовлюють спазмолітичну дію глоту і підсилюють коронарний кровотік при одночасному уповільненні серцевого ритму. Флавоноїдні і проантоціанідинові фракції екстракту глоту справляють негативний хронотропний і позитивний інотропний ефекти. Позитивний інотропний ефект глоту є наслідком інгібування  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази міокарда та зниження активності 3',5'-циклічної аденозинмонофосфат фосфодіестерази [16].

Олігомерні проціанідини здійснюють ендотеліза-лежну індукцію оксиду азоту, запускаючи при цьому вазодилатацію. Глікозиди глоту підвищують вагальний тонус [27].

Флавоноїди, ацетилхолін, дубильні речовини, фітостерини, що містяться в плодах глоту, мають антиоксидантний ефект, а також здатність нормалізувати сон.

Антиоксидантну активність мають фенольні компоненти глоту. Флавоноїди групи епікатехіну є скавенджерами вільних радикалів подібно відомому антиоксиданту вітаміну Е. Проціанідини глоту можуть пригнічувати еластазу нейтрофілів, що вивільняється при гіпоксії і викликає пошкодження міокарда. В експерименті встановлено, що урсолова і олеанолова кислоти мають більшу антиоксидантну активність порівняно з  $\alpha$ -токоферолом. Ці тритерпени також надають хелатуючий ефект, дозозалежний ефект як скавенджери супероксидних аніонів, проявляють активність як інгібітори ксантиноксидази [27].

Одним із механізмів кардіозахисного ефекту плодів глоту є прямий захист ліпопротеїнів низької щільності від окислення (завдяки гіперозиду, ізокверцетину, епікатехіну, кверцетину, рутину, хлорогеновій і протокатехіновій кислотам).

Вітамін С, антоціани та інші флавоноїди глоту стабілізують колагенові волокна, посилюючи колагеновий матрикс сполучної тканини, у тому числі судинної стінки. Стабілізація колагену призводить до зменшення атеросклеротичних бляшок і проявів атеросклерозу [7].

Глід проявляє протизапальні властивості завдяки запобіганню синтезу і вивільненню таких активаторів запалення, як гістамін, серинові протеази, простагландини, лейкотрієни тощо, а також пригніченню активності ферментів, що секретуються лейкоцитами при запаленні [30].

## Клінічна ефективність препарату Кратал для дітей

В Україні було проведено декілька досліджень щодо можливості застосування препарату Кратал для дітей у лікуванні синдрому вегетативної дисфункції [2].

Так, в Інституті педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України під керівництвом професора Л.В. Квашніної було проведено низку досліджень, які довели ефективність та безпечність препарату [8–11].

Результати обстеження 156 дітей віком від 6 до 18 років, які протягом 45 днів приймали препарат Кратал

для дітей, показали стійку позитивну динаміку: зменшилися прояви цефалгічного синдрому (головний біль, запаморочення), значно знизилася прояви кардіального синдрому (відчуття серцебиття, кардіалгії), регресували явища дезадаптації (нормалізувався сон, зникли метеочутливість, дратівливість, емоційна лабільність, стомлюваність) і абдомінального синдрому (біль у животі, метеоризм) [8–11].

На особливу увагу заслуговують дані про застосування препарату Кратал для дітей при безсимптомних порушеннях ритму, які були виявлені у 95,5 % дітей із СВД. Реєструвались одиничні надшлуночкові екстрасистоли та надшлуночкові бігемінії, епізоди непароксизмальної тахікардії, брадиаритмія, одиничні шлуночкові екстрасистоли, надшлуночкові та шлуночкові алоритмії, групові та аберантні екстрасистоли, брадикардія. На третьому тижні лікування із застосуванням Краталу для дітей відзначалося зменшення порушень ритму у 60,8 % дітей, а по закінченні курсу лікування ритм нормалізувався практично в усіх пацієнтів [8–11].

Академік В.Г. Майданник та співавт. [13] у своїх роботах, що присвячені лікуванню дітей із СВД, показали, що для підвищення ефективності до схеми комплексного лікування необхідно включати Кратал для дітей. Ці рекомендації стосуються дітей, що мають гіпертензію, скарги на порушення сну, емоційну лабільність. Показано, що призначення препарату Кратал для дітей сприяє активації антиоксидантної системи захисту, нормалізації показників енергопродукції, вегетативної регуляції, метаболічних порушень та стабілізації артеріального тиску.

## Висновки

З огляду на те, що на сьогодні проблема синдрому вегетативної дисфункції у дітей залишається досить актуальною, а його поширеність останніми роками збільшилась більше ніж на 20 %, слід проводити своєчасну корекцію цих розладів у дитячому віці, що дозволяє зберегти здоров'я і запобігти можливому їх прогресуванню. Проте у дитячій практиці при лікуванні СВД перевагу слід віддавати лікарським засобам, які мають полівалентну дію, з мінімальними побічними ефектами, багатоконпонентним, зі складовими різноспрямованою, комбінованою дією, що можуть використовуватися як у моно-, так і в комплексній терапії. Препарат Кратал для дітей, розроблений спеціалістами ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», добре переноситься, не має токсичного впливу та не викликає алергічних реакцій, є ефективним і безпечним у лікуванні різних варіантів СВД у дітей та підлітків. Кратал для дітей є препаратом вибору для дітей із СВД, які мають артеріальну гіпертензію, порушення серцевого ритму, порушення сну, емоційну лабільність.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Бабушкина А.В. Комбинированный препарат кратал в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология в Беларуси. 2019. Т. 11. № 3. С. 495-510.

2. Байрамукова М.А., Шевченко П.П. Современные методы лечения вегетативной нервной системы. *Международный студенческий научный вестник*. 2016. № 4–1. С. 53–55.
3. Борисова Т.П., Абатуров А.Е. Клинические проявления и коррекция вегетативной дисфункции у детей и подростков. *Здоровье ребенка*. 2018. Т. 13. № 6. С. 588–594.
4. Волкова И.В. Особенности иммунной системы детей 8–14 лет с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы, часто болеющих рекуррентной инфекцией. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2019. Т. 2. № 4. С. 39–42.
5. Данилов С.А., Штриголь С.Ю., Степанова С.И. Пустырник: фитохимические особенности и новые грани фармакологических свойств. *Провизор*. 2011. № 9. С. 27–30.
6. Ивкина С.С., Зарянкина А.И., Бубневич Т.Е. Синдром вегетативной дисфункции: учеб.-метод. пособие для студентов 4–6-го курсов всех факультетов учреждений высшего медицинского образования, врачей-интернов, слушателей курсов повышения квалификации и переподготовки, ординаторов детских стационаров. Гомель: ГомГМУ, 2018. 24 с.
7. Кароматов И.Д., Жалилов Н.А. Химический состав и лечебные свойства боярышника. *Биология и интегративная медицина*. 2019. № 1 (29). С. 109–141.
8. Квашина Л.В., Игнатова Т.Б., Родионов В.П., Маковкина Ю.А., Скобенко Е.В. Опыт применения препарата «Кратал для детей» у детей с нейроциркуляторной и вегетососудистой формами вегетативной дисфункции по результатам клинического исследования в 4 сообщениях (сообщение 1). *Перинатология и педиатрия*. 2012. № 2 (50). С. 14.
9. Квашина Л.В., Игнатова Т.Б., Родионов В.П., Маковкина Ю.А., Скобенко Е.В. Опыт применения препарата «Кратал для детей» у детей с нейроциркуляторной и вегетососудистой формами вегетативной дисфункции по результатам клинического исследования в 4 сообщениях (сообщение 2). *Перинатология и педиатрия*. 2012. № 4 (52). С. 48–52.
10. Квашина Л.В., Игнатова Т.Б., Родионов В.П., Маковкина Ю.А., Скобенко Е.В. Опыт применения препарата «Кратал для детей» у детей с нейроциркуляторной и вегетососудистой формами вегетативной дисфункции по результатам клинического исследования в 4 сообщениях (сообщение 3). *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 1 (53). С. 28.
11. Квашина Л.В., Игнатова Т.Б., Родионов В.П., Маковкина Ю.А., Скобенко Е.В. Опыт применения препарата «Кратал для детей» у детей с нейроциркуляторной и вегетососудистой формами вегетативной дисфункции по результатам клинического исследования в 4 сообщениях (сообщение 4). *Перинатология и педиатрия*. 2013. № 2 (54). С. 32.
12. Куликов А.М. Соматоформная вегетативная дисфункция у подростков: сотрудничество интерниста и психотерапевта. *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2009. № 9(1). С. 69.
13. Майданник В.Г., Сміян О.І., Бинда Т.П., Савельєва-Кулик Н.О. Клініко-патогенетична характеристика вегетативних дисфункцій та їх лікування у дітей: навчальний посібник / за ред. проф. В.Г. Майданника. Суми: Сумський державний університет, 2013. 173 с.
14. Майданник В.Г., Митюрєва І.А., Гнілоскурєнко Г.В., Суходольська Э.С. Новые подходы к лечению вегетососудистой дисфункции с гипертензией. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20. № 1 (77). С. 72–78.
15. Міхєєва Т.М., Нечитайло Д.Ю., Понюк В.В., Фомина Т.П. Особливості вегетативного стану та рівня артеріального тиску в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією. *Запорозький медичний журнал*. 2018. Т. 20. № 5 (110). С. 651–654.
16. Afsheen N., Khalil-Ur-Rehman, Jahan N., Ijaz M., Manzoor A., Khan K.M., Hina S. *Cardioprotective and Metabolomic Profiling of Selected Medicinal Plants against Oxidative Stress*. *Oxid Med. Cell Longev*. 2018 Jan 14. 2018. 9819360. doi: 10.1155/2018/9819360.
17. Ahmadian M., Dabidi Roshan V., Ashourpore E. *Taurine Supplementation Improves Functional Capacity, Myocardial Oxygen Consumption, and Electrical Activity in Heart Failure*. *J. Diet Suppl*. 2017 Jul 4. 14(4). 422–432. doi: 10.1080/19390211.2016.1267059.
18. Apaydin F.G., Aslanturk A., Uzunhisarcikli M. et al. *Histopathological and biochemical studies on the effect of curcumin and taurine against bisphenol A toxicity in male rats*. *Environ Sci. Pollut. Res*. 2019. 26. 12302–12310. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-04578-4>.
19. Asano K., Suzuki T., Saito A., Wei F.-Y., Ikeuchi Y., Numata T., Tanaka R. et al. *Metabolic and chemical regulation of tRNA modification associated with taurine deficiency and human disease*. *Nucleic Acids Research*. 2018. 46(4). 1565–1583. <https://doi.org/10.1093/nar/gky068>.
20. Capuozzo E., Lee D.H., Schaffer S.W., Park E., Kim H.W. *A Proteomic Approach to Study the Effect of Thiotaurine on Human Neutrophil Activation*. *Taurine 10. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. 975. 563–571. [https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2\\_44](https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2_44)
21. Djuric A., Begic A., Gobeljic B., Stanojevic I., Ninkovic M., Vojvodic D., Pantelic A. et al. *Oxidative stress, bioelements and androgen status in testes of rats subacutely exposed to cadmium*. *Food Chem. Toxicol*. 2015. 86. 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.09.004>.
22. El Idrissi A. *Taurine Regulation of Neuroendocrine Function*. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019. 1155. 977–985. doi: 10.1007/978-981-13-8023-5\_81.
23. Ginguay A., De Bandt J.P., Cynober L. *Indications and contraindications for infusing specific amino acids (leucine, glutamine, arginine, citrulline, and taurine) in critical illness*. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2016 Mar. 19(2). 161–9. doi: 10.1097/MCO.0000000000000255.
24. Goldberger J.J., Arora R., Buckley U., Shivkumar K. *Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar*. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2019 Mar 19. 73(10). 1189–1206. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.064.
25. Ito T., Murakami S., Schaffer S.W. et al. *Taurine-Conjugated Metabolites in Hearts*. *Taurine 11. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. 1155. 523–529. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-8023-5\\_48](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8023-5_48).
26. Ito T., Yoshikawa N., Schaffer S.W., Azuma J. *Tissue taurine depletion alters metabolic response to exercise and reduces running capacity in mice*. *J. Amino Acids*. 2014. 2014. 964680. doi: 10.1155/2014/964680.
27. Kim S.H., Kang K.W., Kim K.W., Kim N.D. *Procyanidins in crataegus extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta*. *Life Sci*. 2000. 67(2). 121–31. DOI: 10.1016/s0024-3205(00)00608-1.
28. Liobikas J., Majiene D., Trumbeckaitė S., Kursvietiene L., Mastekova R., Kopustinskiene D.M., Savickas A., Bernatoniene J. *Uncoupling and antioxidant effects of ursolic acid in isolated rat heart mitochondria*. *J. Nat. Prod*. 2011 Jul 22. 74(7). 1640–4. doi: 10.1021/np200060p.
29. Ohtsuki M., Hu J., Piao F., Schaffer S., El Idrissi A., Wu J.Y. *Relationships Between the Purposes of Taurine-Contained Nutritional Drink Intake and Lifestyle Habits: A Cross-Sectional Survey of Workers in Japan*. *Taurine 11. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. 1155. 313–321. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-8023-5\\_30](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8023-5_30)
30. Orhan I.E. *Phytochemical and Pharmacological Activity Profile of Crataegus oxyacantha L. (Hawthorn) – A Cardiogenic Herb*. *Curr. Med. Chem*. 2018. 25(37). 4854–4865. doi: 10.2174/0929867323666160919095519.
31. Oudit G.Y., Trivieri M.G., Khaper N., Husain T., Wilson G.J., Liu P., Sole M.J., Backx P.H. *Taurine Supplementation Reduces Oxidative Stress and Improves Cardiovascular Function in an Iron-Overload*



*Murine Model. Circulation. 2004. 109. 1877-1885. doi: 10.1161/01.CIR.0000124229.40424.80.*

32. Schaffer S., Kim H.W. *Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. Biomol. Ther. (Seoul). 2018 May 1. 26(3). 225-241. doi: 10.4062/biomolther.2017.251.*

33. Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G., Demchenko D.V., Shikh E.V. *Effect of Leonurus cardiaca oil extract in patients with arterial hypertension accompanied by anxiety and sleep disorders. Phytother. Res. 2011 Apr. 25(4). 540-3. doi: 10.1002/ptr.3292.*

34. Wojtyniak K., Szymański M., Matławska I. *Leonurus cardiaca L. (motherwort): a review of its phytochemistry and pharmacology. Phytother. Res. 2013 Aug. 27(8). 1115-20. doi: 10.1002/ptr.4850.*

35. Xu Y.J., Arneja A.S., Tappia P.S., Dhalla N.S. *The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease. Exp. Clin. Cardiol. 2008 Summer. 13(2). 57-65. PMID: 19343117; PMCID: PMC2586397.*

Отримано/Received 24.02.2020

Рецензовано/Revised 18.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2020 ■

### Information about authors

O. Agafonova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine  
V. Babych, 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  
Y. Myasoyid, Dnipro Medical Institute of Traditional and Non Traditional Medicine, Dnipro, Ukraine

Агафонова Е.А.<sup>1</sup>, Бабич В.Л.<sup>1</sup>, Мясоед Ю.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

<sup>2</sup>Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины, г. Днепр, Украина

### Современные подходы к медикаментозной коррекции синдрома вегетативной дисфункции у детей

**Резюме.** В научном обзоре представлены современные подходы к терапии синдрома вегетативной дисфункции (СВД) у детей. Для написания статьи осуществлялся поиск информации с использованием баз данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Представлены основные клинические проявления и патофизиологические механизмы синдрома вегетативной дисфункции у детей. Подчеркнуто, что для лечения синдрома вегетативной дисфункции у детей одним из рекомендованных и эффективных препаратов является растительный препарат Кратал для детей (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»), обладающий седативным, кардио- и нейропротекторным действием. Одна таблетка Кратала для детей содержит 21,5 мг экстракта плодов боярышника (*Crataegus oxyacantha*), 43,5 мг экстракта пустырника (*Leonurus cardiaca*) и 433,5 мг таурина. Отражены особенности влияния таурина на сердечно-сосудистую систему, на развитие воспалительного процесса, на мышечную систему. Отмечено, что успокаивающий эффект алкалоидов (леонурин, стахидрин) экстракта пустырника достигается за счет

усиления торможения процесса возбуждения в центральной нервной системе. Раскрыто, что боярышник проявляет противовоспалительные свойства за счет предотвращения синтеза и высвобождения таких активаторов воспаления, как гистамин, сериновые протеазы, простагландины, лейкотриены. Представлены результаты научных исследований, проведенных в Украине, относительно возможности применения препарата Кратал для детей в лечении синдрома вегетативной дисфункции. Так, препарат Кратал для детей, разработанный специалистами ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», хорошо переносится, не имеет токсического воздействия и не вызывает аллергических реакций, является эффективным и безопасным в лечении различных вариантов СВД у детей и подростков. Кратал для детей является препаратом выбора для детей с СВД, имеющих артериальную гипертензию, нарушения сердечного ритма, нарушение сна, эмоциональную лабильность.

**Ключевые слова:** синдром вегетативной дисфункции; таурин; экстракт пустырника обычного; экстракт плодов боярышника; растительный препарат Кратал для детей; дети; обзор

O.O. Agafonova<sup>1</sup>, V.L. Babych<sup>1</sup>, Yu.P. Myasoyid<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Dnipro Medical Institute of Traditional and Alternative Medicine, Dnipro, Ukraine

### Current approaches to medication correction of autonomic dysfunction syndrome in children

**Abstract.** The scientific review presents modern approaches to the treatment of autonomic dysfunction syndrome in children. For writing the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka databases. The main clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of autonomic dysfunction syndrome in children are presented. It is emphasized that for the treatment of autonomic dysfunction syndrome in children, one of the recommended and effective is the herbal drug Cratal for children (PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP"), which has a sedative, cardio- and neuroprotective effect. One tablet of Cratal for children contains 21.5 mg of hawthorn fruit extract (*Crataegus oxyacantha*), 43.5 mg of motherwort extract (*Leonurus cardiaca*) and 433.5 mg of taurine. The features of taurine influence on the cardiovascular system, on the development of the inflammatory process, on the muscular system are reflected. It has been stated that the sedative effect of alkaloids (leonurine, stachydrine) of motherwort extract is due to an

increased inhibition or reduction of the excitatory process in the central nervous system. It is revealed that hawthorn has anti-inflammatory properties by preventing the synthesis and release of inflammatory activators such as histamine, serine proteases, prostaglandins, leukotrienes. The results of scientific researches conducted in Ukraine on the possibility of using the drug Cratal for children in the treatment of autonomic dysfunction syndrome are presented. Thus, the drug Cratal for children, developed by the specialists of PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP", is well-tolerated, has no toxic effect and does not cause allergic reactions, it is effective and safe in the treatment of various types of autonomic dysfunction syndrome in children and adolescents. Cratal for children is the drug of choice for children with autonomic dysfunction syndrome who have arterial hypertension, cardiac arrhythmias, sleep disorders, emotional lability.

**Keywords:** autonomic dysfunction syndrome; taurine; motherwort extract; hawthorn fruit extract; herbal drug Cratal for children; children; review

Дієтична добавка

# ЛАКТАЗІК СПЕРКО

Фермент лактаза

Допомагає засвоєнню молока,  
усуває коліки та здуття

0+

від народження



37  
ДОЗ

15 мл

**SPERCO**

\* Якщо причиною виникнення колік та здуття є недостатність ферменту лактази.

ЛАКТАЗІК СПЕРКО. Не є лікарським засобом. Дієтична добавка Лактазік Сперко. ТУ У 10.8-20112362-001:2017. Склад (в 1 мл): лактаза – 0,6 г, калію хлорид – 0,00932 г, гліцерин – 0,25 мл, вода очищена – до 1 мл. 1 мл розчину крапель містить 3000 АЛУ лактази. Характеристика дієтичної добавки: дієтична добавка, яка може бути рекомендована лікарем як додаткове джерело ферменту лактази, для створення оптимальних фізіологічних умов функціонування організму дитини. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Прийом ферменту лактази допомагає засвоєнню молока, усуває коліки та здуття. Дозволяє зберегти грудне вигодовування і усунути причини кольок\*. Застереження при застосуванні: індивідуальна чутливість до компонентів дієтичної добавки. Перед застосуванням слід проконсультуватися з лікарем-педіатром. Виробник дієтичної добавки Лактазік Сперко – СУП ТОВ «Сперко Україна», Україна, м. Вінниця, вул. 600-річчя, 25. UA-Lac-18.10.01



Волошина Л.Г.<sup>1</sup>, Белоусова О.Ю.<sup>1</sup>, Бабаджанян О.М.<sup>1</sup>, Павленко Н.В.<sup>1</sup>,  
Солодовниченко І.Г.<sup>1</sup>, Шутова О.В.<sup>1</sup>, Волошин К.В.<sup>2</sup>, Ганзій О.Б.<sup>1</sup>, Савицька К.В.<sup>1</sup>,  
Каафарані А.М.<sup>1</sup>, Слободянюк О.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

## Використання лактази в купіруванні синдрому хронічної діареї в дітей

**Резюме.** Стаття присвячена одній з найбільш актуальних проблем педіатрії — синдрому мальасиміляції, обумовленому непереносимістю лактози в дітей у різні вікові періоди. Розглядаються патогенетичні механізми розвитку непереносимості лактози, особливості клініки, питання діагностики, принципи терапії. Дана характеристика дієтичної добавки Лактазік Сперко, що містить лактазу. Подані результати використання дієтичної добавки Лактазік Сперко в купіруванні первинного й вторинного синдрому мальасиміляції, обумовленого непереносимістю лактози, у дітей у різні вікові періоди.

**Ключові слова:** лактазна недостатність; лактаза; Лактазік Сперко; діти

Однією з актуальних гастроентерологічних проблем у дітей різного віку є порушення травлення й всмоктування вуглеводів, серед яких найбільш поширеною є непереносимість молочного цукру (лактози). Значимість непереносимості лактози визначається в першу чергу тим, що молоко й молочні продукти становлять значну частку в раціоні людини в різні вікові періоди, а на першому році життя є основним і практично незамінним продуктом харчування. Хоча перші описи непереносимості лактози належать ще до епохи Гіппократа, наукове розуміння механізмів її розвитку припадає на період із середини ХХ століття до сьогодні, очевидно, майбутнього часу. Поширеність лактазної недостатності серед населення земної кулі різниться і багато в чому залежить від традиційної наявності в раціоні молочних продуктів [2, 6, 21, 23].

Відомо, що дисахариди, які входять до складу продуктів харчування людини, розщеплюються на моносахариди за допомогою ферментів, що синтезуються в травному тракті. Зокрема, лактоза (молоч-

ний цукор) розщеплюється на глюкозу й галактозу за допомогою ферменту лактази. Доведено, що лактазна активність пов'язана в основному з ферментом лактазо-флоризин-гідролазою, яка є основним глікопротеїдом мембрани мікророслин. Білок синтезується у вигляді одноланцюгового попередника з подальшим внутрішньоклітинним процесингом, потім проходить через мембрану й працює в глікокаліксі. Розподіл лактази уздовж осі «ворсинка — крипта» нерівномірний. Клітини з крипальної зони (зона розмноження ентероцитів) рухаються в напрямку вершини ворсин, одночасно відбувається процес їх диференціювання, максимум якого досягається у вершині ворсин. Лактаза щіткової облямівки розташована ближче до вершини ворсин, особливо в дванадцятипалій кишці. Цим обумовлено більш часте виникнення вторинної лактазної недостатності при пошкодженні слизової оболонки будь-якої етіології. У різних відділах тонкої кишки активність лактази неоднакова, максимально вона виражена в дистальних відділах тонкої кишки, що регулюється

внутрішньоклітинними мРНК. Протягом життя людини активність лактази змінюється, і це є фізіологічним процесом. Уперше вона виявляється в плода на 10–12-му тижні гестації і досягає максимальної активності до моменту народження (39–40-й тиждень гестації). Зниження активності лактази у ссавців пов'язане з переходом на дорослий тип харчування починаючи з другого півріччя першого року життя. Лактаза продукується зрілими ентероцитами, її активність змінюється в процесі онтогенезу, і, відповідно, всі фактори, що впливають на процеси диференціювання ентероцитів, можуть вплинути на рівень активності цього ферменту [6, 9, 13, 17].

Лактазна недостатність (ЛН, непереносимість молочного цукру) може бути обумовлена спадковими або набутими факторами.

Згідно з міжнародною класифікацією виділяють такі форми ЛН [3, 6, 12]:

1. Первинна (обумовлена зниженням активності лактази при збереженому ентероциті):

а) уроджена (генетично детермінована);

б) транзиторна (у недоношених або незрілих до моменту народження дітей);

в) конституціональна (дорослий тип).

2. Вторинна (зниження активності лактази в результаті пошкодження ентероцита).

За синтез лактази відповідає ген LCT (MIM 603202NG\_008104), що складається із 17 екзонів і кодує послідовність молекули лактази з 1927 амінокислот. Розташований ген на довгому плечі хромосоми 2 (2q21.3). Для первинної ЛН описаний генетичний поліморфізм, що зачіпає реплікативний фактор MCM6 — один з висококонсервативних білків групи ЧСЧ, необхідних для ініціації реплікації в клітині. Генотипи LCT-13910CT і LCT-13910TT асоційовані з перенесенням лактози і, коли вони присутні в одній алелі в гетерозиготному стані, дають домінуючий ефект, забезпечуючи розщеплення лактози, у той час як генотип LCT-13910CC за відсутності алелі LCT-13910T призводить до лактозної мальабсорбції [1, 2, 4, 14, 21].

Уроджена (генетично детермінована) алактазія обумовлена мутацією гена LCT, що кодує синтез лактази. Уперше стан описано в 1958 р. F. Durand (випадок значної лактозурії в дитини з гіпотрофією), а в 1959 р. A. Holzel описав випадок ЛН без лактозурії. Генетично детермінована ЛН (варіант Durand і варіант Holzel) є вкрай рідкісною патологією, за всі роки вивчення цієї проблеми описана незначна кількість клінічних випадків. Транзиторна ЛН обумовлена морфологічною і функціональною незрілістю тонкої кишки, найчастіше в недоношених дітей або народжених з морфофункціональною незрілістю внутрішніх органів [4, 7, 12].

Вторинна ЛН розвивається при пошкодженні ентероцита. Фактори, що впливають на структуру й функцію епітелію слизової оболонки тонкої кишки, вкрай різноманітні: кишкові інфекції вірусної або бактеріальної етіології, паразитози, алергоентеропатії, целиакія, автоімунні ураження кишечника — хво-

роба Крона й виразковий коліт, синдром короткої кишки, токсичне й лікарське ураження кишечника, гормональні порушення, стан вегетативної нервової системи, зменшення пулу ентероцитів у результаті тривалого повного парентерального харчування в післяопераційний період, інші причини, що призводять до розвитку атрофії слизової оболонки тонкої кишки [5, 12, 13, 16].

В основі патогенезу ЛН, незалежно від того, первинна вона або вторинна, лежить розвиток осмотичної діареї. При дефіциті ферменту порушується гідроліз лактози, що накопичується в просвіті тонкої кишки. Підвищується осмотичний тиск, зростає обсяг кишкового вмісту, що призводить до надходження води в просвіт кишечника й порушення абсорбції води і електролітів з просвіту кишечника. Залежно від ступеня зниження активності лактази різні кількості неперетравленого дисахариду надходять у початкові відділи товстої кишки, де він стає субстратом для нормальної мікрофлори кишечника. Невелика кількість лактози в товстому кишечнику необхідна для закислення вмісту й формування нормального біоценозу кишечника. Зброджування лактози відбувається з утворенням коротколанцюгових жирних кислот, молочної і піровиноградної кислот, вуглекислого газу, водню й води. Утворені в результаті зброджування лактози органічні кислоти стимулюють перистальтику кишечника, а кисле середовище запобігає розвитку гнильної мікрофлори. На ефективність утилізації лактози бактеріями впливають як кількість бактерій, які ферментують лактозу, так і відмінності метаболізму всередині виду. Слід зазначити, що в дорослих поступове збільшення кількості вживаної лактози призводить до адаптації мікрофлори товстої кишки до підвищеної кількості лактози, що надходить, і зменшення клінічних проявів. При збереженій мікрофлорі невелика кількість лактози може з успіхом ферментуватися молочнокислими бактеріями без помітних клінічних проявів; надходження великої кількості лактози викликає появу метеоризму й здуття кишечника через утворення великої кількості газів при ферментації. Якщо можливості мікрофлори товстої кишки недостатні для ферментації лактози, що надійшла, то саме дисахарид призводить до підвищення осмотичного тиску в порожнині кишки, надходження води й розвитку діареї. Патогенетичні аспекти розвитку лактазної недостатності, особливо вторинної, до кінця не вивчені, проте стає очевидним розвиток при цьому комплексу порушень з боку різних органів травного тракту, що впливає на клінічні особливості захворювання [7, 8, 10, 19].

Вираженість клінічних проявів при ЛН широко варіює, тому що вона обумовлена різним рівнем зниження активності або кількості ферменту, відмінностями біоценозу кишечника, індивідуальними особливостями чутливості кишечника й організму в цілому, а також кількістю лактози, що надходить в організм з продуктами харчування. Основними клінічними проявами лактазної недостатності є осмо-

тична («бродильна») діарея після прийому молока або продуктів, що містять молочний цукор, підвищене газоутворення в кишечнику, що супроводжується больовим синдромом, у дітей раннього віку — симптоми дегідратації і/або недостатнє збільшення маси тіла. У низці випадків спостерігаються запори внаслідок спазму кишечника. Тяжкість захворювання визначається вираженістю порушень нутритивного статусу, дегідратації, диспептичних симптомів і тривалістю захворювання. За спостереженням багатьох авторів, не виявляється кореляції між рівнем активності лактази й вираженістю клінічних симптомів. У той же час має місце дозозалежний ефект: збільшення кількості лактози (дисахариду) в раціоні призводить до посилення клінічних проявів [3, 4, 7, 15, 20].

Діагноз ЛН у першу чергу ставиться на підставі характерної клінічної картини й за необхідності підтверджується додатковими методами дослідження. Однак багато методів діагностики ЛН, що використовуються в даний час, мають провокаційний характер, що обмежує можливість їх застосування. На сьогодні пропонується використовувати скринінговий алгоритм обстеження: розширене копрологічне дослідження (здатне виявити так звану бродильну диспепсію за зниженням рН калу менше

за 5,5), визначення глікемічної кривої (сплощення при навантаженні лактозою), визначення вуглеводів у калі за допомогою смужок Testape, проби Бенедикта, використання водневого дихального тесту. Так зване генетичне дослідження, що широко використовується в даний час, дозволяє виділити варіанти генотипу пацієнта, які пропонується розцінювати таким чином:

— генотип С/С асоціюється з вродженою ЛН дорослого типу, пацієнт є гомозиготним за алеллю, що визначає відсутність персистенції лактази (рецесивна ознака), найбільш імовірно, має первинну ЛН;

— генотип С/Т асоціюється з помірним збереженням продукції лактази, обумовлений генетичним поліморфізмом, у пацієнтів можливий розвиток вторинної ЛН;

— генотип Т/Т асоціюється з тривалим збереженням продукції лактази, є домінантною ознакою і свідчить (найбільша ймовірність) про неможливість розвитку ЛН.

Найбільш інформативним методом (золотим стандартом) діагностики є гістобіохімічне дослідження — визначення активності дисахаридаз у біоптатах слизової оболонки тонкої кишки [3, 5, 6, 11, 12, 16].

**Таблиця 1. Розподіл дітей за віком і статтю**

Вік	Стать	
	Хлопчики	Дівчатка
1–12 міс.	12	9
1–5 років	4	6
6–10 років	5	4
Понад 10 років	1	–
Усього	22	19

**Таблиця 2. Розподіл дітей за нозологічними формами**

Діагноз	Вік	
	До 1 року	Понад 1 рік
Реконвалесцент після гострої кишкової інфекції	4	2
Непереносимість білка коров'ячого молока	1	1
Атопічний дерматит	1	–
Білково-енергетична недостатність	1	–
Функціональна колька	14	–
Целіакія	–	3
Непереносимість глютену без целіакії	–	8
Синдром подразненого кишечника з діареєю	–	3
Синдром подразненого кишечника із запором	–	1
Функціональний запор	–	1
Хронічний коліт	–	1
Усього	21	20

Таблиця 3. Розподіл дітей за формами ЛН

Форма ЛН	Вік	
	До 1 року	Понад 1 рік
Первинна ЛН (транзиторна)	15	–
Вторинна ЛН	6	20
Усього	21	20

Лікування ЛН необхідно проводити з урахуванням віку дитини, типу ЛН і ступеня тяжкості захворювання. У випадках первинної і вторинної ЛН тактика лікування має розрізнятися. Першочерговою метою є зниження кількості лактози в раціоні. Якщо для дітей старшого віку це завдання вирішується досить просто, то для дітей першого року життя (особливо першого півріччя) обмеження молока в раціоні є серйозною проблемою. Перш за все доводиться враховувати цінність грудного молока як незамінного за своєю значимістю для зростаючого організму харчового субстрату. У зв'язку з цим кращим вибором для дітей, які перебувають на природному вигодовуванні, є використання засобів на основі лактази. За наявності в пацієнта вторинної ЛН основна увага приділяється лікуванню основного захворювання, що призвело до розвитку непереносимості лактози, а також призначення ферментних препаратів, які містять лактазу [8, 9, 17, 18, 22].

Метою даної роботи було вивчення ефективності використання дієтичної добавки Лактазік Сперко для корекції проявів ЛН у дітей різних вікових груп. Основним активним компонентом Лактазік Сперко є фермент лактаза. Добавка не містить глютену.

Під нашим спостереженням перебувала 41 дитина віком 1 міс. — 16 років із різними проявами дисфункції травного тракту.

Розподіл дітей за віком і статтю наведено в табл. 1.

Діти надходили в стаціонар зі скаргами, характерними для різних захворювань травного тракту, однак у всіх відзначалися явища метеоризму, схильність до послаблення випорожнень (іноді пінисті, кашкоподібні або обводнені, з кислуватим запахом), біль за типом кольок або нападоподібний біль, що мали чіткий зв'язок із прийомом молочних продуктів.

Усі пацієнти були обстежені відповідно до протоколів надання медичної допомоги дітям з патологією органів травлення, що включає як рутинні, так і спеціальні методи лабораторної та інструментальної діагностики. Також усім дітям було проведено копрологічне дослідження і визначення складу мікрофлори кишечника.

Розподіл дітей за нозологічними формами подано в табл. 2.

При копрологічному дослідженні в усіх дітей 1-го року життя (21 дитина) відзначені зміни консистенції калу (кашкоподібний), зниження рН до 5,5–5, кислуватий запах; у дітей старшого віку — зміна консистенції (17 дітей), зниження рН до 6–5,5 (9 дітей), прояви стеатореї 2-го типу (11 дітей), під-

вищений вміст клітинних елементів (клітини епітелію, лейкоцити — 1 дитина), підвищений вміст слизу (6 дітей). При бактеріологічному дослідженні дисбіотичні порушення 1-го ступеня виявлено у 34 випадках, дисбіотичні порушення 2-го ступеня — у 7 випадках.

Клініко-анамнестичні дані (наявність характерних скарг, поява яких чітко пов'язана з вживанням молочних продуктів), характерні зміни в копрограмі й при мікробіологічному дослідженні калу дозволили припустити в дітей даної групи наявність ЛН на тлі тієї чи іншої патології шлунково-кишкового тракту.

Розподіл дітей за формами ЛН подано в табл. 3.

На тлі проведення етіотропної терапії основного захворювання для корекції ЛН усім дітям у раціон була введена дієтична добавка Лактазік Сперко, що випускається у формі оральних крапель (виробник — спільне українсько-іспанське підприємство «Сперко Україна»). Доза добавки відповідає рекомендаціям виробника. Тривалість спостереження за дітьми, які отримують Лактазік Сперко, становила 2 тижні.

Ефективність застосування дієтичної добавки Лактазік Сперко оцінювалася в першу чергу за динамікою клінічних проявів, а також за результатами копрологічного дослідження (повторне копрологічне дослідження проводилося через 2 тижні після введення в раціон добавки Лактазік Сперко).

Отримані такі результати.

Клінічні прояви ЛН (метеоризм, послаблення випорожнень з пінистим компонентом і кислуватим запахом, біль за типом кольок або нападоподібний біль, що мали чіткий зв'язок з прийомом молочних продуктів) у дітей 1-го року життя з транзиторною ЛН (15 дітей) стали зменшуватися через 1–3 дні після початку прийому оральних крапель Лактазік Сперко і були повністю купіровані до кінця 1-го тижня терапії. У дітей старшої вікової групи з проявами вторинної ЛН больовий синдром, пов'язаний із вживанням незбираного молока, був купірований через 1–2 дні від початку застосування Лактазік Сперко; випорожнення з проявами, характерними для бродильної диспепсії, нормалізувалися до кінця 1-го тижня. Контрольне копрологічне дослідження, проведене через 2 тижні від початку застосування Лактазік Сперко, свідчило про нормалізацію консистенції і рН калу.

Отже, спостереження за дітьми різного віку, які мають прояви ЛН і отримують лактазу у вигляді дієтичної добавки Лактазік Сперко, свідчить про ефек-

тивність даного продукту й дозволяє рекомендувати його для купірування проявів непереносимості лактози.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Абатуров А.Е., Никулина А.А., Петренко Л.Л. Лактазная недостаточность у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2015. Т. 7. № 2. С. 51-62.
2. Бельмер С.В. Лактазная недостаточность: происхождение и пути коррекции. *Лечащий врач*. 2018. № 2. С. 41-46.
3. Бельмер С.В. Современный взгляд на непереносимость лактозы. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2012. № 4. С. 7-10.
4. Белоусова О.Ю. Синдром мальабсорбції у дітей. *Харків: Факт*, 2012. 300 с.
5. Мазанкова Л.Н. Вторичная лактазная недостаточность у детей: клиника, диагностика, тактика терапии: *Практ. пособ. для врачей*. Москва, 2010. 13 с.
6. Марушко Ю.В., Грачова М.Г., Іовіца Т.В. Актуальні питання діагностики та терапії вторинної лактазної недостатності у дітей. *Современная педиатрия*. 2015. № 1. С. 110-114. doi 10.15574/SP.2015.65.110.
7. Ньянковська О.С. Сучасні погляди на функціональні кольки в немовлят. *Здоров'я дитини*. 2017. Т. 12. № 2.1. С. 95-99. doi: http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.12.2.1.2017.100994.
8. Филатова Т.А., Ипатов М.Г., Мухина Ю.Г., Шумилов П.В. Дифференцированный подход к лечению лактазной недостаточности и аллергии на белок коровьего молока у детей раннего возраста. *Детские инфекции*. 2016. 15(2). 24-29. https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-2-24-29.
9. Шадрін О.Г. Проблеми діагностики лактазної недостатності у дітей раннього віку. *Дитячий лікар*. 2014. № 5(34). С. 5-9.
10. Coelho M., Luiselli D., Bertorelle G. et al. Microsatellite variation and evolution of human lactase persistence. *Hum. Genet.* 2005. 117(4). 32939. doi:10.1007/s00439-005-1322-z.
11. Heine R.G., AlRefaee F., Bachina P. et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children — common misconceptions revisited. *World Allergy Organ. J.* 2017. 10(1). 41. Published 2017 Dec 12. doi:10.1186/s40413-017-0173-0.
12. Heyman M.B. Lactose intolerance in infants, children and adolescents. *Pediatrics*. 2006. Vol. 118(6). P. 1279-1286. doi:10.1542/Peds.2006-1721.
13. Ji J., Sundquist J.K., Sundquist N. Lactose intolerance and risk of lung, breast and ovarian cancers: aetiological clues from a population-based study in Sweden. *Br. J. Cancer*. 2015. Jan 6. № 112(1). P. 149-52. Doi: 10.1038/bjc.2014.544.
14. Kuokkanen M., Enattah N.S., Oksanen A., Savilahti E., Orpana A., Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolyase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut*. 2003. 52(5). 64762. doi:10.1136/gut.52.5.647.
15. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice — myths and realities. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. 27(2). 93-103. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x.
16. Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2012. 5. 113-121. doi:10.2147/CEG.S32368.
17. Mattar R., Mazo D.F. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas coma biologia molecular. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010. 56(2). 230-236. doi.org/10.1590/S0104-42302010000200025.
18. Matthews S.B., Waud J.P., Roberts A.G., Campbell A.K. Systemic lactose intolerance: a new perspective on old problem. *Postgrad. Med. J.* 2005 Mar. 81(953). 167-73. doi:10.1136/pgmj.2004.025551.
19. Pereira P.C. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition*. 2014. 30(6). 619-627. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.011.
20. Sala Coramina J., Vinaixa Vergs A., Garcia Puig R. Déficit congénito de lactasa: identificación de una nueva mutación. *An. Pediatr. (Barc)*. 2014. Nov 22. 14. 510-514. doi:10.1016/j.anpedi.2014.10.017.
21. Sharon N. Lectins: Past, present and future. *Biochem. Soc. Trans.* 2008. № 36. P. 1457-1460. Doi: 10.1042/BST0361457.
22. Szilagyí A. Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases. *Nutrients*. 2015. 7(8). 6751-6779. Published 2015 Aug 13. doi:10.3390/nu7085309.
23. Wahlqvist M.L. Lactose nutrition in lactase nonpersisters. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2015 Dec. 24(1). 21-5. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.s1.04.

Отримано/Received 15.05.2020

Рецензовано/Revised 27.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 05.06.2020 ■

## Information about authors

Voloshyna L.G., PhD, Associate Professor at the Department of pediatric gastroenterology and nutrition, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-6444-7846

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

Babadzhanian O.M., PhD, Associate Professor at the Department of pediatric gastroenterology and nutrition, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0003-4998-7849

Pavlenko N.V., PhD, Associate Professor at the Department of pediatric gastroenterology and nutrition, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-8882-755X

Solodovnichenko I.G., PhD, Associate Professor at the Department of pediatric gastroenterology and nutrition, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-8239-1487

Shutova O.V., PhD, Associate Professor at the Department of pediatric gastroenterology and nutrition, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-7681-9897

Voloshyn K.V., PhD, N. Associate Professor at the Department of pediatrics 2, Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-8262-5159

Hanzii O.B., PhD, Associate Professor at the Department of pediatric gastroenterology and nutrition, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0003-0128-4554

Savvytska K.V., PhD, Associate Professor at the Department of pediatric gastroenterology and nutrition, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-0168-4307

Kaafarani A.M., PhD, Associate Professor at the Department of pediatric gastroenterology and nutrition, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Slobodianiuk O.L., PhD, Assistant at the Department of pediatric gastroenterology and nutrition, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-8262-5159

Волошина Л.Г.<sup>1</sup>, Белоусова О.Ю.<sup>1</sup>, Бабаджян Е.Н.<sup>1</sup>, Павленко Н.В.<sup>1</sup>, Солодовниченко И.Г.<sup>1</sup>, Шутова Е.В.<sup>1</sup>, Волошин К.В.<sup>2</sup>, Ганзий Е.Б.<sup>1</sup>, Савицкая Е.В.<sup>1</sup>, Каафарани А.М.<sup>1</sup>, Слободянюк А.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

### Использование лактазы в купировании синдрома хронической диареи у детей

**Резюме.** Статья посвящена одной из наиболее актуальных проблем педиатрии — синдрому мальассимиляции, обусловленному непереносимостью лактозы у детей в разные возрастные периоды. Рассматриваются патогенетические механизмы развития непереносимости лактозы, особенности клиники, вопросы диагностики, принципы терапии. Дана характеристика диетической добавки Лактазик Сперко, со-

держашей лактазу. Представлены результаты использования диетической добавки Лактазик Сперко в купировании первичного и вторичного синдрома мальассимиляции, обусловленного непереносимостью лактозы, у детей в разные возрастные периоды.

**Ключевые слова:** лактазная недостаточность; лактаза; Лактазик Сперко; дети

---

L.G. Voloshyna<sup>1</sup>, O.Yu. Belousova<sup>1</sup>, O.M. Babadzhanian<sup>1</sup>, N.V. Pavlenko<sup>1</sup>, I.G. Solodovnichenko<sup>1</sup>, O.V. Shutova<sup>1</sup>, K.V. Voloshyn<sup>2</sup>, O.B. Hanzii<sup>1</sup>, K.V. Savytska<sup>1</sup>, A.M. Kaafarani<sup>1</sup>, O.L. Slobodianiuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

### The use of lactase in the relief of chronic diarrhea syndrome in children

**Abstract.** The article deals with one of the most urgent problems of pediatrics — malassimilation syndrome due to lactose intolerance in children at different age periods. Pathogenetic mechanisms of lactose intolerance, clinical features, diagnostic problems and treatment principles are discussed. Characteristics of the dietary

supplement Lactazik Sperco, containing lactase, is given. The results of the use of the dietary supplement Lactazik Sperco in the relief of primary and secondary malassimilation syndrome due to lactose intolerance in children at different ages are given.

**Keywords:** lactase deficiency; lactase; Lactazik Sperco; children





## Функціональний і лікувальний потенціал інуліну (огляд літератури)

**Резюме.** *Здоров'я і харчування — це сфера найбільш актуальних досліджень на сьогодні. Часто буває, що страви, які приносять нам задоволення, позбавляють нас деяких потрібних поживних речовин, що призводить до виникнення різних недуг, таких як гіперглікемія, гіперхолестеринемія, захворювання кишечника тощо. За останні кілька десятиліть зріс попит на функціональні продукти харчування. Кілька досліджень показали, що інулін функціонує як пребіотик, сприяючи доброму травленню, а також впливає на ліпідний обмін і зменшує ризик остеопорузу за рахунок збільшення абсорбції кальцію. Встановлено, що інулін має вплив на інсулінемію і глікемію, а також зменшує ризик раку товстої кишки. Останні дослідження показали, що він сприяє біосинтезу прекурсора вітаміну D.*

**Ключові слова:** *инулін; пребіотики; мікробіота; огляд*

Здоров'я та харчування — це сфера найбільш актуальних досліджень на сьогодні. Часто буває, що страви, які приносять нам задоволення, позбавляють нас деяких потрібних поживних речовин, що призводить до виникнення різних недуг, таких, наприклад, як гіперглікемія, гіперхолестеринемія, захворювання кишечника тощо. За останні кілька десятиліть зріс попит на функціональні продукти харчування. Адже однією з найбільших проблем, з якими стикається людство сьогодні, є захворювання, пов'язані з харчуванням. З урахуванням сучасних умов розроблено багато стратегій, спрямованих на висвітлення позитивних аспектів здорового харчування [1].

Інулін (від лат. *inula* — оман),  $(C_6H_{10}O_5)_n$  — поширений у природі резервний полісахарид, полісахаридний ланцюжок якого складається переважно із залишків D-фруктози, з'єднаних між собою 1,2-глюкозидними зв'язками. Молекула інуліну містить і невелику кількість залишків глюкози. Тобто ланцюжок складається з фруктозних ланок із кінцевою глюкозою [2]. Інулін — це загальна назва, що охоплює всі  $\beta$ -(2,1)-фруктани. У більшості випадків інуліни — це полідисперсна суміш фруктанових ланцюгів

різної довжини. Терміни «олігофруктоза» і «фрукто-олігосахариди» (ФОС) використовуються для  $\beta$ -(2,1)-фруктанів зі ступенем полімеризації до близько 10, а середній ступінь полімеризації — близько 4 [3]. Інулін не засвоюється організмом людини, але є необхідною для функціонування органів травлення баластною речовиною. З точки зору харчування інулін належить до класу харчових волокон, відомих як фруктани/фруктозани [2].

Інулін є давно відомим. У 1804 р. було виділено речовину з *Inula helenium* (елекампана), яку згодом (у 1811 р.) було названо інуліном. Цей вуглевод синтезується щонайменше десятьма родами вищих рослин. Його можна знайти в багатьох економічно важливих рослинах, таких як цикорій, топінамбур, цибуля, часник, ячмінь, жито й пшениця (табл. 1) [3].

Інулін — це функціональний харчовий інгредієнт з унікальним поєднанням технологічних властивостей. Його використання призводить до покращення здоров'я й зменшення ризику багатьох захворювань. Інулін має нейтральний смак, безбарвний, завдяки чому мінімально впливає на органолептичні характеристики продукту. Висока розчинність інуліну дозво-

ляє збагатити ним молочні продукти. Він також використовується як замітник жиру. Кілька досліджень показали, що інулін функціонує як пребіотик, сприяючи доброму травленню, а також впливає на ліпідний обмін і зменшує ризик остеопорозу за рахунок збільшення абсорбції кальцію. Встановлено, що інулін має вплив на інсулінемію і глікемію, а також зменшує ризик раку товстої кишки, раку молочної залози й росту пухлин загалом [4].

У 1953 році Е.Х. Хіпслі назвав неперетравлену частину клітинної стінки рослин харчовими волокнами. Американська асоціація хіміків зернових культур назвала їстівні частини рослин або аналогічні вуглеводи, стійкі до травлення та всмоктування в тонкому кишечнику людини, що піддаються повній або частковій ферментації в товстій кишці, клітковиною [5]. Харчові волокна складаються з лігніну, олігосахаридів, полісахаридів та асоційованих рослинних речовин, які виконують такі фізіологічні функції в організмі людини, як зниження рівня холестерину або глюкози в крові, і забезпечують послаблення випорожнень. Рекомендований вміст харчових волокон для здорового харчування становить 30 г для особи, яка використовує 2500 ккал, і 25 г для особи, яка використовує 2000 ккал на день. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендувала 27–40 г/добу загальної клітковини і 16–24 г/добу некрохмальних полісахаридів [4].

### Пребіотичні ефекти інуліну

Харчові речовини, що можуть вибірково сприяти активності та зростанню певних місцевих бактерій травного тракту, називаються пребіотиками [6]. Це ферментовані інгредієнти, що здатні впливати на активність і склад кишкової мікрофлори (лактобактерії і біфідобактерії). Для того, щоб компонент все ж таки називався пребіотиком, він повинен бути стійким до дії соляної кислоти шлункового соку й не всмоктуватися у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), але має піддаватися ферментації мікрофлорою кишечника на користь організму господаря [7].

### Біфідогенна концепція інуліну

Їжа, збагачена інуліном/ФОС, покращує здоров'я кишечника шляхом зменшення його колонізації патогенною мікрофлорою [8]. ШКТ зі здоровою мікробіотою організму відіграє ключову роль у розвитку імунної системи організму. Вживання інуліну й олігосахаридів позитивно впливає на лімфоїдну тканину, розташовану в кишечнику, що забезпечує захист від патогенів і токсинів, діючи як фізичний бар'єр між внутрішнім і зовнішнім середовищем [9].

Кількість і різноманітність мікробіоти кишечника є унікальною для кожного індивіда й може змінюватися протягом життя залежно від дії певних факторів, таких як прийом антибіотиків, запальні процеси тощо. Генетика, дієтичні уподобання, доступність поживних речовин, стан здоров'я організму, вік, цілісність слизової оболонки кишечника, стійкість до патогенів, зміни метаболічного профілю, тривалість транзиту їжі по кишечнику, частота дефекацій є тими основними факторами, що впливають на склад і функціональність мікробної популяції у ШКТ. Зміни складу та функції мікрофлори кишечника пов'язані з метаболічними властивостями їжі та кишковими інфекціями [9–11].

Біфідогенну роль інуліну досліджували серед здорових добровольців, збагачуючи їхнє харчування мінімальною дозою 5 г/добу інуліну [12] або олігофруктози [13] або 9 г/добу інуліну [14]. Результати досліджень показали, що збагачення раціону інуліном позитивно впливає на ріст біфідобактерій. Біфідогенний ефект був виявлений і у випадку застосування коротколанцюгових ФОС. В іншому дослідженні дорослим учасникам давали шоколадний напій з 8 г/добу мальтодекстрину або 8 г/добу інуліну близько 14 днів. Це дослідження показало значне збільшення кількості біфідобактерій у складі мікрофлори порівняно з контрольною групою [15].

Загальновідомо, що становлення мікрофлори починається одразу після народження. Кишечник малюка починає заселятися популяціями бактерій за допомогою грудного вигодовування, адже саме грудне молоко містить велику кількість олігосахаридів, які, власне, і

**Таблиця 1. Вміст інуліну й олігофруктози (г/100 г) у різних продуктах харчування**

Продукт	Інулін	Олігофруктоза (фракція інуліну)
Банан (свіжий)	0,5	0,5
Спаржа (свіжа)	2,5	2,5
Корінь цикорію (свіжий)	17,5	9,6
Часник (свіжий)	12,5	5,0
Топінамбур (свіжий)	18,0	13,5
Цибуля-порей (свіжа)	6,5	5,2
Цибуля (свіжа)	4,3	4,3
Висівки пшеничні (свіжі)	2,5	2,5
Пшеничне борошно (запечене)	2,4	2,4
Ячмінь (свіжий)	0,8	0,8
Жито (запечене)	0,7	0,7

сприяють росту мікробіоти [16]. У дослідженнях з метою забезпечення кращого біфідогенного ефекту в дітей на штучному вигодовуванні застосовуються також суміші, збагачені інуліном і ФОС [17].

Інше дослідження показало біфідогенний вплив інуліну на мікрофлору немовлят, які вигодовувались сумішшю (вік — до 12 тиж.). Доза інуліну становила 1,5 г/добу [18]. Було встановлено, що застосування дитячих сумішей з ФОС і галактоолігосахаридами (1 : 9) сприяє наближенню складу їхньої мікрофлори до такої в дітей на грудному вигодовуванні. Аналіз калу досліджуваної групи показав більш високі рівні коротколанцюгових жирних кислот і біфідофлори з одночасним покращенням частоти й консистенції випорожнень [19].

## Інулін і метаболізм ліпідів

Підвищений рівень тригліцеридів і холестерину разом з гіпертонією та інсулінорезистентністю — це ті основні фактори, що відповідають за порушення обміну речовин. Надмірна кількість холестерину в крові сприяє його відкладенню на інтимі артерій, що сприяє розвитку атеросклерозу, судинних розладів, інсультів і серцевих нападів. Було підраховано, що підвищений рівень холестерину в крові є основним фактором розвитку близько 18 % інсультів і 56 % серцево-судинних ускладнень [20]. Тому вчені продовжують шукати шляхи корекції цих порушень за допомогою дієтичних рекомендацій. Це завдання набуває ще більшої ваги, оскільки ліки для корекції ліпідного обміну є достатньо дорогими, а побічних ефектів мають чимало. Інулін і ФОС є ефективними в зниженні рівнів тригліцеридів, особливо за рахунок зменшення ліпопротеїдів дуже низької щільності після абсорбції [21].

Основний механізм гіпохолестеринемічних ефектів інуліну полягає в пригніченні синтезу тригліцеридів за рахунок зменшення ліпогенезу й збільшення синтезу коротколанцюгових жирних кислот [22]. Ацетати й пропіонати всмоктуються слизовою оболонкою товстої кишки й потрапляють у печінку, де ацетат служить субстратом для синтезу холестерину. Пропіонати ж перешкоджають ліпогенезу, блокуючи ферменти, які беруть участь у синтезі холестерину й тригліцеридів. Отже, співвідношення ацетатів і пропіонатів є життєво важливим фактором впливу на рівень тригліцеридів. Дієта, що містить 1–5 % екстракту цикорію і 5 % інуліну, може суттєво впливати на зниження вмісту ліпідів, холестерину й секрецію жовчі. Досліджувана група мала високе співвідношення ліпопротеїдів високої/низької щільності (ЛПВЩ/ЛПНЩ) порівняно з контрольною групою [20].

8-тижневе дослідження, у якому взяли участь 22 здорових добровольці, полягало у вивченні впливу маркаронних виробів, збагачених 11 % інуліну, на моторику ШКТ, а також метаболізм ліпідів і глюкози [23]. Було відмічено значну різницю між показниками (рівень глюкози, ліпідів, співвідношення ЛПВЩ/ЛПНЩ, холестерин, тригліцериди) досліджуваної і контрольної груп, причому показники досліджуваної групи були вірогідно кращими.

## Вплив інуліну на рівень глікемії

Наукові дані свідчать, що поширеність діабету швидко зростає, особливо в країнах, які розвиваються. Ожиріння й збільшення ваги є одними з основних факторів ризику метаболічних недуг, таких як резистентність до інсуліну, частота якої значно зростає. Ожиріння сприяє розвитку інсулінорезистентності в печінці, м'язах і жировій тканині, що призводить до порушення роботи клітин, чутливих до інсуліну. Високоглікемічна дієта й споживання сахарози (газовані безалкогольні напої) можуть додатково збільшити частоту виникнення різних дисглікемічних епізодів [20]. Різні дослідження показали, що дієта з високим вмістом клітковини може збільшити об'єм їжі, що призводить до збільшення часу спорожнення шлунка. Крім того, вона також сповільнює абсорбцію глюкози, завдяки чому цукор вивільняється в організмі повільніше, що сприяє зниженню рівня інсуліну. Так, інулін залишається неушкодженим після переходу з верхніх відділів ШКТ, але ферментується в товстій кишці, унаслідок чого утворюються коротколанцюгові жирні кислоти, які модулюють глюконеогенез і чутливість до інсуліну.

Епідеміологічні дані показують постійне збільшення частоти виникнення цукрового діабету як у західних, так і в азійських країнах. Цукровий діабет — це метаболічне порушення, яке головним чином виникає через аномальну активність інсуліну з подальшим підвищенням рівня глюкози в крові. У 2000 році майже 171 мільйон осіб (2,8 % населення світу) мали це захворювання [24]. Отже, дуже важливо визначити потенційні небезпеки для здоров'я і фактори ризику розвитку цієї хвороби. Було встановлено, що інулін та ФОС є ефективними в стабілізації глікемічної відповіді, а також мають позитивний вплив на ліпідний обмін за рахунок поглинання жовчних солей із тонкої кишки [25].

Позитивну роль інуліну вивчали на щурах із цукровим діабетом (алоксан-індукованим). Щури отримували порошок топінамбура з розрахунку 5, 10 і 15 % відповідно. У кінці дослідження було виявлено значне зниження рівня глюкози в крові в усіх групах порівняно з контрольною. Покращилися також функції печінки й нирок. Отже, топінамбур вважається ефективним засобом для зниження рівня гіперглікемії саме завдяки вмісту в ньому ФОС та інуліну [26].

## Інулін і робота кишечника

Інулін та олігосахариди є основними представниками харчових волокон у всьому світі. Їхня ферментація збільшує популяцію бактерій, що утворюють мікрофлору кишечника, що значною мірою може сприяти збільшенню фекальної біомаси та вмісту води в калі, а це, у свою чергу, веде до посилення перистальтики, полегшення екскреції і збільшення частоти випорожнень [27]. Оскільки фруктани інулінового типу можуть регулювати роботу кишечника, їх регулярне споживання може покращити його роботу й забезпечити зменшення запорів [28]. Запори часто зустрічаються в старшому віці, що можна пояснити зміною харчування, споживання рідини, режиму дня, а це призводить до надмірного прийому проносних засобів, зниження роботи

кишечника й фізичної бездіяльності [22]. Дослідження здорових людей, раціон яких був збагачений вмістом інуліну, показало збільшення маси випорожнень і моторики товстої кишки [28].

До корисних ефектів фруктанів інулінового типу належить не лише зростання й розмноження корисної кишкової мікрофлори, але й стимулювання системної реакції за рахунок виробництва коротколанцюгових жирних кислот і багатьох інших невістановлених метаболітів. Вони також позитивно впливають на природні бактеріальні ферменти й кінцеві продукти ферментації [27].

Численні дані свідчать про позитивну роль біфідобактерій в організмі щодо підвищення стійкості до патогенів. Інулін та олігосахариди можуть перешкоджати поширенню таких патогенів, як як *E.coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis* або *Clostridium perfringens* [29].

Позитивний вплив фруктанів інулінового типу спостерігається в людей, які страждають від діареї (діарея, пов'язана з *Clostridium difficile*). У них виявляється збільшення кількості біфідофлори й зменшення рецидивів діареї [30]. Окрім біфідогенного впливу, інулін має властивість зменшувати запалення, пов'язане з виразковим колітом [31].

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ферментовані волокна використовувались одночасно з медикаментами для досягнення кращих результатів у пацієнтів, які страждали від раку товстої кишки [32].

Фруктани інулінового типу також позитивно впливають на ентероендокринні функції і беруть участь у регуляції гормональної діяльності, пов'язаної з апетитом і відчуттям насичення [32].

Інулін проявляє сприятливі властивості щодо зниження ризику багатьох захворювань ШКТ, особливо синдрому подразненого кишечника й раку товстої кишки [33].

Рак молочної залози — це онкопатологія, що найчастіше діагностується в жінок, а такі супутні захворювання, як гіпертонія та ожиріння, знижують якість їхнього життя й негативно впливають на їхню реакцію при хімотерапії. Було встановлено, що додавання інуліну сприяє зниженню ризику серцево-судинних захворювань у таких хворих [34].

### Інулін покращує абсорбцію кальцію, магнію і заліза

Для оптимізації кісткової маси необхідне достатнє споживання кальцію в поєднанні з його посиленням всмоктуванням. Проксимальна частина тонкої кишки — головне місце асиміляції мінералів у людини, тоді як вітамін D контролює цю дію, виробляючи цитозоловий кальцій-білок і кальбідин D9K. Подальше накопичення кальцію кишечником також може відбуватися пасивним парацелюлярним шляхом через тісні контакти клітин слизової оболонки [35]. Пребіотики, зокрема інулін, допомагають досягти рівноваги кальцію через трансформацію основного місця всмоктування мінеральних речовин у товстій кишці [36]. Поки що немає чітких доказів щодо впливу інуліну на метаболізм кальцію в дорослих чоловіків і жінок у постменопаузі, тобто ця сфера ще потребує подальших досліджень [37].

Поточні дослідження також визначають вплив інуліну на поглинання Fe, особливо у випадку його дефіциту. Вважається, що молоді поросята мають належний прототип для дослідження харчового заліза у людини

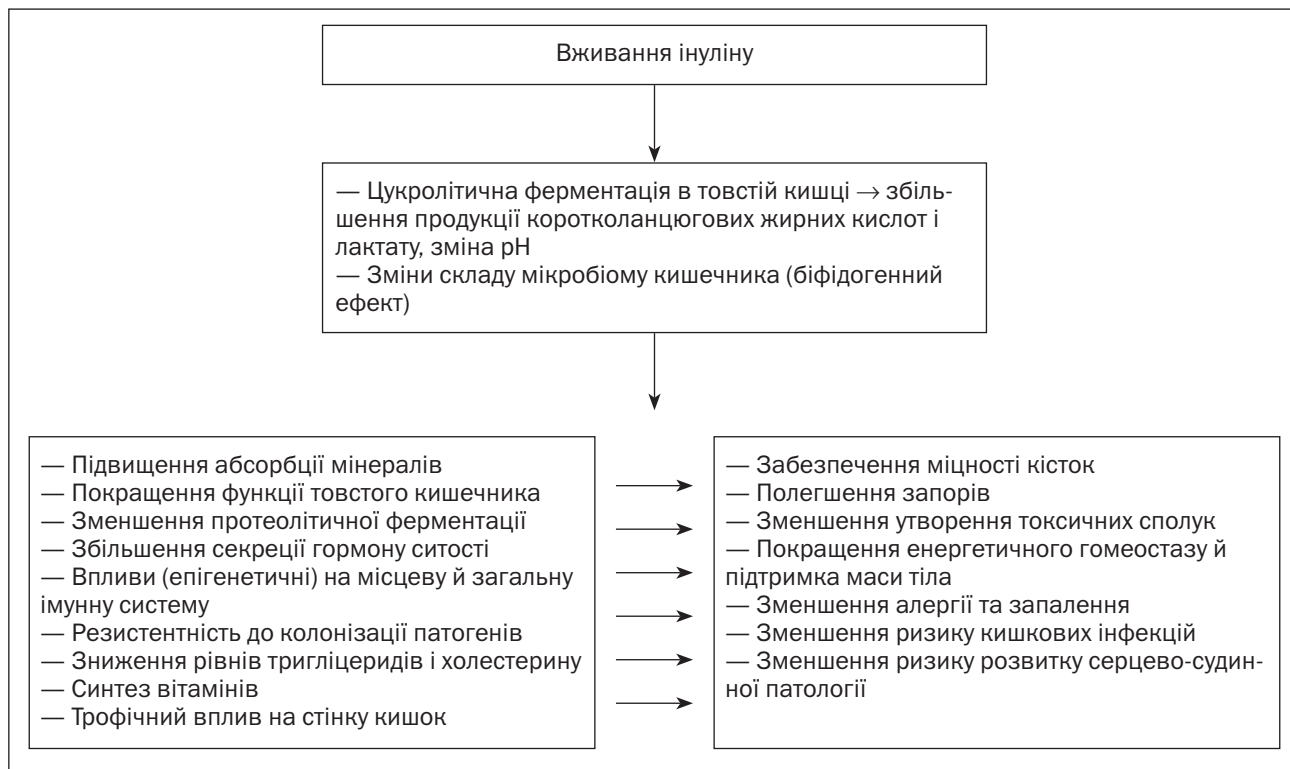


Рисунок 1. Вплив інуліну на організм людини

завдяки подібностям у внутрішній структурі ШКТ. Вміст Fe у товстій кишці свиней з анемією може бути підвищений при додаванні в раціон 4 % інуліну, також це супроводжується підвищенням рівня гемоглобіну в крові та його насиченості залізом. Було виявлено, що в цих тварин рівень сульфідів був нижчим, а позитивні ефекти інуліну пов'язують саме з нижчим їх рівнем у товстій кишці [38].

Кілька досліджень показали імуномодулюючий вплив інуліну й олігосахаридів [39]. Ці дослідження продемонстрували, що інулін та олігосахариди опосередковано стимулюють функції Т-клітин, НК-клітин й фагоцитарну діяльність через зміну концентрації лактацидних бактерій у ШКТ, що захищає не лише від патогенів, але й від розвитку пухлин [40].

Зниження провітаміну D<sub>3</sub> (7-дегідрохолестерину, 7-ДНС) є важливою причиною дефіциту вітаміну D<sub>3</sub>. Є низка досліджень, які доводять, що пребіотики, зокрема інулін, сприяють посиленню біосинтезу 7-ДНС. Відомо, що найпоширеніші мікроорганізми кишечника належать до родів *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Clostridium* і *Eubacterium*. Досліджували вплив пребіотичних добавок на два таких поширених мікроорганізми, як *Faecalibacterium prausnitzii* та *Bacteroides thetaiotamicron*. Було встановлено, що пребіотики призводять до підвищеної секреції мікробних метаболітів, таких як лактат, ацетат і піруват. Дані метаболіти поглинаються клітинами людини, і це приводить до посилення біосинтезу 7-ДНС [41].

Усі ефекти інуліну підсумовані на рис. 1.

Отже, можна дійти висновку, що інулін має багатогранні ефекти, позитивні для людського організму, що робить його застосування дуже актуальним, у першу чергу в превентивній медицині. Його застосування дає користь здоров'ю загалом, а не лише якійсь одній системі людського організму.

На ринку України існує препарат інуліну — Інулін Нео. Препарат має декілька варіантів, частина з яких дозволена для використання з 3-річного віку. Він виготовляється з екологічно чистих бульб топінамбура елітних сортів за технологією сублімації, що забезпечує повне збереження біологічно активних компонентів вихідної сировини [41].

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Waqas A., Summer R. Functional and therapeutic potential of inulin: A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019. 59(1). 1-13.
2. Інулін. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%86%D0%BD%D1%83%D0%BB%D1%96%D0%BD>
3. Meyer D., Blaauwloed J.-P. *Handbook of Hydrocolloids (Second Edition)*. 2009. 948 p.
4. Kalyani Nair K., Kharb S., Thompkinson D.K. Inulin Dietary Fiber with Functional and Health Attributes — A Review. 2010. P. 189-203. URL: <https://doi.org/10.1080/87559121003590664>.
5. Dhingra D., Michael M., Rajput H., Patil R.T. Dietary fibre in foods: a review. *J. Food Sci Technol*. 2012. Vol. 49(3). P. 255-266. doi: 10.1007/s13197-011-0365-5.

6. Gibson G.R., Probert H.M., Van Loo J. et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics. *Nutrition Research Reviews*. 2004. Vol. 17(02). P. 259-275.
7. Slavin J. Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits. *Nutrients*. 2013. Vol. 5(4). P. 1417-1435.
8. Sonnenburg E.D., Zheng H., Joglekar P. et al. Specificity of polysaccharide use in intestinal bacteroides species determines diet-induced microbiota alterations. *Cell*. 2010. Vol. 141(7). P. 1241-52.
9. Meyer D., Stasse-Wolthuis M. The bifidogenic effect of inulin and oligofructose and its consequences for gut health. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2009. Vol. 63(11). P. 1277-89.
10. de Graaf A.A., Venema K. Gaining insight into microbial physiology in the large intestine: A special role for stable isotopes. *Advances in Microbial Physiology*. 2007. Vol. 53. P. 73-314.
11. Albers R., Antoine J.-M., Bourdet-Sicard R. et al. Markers to measure immunomodulation in human nutrition intervention studies. *British Journal of Nutrition*. 2005. Vol. 94(03). P. 452-81.
12. Bouhnik Y., Raskine L., Champion K. et al. Prolonged administration of low-dose inulin stimulates the growth of bifidobacteria in humans. *Nutrition Research*. 2007. Vol. 27(4). P. 187-93.
13. Menne E., Guggenbuhl N. Fn-type chicory inulin hydrolysate has a prebiotic effect in humans. *The Journal of Nutrition*. 2000. Vol. 130(5). P. 1197-1199.
14. Harmsen H.J., Raangs G.C., Franks A.H. et al. The effect of the prebiotic inulin and the probiotic *Bifidobacterium longum* on the fecal microflora of healthy volunteers measured by FISH and DGGE. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2002. Vol. 14(4). P. 212-220.
15. Kolida S., Meyer D., Gibson G. A double-blind placebo-controlled study to establish the bifidogenic dose of inulin in healthy humans. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007. Vol. 61(10). P. 1189-1195.
16. Knol J., Boehm G., Lidestri M. et al. Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula fed preterm infants. *Acta Paediatrica*. 2005. Vol. 94(s449). P. 31-33.
17. Brunser O., Figueroa G., Gotteland M. et al. Effects of probiotic or prebiotic supplemented milk formulas on fecal microbiota composition of infants. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2006. Vol. 15(3). P. 368-376.
18. Kim S.-H., Lee D.H., Meyer D. Supplementation of infant formula with native inulin has a prebiotic effect in formula-fed babies. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2007. 16(1). 172-7.
19. Knol J., Scholtens P., Kafka C. et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: More like breast-fed infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005. Vol. 40(1). P. 36-42.
20. Yasmin A., Butt M.S., Afzaal M. et al. Prebiotics, gut microbiota and metabolic risks: Unveiling the relationship. *Journal of Functional Foods*. 2015. Vol. 17. P. 189-201.
21. Lin Z., Zhang B., Liu X. et al. Effects of chicory inulin on serum metabolites of uric acid, lipids, glucose, and abdominal fat deposition in quails induced by purine-rich diets. *Journal of Medicinal Food*. 2014. Vol. 17(11). P. 1214-1221.
22. Kaur N., Gupta A.K. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *Journal of biosciences*. 2002. Vol. 27(7). P. 703-714.
23. Russo F., Riezzo G., Chiloiro M. et al. Metabolic effects of a diet with inulin-enriched pasta in healthy young volunteers. *Current Pharmaceutical Design*. 2010. Vol. 16(7). P. 825-831.
24. Nakamura Y.K., Omaye S.T. Metabolic diseases and pro- and prebiotics: Mechanistic insights. *Nutrition & Metabolism*. 2012. Vol. 9(1). P. 1.

25. Abad Alegria F., Gonzalez Vivanco P. The health and nutritional virtues of artichokes-from folklore to science. V International Congress on Artichoke. 2003. P. 25-31.
26. Zaky E.A. Physiological response to diets fortified with Jerusalem artichoke tubers (*Helianthus tuberosus* L.) powder by diabetic rats. American-Eurasian Journal of Agricultural & Environmental Sciences. 2009. Vol. 5(5). P. 682-688.
27. Alexiou H., Franck A. Prebiotic inulin type fructans: Nutritional benefits beyond dietary fibre source. Nutrition Bulletin. 2008. Vol. 33(3). P. 227-233.
28. Den Hond E., Geypens B., Ghooys Y. Effect of high performance chicory inulin on constipation. Nutrition Research. 2000. Vol. 20(5). P. 731-736.
29. Fooks L.J., Gibson G.R. In vitro investigations of the effect of probiotics and prebiotics on selected human intestinal pathogens. FEMS Microbiology Ecology. 2002. Vol. 39(1). P. 67-75.
30. Lewis S., Burmeister S., Brazier J. Effect of the prebiotic oligo-fructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A randomized, controlled study. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2005. Vol. 3(5). P. 442-448.
31. Furrer E., Macfarlane S., Kennedy A. et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum* / synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: A randomised controlled pilot trial. Gut. 2005. Vol. 54(2). P. 242-249.
32. Rafter J., Bennett M., Caderni G. et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. The American Journal of Clinical Nutrition. 2007. Vol. 85(2). P. 488-496.
33. Shoaib M., Mukama O., Shehzad A. et al. Inulin: Properties, health benefits and food applications. Carbohydrate Polymers. 2016. Vol. 147. P. 444-454.
34. Becerril-Alarcón Y., Campos-Gómez S., Valdez-Andrade J.J. Inulin Supplementation Reduces Systolic Blood Pressure in Women with Breast Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. Cardiovasc. Ther. 2019. Vol. 1. 5707150. doi: 10.1155/2019/5707150.
35. Weaver C.M., Liebman M. Biomarkers of bone health appropriate for evaluating functional foods designed to reduce risk of osteoporosis. British Journal of Nutrition. 2002. Vol. 88. P. S225-S232.
36. Scholz-Ahrens K.E., Schaafsma G., van den Heuvel E.G., Schrezenmeier J. Effects of prebiotics on mineral metabolism. The American Journal of Clinical Nutrition. 2001. Vol. 73(2). P. 459s-464s.
37. Ranawana V. Inulin: A Review of its Functional Properties in Relation to Calcium Absorption in Humans. Journal of Food and Agriculture. 2010. Vol. 1. P. 26-35. URL: <http://doi.org/10.4038/jfa.v1i1.1837>
38. Yasuda K., Roneker K.R., Miller D.D. et al. Supplemental dietary inulin affects the bioavailability of iron in corn and soybean meal to young pigs. Journal of Nutrition. 2006. Vol. 136(12). P. 3033-3038.
39. Schley P.D., Field C.J. The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. British Journal of Nutrition. 2002. Vol. 87. P. S221-S230.
40. Kelly-Quagliana K.A., Nelson P.D., Buddington R.K. Dietary oligo-fructose and inulin modulate immune functions in mice. Nutrition Research. 2003. Vol. 23(2). P. 257-267.
41. Gokhale S., Bhaduri A. Provitamin D<sub>3</sub> modulation through prebiotics supplementation: simulation based assessment. Nature. 2019. Vol. 9. P. 19267. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55699-2>.
42. URL: <https://www.add.ua/ua/inulin-neo-3-vanilin-dlya-detej-sashe-10.html>.

Отримано/Received 03.08.2020

Рецензовано/Revised 17.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2020 ■

#### Information about authors

S.L. Nyankovskyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID id: 0000-0002-0658-9253  
 O.S. Nyankovska, MD, PhD, Professor at the Department of pediatrics and neonatology of Faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID id: 0000-0002-7683-9588  
 M.S. Yatsula, Associate Professor at the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID id: 0000-0002-3733-4907  
 M.I. Horodylovska, MD, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; ORCID id: 0000-0003-4962-3455

Няньковский С.Л., Няньковская Е.С., Яцула М.С., Городилловская М.И.  
 Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

#### Функциональный и лечебный потенциал инулина (обзор литературы)

**Резюме.** Здоровье и питание — это сфера наиболее актуальных исследований на сегодняшний день. Часто бывает, что блюда, которые доставляют нам удовольствие, лишают нас некоторых необходимых питательных веществ, что приводит к возникновению различных недугов, таких как гипергликемия, гиперхолестеринемия, заболевания кишечника и тому подобное. За последние несколько десятилетий возрос спрос на функциональные продукты питания. Несколько исследо-

ваний показали, что инулин функционирует как пребиотик, способствуя хорошему пищеварению, а также влияет на липидный обмен и уменьшает риск остеопороза за счет увеличения абсорбции кальция. Установлено, что инулин влияет на инсулинемию и гликемию, а также уменьшает риск рака толстой кишки. Последние исследования показали, что он способствует биосинтезу прекурсора витамина D.

**Ключевые слова:** инулин; пребиотики; микробиота; обзор

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

#### Functional and therapeutic potential of inulin (literature review)

**Abstract.** Health and nutrition is the most challenging arena in this era and would persist in the forthcoming years. Although dense, energy rich or refined foods provide comfort but deprive some of the rightful nutrients that lead to onset of various ailments such as hyperglycemia, hypercholesterolemia, colorectal cancers and irritable bowel disease. Over the last few decades, tremendous increase in the demand of functional foods was revealed. Several

researches show that inulin works as a prebiotic, promoting good digestive health, also affecting lipid metabolism and reducing the risk of osteoporosis by increasing calcium absorption. Inulin affects insulinemia and glycaemia, also reduces the risk of colon cancer. Recent studies have shown that it promotes the biosynthesis of vitamin D precursor.

**Keywords:** inulin; prebiotics; microbiome; review

# ІНУЛІН-НЕО

- відновлює мікрофлору кишківника
- підвищує стійкість до інфекцій
- підтримує імунітет
- захищає слизові оболонки
- зменшує патогенну контамінацію



## Інулін-Нео 5

Вік	Режим дозування*
Дорослі	2 саше на добу

\* Дозволяється розведення в соках, молоці, кашах при кімнатній температурі. Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

## Інулін-Нео 3

Вік	Режим дозування*
Діти 3-12 років	1 саше на добу
Діти від 12 років	2 саше на добу

\* Дозволяється розведення в соках, молоці, кашах при кімнатній температурі. Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

## Інулін-Нео банка 70 г/140 г

Вік	Режим дозування*
Діти від 3 років	2 чайні ложки на добу
Дорослі	2 столові ложки на добу

\* Розділити на 2 прийоми. Дозволяється розведення в соках, молоці, кашах при кімнатній температурі. Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

## Інулін-Нео капсули № 90

Вік	Режим дозування*
Діти 3-12 років	1 капсула двічі або тричі на день
Діти від 12 років та дорослі	1-2 капсули тричі на день <sup>1</sup>

\* Під час або до вживання їжі. Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

<sup>1</sup> За потребою дозу можна збільшити до 12 капсул на добу.

**ІННЕО**  
фарм

ІННОВАЦІЇ ВІД ПРИРОДИ

[www.inneopharm.com](http://www.inneopharm.com)

Виробник: ТОВ «ІННЕО ФАРМ»  
Україна, 67806, Одеська обл., Овідіопольський р-н,  
смт Авангард, вул. Базова, 12-Д. Тел.: +380 (48) 704-04-94.

# ВОРМІЛ

НАДІЙНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ  
ЕФЕКТИВНОЇ ДЕГЕЛЬМІНТИЗАЦІЇ  
ТА ПРОФІЛАКТИКИ ГЕЛЬМІНТОЗІВ

з 1 року життя

## ШИРОКИЙ СПЕКТР ДІЇ

Найбільш широкий спектр дії серед антигельмінтних препаратів

## ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

Доведена дія при лікуванні мікст-інвазій, коли виявляється 2 і більше паразити

## ПОДВІЙНИЙ МЕХАНІЗМ ДІЇ

Висока ефективність завдяки подвійному механізму дії

## УНІВЕРСАЛЬНІСТЬ ДІЇ

Діє як на кишкові, так і на тканинні паразити у формі яєць, личинок та дорослих гельмінтів.

## БЕЗПЕКА

Альбендазол - рекомендований ВОЗ як антигельмінтний препарат з високим профілем безпеки

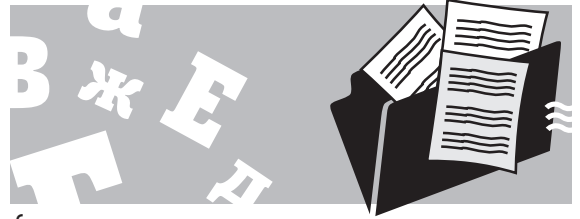


ВОРМІЛ суспензія оральна, 200 мг/5 мл; по 10 мл у флаконі; РП UA/6434/01/01 від 15.05.17.  
ВОРМІЛ таблетки для жування, 400 мг, по 1 або 3 таблетки у блістері; РП UA/6434/02/01 від 19.05.17.  
Препарат відпускається за рецептом. Повна інструкція із застосування міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Лікарський засіб має протипоказання і можливі побічні ефекти. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією.



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





УДК 616.995.132-053.2

## Проблема гельмінтозів у педіатрії. Токсокароз

18.06.2020 р. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Дніпропетровська медична академія МОЗ України, ГО «Українська асоціація медичної освіти», Міжнародний благодійний фонд «Видавництво «Сфера» за підтримки Видавничого дому «Заславський», журналу «Здоров'я дитини», газети «Новини медицини та фармації», медичного порталу <http://www.mif-ua.com/> провели Міжнародну науково-практичну конференцію для педіатрів і сімейних лікарів з онлайн-трансляцією «COVID-19. Лікування дитячих хвороб в умовах пандемії. Що потрібно знати практикуючому лікарю».

У рамках конференції були висвітлені актуальні питання сучасної педіатрії. Із докладом «Проблема гельмінтозів у педіатрії. Токсокароз. Що робити?» виступила кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та неонатології Запорізької медичної академії післядипломної освіти Т.Г. Андрієнко.

Токсокароз — паразитарне захворювання, що викликається мігруючими личинками аскарид собак (*Toxocara canis*) і характеризується тривалим рецидивуючим перебігом і поліорганичним ураженням алергічної природи. Як відомо, найбільш патогенну дію мають гельмінти в міграційній і тканинній стадіях. Діагностика токсокарозу утруднена через поліморфізм і невизначеність клінічних проявів. У повсякденній клінічній практиці своєчасне встановлення діагнозу та призначення специфічної терапії — швидше виняток, ніж правило (Бодня І.П., 2019).

За статистичними даними зарубіжної літератури, захворюваність на токсокароз у світі зросла за останні 50 років на 300 % (Medawar V. et al., 2017).

Інвазія токсокарозом людей коливається від 2,6 % у Бельгії, 3,6 % у Японії, 6,1 % у Нідерландах до 51 % на Тайвані, 68,2 % у Колумбії та понад 80 % у Брази-

лії, Непалі та на островах Карибського басейну (Бодня І.П., 2019).

В Україні останніми роками спостерігається тенденція до зростання більше ніж у 10 разів числа виявлених хворих на токсокароз (Чокан В.І., 2018).

Джерелом зараження людини є собаки, які виділяють яйця токсокар з фекаліями. Люди інфікуються при проковтуванні яєць, що містяться в ґрунті або піску (діти), при вживанні забруднених землею овочів та ягід.

Токсокари потрапляють в організм собак із землею, піском, пилом, при контакті з іншою собакою, щеням, шерсть яких забруднена яйцями. Паразитує токсокари в собак у тонкій кишці та шлунку. Хворі тварини щодня виділяють мільйони яєць.

Прямий контакт із собаками не має значення, тому що яйця є незаразними у свіжих фекаліях і стають заразними тільки у ґрунті.

Яйця гельмінтів, що виділяються собаками, дозрівають до інвазійних стадій у ґрунті та стають заразними через 2–4 тижні в навколишньому середовищі, зберігають свою життєздатність у ґрунті до 10 років і гинуть тільки при температурі –13 °С.

При потрапленні в організм людини яєць *Toxocara canis* вони переміщуються шлунково-кишковим трактом, і в проксимальному відділі тонкого кишечника з яєць виходять личинки, які через слизову оболонку проникають у систему кровообігу і з плином крові мігрують в організмі. Личинки осідають у тканинах, де створюють паразитарні гранульоми й можуть зберігати життєдіяльність багато років. Під впливом несприятливих факторів (наприклад, при імуносупресії) личинки активуються та можуть повторно мігрувати (Заячук О.І. Буковинський мед. вісник. 2010. Т. 14. № 4(56). С. 32-34).

Вірогідність інвазії людей напряму залежить від поширеності токсокарозу в навколишньому середовищі. Середня ураженість токсокарозом собак,

обстежених на різних континентах, становить понад 15 %, але в деяких регіонах досягає 93 % (Васюкова М.М., 2012).

При обстеженні ґрунту площа обсіменіння яйцями токсокар у населених пунктах становила від 1–3 до 57–60 %. На сьогодні спостерігається така тенденція: у містах за відсутності спеціалізованих майданчиків місцем вигулу собак стають дитячі ігрові майданчики та пісочниці на прибудинкових територіях. При обстеженні в м. Львові на 9 дитячих ігрових майданчиках із 19 обстежених було виявлено яйця *Toxocara canis* (Прийма О.Б., 2009). У Німеччині поширеність яєць *Toxocara canis* на дитячих ігрових майданчиках також досить висока — вони були виявлені на кожному четвертому майданчику м. Ганновера (за умови, що пісок на них змінюється кожні 3 роки) (Kleine A., Springer A., 2017).

В Україні у результаті дослідження, що було проведене в Чернівцях у 2006–2007 рр., позитивний титр антитіл до антигенів токсокар був виявлений у 39,4 % дітей (315 із 808 обстежених) і 11,2 % дорослих (14 із 112 обстежених). Практично в усіх в епідеміологічному анамнезі були контакти з домашніми й бродячими собаками. В популяції переважали сільські жителі, які становили 70 % (Захарчук О.І., 2007).

Діагноз токсокарозу найчастіше встановлюється на підставі епідеміологічного анамнезу, клінічної симптоматики, гематологічних проявів, виявлення антитіл до антигенів токсокар (імуноферментний аналіз (ІФА) із секреторно-екскреторними антигенами личинок токсокар). Паразитологічний діагноз — ідентифікація гранульом і личинок у тканинах — встановлюється дуже рідко.

Серед лабораторних показників у гострій фазі захворювання слід звернути увагу на такі: гіпереозинофілія крові (від 10–20 до 50–80 %), гіпергаммаглобулінемія, лейкоцитоз і підвищена швидкість осідання еритроцитів, збільшення рівня сироваткового IgE. У випадках ураження печінки спостерігається підвищення білірубіну й гіперферментемія. У хронічній стадії захворювання гострі клінічні й лабораторні ознаки згасають.

У постановці діагнозу велике значення має серологічна діагностика — визначення anti-Toxocara IgG.

#### Основні клінічні форми токсокарозу:

— вісцеральна форма, що розвивається внаслідок зараження великою кількістю личинок і має виражену клінічну картину;

— очний токсокароз, що розвивається при зараженні одиничними личинками;

— безсимптомний, або прихований, токсокароз, що виявляється при серологічних дослідженнях, коли личинки знаходяться в різних тканинах у «сплячому» стані, зберігаючи життєздатність.

Вісцеральний токсокароз характеризується рецидивуючою лихоманкою, легенеvim синдромом (від легких катаральних явищ до гострого бронхіту, пневмонії, тяжких нападів задишки, посилення ле-

генового рисунка, зокрема рентгенологічно можуть виявлятися летючі інфільтрати), абдомінальними болями, збільшенням розмірів печінки, лімфаденопатією, еозинофілією, гіпергаммаглобулінемією. Можуть спостерігатися додаткові симптоми, але вони зустрічаються набагато рідше: шкірні й алергічні реакції (кропив'янка, поліморфний висип, набряк Квінке), міокардит, панкреатит, ураження щитоподібної залози, ураження м'язової тканини з розвитком болючих інфільтратів по ходу м'язів, ураження центральної нервової системи (тривалі головні болі, епілептиформні напади, парези, паралічі, порушення сну тощо).

Очний токсокароз — це одна з найчастіших причин втрати зору. Клінічно ця форма токсокарозу має перебіг хронічного ендодальміту, хоріоретиніту, іридоцикліту, кератиту, папіліту. Діагностика очного токсокарозу складна, тому що специфічні антитіла не виявляються або виявляються в низьких титрах, кількість еозинофілів зазвичай нормальна або незначно підвищена.

При аналізі перебігу токсокарозу в 103 дітей в амбулаторному відділенні з боротьби з зоонозами у м. Лодзь (Польща) встановлено, що найбільш частою формою захворювання був прихований токсокароз (95,1 % дітей). Меншу частину випадків становив очний токсокароз (4,9 %). Найбільш частими скаргами були біль у животі й незначна лімфаденопатія. У 64,3 % дітей у лабораторних показниках виявлялась еозинофілія. У цьому ж дослідженні було встановлено, що кількість курсів лікування мала пряму залежність від місця проживання дитини: понад 50 % сільських дітей були потрібні три курси лікування. Курс лікування: альбендазол протягом 3–5 діб і через 3 тижні — мебендазол протягом 3 діб (Wiśniewska-Ligier M. et al., 2012).

#### Основні показання для серологічного обстеження на токсокароз:

— ознаки ураження печінки, легенів і/або лихоманка неясного походження на тлі еозинофілії в крові;

— схильність до алергій;

— безпричинне порушення зору;

— неефективність стандартного лікування хвороб внутрішніх органів;

— загальне погіршення самопочуття, слабкість, стомлюваність;

— перебування в групі ризику.

Легкі безсимптомні форми не потребують специфічної терапії, організм може самостійно приводити до деструкції. Альбендазол є препаратом вибору для лікування токсокарозу (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Дітям до 6 років призначення препарату в високих дозах не рекомендується. Режим дозування встановлюється індивідуально залежно від віку, маси тіла, а також ступеня тяжкості інфекції:

— при масі тіла понад 60 кг — 400 мг 2 рази на добу;

— при масі тіла менше за 60 кг — 15 мг/кг на дозу в 2 прийоми;

— максимальна добова доза — 800 мг.

На вітчизняному ринку альбендазол представлений препаратом Vormil. Його перевагою є те, що препарат впливає на всі стадії розвитку гельмінтів і ефективний при будь-якій локалізації — як при кишковій формі, так і при інвазивних гельмінтозах.

Дозволений до використання дітям з 1 року у вигляді оральної суспензії і дітям від 2 років у вигляді жувальних таблеток. Курс лікування становить 5–10 діб залежно від тяжкості захворювання (інструкція до медичного препарату Vormil).

Критерії ефективності лікування (Комарницька Л.В. та ін., 2009):

- прогресивне зниження рівня еозинофілів;
- регрес клінічних проявів хвороби;
- зниження титру/рівня специфічних антитіл (контрольне обстеження проводити через 3 місяці).

Клінічний ефект лікування випереджає позитивну динаміку гематологічних та імунологічних показників. Отже, дитина з токсокарозом потребує тривалого

спостереження й обстеження в динаміці. За відсутності покращання показників курс специфічної терапії треба повторювати кожні 3 місяці (Комарницька Л.В. та ін., 2009).

Спостереження: щонайменше 6 місяців до отримання двох негативних контрольних результатів ІФА. Клінічний огляд і загальний аналіз крові в періоді спостереження доцільно проводити 1 раз на місяць (Комарницька Л.В. та ін., 2009).

Основним профілактичним заходом є лікування домашніх собак протиглистними препаратами (найбільш ефективним є лікування цуценят віком 4–5 тижнів, а також вагітних самок). Також украй необхідний захист дитячих ігрових майданчиків, пісочниць, територій дитячих садків, парків, скверів від вигулу собак.

**За матеріалами конференції підготувала  
Т.В. Тлустова ■**



УДК 616.2-022.6-053.2

## Застосування цефалоспоринів у педіатричній практиці: сучасні реалії

У рамках онлайн-конференції «COVID-19. Лікування дитячих хвороб в умовах пандемії. Що потрібно знати практикуючому лікарю», яка відбулася 18.06.2020, д.м.н., професором, завідувачем кафедри педіатрії та медичної генетики ДЗ «ДМА МОЗ України» О.Є. Абатуровим була зроблена доповідь «Застосування цефалоспоринів у педіатричній практиці: сучасні реалії».

За статистикою, антибіотики в медичній практиці є однією з груп препаратів, що призначаються найчастіше. Найбільш часто антибіотики застосовуються при бактеріально-асоційованих інфекціях дихальних шляхів. Професор зазначив, що в більшості випадків інфекційна патологія респіраторного тракту пов'язана з вірусами (коронавіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, віруси грипу, парагрипу), але 20 % інфекційної патології дихальних шляхів асоціюється з бактеріальною інфекцією. Серед бактеріальних агентів лідирують *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*. У структурі лор-патології перше місце посідає *Haemophilus influenzae*, в інших відділах респіраторного тракту на першому місці — *Streptococcus pneumoniae*.

Вибір антибактеріального препарату для лікування гострих інфекційних захворювань дихальних шляхів, асоційованих із бактеріальними агентами, ґрунтується на трьох основних критеріях:

- природна активність антибіотика *in vitro* проти основних збудників захворювання;
- рівень набутої резистентності збудників у популяції;
- клінічна ефективність антибіотика доведена в контрольованих порівняльних дослідженнях.

Серед призначень антибіотиків для лікування інфекцій дихальних шляхів в амбулаторній практиці педіатра, згідно з даними в Україні за 2016 рік, частота призначень була такою: азитроміцин, амоксицилін/клавуланат, амоксицилін, цефуроксим, цефподоксим, цефіксим, цефтріаксон, фуразидин, ко-тримоксозол. Але наскільки така частота призна-

чень відповідає сучасним даним щодо ефективності антибактеріальних препаратів і резистентності мікроорганізмів до них?

При проведенні аналізу природної активності *in vitro* й набутої резистентності основних бактеріальних збудників респіраторних інфекційних захворювань встановлено, що *Haemophilus influenzae* має високий рівень резистентності до азитроміцину й доксицикліну, натомість спостерігається висока активність препаратів цефалоспоринового ряду без набутої стійкості в цього збудника інфекцій дихальних шляхів. Отже, згідно зі статистичними даними, препарат азитроміцин, який найчастіше призначається лікарями, у 50 % випадків буде неефективний.

*Streptococcus pneumoniae*, найчастіший збудник інфекцій нижніх дихальних шляхів, має високу частоту резистентності до багатьох антибактеріальних препаратів із найвищим рівнем резистентності до доксицикліну. Частота резистентності *Streptococcus pneumoniae* до азитроміцину становить 20 %, до цефіксиму, цефазоліну й амоксициліну/клавуланату — по 10 %. Найвищу активність щодо *Streptococcus pneumoniae* мають цефіксим та азитроміцин, але азитроміцин, згідно з актуальними протоколами лікування позалікарняних пневмоній, не використовується для їх лікування. До збудника *Staphylococcus aureus* зберігають високу активність цефіксим і цефазолін, щодо яких він не має набутої резистентності. Азитроміцин і доксициклін також демонструють високу природну антимікобактеріальну активність, але *Staphylococcus aureus* має резистентність до цих двох препаратів у майже половині випадків. Природна активність цефіксиму щодо *Klebsiella pneumoniae* становить майже 70 %, а резистентність збудника до цього антибіотика — лише 10 %. У той же час активність амоксициліну/клавуланату, доксицикліну й азитроміцину є нижчою, а резистентність збудника — у понад 2 рази вищою. *Mycoplasma pneumoniae* і *Chlamydothyla pneumoniae* високочутливі до лікування доксицикліном, азитроміцином, але мають резистентність до азитроміцину в майже 20 % випадків. *Moraxella catarrhalis* на сьогодні

майже не має антибіотикорезистентності й високочутлива до лікування цефіксимом, амоксициліном/клавуланатом, менш чутлива до доксицикліну, азитроміцину, цефазоліну.

Відомий антибіотик широкого спектра дії з групи фторхінолонів — левофлоксацин високоактивний щодо всіх вищезгаданих бактеріальних збудників інфекцій респіраторного тракту, і ці збудники не мають поки що набутої резистентності до нього. Але левофлоксацин застосовується лише в дорослих і не може бути рекомендований дітям із гострим бактеріальним захворюванням дихальних шляхів.

Згідно із рекомендаціями Clinical Practice Guidelines The Pediatric Infectious Diseases Society та The Infectious Diseases Society of America, бета-лактамі антибіотики є препаратами першого вибору як монотерапія первинно виявлених неускладнених бактеріальних бронхолегеневих захворювань. Першим препаратом вибору для лікування позалікарняних пневмоній у дітей із групи бета-лактамі є амінопеніциліни. Підвищення рівня резистентності до макролідів дозволяє припустити, що емпірична монотерапія макролідом може використовуватися тільки для лікування ретельно відібраних пацієнтів без факторів ризику ураження лікарсько-стійкими патогенами. Але така монотерапія не може бути рекомендована в звичайному порядку застосування при позалікарняній пневмонії.

За результатами метааналізів, високий рівень природної антимікробної активності проти основних збудників захворювань органів дихання та лор-органів у поєднанні з низьким рівнем резистентності мають цефалоспорины III покоління й фторхінолони. Отже, зміни в антибіотикочутливості мікроорганізмів, нові дані щодо активності антибіотиків потенціують зміни в антибактеріальному лікуванні.

Одним з найбільш упроваджуваних у практичну діяльність препаратів із групи цефалоспоринов є цефіксим (Сорцеф). Це перший цефалоспорин третього покоління для перорального застосування з високою терапевтичною ефективністю й безпечністю. Підходить для лікування інфекцій як в умовах стаціонару, так і амбулаторно. Цей препарат має модифіковану хімічну структуру, що забезпечує йому покращені фармакокінетичні характеристики, розширений спектр антибактеріальної дії, високу резистентність до бета-лактамазидів, високу резистентність до соляної кислоти (не змінює свою біодоступність при пероральному застосуванні), має достатній рівень проникності із шлунково-кишкового тракту в кров, має довгий період напіввиведення (прийом препарату 1 раз на добу) і у той же час — низьку частоту побічних ефектів.

Препарат має широкий антимікробний спектр дії:

— ефективний щодо грампозитивних мікроорганізмів — *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*;

— ефективний щодо грамнегативних мікроорганізмів — *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella Catarrhalis*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Esherichia*

*coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Cerratia marcescens*.

На відміну від макролідів, що діють на мікроорганізми бактеріостатично, цефіксим має бактерицидну дію. Терапевтично ефективна концентрація цефіксиму в крові після прийому таблетки 400 мг зберігається тривалий час і досягає мінімальної інгібуєчої концентрації 90 майже для всіх клінічно важливих патогенів, що викликають захворювання респіраторного тракту. Фармакокінетичні особливості препарату дозволяють приймати його лише 1 раз на добу. Максимальна концентрація препарату в крові досягається вже через 4 години. При цьому суспензія для перорального прийому всмоктується набагато краще, ніж таблетки, і забезпечує пік концентрації на 25–50 % вищий, ніж при прийомі таблетованої форми. 40–50 % препарату виводиться через нирки в незміненому стані, 50–60 % препарату виводиться через біліарний тракт.

Особливістю цефіксиму є те, що його активні молекули накопичуються саме в респіраторному тракті. Високі концентрації досягаються в palatinalni tonzili, синусах, середньому вусі, слині, легенях, нирках, плаценті.

Після введення в практику пневмококової вакцини відбулося зниження частоти виникнення інвазивної пневмококової інфекції, а при отитах найчастіше зустрічається як причинно-значущий збудник *Haemophilus influenzae*. На основі отриманих останнім часом даних можна зробити висновки, що в майбутньому антимікробна терапія у хворих з амбулаторними інфекціями верхніх дихальних шляхів повинна бути спрямована на пеніцилін-сприйнятливі патогени *Streptococcus pneumoniae*, бета-лактамаза-продукуючі бактерії *Haemophilus influenzae*, амоксицилін-стійкі *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*. У цих умовах пероральні цефалоспорины третього покоління, такі як цефіксим, можуть використовуватися для терапії інфекцій верхніх дихальних шляхів, що викликані бактеріальними агентами.

Ефективність цефіксиму в лікуванні бактеріальних інфекцій лор-органів і дихальних шляхів доведена в багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях, і в даний час цефіксим широко застосовується в дітей.

У великому експериментальному дослідженні було встановлено, що всі ізоляти *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* чутливі до цефіксиму. За результатами іншого великомасштабного дослідження було доведено, що цефіксим може бути не тільки препаратом вибору, але й препаратом кінцевого лікування майже всіх позагоспітальних бактеріально-асоційованих респіраторних захворювань.

У роботі групи македонських авторів було показано, що лікування цефіксимом було успішним у 100 % пацієнтів, які страждають від гострого отиту, у 83,3 % пацієнтів із гострим синуситом, у 100 % пацієнтів із позалікарняною неускладненою пневмонією. Антибіотик добре переносився. За період дослідження було зафіксовано лише один випадок (1,3 %) із го-

стрим гастроентеритом і два випадки (2,6 %) макулопапульозної висипки. Побічні ефекти були мінущими й зникали після закінчення терапії в усіх трьох випадках.

У дослідженні 2007 року було встановлено, що майже при всіх бактеріальних запальних захворюваннях респіраторного тракту Сорцеф (цефіксим) приводить до значного покращення стану в більшості випадків:

- при тонзилітах — 88 %;
- при синуситах — 98 %;
- при середньому отиті — 93 %;
- при бронхіті — 92 %;
- при позалікарняній неускладненій пневмонії — 90 %.

Також у цьому дослідженні було продемонстровано високий профіль безпеки цефіксиму. З побічних ефектів найчастіше зустрічалась нудота (2,8 %), діарея (1,7 %), головний біль (1,3 %), висипання (1,2 %). Отже, терапія Сорцефом респіраторних бактеріальних інфекцій у дітей забезпечила високу клінічну ефективність і безпеку.

Метааналіз лікування тонзиліту в дітей показав, що лікування цефіксимом таке ж ефективне, як і лікування іншими пероральними препаратами цефалоспоринового ряду. Ефективність цефіксиму в цьому дослідженні становила 90–97 %.

У рандомізованому порівняльному дослідженні терапевтичної ефективності цефіксиму й пеніциліну в дітей і підлітків із стрептококовим фарингітом було встановлено, що при призначенні цефіксиму в дозі 8 мг/кг/добу його ефективність становить 94 % (а пеніциліну V — лише 74 %).

У дослідженні ефективності цефіксиму для лікування неускладнених позалікарняних пневмоній у дітей було показано, що цефіксим показав високу ефективність незалежно від виду бактеріального агента, який спричинив пневмонію.

**Отже, цефіксим може бути препаратом вибору при лікуванні майже всіх позалікарняних бактеріально-асоційованих неускладнених респіраторних інфекцій у дітей.**

**Підготувала Тетяна Тлустова ■**



ALKALOID  
SKOPJE

# СОРЦЕФ®

## ЦЕФИКСИМ

### ВІРНИЙ ВИБІР



просто  
1 раз на добу  
дозування

## СОРЦЕФ®

400 мг таблетки

100 мг/5 мл гранули для приготування суспензії

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Діюча речовина: цефхім.

Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Гранули для приготування суспензії.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Цефалоспорины третього покоління. Код АТХ J01D D08.

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

- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків або в разі ризику неефективності лікування;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистoureтриг, неускладнений пієлонефрит).

**Спосіб застосування та дози.** Прийом їжі не впливає на всмоктування цефхімису. Звичайний курс лікування становить 7 днів, за необхідності – до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.

**Дорослі і діти старше 12 років з масою тіла більше 50 кг:** рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу одноразово або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.

**Пацієнти літнього віку:** призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Алкалоїд АД-Скоп'є.

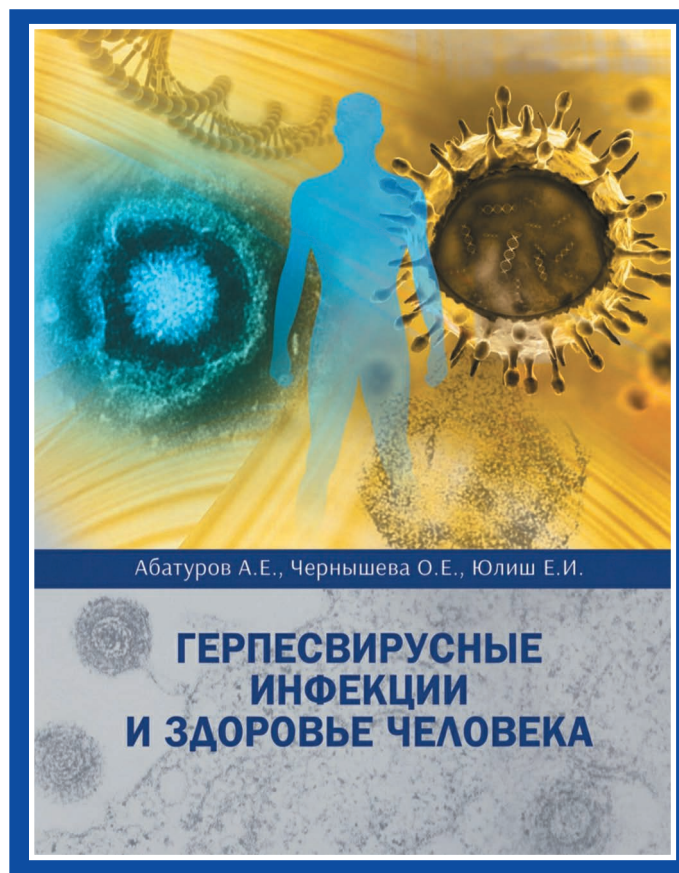
**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.





## Рецензія на монографію «Герпесвірусные инфекции и здоровье человека» (Абатуров А.Е., Чернышева О.Е., Юлиш Е.И.), 2020 рік



Глобалізація захворювань, що викликаються вірусними інфекціями, вперше зафіксована століття тому з так званої «іспанки», а з кінця 2019 року розвивається глобальна пандемія нової коронавірусної інфекції — COVID-19, викликана коронавірусом SARS-CoV-2. Віруси на сьогодні вважаються причинами розвитку багатьох захворювань, що раніше належали до соматичних, онкологічних, ендокринних. Особливо це стосується вірусних інфекцій з персистуючим тривалим перебігом.

Книга побудована за традиційною схемою: вступ, десять розділів, висновки, 34 таблиці, 81 рисунок. Спи-

сок 884 літературних джерел, використаних у монографії, з них 440 іноземних.

У першому розділі, присвяченому характеристикам персистуючих інфекцій, зазначена їх роль у формуванні гострої та хронічної патології, в тому числі в жінок і плода.

Відносини макро- і мікроорганізмів розглядаються у другому розділі. Особливість патогенетичних зрушень при персистенції інфекційного агента пов'язана в основному з пошкодженням тканин господаря, що обумовлюється головним чином реакціями самого господаря на інфекцію. При цьому імуногенетичні осо-



бливості організму хазяїна обумовлюють сприйнятливості організму до інфекцій.

Сьогодні вже з досить великою впевненістю можна говорити про значну роль інфекцій, особливо персистуючих, у формуванні так званої соматичної патології, що розглядається в третьому розділі монографії. Взаємодія персистуючого патогенного фактора з організмом тривалий час обмежується періодичною появою незначних змін у функціонуванні тієї чи іншої системи, а згодом персистуючий запальний процес призводить і до структурних порушень. Наведені захворювання, що вважалися соматичними, за даними сучасних досліджень, тісно пов'язані з гострими і персистуючими інфекціями.

У четвертому розділі проведено аналіз значущості персистуючих інфекцій у патології дітей різного віку. Зокрема, це дані про те, що у більшості дітей, померлих у віці до 14 років з різних причин, в тому числі і від автоімунних захворювань, фоном були персистуюча латентна внутрішньоклітинна інфекція і пов'язаний з нею імунодефіцитний стан.

П'ятий розділ присвячений причинам, ймовірності і шляхам інфікування плода та новонародженого, патогенезу інфекційного процесу у вагітної та дитини, формуванню вродженого інфікування. Підкреслюється, що навіть легка та безсимптомна інфекція у вагітної може призвести до тяжких уражень плода, і тільки у 10 % вагітних персистуюча внутрішньоклітинна інфекція має яскраві клінічні симптоми.

Загальна характеристика вірусів групи герпесвірусів докладно наведена у шостому розділі. Розглянуті їх властивості, патогенність, шляхи розвитку патологічного процесу, що викликається ними, пов'язані з ними захворювання.

У матеріалах сьомого розділу визначено принципи та методи специфічної діагностики герпесвірусних інфекцій, виявлення за їх допомогою характеру і стадії інфекційного процесу і на підставі аналізу їх даних запропоновані підходи до терапії.

Питанням клінічних проявів і діагностики захворювань, асоційованих з окремими представниками герпесвірусів, присвячений восьмий розділ видання. Поряд з докладною клініко-лабораторною симптоматикою в ньому публікується велика кількість фотографій, що наочно демонструють прояви інфекцій.

Цікавим і дискусійним є дев'ятий розділ, в якому автори розглядають герпесвірусні інфекції як причину

чи тригер соматичних або онкологічних захворювань. Сьогодні багато дослідників вважають персистуючі вірусні інфекції не тільки збудниками інфекційних захворювань, але і причинними факторами глибоких порушень внутрішнього середовища організму людини. Серед них вагоме місце належить цитомегаловірусу, вірусу Епштейна — Барр, вірусам простого герпесу та іншим представникам групи. Докладно описані результати цих досліджень у світі, патогенез захворювань і, як наслідок, причинно-наслідкові зв'язки герпесвірусних інфекцій з хронічною соматичною патологією.

Цікавою є цитата нашого великого співвітчизника, лауреата Нобелівської премії І.І. Мечникова (цьогоріч відзначається 175-та річниця від дня його народження). Він писав: «...Одна причина рака, безумовно, знаходиться в самому організмі, але друга попадає в него в виді екзогенного начала, скорее всего — вируса». Слід думати, що автори монографії не сумніваються в цій теорії та значущості герпесвірусів в онкогенезі. Треба зазначити, що висока ефективність вакцинації проти вірусу папіломи, що запобігає розвитку аденокарциноми шийки матки у жінок, підтверджує їх думку.

У десятому розділі на підставі метааналізу даних міжнародних, вітчизняних і власних досліджень читачу надаються сучасні принципи лікування герпесвірусних інфекцій залежно від періоду захворювання, активності інфекційного процесу і статусу хворого з критеріями вибору специфічних і неспецифічних препаратів.

Серед зауважень до видання можна зазначити чорно-біле подання рисунків, хоча рисунки в кольорі значно покращили б їх сприйняття.

В цілому дану монографію можна вважати однією з провідних праць за темою. Вона заслуговує на дуже високу оцінку. Автори книги є відомими фахівцями з цієї проблеми. Їм дійсно вдалося створити фундаментальну книгу про вплив герпесвірусних інфекцій на здоров'я людини. Без сумніву, вона знайде своє важливе місце в бібліотеках лікарів різних спеціальностей, науковців, які займаються проблемами здоров'я людини.

*Професор кафедри педіатрії № 2  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця МОЗ України,  
заслужений лікар України, доктор медичних наук,  
професор С.П. Кривопустов ■*

Кісельова М.М.<sup>1</sup>, Кошулап Г.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна<sup>2</sup>НКП «Львівська дитяча міська клінічна лікарня», м. Львів, Україна

## Клінічний випадок ведення пізньої геморагічної хвороби новонародженого. Небезпеки для сімейного лікаря. Сучасні рекомендації з профілактики

**Резюме.** У статті наведено клінічний перебіг і складові лікування випадку геморагічного синдрому, спричиненого пізнім дефіцитом вітаміну К, у доношеної дівчинки 28 днів життя. Питання ранньої профілактики кровотеч, асоційованих із пізнім дефіцитом вітаміну К, із другого тижня життя до тримісячного віку в усіх новонароджених дітей, які вигодовуються грудним молоком, актуальне без перебільшення, оскільки понад 50 % ускладнень цих кровотеч — це гострі спонтанні внутрішньочерепні крововиливи з летальністю понад 30 %. Клінічними проявами геморагічного синдрому, який виник у дівчинки на завершення неонатального періоду і причиною якого, за підсумками клініко-лабораторних обстежень, став пізній дефіцит вітаміну К, були порушення загального стану зі стабільними показниками основних вітальних функцій (температури тіла, частоти дихання, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску), відсутність апетиту, відмова від грудей, підшкірна гематома великих розмірів на лівій боковій ділянці грудної клітки, гематома піднебіння, кровоточивість подряпаних на шкірі обличчя. У дитини спостерігалась анемія, що прогресувала від легкого ступеня (гемоглобін — 105 г/л, еритроцити —  $3,2 \times 10^{12}$  кл/л) при надходженні до тяжкого ступеня на другу добу госпіталізації (рівень гемоглобіну становив 49 г/л). Показники коагулограми, визначені в дитини, свідчили на користь пізнього дефіциту вітаміну К: подовження часу згортання крові до 6 хв 45 с, протромбінового часу — до 18 с, активованого часткового тромбoplastинового часу — до 90 с; фібриноген не виходив за межі норми — 1,9 г/л. Диагноз пізнього дефіциту вітаміну К у немовляти був встановлений уже після появи стійких клініко-лабораторних ознак, в умовах дитячої лікарні. Питання профілактики пізнього дефіциту вітаміну К у дитини на грудному вигодовуванні лікарем-неонатологом, сімейним лікарем не розглядалося. Саме профілактика кровотеч, асоційованих із пізнім дефіцитом вітаміну К, яку відповідно до сучасних науково-практичних рекомендацій слід розпочинати на другому тижні життя й продовжувати до тримісячного віку, має бути обов'язковою для немовлят, які вигодовуються виключно грудним молоком.

**Ключові слова:** новонароджені діти; немовлята; геморагічний синдром; кровотечі, асоційовані з пізнім дефіцитом вітаміну К

### Вступ

Геморагічний синдром у новонародженої дитини може бути наслідком уродженого дефіциту згортання крові (наприклад, дефіциту фактора VIII) або набутих порушень: геморагічної хвороби новонароджених (дефіцит вітаміну К), дисемінованого внутрішньосу-

динного згортання крові, печінкової недостатності й ізольованої тромбоцитопенії [1–3].

Відомо, що майже на 100 % профілактика ранньої і класичної форм геморагічної хвороби новонароджених (ГрХН) забезпечується лікарями-неонатологами, які згідно зі своїми функціональними

обов'язками можуть опікуватись здоров'ям новонароджених до завершення неонатального періоду (28 днів життя). Натомість у реаліях українського життя одразу після виписки дитини з пологового будинку медичний догляд і турбота про якість здоров'я новонародженого покладаються на сімейного лікаря [1, 3].

Захворюваність на ГрХН дітей, яким профілактично не вводили вітамін К, коливається від 6 до 12 % [1]. При цьому частота класичної форми геморагічної хвороби новонароджених, що розвивається між першим і сьомим днями життя, суттєво зменшилась — з 0,25–1,5 % [5] до 0,01–0,44 % [6]. Питання мінімізації ризику розвитку пізньої геморагічної хвороби (ПГрХ), прояви якої в більшості випадків можна спостерігати з 2-го по 12-й тиждень життя з частотою 4–7 на 100 000 немовлят, покладається на сімейного лікаря [3]. Актуальність профілактики ПГрХ визначається тяжкістю і серйозністю її ускладнень. Понад 50 % немовлят із ПГрХ мають гострі внутрішньочерепні крововиливи, не є винятком крововиливи в надниркові залози, печінку. Серйозною небезпекою цих ускладнень є летальний кінець у 31 % випадків і розвиток тяжкої інвалідизації дитини [1, 4, 9, 13].

Основною патогенетичною складовою ПГрХ є дефіцит вітаміну К, що виконує роль кофактора активації факторів згортання крові II, VII, IX, X, а також факторів з'єднання білка С і S [8, 13]. Дефіцит вітаміну К може призвести до асоційованої з ним кровотечі — розладу гемостазу, при якому параметри згортання крові швидко коригуються дотацією вітаміну К. Оскільки кровотечі, асоційовані з дефіцитом вітаміну К (КАДВ\_К), розвиваються далеко за межами періоду новонародженості, то термін «пізня геморагічна хвороба новонароджених» втратив наукове підґрунтя. Отже, визначення ПГрХН стало не актуальним, на зміну прийшов термін «КАДВ\_К» [14, 15].

Пізній дефіцит вітаміну К найчастіше розвивається в немовлят, які перебувають виключно на грудному вигодовуванні, у дітей із захворюваннями органів травлення (функціональні розлади травлення, що лікувались антибіотиками, дисбактеріоз, захворювання печінки, жовчовивідних шляхів) [10, 14, 19, 23].

Чому ж діти, які перебувають на природному вигодовуванні, найбільш вразливі до розвитку пізніх КАДВ\_К? Відповідь на це запитання пов'язана з кількісним вмістом вітаміну К у грудному молоці. Один літр грудного молока може містити всього від 1 до 4 мкг/л вітаміну К при добовій потребі вітаміну К 1 мкг/кг. Отже, діти на виключно грудному вигодовуванні не отримують добової дози вітаміну К [12]. У дітей із захворюваннями органів травлення дефіцит вітаміну К, як правило, вторинний, спричинений розвитком синдрому мальабсорбції і порушенням синтезу власного вітаміну К<sub>2</sub>, що можливий лише після колонізації кишечника новонародженого *B.fragilis*, *Bacteroides species*, *Escherichia coli* [19, 20]. Особливу групу ризику щодо розвитку гемора-

гічних проявів дефіциту вітаміну К формують діти, які не отримали профілактичну дозу вітаміну К при народженні, а також недоношені новонароджені, які виходжувались в умовах інтенсивної терапії [8, 11, 15, 23].

При дефіциті вітаміну К утворюються декарбоксильовані білки, що є функціонально дефектними, оскільки не можуть зв'язувати кальцій і фосфоліпід. Ці аномальні фактори згортання називають білком, індукованим відсутністю вітаміну К (PIVKA). PIVKA II — декарбоксильований протромбін [6, 19].

Діагноз пізньої КАДВ\_К підтверджується визначенням міжнародного нормалізованого співвідношення (IRN)  $\geq 4$  або протромбінового часу, що в чотири рази перевищує норму при нормальній кількості тромбоцитів і нормальному рівні фібриногену, а також швидкою корекцією цих показників шляхом відновлення активності К-залежних факторів згортання крові. У випадках КАДВ\_К необхідно виключити інші причини геморагічного синдрому, а саме: алоімунну тромбоцитопенію, коагулопатію споживання, гепатобіліарну хворобу, ізоімунну тромбоцитопенію в матері, хворобу фон Віллебранда, коагулопатію невизначеної етіології [2, 14, 20, 21].

Результати аналізу сучасних наукових літературних джерел і власного досвіду спонукають до підкреслення значимості питання пізніх КАДВ\_К у практичній роботі лікарів первинної ланки та необхідності профілактики пізніх КАДВ\_К у новонароджених і дітей перших трьох місяців життя [1, 7, 13]. У даній статті наведено дані щодо ведення клінічного випадку пізньої КАДВ\_К.

## Клінічний випадок

**Анамнез життя.** У жінки 24 р. з обтяженим перебігом гострого респіраторного захворювання, інфекційним анамнезом під час III триместру першої вагітності народилась здорова дівчинка в терміні 41 тиж., маса тіла при народженні 3100 г. Оцінка за шкалою Апгар 8/9 балів. На третю добу життя дитину на грудному вигодовуванні в задовільному стані виписують додому. Діагноз пологового будинку при виписці: «Здорова на час виписки». У виписці з пологового будинку зазначено, що через відмову батьків (зафіксовано в письмовій формі) не провели профілактику ранньої і класичної форм геморагічної хвороби новонароджених, асоційованої з раннім дефіцитом вітаміну К.

**Анамнез захворювання.** На 28-й день життя дитина стала неспокійною, почала відмовлятися від грудей матері, що насторожило батьків, які звернулися до сімейного лікаря. На час звернення до сімейного лікаря батьки стверджували, що дитина з народження вигодовувалась виключно материнським молоком із грудей у довільному режимі.

Під час проведення огляду дитини лікар підтвердив порушення загального стану, неспокій без провокацій, відмову дівчинки від смоктання грудей, зауважив, що на лівій боковій ділянці грудної клітки є підшкірна гематома великих розмірів — 10 × 15 см із

переходом на спину, інша гематома локалізована на піднебінні. Після завершення огляду сімейний лікар скерував дитину на стаціонарне лікування.

У приймальному відділенні дитячої лікарні черговий педіатр під час огляду окрім існуючих гематом виявив подряпину на шкірі обличчя, що кровоточила. Спроба зупинити кровотечу мала частковий успіх. Дитина не мала життєво важливих порушень показників роботи серцево-судинної, респіраторної системи: частота дихання — 36/хв; частота серцевих скорочень — 122 уд/хв; артеріальний тиск — 68/44 мм рт.ст., температура тіла — 36,6 °С.

За підсумками аналізу анамнестичних даних, результатів об'єктивного обстеження лікар приймального відділення встановив попередній діагноз: геморагічний синдром неуточненої етіології. Пізня геморагічна хвороба?

У плані обстеження дитини були враховані положення п. 3.9 «Невідкладна клінічна оцінка геморагічного синдрому» Наказу МОЗ України № 1024 від 28.11.2013 «Про затвердження Порядку транспортування новонароджених дітей високого перинатального ризику в Україні», були призначені загальний аналіз крові, показників коагулограми, визначення загального білірубину і фракцій, загальний аналіз сечі, ультразвукове дослідження внутрішніх органів (УЗД), нейросонографія (НСГ), ехокардіографія (ЕхоКГ); призначені консультації дитячих гематолога, невролога, офтальмолога.

Результати лабораторних досліджень у день госпіталізації показали, що в дитини анемія легкого ступеня (гемоглобін — 105 г/л, еритроцити —  $3,2 \times 10^{12}$  кл/л). Кількість тромбоцитів була в межах норми —  $167 \times 10^9$ /л. У динаміці ознаки анемії прогресували до важкого ступеня. Мінімальний показник гемоглобіну визначався на другу добу госпіталізації — 49 г/л.

Дослідження показників коагулограми показало подовження часу згортання крові до 6 хв 45 с, протромбінового часу — до 18 с; активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) подовжений до 90 с; фібриноген не виходив за межі норми — 1,9 г/л. Виявлені зміни показників коагулограми дитини розцінили на користь геморагічної хвороби.

У даному випадку з метою уточнення причин геморагічних проявів було б доцільним визначення К-залежних факторів згортання крові, які у випадках КАДВ\_К у новонароджених і дітей перших трьох місяців життя, як правило, мають низькі значення [1, 15]. Однією з причин геморагічного синдрому в новонароджених і немовлят грудного віку можуть бути інфекційні чинники, тому доцільним можна вважати проведення серологічних досліджень на вірус імунодефіциту людини, віруси гепатиту С і В, цитомегаловірус, вірус Епштейна — Барр, вірус герпесу 6-го типу, парвовірус В19, визначення фекальної еластази [2, 3, 6, 8].

Показники лейкоцитарної формули були не змінені, незначно підвищені лейкоцити —  $12 \times 10^9$ /л. Виявили підвищений рівень загального білірубину

крові — 180 мкмоль/л, з них 54 мкмоль/л було представлено прямою фракцією. Показник білірубину нормалізувався через дві доби.

Ультразвукове дослідження внутрішніх органів виключало ознаки внутрішньої кровотечі, натомість виявили помірну спленомегалію, холестаза, що може бути однією з причин розвитку пізнього дефіциту вітаміну К. На ЕхоКГ візуалізувалося відкрите овальне вікно — до 3 мм.

За висновками дитячого невролога і дитячого офтальмолога, патології локального характеру виявлено не було. Дитячий хірург підтвердив висновки огляду лікаря приймального відділення.

Діагностичний висновок дитячого гематолога: пізня геморагічна хвороба новонароджених. Постгеморагічна анемія.

Лікування дитини включало заходи, рекомендовані в п. 3.10 «Лікування геморагічного синдрому» Наказу МОЗ України № 1024 від 28.11.2013 «Про затвердження Порядку транспортування новонароджених дітей високого перинатального ризику в Україні». Використані сучасні рекомендації щодо надання медичної допомоги немовлятам при КАДВ\_К у новонароджених і дітей перших трьох місяців життя, взяті із джерела Medscape from WebMD (<http://www.medscape.com>), рекомендованого для Нових клінічних протоколів наказом МОЗ України № 1422 від 29.12.2016 р. «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 28 вересня 2012 р. № 751», додаток 4, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 24 квітня 2017 р.

Після проведеного лікування (вітамін К, етамзилат, свіжозаморожена плазма, еритромаза) відбулась нормалізація показників згортання крові й часткове усунення проявів анемії.

## Обговорення

При корекції дефіциту вітаміну К рівні факторів згортання збільшуються через 6–12 год після внутрішнього прийому вітаміну К і через 1–2 год після парентерального введення [5, 18]. Визначення протромбінового часу дозволяє контролювати ефективність терапевтичного втручання. Уведення вітаміну К може бути неефективним при тяжких захворюваннях печінки [10, 14, 23].

Подальші призначення дитині, що виконувались в амбулаторних умовах, включали продовження застосування вітаміну К, препаратів заліза та фолієвої кислоти на тлі збереження грудного вигодовування.

При виписці із стаціонару дитини з пізньою КАДВ\_К необхідно враховувати такі аспекти [1]:

- незначні кровотечі, спричинені дефіцитом вітаміну К, які успішно пролікували, можна контролювати амбулаторно;

- інтервал спостереження після виписки залежить від характеру й тяжкості кровотечі, рівня гематокриту при виписці й будь-яких неврологічних відхилень, що можуть повторитися;

- у разі необхідності слід передбачати й призначати консультації дитячого гематолога, невролога, нейрохірурга, офтальмолога, хірурга.

Важливими елементами успіху профілактики геморагічної хвороби новонароджених вважаються правильна реалізація профілактичної програми запобігання розвитку дефіциту вітаміну К завдяки позитивному ставленню до цього питання медичного персоналу, особливо лікарів і медсестер, передача батькам (письмово й усно) інформації про необхідність подальшого прийому препаратів вітаміну К дітьми, яких годують грудним молоком [7, 8, 12]. Підкреслення лікарем ролі батьків у здійсненні профілактики пізніх КАДВ\_К і пояснення серйозності наслідків дефіциту вітаміну К сприятливо впливає на дотримання рекомендацій батьками або опікунами дитини [1, 13, 18, 20, 21]. Уведення в освітню програму вагітних жінок тематики, що стосується профілактики КАДВ\_К, сприятиме кращому розумінню необхідності цієї профілактики. Адже немає сумніву в тому, що одноразова пероральна доза вітаміну К не захищає організм дитини від пізньої КАДВ\_К, а відсутність профілактики збільшує ризик розвитку кровотечі в новонародженого у 80 разів [18]. У разі відмови батьків вводити вітамін К, незважаючи на докладні пояснення, слід попросити батьків підписати документ, що вони отримали вичерпну інформацію, мали можливість поставити питання й розуміють наслідки свого рішення [7, 9, 18]. Цей документ за підписом лікаря, що присутній при роз'яснювальній розмові, повинен бути прикріплений до медичної документації дитини пологового стаціонару.

Першим лікарем, який має призначити профілактику пізніх КАДВ\_К, на нашу думку, має бути неонатолог пологового будинку, адже саме він першим контактує з новонародженою дитиною і її батьками, прогнозує і дає рекомендації щодо гармонійного розвитку дитини в перший місяць її життя. Тож однією з таких рекомендацій має стати обов'язкове призначення профілактики пізніх КАДВ\_К дітям на виключно грудному вигодовуванні.

Лікарям загальної практики — сімейної медицини, відділень патології новонароджених, відділень, у яких надається допомога немовлятам перших шести місяців життя, необхідно обов'язково продовжити виконання призначень лікаря-неонатолога або ж власноруч призначити профілактику пізнього дефіциту вітаміну К, якщо ця інформація відсутня у виписці з пологового будинку.

Сучасні рекомендації з надання медичної допомоги щодо КАДВ\_К у новонароджених і дітей перших трьох місяців життя включають такі діагностичні втручання [2, 11, 16]: 1) за допомогою аналізу коагулограми визначають час згортання крові (характерним є його подовження), час кровотечі (нормальний), кількість тромбоцитів (нормальна або трохи підвищена), протромбіновий час і активований частковий тромбопластиновий час (подовжені), тромбіновий час (нормальний); 2) для виявлення анемії визначають кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну й показник гематокриту. При значній кровотраті виявляють анемію, найбільш виражену через 2–3 доби після кровотечі; 3) інструментальні дослі-

дження залежать від локалізації крововиливу. При підозрі на внутрішньочерепні крововиливи проводять НСГ, при підозрі на крововилив у наднирковій залозі — УЗД надниркових залоз тощо. Диференціальну діагностику КАДВ\_К проводять із синдромом крові, що заковтується. Для цього застосовують метод Апта — Даунера: визначають фетальний гемоглобін у блювотних масах. При великій за об'ємом або рецидивуючій мелені, кровотечі з анусу необхідно впевнитись у відсутності аноректальної травми, папіломи, ангиоматозу кишечника та іншої хірургічної патології [17, 24, 25].

Незважаючи на подібність клінічних проявів геморагічного синдрому, причини його появи різноманітні; тому встановлення безпосередньої причини важливе для забезпечення адекватного лікування. Корекція геморагічних і тромбоцитопенічних розладів у новонароджених має бути індивідуальною і повинна призначатись з урахуванням перебігу захворювань, наявних у дитини, результатів дослідження показників системи гемостазу й рекомендацій дитячого гематолога [2, 25].

Профілактика КАДВ\_К проводиться в багатьох країнах, у тому числі в Україні, за допомогою внутрішньом'язового введення вітаміну К, що має першочергове значення в медичній допомозі новонародженим. Більшість дитячих медичних установ включають звичайне введення вітаміну К у рутинні призначення.

Існують кілька варіантів запобігання розвитку КАДВ\_К, що будуть наведені нижче. Одноразова доза вітаміну К після народження ефективно запобігає класичній КАДВ\_К. Рандомізованих досліджень щодо ефективності запобігання класичним або пізнім КАДВ\_К шляхом внутрішнього введення вітаміну К поки що немає [21].

Американська академія педіатрії (AAP) застосовує вітамін К в ін'єкційній формі (внутрішньом'язово), оскільки в США не ліцензований вітамін К для перорального застосування. У випадках КАДВ\_К або серйозних незрозумілих неонатальних кровотеч за американськими стандартами негайно вводять вітамін К підшкірно [5].

Відносно нова рекомендація (італійська) щодо перорального прийому вітаміну К для доношених дітей передбачає щотижневе введення 1 мг до віку 12 тижнів або 2 мг при народженні, а потім слід повторити застосування у віці 1 тиждень і 4 тижні, також пропонується додаткова пероральна доза 2 мг у віці 8 тижнів. Рекомендація підкреслює відсутність інформації, пов'язаної з дозуванням перорального вітаміну К у недоношених дітей [9]. Рекомендації Європейського товариства з дитячої гастроентерології, гепатології і нутриціології (ESPGHAN) щодо введення вітаміну К здоровим новонародженим такі [17]:

— перша доза 1 мг вітаміну К<sub>1</sub> вводиться внутрішньом'язово при народженні, або

— три дози 2 мг вітаміну К<sub>1</sub> внутрішньо при народженні, далі у віці 4–6 днів та у віці 4–6 тижнів, або

— перша доза 2 мг вітаміну  $K_1$  перорально при народженні, далі щотижня в дозі 1 мг внутрішньо протягом 3 місяців;

— немовлятам, у яких протягом 1 години після введення вітаміну К виникає блювання/зригування, може бути доречним повторення дози.

Рекомендації Французького неонатологічного товариства з профілактики дефіциту вітаміну К [11]:

— для доношених дітей: три дози 2 мг вітаміну  $K_1$  внутрішньо при народженні, при виписці з пологового будинку й у віці 1 місяць;

— для недоношених дітей (маса тіла при народженні > 1500 г): тижнева доза 2 мг до віку доношеності;

— для недоношених дітей (маса тіла при народженні < 1500 г): тижнева доза від 1 мг до 1500 г маси тіла; потім щотижнева доза 2 мг до віку доношеності;

— у немовлят, яким неможливо увести перорально вітамін К, використовують внутрішньом'язовий або внутрішньовенний шлях введення із зменшенням дозування на 50 %.

Рекомендації Канадського педіатричного товариства та Коледжу сімейних лікарів Канади [16]:

— рутинне введення одноразової дози вітаміну К (від 0,5 мг до 1,0 мг ін'єкційним шляхом) усім новонародженим;

— новонароджені, батьки яких відмовляються від вітаміну К, мають отримувати пероральну дозу 2 мг при народженні, яку повторюють у віці 2–4 і 6–8 тижнів;

— відсутні рекомендації щодо дозування перорального вітаміну К у недоношених дітей.

Пероральна профілактика дефіциту вітаміну К може бути недостатньою для немовлят із проблемами шлунково-кишкового тракту, включно з атрезією жовчовивідних шляхів і холестазом для немовлят, які не толерують пероральну форму вітаміну  $K_1$  дітей, чий матері приймали ліки, що перешкождали метаболізму вітаміну К [23].

Не можна забувати про застереження щодо введення вітаміну К. А саме: введення вітаміну К внутрішньом'язово може спричинити гематому при коагулопатії, а внутрішньовенне введення вітаміну К може спричинити анафілактичну реакцію [25].

Обов'язком медичних працівників має бути сприяння усвідомленню сім'ями ризиків пізньої недостатності вітаміну К, пов'язаних з відсутньою або неадекватною профілактикою, особливо серед новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні [17]. Призначення вітаміну К має бути зафіксоване в медичній документації (доза, шлях введення, година). Непризначення вітаміну К при народженні та подальша кровотеча в дитини є підставою для юридичної відповідальності лікарів і закладів охорони здоров'я! Якщо батьки відмовляються від введення вітаміну К, обговорення ризиків і переваг разом із відмовою батьків фіксується в медичній документації немовляти [7].

## Висновки

Отже, описаний клінічний випадок пізньої КАДВ\_К для лікарів-неонатологів, сімейних лікарів є вагомим свідченням того, що кожна дитина, яка вигодовується виключно грудним молоком, з народження і до тримісячного віку має отримувати профілактичний курс пероральної форми вітаміну  $K_1$  за однією з наведених вище схем, запропонованих високоавторитетними науково-професійними організаціями та надрукованих у джерелах, рекомендованих МОЗ України до використання у Нових клінічних протоколах.

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

## Список літератури

1. Киселева М.Н. *Современные подходы к профилактике кровотечений, ассоциированных с дефицитом витамина К у новорожденных и детей грудного возраста. Georgian medical news. 2019. 2 (287). С. 45-60.*
2. *Клинические рекомендации. Детская гематология. Под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.*
3. Знаменська Т.К., Толстанов О.К., Похилько В.І. і співавт. *Неонатологія з позицій сімейного лікаря. Видання третє, оновлене. Київ, 2015. 432 с.*
4. Alatas F., Hayashida M., Matsuura T. et al. *Intracranial hemorrhage associated with vitamin K-deficiency bleeding in patients with biliary atresia: focus on long-term outcomes. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012 Jan. 54(1). 136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.*
5. *American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Vitamin K compounds and their water soluble analogues: use in therapy and prophylaxis in pediatrics [Bibliography]. Pediatrics. 1961. 28. 501-7. PMC6184976.*
6. Autret-Leca E., Jonville-Béra A.P. *Vitamin K in neonates. Pediatr. Drugs. 2001. 3(1). 1-8. doi: 10.2165/00128072-200103010-00001.*
7. Bellini S. *What parents need to know about vitamin K administration at birth. Nurs Womens Health. 2015 Jun-Jul. 19(3). 261-5. doi: 10.1111/1751-486X.12208.*
8. Clarke P., Mitchell S.J., Shearer M.J. *Total and Differential Phylloquinone (Vitamin K(1)) Intakes of Preterm Infants from All Sources during the Neonatal Period. Nutrients. 2015. 7. 8308-20. doi: 10.3390/nu7105393.*
9. Ceratto S., Savino F. *Vitamin K deficiency bleeding in an apparently healthy newborn infant: the compelling need for evidence-based recommendation. Ital. J. Pediatr. 2019 Mar 4. 45(1).30. doi: 10.1186/s13052-019-0625-y.*
10. Cottam S.T., Connett G.J. *Routine use of daily oral vitamin K to treat infants with cystic fibrosis. Paediatr. Respir. Rev. 2015.16 Oct. Suppl. 1. 22-4. doi: 10.1016/j.prrv.2015.07.012.*
11. Hascoet J.M., Picaud J.C., Lapillonne A. et al. *Vitamin K in the neonate: recommendations update. Arch. Pediatr. 2017 Sep. 24(9). 902-5. doi:10.1016/j.arcped.2017.06.017.*
12. Indyk H.E., Woollard D.C. *Vitamin K in milk and infant formulas: Determination and distribution of phylloquinone and menaquinone-4. Analyst. 1997. 122. 465-469. doi: 10.1039/a608221a.*

13. Isser D.Y., Jansen N.J., Ijland M.M. et al. Intracranial bleeding due to vitamin K deficiency: advantages of using a pediatric intensive care registry. *Intensive Care Med.* Epub 2011 Mar 11. 37. 1014-20. doi: 10.1007/s00134-011-2175-7.
14. Jagannath V.A., Fedorowicz Z., Thaker V., Chang A.B. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. 1. CD008482. doi: 10.1002/14651858.CD008482.pub4.
15. Ng E., Loewy A.D. Position Statement: Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns: A joint statement of the Canadian Paediatric Society and the College of Family Physicians of Canada. *Can. Fam. Physician.* 2018. 64(10). 736-739. PMID: 30315016.
16. Mihatsch W.A., Braegger C., Bronsky J. et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016 Jul. 63(1). 123-9. doi: 10.1097/MPG.0000000000001232.
17. Ozdemir M.A., Karakucuk M., Per H. et al. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. *Childs Nerv. Syst.* 2012. 28. 247-51. doi: 10.1007/s00381-011-1575-x.
18. Sahni V., Lai F.Y., MacDonald S.E. Neonatal vitamin K refusal and nonimmunization. *Pediatrics.* 2014. 134. 497-503. doi: 10.1542/peds.2014-1092.
19. Sankar M.J., Chandrasekaran A., Kumar P. et al. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J. Perinatol.* 2016 May. 36 Suppl 1. 29-35. doi: 10.1038/jp.2016.30.
20. Schulte R., Jordan L., Morad A. et al. Rise in late onset vitamin K deficiency bleeding in young infants because of omission or refusal of prophylaxis at birth. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.013.
21. Takahashi D., Shirahata A., Itoh S. et al. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding in infants: fifth nationwide survey in Japan. *Pediatr. Int.* 2011 Dec. 53(6). 897-901. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03392.x.
22. Unal E., Ozsoylu S., Bayram A. et al. Intracranial hemorrhage in infants as a serious, and preventable consequence of late form of vitamin K deficiency: a selfie picture of Turkey, strategies for tomorrow. *Childs Nerv. Syst.* 2014. 30. 1375-82. doi: 10.1007/s00381-014-2419-2.
23. Van Winckel M., De Bruyne R., Van De Velde S., Van Biervliet Vitamin K, an update for the paediatrician. *S. Eur. J. Pediatr.* 2009. Feb. 168(2). 127-34. doi: 10.1007/s00431-008-0856-1.
24. Witt M., Kvist N., Jorgensen M. et al. Study Prophylactic Dosing of Vitamin K to Prevent Bleeding, NeSBAR. *Pediatrics.* 2016 May. 137(5). 2015-4242. doi: https://doi.org/10.1542/peds.2015-4222.
25. Zeng L., Choonara I., Zhang L. et al. Effectiveness of prothrombin complex concentrate (PCC) in neonates and infants with bleeding or risk of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Pediatr.* 2017. May. 176(5). 581-589. doi: 10.1007/s00431-017-2877-0.

Отримано/Received 16.07.2020

Рецензовано/Revised 03.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 07.08.2020 ■

#### Information about authors

Mariia Kiselova, MD, Professor, Head of Department of Pediatrics and Neonatology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; fax: (0322) 94-16-24; e-mail: drmaria@online.ua, contact phone: +38 (097) 103 77 77.

Galina Koshulap, neonatologist of the neonatal intensive care unit, Lviv City children's clinical hospital, contact phone: +38 (067)4166959, e-mail: halina.koshulap@gmail.com

Киселева М.Н.<sup>1</sup>, Кошулап Г.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

<sup>2</sup>НКП «Львовская детская городская клиническая больница», г. Львов, Украина

### Клинический случай ведения поздней геморрагической болезни новорожденного. Опасности для семейного врача. Современные рекомендации по профилактике

**Резюме.** В статье представлены клиническое течение и составляющие лечения случая геморрагического синдрома, вызванного поздним дефицитом витамина К, у доношенной девочки 28 дней жизни. Вопрос ранней профилактики кровотечений, ассоциированных с поздним дефицитом витамина К, со 2-й недели жизни до трехмесячного возраста у всех новорожденных детей, которые вскармливаются грудным молоком, актуален без преувеличения, поскольку более 50 % осложнений этих кровотечений — это острые спонтанные внутримозговые кровоизлияния с летальностью свыше 30 %. Клиническими проявлениями геморрагического синдрома, который возник у девочки в завершение неонатального периода и причиной которого, по результатам клинико-лабораторных обследований, стал поздний дефицит витамина К, были нарушения общего состояния со стабильными показателями основных жизненно важных функций (температуры тела, частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, артериального давления), отсутствие аппетита, отказ от груди, подкожная гематома больших размеров на левом латеральном участке грудной клетки, гематома неба, кровоточивость царапины на коже лица. У ребенка наблюдалась анемия, прогрессирующая от легкой степени (гемоглобин — 105 г/л,

эритроциты —  $3,2 \times 10^{12}$  кл/л) при поступлении до тяжелой на вторые сутки госпитализации (уровень гемоглобина — 49 г/л). Показатели коагулограммы, которые были определены у ребенка, свидетельствовали в пользу позднего дефицита витамина К: удлинение времени свертывания крови до 6 мин 45 с, протромбинового времени — до 18 с, активированного тромбoplastинового времени — до 90 с; фибриноген не выходил за пределы нормы — 1,9 г/л. Диагноз позднего дефицита витамина К у младенца был установлен уже после появления стойких клинико-лабораторных признаков, в условиях детской больницы. Вопрос профилактики позднего дефицита витамина К у ребенка на грудном вскармливании врачом-неонатологом, семейным врачом не рассматривался. Именно профилактика кровотечений, ассоциированных с поздним дефицитом витамина К, которую в соответствии с современными научно-практическими рекомендациями следует начинать на второй неделе жизни и продолжать до трехмесячного возраста, должна быть обязательной для младенцев, которые вскармливаются исключительно грудным молоком.

**Ключевые слова:** новорожденные дети; младенцы; геморрагический синдром; кровотечения, ассоциируемые с поздним дефицитом витамина К

M.M. Kiselova<sup>1</sup>, G.V. Koshulap<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>NCP "Lviv Children's City Clinical Hospital", Lviv, Ukraine

### Clinical case of late neonatal hemorrhagic disease. Hazards for the family doctor. Modern recommendations for prevention

**Abstract.** The article presents a clinical course and components of the treatment of a hemorrhagic syndrome caused by late vitamin K deficiency in a full-term girl of 28 days of age. The issue of early prevention of bleeding associated with late vitamin K deficiency in all newborns from 2 weeks to three months of age who are fed with breast milk is relevant without exaggeration since more than 50 % of complications of these bleeding are acute spontaneous intracranial hemorrhages with a mortality rate of over 30 %. Clinical manifestations of hemorrhagic syndrome in a girl at the end of the neonatal period, which, according to the results of clinical and laboratory examinations, was caused by a late vitamin K deficiency, were disorders of the general well-being with stable indicators of basic vital functions (body temperature, respiratory rate, heart rate, blood pressure), loss of appetite, breast refusal, the progression of the hemorrhagic syndrome: large subcutaneous hematoma on the left lateral side of the chest, palate hematoma, bleeding, scratches on the face. The child had progressive anemia, from a mild degree (hemoglobin

105 g/l, erythrocytes  $3.2 \times 10^{12}/l$ ) to severe on the second day of life, the hemoglobin level 49 g/l. The coagulogram indices, which were determined in the child, testified a late vitamin K deficiency: lengthening of blood coagulation time up to 6 min 45 seconds, lengthening of prothrombin time up to 18 seconds; APTT increased to 90 seconds; the fibrinogen level did not go beyond the normal range — 1.9 g/l. The diagnosis of late vitamin K deficiency in the infant was established after the appearance of persistent clinical and laboratory signs, in a children's hospital. The issue of prevention of late vitamin K deficiency in a breast-fed baby was not considered by a neonatologist or family doctor. It is the prevention of bleeding associated with late vitamin K deficiency that began in the second week of life with a continuation up to three months of age, according to modern scientific and practical recommendations, should be mandatory for infants who are fed exclusively with breast milk.

**Keywords:** newborns; infants; hemorrhagic syndrome; bleeding associated with late vitamin K deficiency





## Роль основних ефекторних клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні

**Резюме.** У літературному огляді наведені сучасні уявлення стосовно ролі основних ефекторних клітин вродженої імунної системи (макрофагів, нейтрофілів, моноцитарних клітин) у розвитку ожиріння. Відповідно до сучасної концепції, ожиріння розглядається як захворювання, що перебігає з розвитком хронічної запальної реакції з низьким рівнем активності, яка отримала назву метазапалення. Молекулярні особливості індукованого надмірною масою тіла метазапалення викликають особливий практичний інтерес в умовах пандемії ожиріння в людській популяції. Розвиток ожиріння супроводжується підвищенням рівня вільних жирних кислот у жировій тканині. Вільні жирні кислоти, взаємодіючи з TLR4 і TLR2 адипоцитів, активують сигнальні шляхи NF-κB і MAPK8, що призводить до продукції прозапальних цитокінів та хемокінів. Запальна реакція при ожирінні в результаті надмірного накопичення жиру в адипоцитах і характеризується зміною спектра синтезованих ними продуктів: зниженням рівня секреції адипонектину, IL-10, TGF-β; посиленням синтезу резистину, лептину, CCL2, IL-6, TNF-α. Ці зміни спектра синтезованих адипокінів і цитокінів, які впливають на жирову тканину протягом відносно тривалого періоду часу, призводять до рекрутування різноманітних імуніцитів в метаболічно активні регіони жирової тканини й порушення адипогенезу. Наведені дані щодо розбіжностей патофізіологічних процесів формування метазапалення підшкірної та вісцеральної жирової тканини, що характеризується особливостями як за рівнем рекрутованих імуніцитів, так і за механізмами кліренсу запалених та гіпертрофованих адипоцитів. У підшкірній жировій тканині переважно спостерігається гіпертрофія, а у вісцеральній жировій тканині — гіпертрофія й гіперплазія адипоцитів, що значною мірою і зумовлює формування ускладненого перебігу ожиріння та інсулінорезистентності. Виділення ключових прозапальних факторів, асоційованих з ожирінням, дозволять знайти нові терапевтичні підходи до профілактики та лікування метаболічних порушень, які загрожують здоров'ю та життю хворих.

**Ключові слова:** ожиріння; метазапалення; жирова тканина; вроджена імунна система; адипогенез; огляд

**Скорочення:** АКМ — активовані кисеньвмісні метаболіти; ВЖТ — вісцеральна біла жирова тканина; ІМТ — індекс маси тіла; ЛПНЩ — ліпопротеїди низької щільності; ПЖТ — підшкірна біла жирова тканина; ВЖК — вільні жирні кислоти (free fatty acids); A2R — аденозиновий рецептор (adenosine receptor 2); ABCA1 — представник 1 субродини А АТФ-зв'язуючої касети (ATP binding cassette subfamily A member 1); ACOD1 — аконітат декарбоксилази 1 (aconitate decarboxylase 1); ARG1 — аргіназа 1 (arginase

1); CARKL — вуглецевоподібна кінстаза (carbohydrate kinase-like); CCL2 — ліганд 2 C-C мотиву (C-C motif ligand 2) або MCP-1 моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 (monocyte chemoattractant protein 1); CSF-2 — колоніестимулюючий фактор 2 (colony stimulating factor 2); ECM — екстрацелюлярний матрикс (extracellular matrix); FGF — фактор зростання фібробластів (fibroblast growth factor); FTAP — протеїни, які здійснюють транспорт ВЖК (fatty acid transport proteins); GATA — GATA-зв'язуючий протеїн (GATA

binding protein); **GS** — глутамінсинтетаза (glutamine synthetase); **HFD** — дієта з високим умістом жиру (high-fat diet); **HIF-1 $\alpha$**  — індукований гіпоксією фактор 1- $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1- $\alpha$ ); **IDO** — індоламіндіоксигеназа (indoleamine dioxygenase); **IFN** — інтерферон (interferon); **IL** — інтерлейкін (interleukin); **ILC** — вроджені лімфоїдні клітини (innate lymphoid cells); **iNKT**-клітини — інваріантні натуральні Т-клітинні кілери (invariant natural killer T cells); **iNOS** — індуцибельна синтаза оксиду азоту (inducible nitric oxide synthase); **IRF** — інтерферон-регуляторний фактор (interferon regulatory factor); **IRS-1** — субстрат 1 інсулінового рецептора (insulin receptor substrate 1); **KEAP1** — Kelch-подібний ECH-асоційований протеїн 1 ECH (kelch like ECH associated protein 1); **KLF4** — Krüppel-подібний фактор 4 (Krüppel-like factor 4); **LPS** — ліпополісахарид (lipopolysaccharid); **LTB4** — лейкотрієн B4 (leukotriene B4); **MAPK** — мітоген-активована протеїнкіназа (mitogen-activated protein kinase); **MAPK8** — мітоген-активована протеїнкіназа 8 (mitogen-activated protein kinase 8); **MC** — тучна клітина (mast cell); **MCP-6** — протеаза 6 тучних клітин (mast cell protease 6); **MHC I, II** — головний комплекс гістосумісності I, II класу (major histocompatibility complex class I, II); **miR** — мікроРНК; **MMP** — матриксна металопептидаза (matrix metalloproteinase); **MPO** — мієлопероксидаза (myeloperoxidase); **M $\phi$**  — макрофаг; **NFE2L2** — ядерний фактор 2, подібний еритроїдному деривату 2 (nuclear factor, erythroid 2 like 2); **NF- $\kappa$ B** — ядерний фактор каппа — енхансер легкого ланцюга активованих В-клітин (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **NOX2** — НАДФН-оксидаза-2 (NADPH-oxidase-2); **PAMP** — патоген-асоційовані молекулярні структури (pathogen-associated molecular patterns); **PPAR** — рецептор, що активується проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor); **PTGS2** — простагландин-ендопероксидаза 2 (prostaglandin-endoperoxidase synthase 2); **SCF** — фактор стовбурових клітин (stem cell factor); **SOCS** — супресор цитокінових сигнальних шляхів (suppressor of cytokine signaling); **STAT** — сигнальний трансдуктор та активатор транскрипції (signal transducer and activator of transcription); **TGF** — трансформуючий фактор росту (transforming growth factor); **TLR** — toll-подібний рецептор (toll like receptor); **TNF** — фактор некрозу пухлини (tumor necrosis factor); **UCP1** — мітохондріальний роз'єднувальний протеїн 1 (uncoupling protein 1); **VEGF** — судинний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor).

## Вступ

Ожиріння в дітей і дорослих індивідуумів є одним із найважливіших цивілізаційних факторів ризику розвитку інсулінорезистентності та серцево-судинних захворювань [2–4].

Відповідно до сучасної концепції, ожиріння розглядається як захворювання, що перебігає з розвитком хронічної запальної реакції з низьким рівнем активності, що отримала назву метазапалення [1, 2, 47, 91]. Запальна реакція при ожирінні спочатку виникає в ре-

зультаті надмірного накопичення жиру в адипоцитах і зміни спектра продукованих ними продуктів: зниження рівня секреції адипонектину, IL-10, TGF- $\beta$ ; посилення синтезу резистину, лептину, CCL2, IL-6, TNF- $\alpha$ . Ці зміни спектра синтезованих адипокінів і цитокінів, які впливають на жирову тканину протягом відносно тривалого періоду часу, призводять до рекрутування різноманітних імуніцитів в метаболічно активні регіони жирової тканини і порушення адипогенезу [49, 94].

У даний час показано, що метаболічні порушення, індуковані ожирінням, обумовлені впливом метазапалення жирової тканини. Молекулярні особливості індукованого надмірною масою тіла метазапалення викликають особливий практичний інтерес в умовах пандемії ожиріння в людській популяції. Виділення ключових прозапальних факторів, асоційованих з ожирінням, дозволить знайти нові терапевтичні підходи до профілактики та лікування метаболічних порушень, які загрожують здоров'ю та життю хворих.

## 1. Участь адипоцитів у розвитку метазапалення жирової тканини

Жирова тканина являє собою особливий тип сполучної тканини, яка складається з двох основних компонентів: клітинних популяцій і спеціалізованого ЕСМ [73]. Жирова тканина містить популяції різних типів клітин: приблизно одна третина клітин у жировій тканині — це адипоцити, а решта клітин представлена преадипоцитами, фібробластами, ендотеліальними, стромальними клітинами, макрофагами, MC, еозинофілами, NK-, ILC, iNKT-,  $\alpha\beta$ T-,  $\gamma\delta$ T-, В-клітинами та іншими імуніцитами [72, 84]. Структура ЕСМ організована молекулами колагену (фібрилярного I, III типів і нефібрилярного IV, VI, VIII типів), ламініну, фібронектину та протеогліканів. Сукупність клітин неадипоцитарних популяцій і ЕСМ отримала назву стромально-судинної фракції [10, 19].

Розрізняють два основних типи жирової тканини: білу та буру жирову тканину. Біла жирова тканина акумулює енергію у вигляді ліпідних сполук, а бура жирова тканина бере участь у термогенезі, сприяючи виділенню енергії у вигляді тепла. У даний час за морфологічними і функціональними характеристиками розрізняють чотири типи жирових клітин: білі, рожеві, бурі та бежеві адипоцити (рис. 1) [58, 71].

Білий адипоцит являє собою клітину, що може акумулювати ліпіди і має прозапальний профіль секретуючих адипокінів. Рожеві адипоцити — це секретуючі молекули альвеолярні клітини, що з'являються в результаті трансдиференціювання білих адипоцитів під час вагітності та годування груддю. Ці клітини характеризуються наявністю мікрворсинок на апікальній поверхні, цитоплазматичних молокомісних гранул і численних ліпідних крапель. Рожевий адипоцит відрізняється від білого вищою метаболічною активністю, але низькою прозапальною активністю, описується як клітина з великим потенціалом для накопичення енергії. Бурі та бежеві адипоцити беруть участь у нескорочувальному термогенезі. Вони на внутрішній мембрані мітохондрій експресують UCP1, який роз'єднує окисне фосфори-

лювання, зумовлюючи виділення тепла. Класичні бурі адипоцити походять від  $Muf-5^+$  клітинної лінії; а індуцибельні або бежеві адипоцити, як і білі адипоцити, — від  $Muf-5^{neg}$  клітинної лінії. Бежевий адипоцит має найвищу метаболічну активність серед всіх чотирьох типів адипоцитів і здатність виділяти тепло завдяки великій кількості мітохондрій. Усі типи жирових клітин мають ендокринну активність: білі адипоцити продукують низку адипокінів, які впливають на харчову поведінку (лептин) і обмін речовин (наприклад, адипонектин, резистин, адипсин); бурі адипоцити секретують гормони і фактори росту (бетатрофін і FGF21); рожеві адипоцити — компоненти молока і лептин [17, 18, 22, 43, 58, 75].

У системі кровотоку ліпіди знаходяться у вигляді ліпопротеїдів, які несуть триацилгліцериди або ВЖК. Ліпопротеїназа, розташована на поверхні клітинної мембрани адипоцитів, відщеплює від ліпопротеїнів ВЖК, і останні потрапляють в адипоцити за допомогою CD36 і FFA2. Усередині адипоцита ВЖК рестерифікуються в триацилгліцериди й акумулюються в ліпідних крапельках. Надлишок ліпідів стимулює збільшення кількості адипоцитів (гіперплазія жирової тканини) і сприяє збільшенню розмірів адипоцитів (гіпертрофія) [83]. Морфологічні зміни білої жирової тканини, індуковані розвитком ожиріння, супроводжуються і зміною функціональної активності адипоцитів.

Морфофункціональні реакції білої жирової тканини при розвитку ожиріння залежать від її розташування в організмі людини. У фізіологічних умовах ПЖТ характеризується великою кількістю адипоцитів, продукцією лептину при відносно низькому рівні секреції адипонектину та переважанням в ЕСМ колагену I, II, V типів, тоді як ВЖТ відрізняється великими розмірами адипоцитів, більш високим рівнем продукції адипонектину та переважанням в ЕСМ колагену VI типу, наявністю ламіну, фібронектину [73].

У фізіологічному стані в жировій тканині пригнічується активність прозапальних механізмів. Ключовим

молекулярним протизапальним регулятором жирової тканини є IL-33, що продукується стромальними клітинами. Інтерлейкін IL-33 рекрутує в жирову тканину еозинофіли, ILC2, iNKT-клітини, Treg-клітини, інгібуючи активність запалення за рахунок підтримування протизапального фенотипу  $M_2$  у Мф [66].

Розвиток ожиріння супроводжується підвищенням рівня ВЖК у жировій тканині. Вільні жирні кислоти, взаємодіючи з TLR4 і TLR2 адипоцитів, активують сигнальні шляхи NF- $\kappa$ B і MAPK8, що призводить до продукції прозапальних цитокінів та хемокинів [30, 69].

Адипоцити продукують широкий спектр адипокінів, які відіграють ключову роль у регуляції метаболізму ліпідів та глюкози й індукують розвиток метазапалення (табл. 1) [13].

Порушення енергобалансу за рахунок надлишку надходження калорій супроводжується гіпертрофією адипоцитів, що призводить до виникнення ER-стресу і, як наслідок, до вивільнення адипокінів (лептину, резистину), прозапальних цитокінів, зокрема IL- $1\beta$ , IL-6, IL-34 і TNF- $\alpha$ , і хемокинів з адипоцитів. Ці адипокіни та прозапальні цитокіни підтримують активацію резидентних імунних клітин й індукують рекрутинг імунітетів (Мф, нейтрофілів, МС) з кровоносного русла [46, 96].

Провідним морфологічним субстратом, який визначає розвиток метазапалення, є ВЖТ. Хронічне метазапалення жирової тканини асоційоване з надлишком жирової маси тіла й характеризується інфільтрацією імунітетів, активацією прозапальних Мф та інших різноманітних імунних клітин, які продукують та секретують прозапальні цитокіни і хемокини [12].

Зі збільшенням розмірів жирової тканини через недостатню перфузію тканин, механічний стрес або підвищене споживання кисню розвивається гіпоксія, що індукує продукцію фактора HIF- $1\alpha$ , який активує транскрипцію численних прозапальних генів хемокинів. Нокаут гена *Hif1* запобігає розвитку метазапалення й інсулінорезистентності під впливом ожиріння. Активація

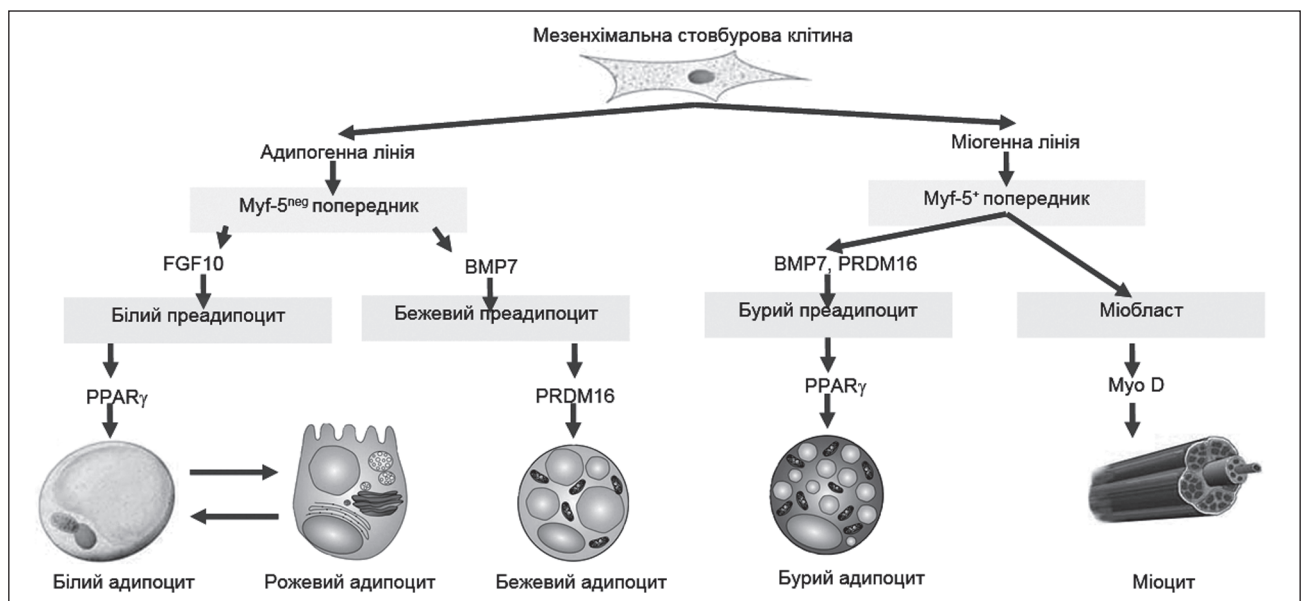


Рисунок 1. Диференціація адипоцитів

HIF-1-регульованих профібротичних генів сприяє розвитку фіброзу жирової тканини. Клінічні дослідження продемонстрували високий ступінь прямої асоціації фіброзу ВЖТ з інсулінорезистентністю [24].

## 2. Участь ефекторних клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини

### 2.1. Роль макрофагів

Макрофаги є однією з найчисленніших імунних популяцій імуніцитів, які виявляються у жировій тканині ссавців. У жировій тканині здорової людини Мф становлять 4 % від загальної кількості імунних клітин, а при ожирінні їх частка збільшується до 12 % [35].

Розрізняють декілька фенотипів Мф, які мають різні функціональні можливості (табл. 2).

Макрофаги жирової тканини людини генеруються з моноцитів периферичної крові, які поділяються на

три субпопуляції: класичні моноцити (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>), проміжні моноцити (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>) та некласичні моноцити (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>) [93].

Мишачі моноцити можуть бути класифіковані за експресією ЛубС, причому ЛубС<sup>hi</sup>-клітини вважаються прозапальними моноцитами. При фізіологічному стані моноцитарні ЛубС<sup>hi</sup>-клітини диференціюються в ЛубС<sup>lo</sup>-моноцити, які в жировій тканині стають резидентними Мф з фенотипом М<sub>2</sub>. При ожирінні у відповідь на прозапальні стимули, зокрема на дію моноцитарного хемоатрактанту ССL2, ЛубС<sup>hi</sup>-моноцити рекрутуються в жирову тканину, де вони диференціюються в Мф із фенотипом М<sub>1</sub> [71].

У жировій тканині розрізняють декілька типів Мф: попередники Мф — М<sub>0</sub>; рекрутовані моноцитарні Мф — «класично активовані» (активовані PAMP, ІІ-1β, ІFN-γ або TNF-α) CD11c<sup>+</sup>F4/80<sup>hi</sup>Мф прозапальні — М<sub>1</sub>; метаболічно активовані ABCA1<sup>+</sup>CD36<sup>+</sup>PLIN2<sup>+</sup>Мф —

Таблиця 1. Вплив деяких адипокінів на активність імуніцитів [46]

Адипокін	Коливання вмісту при ожирінні	Вплив на активність імуніцитів
Лептин	↑	Активує моноцити, підсилює експресію CD11b, CD11c, МНС класу II, CD25, CD38 і CD69. Сприяє хемоатракції нейтрофілів. Активує МС та індукує вивільнення цистеїнових лейкотрієнів. Активує CD4 <sup>+</sup> Т-клітини та індукує продукцію TNF-α, ІL-6 і ІL-12
Адипонектин	↓	Перешкоджає продукції TNF-α адипоцитами і Мф. Сприяє поляризації Мф М <sub>2</sub> та покращує чутливість до інсуліну
Ретинол-зв'язуючий протеїн 4	↑	Активує антигенпрезентуючі клітини
Резистин	↑	Активує продукцію TNF-α і ІL-6 Мф
Вісфатин	↑	Активує моноцити, сприяє секреції ІL-1β, TNF-α і ІL-6
ССL2	↑	Бере участь в рекрутингу моноцитів і Мф

Таблиця 2. Характеристика макрофагів М<sub>1</sub> та М<sub>2</sub> [86]

Поляризація Мф	Тригери	Цитокини, що продукуються	Поверхневі маркери	Активні ферменти	Фактори транскрипції	Функції
М <sub>1</sub>	LPS + ІFN-γ	TNF-α, ІL-1β, ІL-6, ІL-12, ІL-23	CD80, CD86, СІІТА, МНС-II	iNOS, PFKFB3, PKM2, ACOD1	NF-κB (p65), STAT1, STAT2, IRF1, IRF5, IRF6, IRF6, HIF-1α, AP1	Бактеріальний кілінг, активація Th <sub>1</sub> -відповіді
М <sub>2a</sub>	ІL-4/ІL-13	ІL-10, TGF-β	CD206, CD36, ІL1Ra, CD163	ARG1, CARKL	STAT6, GATA3, SOCS1, PPARγ	Протизапальна дія, ремоделювання тканин
М <sub>2b</sub>	ІС, TLR-ліганди/ІL-1Ra	ІL-10, ІL-1β, ІL-6, TNF-α	CD86, МНС II	ARG1, CARKL	STAT3, IRF4, NF-κB (p50)	Індукція Th <sub>2</sub> -відповіді
М <sub>2c</sub>	Глюкокортикостероїди/ІL-10	ІL-10, TGF-β	CD163, TLR1, TLR8	ARG1, GS	STAT3, STAT6, IRF4, NF-κB (p50)	Фагоцитоз апоптотичних тіл, ремоделювання тканин, імуносупресія
М <sub>2d</sub> (TAM)	TLR-ліганди + A2R/ІL-6	ІL-10, VEGF	CD206, CD204, CD163	ARG1, ІDO	STAT1, IRF3, NF-κB (p50)	Ангіогенез, прогресування пухлини

$M_{Me}$ ; активовані окисненими ліпідними продуктами  $CX3CR1^{neg}F4/80^{o}TXNRD1^{+}HO1^{+}M\phi - M_{ox}$  ( $M_3$ ); резидентні «альтернативно активовані» протизапальні  $M\phi - M_2$ , подібні до альтернативно активованих  $M\phi - AAM$ -подібні  $M\phi$  (рис. 2). Активація фактора транскрипції NF- $\kappa$ B відіграє істотну роль у поляризації  $M_1$ ; сигнального шляху, асоційованого з PPAR $\gamma$ , зумовлює поляризацію макрофагів у фенотип  $M_2$ ; пов'язаний із NOX2-сигнальним каскадом — у фенотип  $M_{Me}$ ; фактора транскрипції NFE2L2 — у фенотип  $M_{ox}$  [70, 74].

Поляризація макрофагів була добре вивчена протягом останнього десятиліття, що призвело до відкриття кількох ключових регуляторів, які керують поляризацією макрофагів: факторів транскрипції STAT, інтерферонових регуляторних факторів, регуляторів метаболізму ліпідів, miR та довгих некодуючих РНК. Так, для  $M\phi$  із фенотипом  $M_1$  характерна експресія *STAT1*, *STAT2*, *IRF1*, *IRF5*, *IRF6*, *IRF6*, а для  $M\phi$  з фенотипом  $M_2$  — *STAT3*, *STAT6*, *IRF3*, *IRF4*. МікроРНК беруть участь у поляризації макрофагів. Установлено, що miR-125b, пригнічуючи експресію фактора транскрипції  $M_2$   $M\phi - IRF4$ , miR-9, пригнічуючи PPAR $\delta$ , сприяють поляризації  $M_1$   $M\phi$ ; miR-155 інгібує STAT6, тим самим пригнічує поляризацію  $M_2$   $M\phi$ , miR-132, miR-146a і miR-223 індуюють  $M_2$   $M\phi$  за рахунок пригнічення NF- $\kappa$ B [71].

У фізіологічних умовах у жировій тканині присутні переважно резидентні  $M\phi$  із фенотипом  $M_2$ . Співвідношення кількості  $M\phi$   $M_2/M_1$  становить 60/40. Макрофаги  $M_2$  експресують галактозний лектин С-типу (CD301), рецептор манози (CD206), аргінази 1, IL-10, антагоніст рецептора IL-1 (IL-1Ra) і TGF- $\beta$ , у зв'язку з чим мають виражену протизапальну активність [15]. Макрофаги  $M_2$  за рахунок продукції TGF- $\beta$  запобігають надмірній проліферації адипоцитів. Виснаження пулу CD206 $^{+}$   $M\phi$  з фенотипом  $M_2$  призводить до посиленого утворення більш дрібних адипоцитів і викликає проліферацію попередників білих та бежевих адипо-

цитів [63]. Макрофаги  $M_2$  характеризуються високою продукцією протизапального цитокіну IL-10. Продемонстровано, що застосування екзогенного IL-10 підвищує чутливість до дії інсуліну. Також,  $M_2$   $M\phi$  виділяють екзосоми, що містять miR-155, яка сприяє підвищенню чутливості тканин до дії інсуліну [67].

Окиснення ЛПНЩ та ліпідів плазмалеми клітин, які зазнали апоптозу, в субендотеліальному просторі призводить до збагачення жирової тканини окисненими ліпідами. Окиснення фосfolіпідів, таких як 1-пальмітоїл-2-арахідоїл-sn-3-гліцерофосфорилхолін, дає низку структурно певних продуктів окиснення, які викликають як прозапальні, так і протизапальні ефекти. Окиснені фосfolіпід (OxPL), взаємодіючи з хемокиновим рецептором CCR2, специфічно рекрутують моноцити/макрофаги. Також OxPL змінюють експресію генів  $M\phi$ , що призводить до розвитку унікального фенотипу макрофагів TXNRD1 $^{+}$ HO1 $^{+}$  $M\phi$  ( $M_{ox}$   $M\phi$ ), який обумовлений активацією фактора транскрипції NFE2L2. Макрофаги  $M_{ox}$  мають прозапальну активність та експресують кілька прозапальних генів, включаючи *PTGS2* і *IL1 $\beta$* , хоча і значно меншою мірою, ніж  $M_1$   $M\phi$ . Цікавим є те, що укорочені OxPL пригнічують активність дихального ланцюга, тоді як повнорозмірні OxPL індують експресію прозапальних генів в  $M\phi$ . Тому при фізіологічній масі тіла OxPL жирової тканини підтримує розвиток  $M_{ox}$   $M\phi$ , а під час розвитку ожиріння підтримується активність  $M_1$   $M\phi$  [40].

У відповідь на окиснювальний стрес фактор транскрипції NFE2L2 уникає убіквітинізації, дисоціюючи від свого негативного регулятора KEAP1, транслокується в ядро та активує гени, які беруть участь в синтезі антиоксидантних ферментів, таких як гемоксигеназа 1 (HO-1) глутаматцистеїнілаза (GCLM), глутатіон-S-трансфераза (GST) та тіоредоксин-редуктаза 1 (TXNRD1). Активність цих генів специфічна для  $M_{ox}$   $M\phi$  [40].

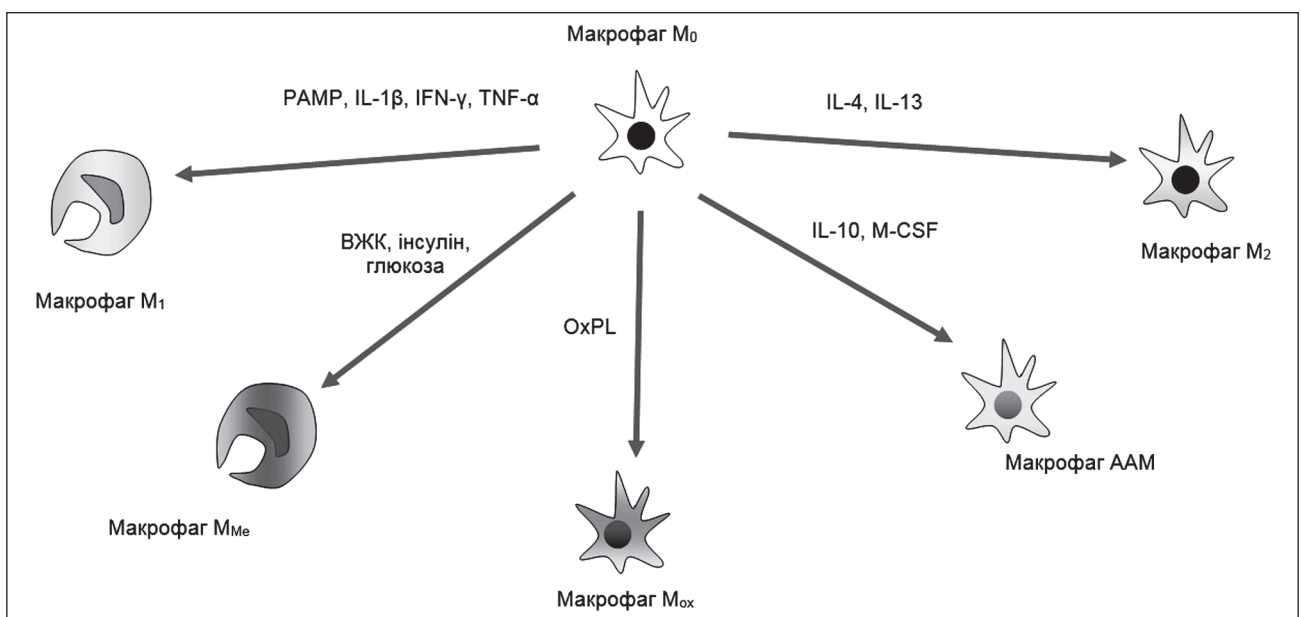


Рисунок 2. Макрофаги жирової тканини [71]

При фізіологічній масі тіла в мишей превалюючою субпопуляцією  $M_{ox}$  є група Мф із сигнатурою  $F4/80^{lo}Txnrd1^{+}HO1^{+}$ , яка відноситься до  $M_2$  Мф. На тлі годування HFD і з розвитком ожиріння відбувається зменшення концентрації усічених ОхPL та збільшення вмісту повнорозмірних ОхPL, також відбувається зменшення представництва  $F4/80^{lo}Txnrd1^{+}HO1^{+}M_{ox}$  Мф, і фенотип більшості  $M_{ox}$  Мф набуває гібридних ознак  $F4/80^{hi}CD11c^{+}CD206^{+}$  та прозапальні властивості [76].

Ожиріння супроводжується збільшенням представництва загальної популяції Мф, їх частка в структурі похідних стромальних клітин становить від 5–10 до 40–50 %. Збільшення макрофагальної популяції в жировій тканині супроводжується порушенням балансу за рахунок збільшення  $M_1$  Мф [73]. Класичним диференціюючим маркером субпопуляції  $M_1$  Мф і  $M_2$  Мф вважається  $CD11c$  (негативний у  $M_2$  Мф і позитивний у  $M_1$  Мф). Однак ці макрофагальні фенотипи асоційовані і з іншими клітинними маркерами: з фенотипом  $M_1$  пов'язані  $CD172$ ,  $CD44$ ; із фенотипом  $M_2$  — аргіназа 1,  $CD163$ ,  $CD206$ ,  $CD301$ . Макрофаги  $M_2$  або «альтернативно активовані» Мф характеризуються сигнатурою  $CD11b^{+}CD11c^{-}Ly6c^{-}F4/80^{lo}CD64^{+}CD9^{-}CD80^{-}CD86^{-}CD163^{++}CD206^{+}CD301^{+}$  та експресують більш високі рівні мРНК генів *ARG1*, *CHI3L3/YM1*, *RETNLA/FIZZ1*, *EGR2*, *FN1*, *MRC1/CD206*, *TGFβ* й *IL10*, а  $M_1$  Мф —  $CD11b^{+}CD11c^{+}Ly6c^{-}F4/80^{hi}CD64^{+}CD9^{+}CD80^{+}CD86^{+}CD163^{-}$  та експресують мРНК генів *LPL*, *PLIN2*, *CD63*, *ACPS5*, *CTSS*, *LAMP2*, *LIPA*, *IL1RA*, *IL6*, *IL18*, *TNFA*, *NLRP3*, *NOS2*, *CCR2* й *CCR7*. Макрофаги  $M_1$  використовують аргінін для утворення оксиду азоту (NO) за допомогою iNOS, а Мф  $M_2$  — завдяки активності аргінази використовують аргінін у біосинтезі колагену під час ремоделювання жирової тканини. Також Мф  $M_1$  отримують енергію переважно внаслідок гліколізу, а  $M_2$  Мф — за рахунок окисного фосфорилування. Характерною особливістю  $M_1$  Мф є їх здатність синтезувати ліпіди й генерувати прозапальні ліпідні медіатори, такі як ейкозаноїди,  $M_2$  Мф — продукувати протизапальні субстанції; а  $M_{ox}$  Мф — поглинати окислені ліпідні молекули [14, 38, 77, 86].

У регуляції процесу поляризації Мф в жировій тканині беруть участь кілька молекулярних механізмів, пов'язаних із рецепторами PPAR і ЛПНЩ, факторами транскрипції KLF4 і IRF4. Установлено, що специфічна делеція генів *PPARG* або *PPARδ* в мієлоїдних клітинах призводить до порушення поляризації  $M_2$  Мф і розвитку інсулінорезистентності. Активація рецептора ЛПНЩ, яка спостерігається при ожирінні, сприяє  $M_1$ -поляризації Мф. Фактори транскрипції KLF4 і IRF4 беруть участь в  $M_2$ -поляризації Мф. У мишей з ожирінням із мієлоїдно-специфічним дефіцитом експресії *Klf4* або *Irf4* спостерігається знижена експресія маркерів, асоційованих із  $M_2$  Мф жирової тканини [20].

Гіпертрофовані адипоцити продукують хемокін CCL2, який рекрутує Мф моноцитарного походження, що мають фенотип  $M_1$  і продукують TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, CXCL10, зміщуючи баланс  $M_2/M_1$  в сторону  $M_1$  Мф [8]. Делеція гена *Ccl2* в адипоцитах або гена *Ccr2* в

Мф супроводжується зменшенням накопичення Мф у жировій тканині в мишей з ожирінням, що викликано HFD [41, 87].

Продукція хемокіну CCL2 у жировій тканині активується IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CXCL8/IL-8, IL-4 і IL-6. Також у рекрутингу Мф в жирову тканину беруть участь: LT $\beta$ 4, що генерується адипоцитами, і хемокін CXCL2, що секретується Мф. Гіпертрофовані адипоцити секретують LT $\beta$ 4, який стимулює хемотаксис не тільки Мф, але й нейтрофілів [79]. Адипоцити також продукують фракталін (CX3CL1), який, взаємодіючи зі специфічним рецептором CX3CR1, сприяє адгезії моноцитів до адипоцитів. Фракталін рекрутує і Т-клітини [64]. У рекрутуванні Мф у жирову тканину бере участь і CCL5 (RANTES), який високо експресується адипоцитами при ожирінні і стимулює адгезію та трансміграцію моноцитів через ендотелій судин [44]. Пригнічення експресії *Cxcl5* або його рецептора *Cxcr2* запобігає розвитку індукованою ожирінням інсулінорезистентності в експериментальних тварин [16].

Необхідно підкреслити, що адипоцити продукують активні речовини, які блокують еміграцію Мф моноцитарного походження з жирової тканини. Зокрема, показано, що нейрональна спрямовуюча молекула, нетрин-1, зв'язуючись із макрофагальним рецептором UNC5B, утримує Мф біля адипоцитів. Відсутність нетрину-1 Мф ВЖТ супроводжується: 1) активацією генів, продукти яких беруть участь у поглинанні ВЖК та їх внутрішньоклітинному транспорті, утворенні ліпідних крапель та ліполізі; 2) пригніченням активності експресії генів, які беруть участь у метаболізмі арахідонової кислоти, що призводить до зниження вмісту прозапальних ейкозаноїдів (5-НЕТЕ, 6-транс-LT $\beta$ 4, TXB2, PGD2) у ВЖТ [78].

Поляризації Мф жирової тканини у фенотип  $M_1$  сприяють і ВЖК [48], глікопротеїн  $\alpha 2$ -Heremans-Schmid фетуїн А, який продукується не тільки гепатоцитами, а й адипоцитами. Показано, що основним джерелом фетуїну А є не печінка, а ПЖТ. Фетуїн А, взаємодіючи з TLR4, активує фактор транскрипції NF- $\kappa$ B Мф жирової тканини, що викликає продукцію прозапальних цитокінів [11, 39].

Значна частина рекрутованих у жирову тканину Мф приймають «метаболічно активований» фенотип  $M_{Me}$  й експресують маркери, що відсутні в типових  $M_1$  Мф або  $M_2$  Мф. Активність оксидази NOX2 визначає прозапальні й адипоцит-очищуючі властивості  $M_{Me}$  Мф. Продемонстровано, що після 8 тижнів годування HFD у мишей з нокаутним геном *Nox2<sup>-/-</sup>* спостерігається значно менш виражене запалення жирової тканини, ніж у мишей дикого типу. Однак після 16 тижнів годування HFD у них розвиваються тяжка інсулінорезистентність, гепатостеатоз і вісцеральна ліпоатрофія, що характеризується накопиченням великої кількості загиблих адипоцитів [21].

Макрофаги  $M_{Me}$  індукуються високим вмістом ВЖК, глюкози й інсуліну. Макрофаги з фенотипом  $M_{Me}$ , окрім активної продукції цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, відрізняються високим рівнем експресії гена *NLRP3*, продукт якого є основним структурним

елементом інфламасоми. Також у  $M_{Me}$  Мф спостерігається високий рівень експресії генів, асоційованих із ліпідним обміном: гена периліпіну 2 (perilipin 2 — *PLIN2*), що бере участь у накопиченні ліпідів, задіяного в поглинанні ліпідів гена *CD36* та гена *ABCA1*, що бере участь в експорті ліпідів. Макрофаги  $M_{Me}$  сприяють не тільки розвитку метазапалення, секретуючи прозапальні цитокіни і хемокіни, але й кліренсу загиблих адипоцитів, організовуючи структури лізосомального екзоцитозу [14, 52].

Макрофаги  $M_{Me}$  відрізняються високим рівнем експресії прозапальних генів, включаючи *IL1B*, *IL6*, *IL8/CXCL8*, *TNFA* і *CCL3*, а також збагачені транскриптами, що кодуєть мітохондріальні, протеасомні та лізосомальні протеїни, ферменти метаболізму ВЖК і Т-клітинні хемоатрактанти [89]. Надлишкова продукція  $TNF-\alpha$ ,  $IL-6$   $M_{Me}$  Мф призводить до пригнічення активності адипогенезу, зниження толерантності до глюкози й підвищення ектопічного накопичення ліпідів [15]. Показано, що  $TNF-\alpha$  порушує взаємодію ендодомена інсулінового рецептора з *IRS-1* [6, 79]. Пролонгована активація  $TNF-\alpha$  Мф сигнальних шляхів *p38*, *p44/42* і *MAPK* адипоцитів жирової тканини стимулює ліполіз [28].

Макрофаги  $M_{Me}$ , продукуючи високі рівні прозапальних цитокінів ( $TNF-\alpha$ ,  $IL-1$ ,  $IL-6$ ,  $IL-12$  і  $IL-23$ ), стимулюють розвиток  $Th_1$ -відповіді [57]. Макрофаги  $M_{Me}$  не тільки синтезують прозапальні цитокіни, а й здійснюють лізосомальний екзоцитоз загиблих адипоцитів [21].

Відомо, що Мф беруть участь у загибелі і видаленні загиблих адипоцитів із жирової тканини. Проте видалення загиблих адипоцитів із жирової тканини пов'язане з двома фізіологічними проблемами. По-перше, оскільки відносно великий розмір жирової

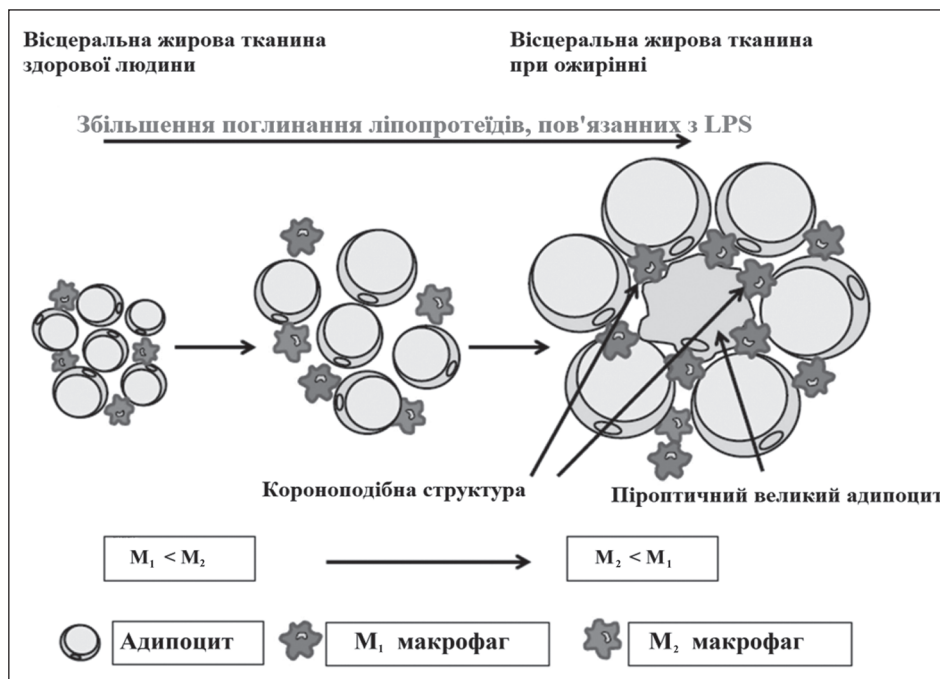
клітини не дозволяє Мф самостійно фагоцитувати адипоцити, видалення адипоцитів з жирової тканини залежить від якості утворення екстрацелюлярних лізосомальних компартментів безліччю макрофагів. Позаклітинні лізосомальні компартменти формуються макрофагальними короноподібними структурами. По-друге, руйнування адипоцитів супроводжується вивільненням великої кількості ВЖК, таких як пальмітат, які індукують прозапальну активацію Мф. З цієї причини кліренс загиблих адипоцитів, на відміну від кліренсу інших клітин, є протизапальним явищем [21].

Загиблі адипоцити в умовах ожиріння елімінуються за допомогою макрофагальних короноподібних структур. Макрофаги, що характеризуються змішаним фенотипом  $M_1/M_2$ , експресуючи маркер  $M_1$  Мф (*CD11c*) та маркер  $M_2$  Мф (*CD206* або *CD163*), оточують загиблі гіпертрофовані адипоцити, будують короноподібні структури, всередині яких створюється екстрацелюлярний простір з високою лізосомальною активністю. Адипоцит у даному екстрацелюлярному лізосомальному компартменті піддається піроптозу та руйнуванню, а залишки жирової клітини елімінуються макрофагами. Короноподібні структури складаються приблизно з 15 клітин Мф, згрупованих навколо вже загиблих адипоцитів або тих, що гинуть. Установлено, що при ожирінні 90 % усіх Мф жирової тканини локалізуються в даних структурах [83]. У мишей Мф короноподібні структури містять надмірну кількість ліпідів і морфологічно нагадують піністі клітини [25]. Гіпертрофія адипоцитів супроводжується посиленням їх здатності поглинати ліпопротеїди, асоційовані з *LPS*, що активує каспази-4/-5/-11, які викликають піроптоз клітини (рис. 3) [36].

При ожирінні практично в 30 разів збільшується швидкість загибелі адипоцитів як у мишей, так і в людини. *Lars-Georg Hersoug* і співавт. [36] припускають, що концентрація *LPS*, локально досягаючи критичної величини на поверхні ліпідних крапель, індукує сигнальний каскад, що призводить до піроптозу високоактивних великих адипоцитів.

Макрофаги є переважним типом імунних клітин, які накопичуються в жировій тканині при ожирінні та відіграють провідну роль у розвитку інсулінорезистентності [54].

Макрофаги жирової тканини є функціональними антиген-презентуючими клітинами, які сприяють клональній експансії антиген-специфічних Т-клітин і



**Рисунок 3. Ліпополісахарид-опосередковане метазапалення вісцеральної жирової тканини [36]**

генерації IFN $\gamma$ -продукуючих T $_H$ -клітин. Як резидентні CD11c $^-$ Мф, так і рекрутовані CD11c $^+$ Мф сприяють відповіді адаптивної імунної системи [74].

## 2.2. Роль гранулоцитів у розвитку метазапалення жирової тканини

Популяція гранулоцитів класифікована на нейтрофіли, еозинофіли, базофіли і МС, які розвиваються з одного попередника гранулоцито-моноцитарного ряду. Нейтрофіли диференціюються з GATA1 $^-$  попередника, а еозинофіли, базофіли і МС — з GATA1 $^+$  попередника [27].

### 2.2.1. Роль GATA1 $^-$ гранулоцитів у розвитку метазапалення жирової тканини

#### Нейтрофіли

Нейтрофіли становлять до 90 % усіх гранулоцитів у крові, але відносно рідко зустрічаються при фізіологічному стані жирової тканини [42].

Розрізняють три субпопуляції нейтрофілів: 1) нейтрофіли спокою з фенотипом CD49d $^-$ CD11b $^-$ , що не продукують цитокіни і хемокіни; 2) нейтрофіли 1-го типу (N1) з фенотипом CD49d $^+$ CD11b $^-$ , які продукують IL-12 і CCL3; 3) нейтрофіли 2-го типу (N2) з фенотипом CD49d $^-$ CD11b $^+$ , які продукують IL-10 та CCL2 (табл. 3) [92].

Нейтрофіли містять кілька підтипів гранул, які поділяються: на первинні, або азурофільні пероксидазопозитивні (містять МРО), і специфічні, або вторинні пероксидазонегативні, гранули [23].

Цитокіни, синтезовані гіпертрофованими адипоцитами й активованими Мф, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8/CXCL8, TNF- $\alpha$ , LTG4, рекрутують нейтрофіли з кровоносного русла в жирову тканину. Так, встановлено, що нейтрофіли є одними з перших респондерів, що залучаються у ВЖТ мишей, які отримують HFD [81]. Цікавим є те, що в експериментальних тварин вже на третій день отримання HFD відзначається збільшення у 20 разів числа Lyb6 $^+$ CD11b $^+$  нейтрофілів у ВЖТ, водночас уміст Мф підвищується тільки на сьому добу експериментальної HFD [65].

Нейтрофіли стимулюють запалення жирової тканини, продукуючи TNF- $\alpha$ , CXCL8/IL-8 і CCL2 [26, 83]. Доказом участі нейтрофілів у розвитку ожиріння є висока експресія маркера активації CD66b, нейтрофільної мієлопероксидази й кальпротектину [46].

Також нейтрофіли жирової тканини продукують серинову еластазу, яка пригнічує поглинання глюкози і, розщеплюючи субстрат IRS-1, сприяє розвитку інсулінорезистентності [59]. Нейтрофільна еластаза також чинить прозапальну дію: вона активує TLR4 Мф, посилюючи експресію генів TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  і IL6, що сприяє рекрутуванню нових нейтрофілів і M $_1$  Мф в жирову тканину [83].

### 2.2.2. Роль GATA1 $^+$ гранулоцитів у розвитку метазапалення жирової тканини

#### 2.2.2.1. Еозинофіли

Жирова тканина містить велику популяцію еозинофілів, які відіграють істотну роль у гомеостазі глюкози

й регуляції акумуляції імунних клітин. Кількість еозинофілів у жировій тканині обернено корелює з рівнем ожиріння [62, 88]. У мишей із дефіцитом еозинофілів, які отримували HFD, спостерігається більш високий ступінь ожиріння та інсулінорезистентності [90].

Ключовими регуляторами рекрутингу та проліферації еозинофілів є еотаксини та IL-5 відповідно. У людини розрізняють три ізоформи еотаксину: еотаксин 1 (CCL11), еотаксин 2 (CCL24) й еотаксин 3 (CCL26), які забезпечують акумуляцію еозинофілів в ураженій тканині. IL-5 сприяє проліферації попередників еозинофілів у кістковому мозку і виживання зрілих еозинофілів на периферії [7, 51]. Основним первинним джерелом IL-5, що рекрутує еозинофіли в жирову тканину, є ILC2 клітини. Кількість ILC2 клітин корелює з кількістю еозинофілів [45]. Також у регуляції проліферації еозинофілів беруть участь IL-3, CSF-2, IL-33 [7].

Еозинофіли жирової тканини характеризуються сигнатурою CD45 $^+$ DAPI $^{low}$ SSC $^{hi}$ CD11b $^+$ Siglec-F $^+$  [61]. Еозинофіли, також як і Мф, представлені двома популяціями — E $_1$  та E $_2$ . Еозинофіли E $_2$  сприяють розвитку у Мф фенотипу M $_2$ , а праймовані окисненими ЛПНЩ еозинофіли E $_1$  — розвитку у Мф фенотипу M $_1$ . Еозинофіли E $_2$ , будучи найважливішим джерелом IL-4, індують поляризацію Мф білої жирової тканини в M $_2$  [9, 50, 68].

Еозинофіли людини містять гранули, які багаті чотирма катіонними білками: основним базисним протеїном 1, еозинофільним катіонним протеїном, еозинофільним нейротоксином та еозинофільною пероксидазою [5].

У даний час встановлено, що еозинофіли стимулюють M $_2$  Мф жирової тканини, що, у свою чергу, покращує контроль над метаболізмом глюкози [56]. Вважають, що в жировій тканині еозинофіли підтримують дозрівання адипоцитів, сприяють акумуляції M $_2$  Мф, які запобігають розвитку метазапалення та інсулінорезистентності, індукованих ожирінням [50].

#### 2.2.2.2. Тучні клітини

Тучні клітини є клітинами вродженого імунітету, які переважно локалізуються в тканинах, у тому числі жировій тканині, і здатні продукувати прозапальні цитокіни. Це гранулярні довгоживучі клітини, які розвиваються з плюрипотентних гематопоетичних стовбурових CD34 $^+$ /CD117 $^+$  клітин. Вважають, що жирова тканина є резервуаром попередників МС [94]. Ці попередники потрапляють у різні органи-мішені через хемокін та інтегрин-залежний трансфер. Попередники МС під впливом факторів зростання, головним чином, фактора SCF, диференціюються і дозрівають у функціональні МС, які експресують рецептор Fc $\epsilon$ R1, що зв'язує IgE. Основним тригером, що активує МС, є IgE, його дія призводить до дегрануляції та вивільнення біологічно активних речовин: 1) попередньо сформованих медіаторів: гістаміну, гепарину, триптази і хімази; 2) синтезованих *de novo* медіаторів: PAF, PDG2, LTG4 і LTD4; 3) цитокінів: TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1, IL-3, IL-5, CXCL8/IL-8, IL-10 (табл. 4).



У людей розрізняють два типи МС: МС<sub>TC</sub> клітини, що містять триптазу, хімазу, карбоксипептидазу і катепсину, які можуть переважно локалізуватись у сполучній тканині; та МС<sub>T</sub> клітини, які містять триптазу і переважно локалізовані в тканинах легень та кишечнику. Окрім алергічних реакцій, тучні клітини беруть участь в ангіогенезі, вивільняючи фактор VEGF і TGF- $\beta$ , та в репарації тканин, продукуючи IL-4, VEGF, FGF-2 [29, 46].

В експериментальних тварин і людей з ожирінням відзначається підвищена кількість МС у жировій тканині, де вони розташовані переважно поблизу мікросудин і фіброзних ділянок [53]. Участь МС у розвитку ожиріння підтверджується їх акумуляцією в жировій тканині, а також більш високим рівнем триптази, у сироватці крові в осіб із надмірним відкладенням жиру [46, 53]. Рівень триптази в сироватці крові високо ко-

Таблиця 3. Характеристика нейтрофільних субпопуляцій [92]

Маркери	Субпопуляції нейтрофілів		
	Нейтрофіли спокою	N <sub>1</sub> -тип	N2-тип
Ядро	Кругле	Мультилобулярне	Кільцеподібне
<b>Цитокіни, що продукуються</b>			
IL-1 $\beta$	+	+	+
IL-4	-	-	+
IL-10	-	-	+
IL-12	-	+	-
TNF- $\alpha$	+	+	+
<b>Хемокіни, що продукуються</b>			
CCL2	-	-	+
CCL3	-	+	-
CCL5	+	+	+++
CXCL1	+	+++	+++
<b>Ефекторні молекули</b>			
АКМ	+	+++	+++
Мієлопероксидаза	+	+++	+
Лужна фосфатаза	+	+	+
Аргіназа	+	+	+++
<b>TLR</b>			
TLR2	+	+	+
TLR4	+	+	+
TLR5		+	
TLR7			+
TLR8		+	
TLR9	+		+
<b>Поверхневі молекули</b>			
ICAM1	-	-	+
CD49d	-	+	-
ICAM1	-	+	-
<b>Індукуючі макрофаги</b>			
M <sub>1</sub>	-	+	-
M <sub>2</sub>	-	-	+
<b>Функції</b>			
Антибактеріальна	-	↑	↓
Вплив на пухлини	-	Протионкогенна активність	Проонкогенна активність

релює з ІМТ, концентрацією глюкози натще і триацилгліцеридемією [34].

Дані про патофізіологічну участь МС при ожирінні в наш час досить суперечливі. З одного боку, продемонстровано, що в мишей із нокаутним геном рецептора фактора росту *Kit* (*KitW-sh/W-sh*), який зумовлює матурацію МС, не розвивається ожиріння у відповідь на HFD [53]. З іншого боку, показано, що в мишей із дефіцитом МС, який не пов'язаний із мутацією гена *Kit*, не відрізняється реакція на HFD щодо розвитку ожиріння та інсулінорезистентності від диких мишей [33].

Встановлено, що резидентні МС ВЖТ експресують рецептори як для лептину, так і для адипонектину. Лептин індукує секрецію гістаміну, цистеїн-лейкотрієнів (LTC4, LTD4 і LTE4), TNF- $\alpha$  і експресію CCL2, у той час як адипонектин індукує продукцію протизапального IL-10. У зв'язку з чим надлишок лептину та дефіцит адипонектину, характерні для ожиріння, викликають активацію МС із вираженою прозапальною спрямованістю [46, 60]. Цікавим є той факт, що активність МС регулюється IL-6 і IFN- $\gamma$ , але не TNF- $\alpha$ . Цитокіни IL-6 і IFN- $\gamma$  сприяють розвитку ожиріння. Різноманітні медіатори МС сприяють хемотаксису численних популяцій запальних клітин, включаючи лімфоцити, моноцити, нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, до місця метазапалення. Інфільтрація жирової тканини імуніцитами сприяє деградації ЕСМ, активними учасниками якої є протеази МС. Зокрема, триптаза викликає деградацію колагену VI типу та активує колагеназу, хімаза гідролізує молекули колагену IV, V типу, фібронектин та вітронектин, катепсини G — колаген IV, V типу, фібронектин; MMP-9 деградує тканинні протеоглікани, колаген IV і V типу й фібронектин [95].

Однак МС, що локалізовані у фіброзних ділянках жирової тканини, у ВЖТ високо експресують декілька колагенових генів, а в ПЖТ — тільки ген колагену *COL6A1* [32].

Тучні клітини активують адипогенез у жировій тканині, індукуючи диференціювання преадипоцитів, а також проліферацію адипоцитів. Зокрема, МС, секретуючи простагландини і 15-дезоксидельта-PGJ2, який є ендогенним лігандом рецепторів PPAR $\gamma$ , сприяють посиленню адипогенезу [82].

Тучні клітини T1V64, вивільняючи гістамін і IL-4, стимулюють експресію UCP1 адипоцитами 3T3-L1 [31].

Дефіцит представництва МС асоційований із високою чутливістю тканин до інсуліну [59]. Зрілі МС у жировій тканині сприяють прогресуванню як ожиріння, так й інсулінорезистентності. При ожирінні протеїн MCP-6 секретується зрілими МС, індукує експресію колагену V, сприяючи процесу фіброзування надлишкової жирової тканини. У свою чергу, MCP-6-індукований колаген V може посилити прояви інсулінорезистентності за рахунок пригнічення диференціювання преадипоцитів [37].

На думку Nir Goldstein і співавт. [32], акумуляція МС у ВЖТ супроводжує розвиток надлишкової жирової тканини, але перешкоджає виникненню метаболічних порушень, у тому числі інсулінорезистентності. Автори показали, що кількість МС корелює з представництвом M $\phi$  тільки у фіброзних ділянках жирової тканини, водночас в інших ділянках жирової тканини рівень експресії генів МС обернено пропорційний рівню експресії генів, специфічних для M $\phi$ , і кількості макрофагальних короноподібних структур. Таким чи-

**Таблиця 4. Біологічно активні речовини, що секретуються МС [95]**

Попередньо сформовані медіатори	
Клас	Представники
Біогенні аміни	Гістамін, серотонін (5-гідрокситриптамін), дофамін
Протеоглікани	Гепарин, хондроїтинсульфат
Протеази	Катепсин С, катепсин G, катепсин S, карбоксипептидаза А3, хімаза, триптаза-9, MMP-2, MMP-3, MMP-9
Ферменти	Арилсулатаза, $\beta$ -гексозамінідаза, $\beta$ -глюкуронідаза, $\beta$ -галактозидаза, пероксидаза
Пептиди	Лептин, ренін, субстанція P, кателіцидини, дефензини
Цитокіни	Інтерлейкіни: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-16 Хемокіни: CCL2, CCL3, CXCL8 Фактори росту: TGF- $\beta$ , VEGF
Медіатори, що синтезовані de novo	
Фосфоліпідні метаболіти	Лейкотрієни: LTB4, LTC4, LTD4, LTE4 Простагландини: PGD2, PGE2 Інші: PAF, TXA2 Цитокіни: — інтерлейкіни: IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, IL-25, IL-33 — хемокіни: CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL20, CXCL1, CXCL2, CXCL8 — інтерферони: IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ — фактори росту: GM-CSF, bFGF, NGF, SCF, TGF- $\beta$ , VEGF Інші: MIF, TNF, NO

ном, акумуляція МС у ВЖТ асоціюється з низьким ступенем макрофагальної інфільтрації жирової тканини і активності Мф.

**Висновки**

Жирова тканина, перебуваючи в умовах підвищеної концентрації ВЖК, які можуть індукувати TLR-опосередковану запальну реакцію, містить клітинні протизапальні механізми, основним компонентом якої є популяція Мф із фенотипом M<sub>2</sub>.

Однією з перших реакцій на розвиток ожиріння є зміна спектра продукції адипокінів і цитокінів адипоцитами жирової тканини. Підвищення продукції лептину, резистину і хемокинів сприяє залученню ефektorних клітин уродженої імунної системи в надлишкову жирову тканину.

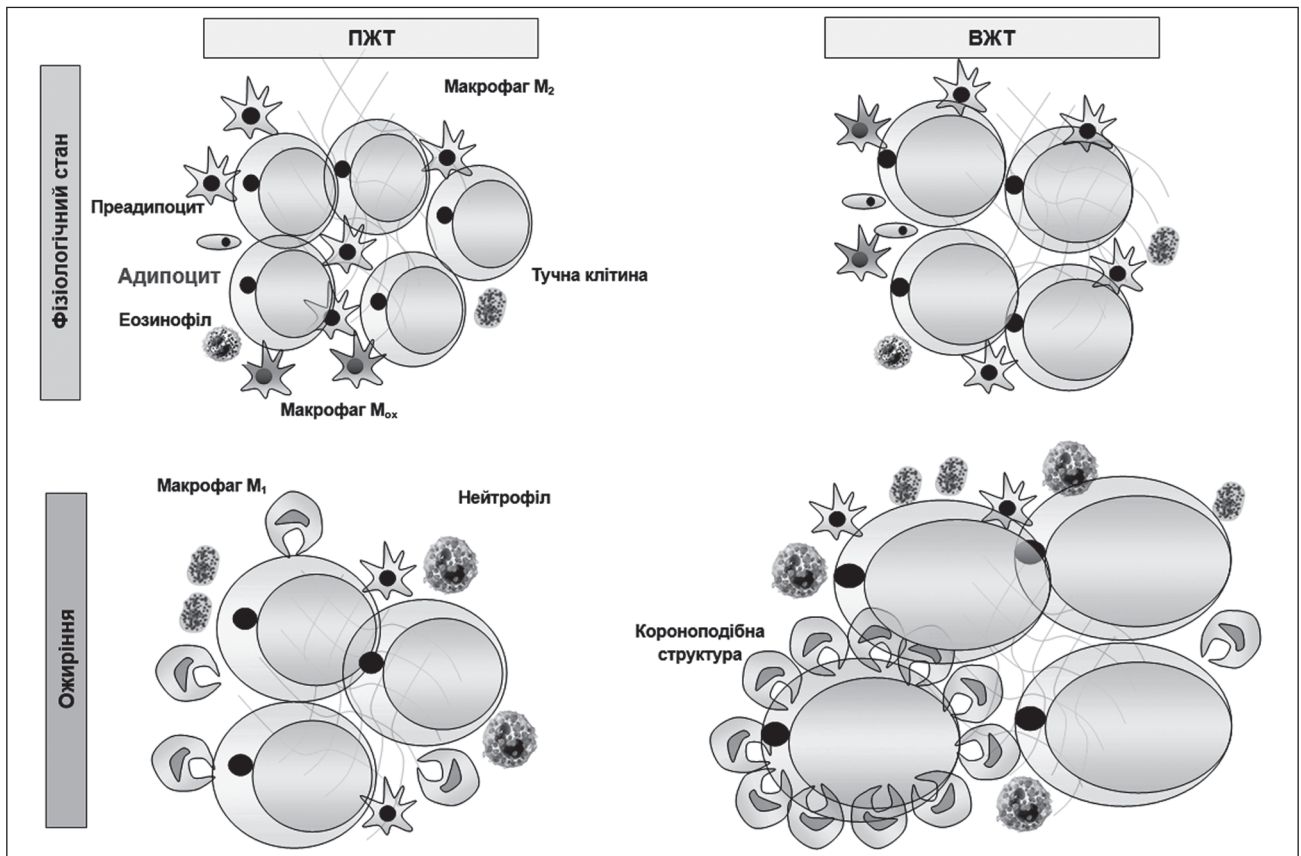
При ожирінні в жировій тканині збільшується кількість адипоцитів і кількість гіпертрофованих адипоцитів. У ПЖТ переважно спостерігається гіпертрофія, а у ВЖТ — гіпертрофія і гіперплазія жирової тканини. Ожиріння супроводжується збільшенням продукції лептину, IL-6 і TNF-α і зниженням рівня секреції адипонектину. В ЕСМ ПЖТ збільшується вміст колагену I типу, а в ЕСМ ВЖТ — колагену IV типу.

При розвитку ожиріння першими клітинними рекрутами жирової тканини є нейтрофіли, які, продукуючи TNF-α, CXCL8/IL-8 і CCL2, сприяють залученню нових нейтрофілів і макрофагів. Цілком ймовірно, що дії нейтрофільної еластази і триптази

«розпушують» екстрацелюлярний комплекс жирової тканини для збільшення ступеня доступу макрофагів до адипоцитів і здійснення подальшого ефективного макрофагального кліренсу прозапальних і гіпертрофованих адипоцитів. Гіпоксія та стрес ендоплазматичного ретикулуму адипоцитів жирової тканини обумовлюють збільшення швидкості загибелі адипоцитів, індукцію синтезу фактора HIF-1α і прозапальних цитокінів. Гіпертрофовані адипоцити й нейтрофіли, продукуючи хемокин CCL2, забезпечують рекрутинг Мф моноцитарного походження, які в надлишковій жировій тканині активуються ВЖК, фетуїном А і набувають фенотипу M<sub>1</sub> і M<sub>Me</sub>. Рекрутовані Мф відрізняються від резидентних Мф розподілом у тканині, спектром транскриптому і функціональними можливостями. Дана поляризація Мф супроводжується посиленням експресії CD11c, продукцією TNF-α, CCL2 та інших прозапальних цитокінів. Створення активованими Мф короноподібних структур викликає піроптоз адипоцитів і сприяє видаленню загиблих жирових клітин.

Залучені МС у жирову тканину не тільки сприяють розвитку інсулінорезистентності, метазапалення, але й фіброзу. Секретований МС протеїн MCP-6 активує продукцію колагену V, викликаючи фіброз надлишкової жирової тканини.

Таким чином, ожиріння супроводжується розвитком метазапалення, в якому ключову роль відіграють ефektorні клітини вродженої імунної системи — ма-



**Рисунок 4. Особливості участі ефektorних клітин вродженої імунної системи в підшкірній і вісцеральній жировій тканині при розвитку ожиріння**

крофаги, нейтрофіли, МС. Однак метазапалення підшкірної та вісцеральної жирової тканини характеризується особливостями як за рівнем рекрутованих імуноцитів, так і за механізмами кліренсу запальних та гіпертрофованих адипоцитів (рис. 4).

У даний час проводяться дослідження декількох терапевтичних підходів, метою дії яких є ефекторні клітини вродженої імунної системи. Розробляються лікувальні заходи, які сприяють виснаженню популяції прозапальних ефекторних клітин, викликають пригнічення проліферації цих клітин, випробовується використання біологічної терапії для інактивації прозапальних цитокінів, медикаментозний сайленсинг прозапальних генів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості 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. Дитячий 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. Acharya K.R., Ackerman S.J. Eosinophil granule proteins: form and function. J. Biol. Chem. 2014. 289(25). 17406-17415. doi: 10.1074/jbc.R113.546218.
6. Akash M.S.H., Rehman K., Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. J. Cell Biochem. 2018. 119(1). 105-110. doi: 10.1002/jcb.26174.
7. Angulo E.L., McKernan E.M., Fichtinger P.S., Mathur S.K. Comparison of IL-33 and IL-5 family mediated activation of human eosinophils. PLoS One. 2019. 14(9). e0217807. Published 2019 Sep 6. doi: 10.1371/journal.pone.0217807.
8. Bai Y., Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. Obes. Rev. 2015. 16(2). 127-136. doi: 10.1111/obr.12242.
9. Bolus W.R. Diversity of Adipose Tissue Immune Cells: Are All Eosinophils Created Equal? Bioessays. 2018. 40(10). e1800150. doi: 10.1002/bies.201800150.
10. Bora P., Majumdar A.S. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. Stem. Cell Res. Ther. 2017. 8(1). 145. Published 2017 Jun 15. doi: 10.1186/s13287-017-0598-y.
11. Bourebaba L., Marycz K. Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. J. Clin. Med. 2019. 8(12). 2033. Published 2019 Nov 21. doi: 10.3390/jcm8122033.
12. Burhans M.S., Hagman D.K., Kuzma J.N., Schmidt K.A., Kratz M. Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. Compr. Physiol. 2018. 9(1). 1-58. Published 2018 Dec 13. doi: 10.1002/cphy.c170040.
13. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. J. Endocrinol. 2014. 220(2). T47-T59. Published 2014 Jan 8. doi: 10.1530/JOE-13-0339.
14. Caslin H.L., Bhanot M., Bolus W.R., Hasty A.H. Adipose tissue macrophages: Unique polarization and bioenergetics in obesity. Immunol. Rev. 2020. 295(1). 101-113. doi: 10.1111/imr.12853.
15. Catrysse L., van Loo G. Adipose tissue macrophages and their polarization in health and obesity. Cell Immunol. 2018. 330. 114-119. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.03.001.
16. Chavey C., Lazennec G., Lagarrigue S. et al. CXC ligand 5 is an adipose-tissue derived factor that links obesity to insulin resistance. Cell Metab. 2009. 9(4). 339-349. doi: 10.1016/j.cmet.2009.03.002.
17. Chen Y., Pan R., Pfeifer A. Fat tissues, the brite and the dark sides. Pflugers Arch. 2016. 468(11-12). 1803-1807. doi: 10.1007/s00424-016-1884-8.
18. Chu D.T., Gawronska-Kozak B. Brown and brite adipocytes: Same function, but different origin and response. Biochimie. 2017. 138. 102-105. doi: 10.1016/j.biochi.2017.04.017.
19. Chun S.Y., Lim J.O., Lee E.H. et al. Preparation and Characterization of Human Adipose Tissue-Derived Extracellular Matrix, Growth Factors, and Stem Cells: A Concise Review. Tissue Eng. Regen. Med. 2019. 16(4). 385-393. Published 2019 Jul 5. doi: 10.1007/s13770-019-00199-7.
20. Chung K.J., Nati M., Chavakis T., Chatzigeorgiou A. Innate immune cells in the adipose tissue. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2018. 19(4). 283-292. doi: 10.1007/s11154-018-9451-6.
21. Coats B.R., Schoenfelt K.Q., Barbosa-Lorenzi V.C. et al. Metabolically Activated Adipose Tissue Macrophages Perform Detrimental and Beneficial Functions during Diet-Induced Obesity. Cell. Rep. 2017. 20(13). 3149-3161. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.096.
22. Corrêa L.H., Heyn G.S., Magalhaes K.G. The Impact of the Adipose Organ Plasticity on Inflammation and Cancer Progression. Cells. 2019. 8(7). 662. Published 2019 Jun 30. doi: 10.3390/cells8070662.
23. Cowland J.B., Borregaard N. Granulopoiesis and granules of human neutrophils. Immunol. Rev. 2016. 273(1). 11-28. doi: 10.1111/imr.12440.
24. Cox A.R., Chernis N., Masschelin P.M., Hartig S.M. Immune Cells Gate White Adipose Tissue Expansion. Endocrinology. 2019. 160(7). 1645-1658. doi: 10.1210/en.2019-00266.
25. Cox N., Geissmann F. Macrophage ontogeny in the control of adipose tissue biology. Curr. Opin. Immunol. 2020. 62. 1-8. doi: 10.1016/j.coi.2019.08.002.
26. Dam V., Sikder T., Santosa S. From neutrophils to macrophages: differences in regional adipose tissue depots. Obes. Rev. 2016. 17(1). 1-17. doi: 10.1111/obr.12335.
27. Drissen R., Buza-Vidas N., Woll P. et al. Distinct myeloid progenitor-differentiation pathways identified through single-cell RNA sequencing. Nat. Immunol. 2016. 17(6). 666-676. doi: 10.1038/ni.3412.
28. Eda H., Shimada H., Beidler D.R., Monahan J.B. Proinflammatory cytokines, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ , induce expression of interleukin-34 mRNA via JNK- and p44/42 MAPK-NF- $\kappa$ B pathway but not p38 pathway in osteoblasts. Rheumatol. Int. 2011. 31(11). 1525-1530. doi: 10.1007/s00296-010-1688-7.
29. Elieh Ali Komi D., Bjermer L. Mast cell-mediated orchestration of the immune responses in human allergic asthma: current insights. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2018. 56. 234-247. doi: 10.1007/s12016-018-8720-1.
30. Engin A.B. Adipocyte-Macrophage Cross-Talk in Obesity. Adv. Exp. Med. Biol. 2017. 960. 327-343. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5\_14.
31. Finlin B.S., Zhu B., Confides A.L. et al. Mast Cells Promote Seasonal White Adipose Beiging in Humans. Diabetes. 2017. 66(5). 1237-1246. doi: 10.2337/db16-1057.

32. Goldstein N., Kezler Y., Gepner Y. et al. Higher Mast Cell Accumulation in Human Adipose Tissues Defines Clinically Favorable Obesity Sub-Phenotypes. *Cells*. 2020. 9(6). E1508. Published 2020 Jun 20. doi: 10.3390/cells9061508.
33. Gutierrez D.A., Muralidhar S., Feyerabend T.B., Herzig S., Rodewald H.R. Hematopoietic Kit Deficiency, rather than Lack of Mast Cells, Protects Mice from Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metab.* 2015. 21(5). 678-691. doi: 10.1016/j.cmet.2015.04.013.
34. Hamdy N., Salam R., El G.N.A., Mahmoud E. Mast cell a new player in Type 2 diabetes. *Endocrine Abstracts*. 2016. doi: 10.1530/endoabs.41.EP476.
35. Harman-Boehm I., Blüher M., Redel H. et al. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. 92(6). 2240-2247. doi: 10.1210/jc.2006-1811.
36. Hersoug L.G., Møller P., Loft S. Role of microbiota-derived lipopolysaccharide in adipose tissue inflammation, adipocyte size and pyroptosis during obesity. *Nutr. Res. Rev.* 2018. 31(2). 153-163. doi: 10.1017/S0954422417000269.
37. Hirai S., Ohyan C., Kim Y.I. et al. Involvement of mast cells in adipose tissue fibrosis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014. 306(3). E247-E255. doi: 10.1152/ajpendo.00056.2013.
38. Jablonski K.A., Amici S.A., Webb L.M. et al. Novel Markers to Delineate Murine M1 and M2 Macrophages. *PLoS One*. 2015. 10(12). e0145342. Published 2015 Dec 23. doi: 10.1371/journal.pone.0145342.
39. Jialal I., Pahwa R. Fetuin-A is also an adipokine. *Lipids Health Dis.* 2019. 18(1). 73. Published 2019 Mar 27. doi: 10.1186/s12944-019-1021-8.
40. Kadl A., Meher A.K., Sharma P.R. et al. Identification of a novel macrophage phenotype that develops in response to atherogenic phospholipids via *Nrf2*. *Circ. Res.* 2010. 107(6). 737-746. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215715.
41. Kanda H., Tateya S., Tamori Y. et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest.* 2006. 116(6). 1494-1505. doi: 10.1172/JCI26498.
42. Kane H., Lynch L. Innate Immune Control of Adipose Tissue Homeostasis. *Trends Immunol.* 2019. 40(9). 857-872. doi: 10.1016/j.it.2019.07.006.
43. Keipert S., Jastroch M. Brite/beige fat and UCP1 — is it thermogenesis? *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. 1837(7). 1075-1082. doi: 10.1016/j.bbabi.2014.02.008.
44. Keophiphath M., Rouault C., Divoux A., Clément K., Lacasa D. CCL5 promotes macrophage recruitment and survival in human adipose tissue. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. 30(1). 39-45. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.197442.
45. Klose C.S., Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat. Immunol.* 2016. 17(7). 765-774. doi: 10.1038/ni.3489.
46. Komi D.E.A., Khomichouk K., Santa Maria P.L. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020. 58(3). 298-312. doi: 10.1007/s12016-019-08729-w.
47. 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.
48. Lackey D.E., Olefsky J.M. Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. 12(1). 15-28. doi: 10.1038/nrendo.2015.189.
49. Lee B.C., Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. 1842(3). 446-462. doi: 10.1016/j.bbadi.2013.05.017.
50. Lee E.H., Itan M., Jang J. et al. Eosinophils support adipocyte maturation and promote glucose tolerance in obesity. *Sci Rep.* 2018. 8(1). 9894. Published 2018 Jul 2. doi: 10.1038/s41598-018-28371-4.
51. Lee J.J., Jacobsen E.A., Ochkur S.I. et al. Human versus mouse eosinophils: that which we call an eosinophil, by any other name would stain as red. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. 130(3). 572-584. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.025.
52. Li C., Menoret A., Farragher C. et al. Single cell transcriptomics based-MacSpectrum reveals novel macrophage activation signatures in diseases. *JCI Insight*. 2019. 5(10). e126453. Published 2019 Apr 16. doi: 10.1172/jci.insight.126453.
53. Liu J., Divoux A., Sun J. et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat. Med.* 2009. 15(8). 940-945. doi: 10.1038/nm.1994.
54. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.* 2007. 117(1). 175-184. doi: 10.1172/JCI29881.
55. Luong Q., Huang J., Lee K.Y. Deciphering White Adipose Tissue Heterogeneity. *Biology (Basel)*. 2019. 8(2). 23. Published 2019 Apr 11. doi: 10.3390/biology8020023.
56. Maizels R.M., Allen J.E. Immunology. Eosinophils forestall obesity. *Science*. 2011. 332(6026). 186-187. doi: 10.1126/science.1205313.
57. Martínez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* 2014. 6. 13. Published 2014 Mar 3. doi: 10.12703/P6-13.
58. Maurer S., Harms M., Boucher J. The colorful versatility of adipocytes: white-to-brown transdifferentiation and its therapeutic potential in man [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. *FEBS J.* 2020. 10.1111/febs.15470. doi: 10.1111/febs.15470.
59. McLaughlin T., Ackerman S.E., Shen L., Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J. Clin. Invest.* 2017. 127(1). 5-13. doi: 10.1172/JCI88876.
60. Milling S. Adipokines and the control of mast cell functions: from obesity to inflammation? *Immunology*. 2019. 158(1). 1-2. doi: 10.1111/imm.13104.
61. Molofsky A.B., Nussbaum J.C., Liang H.E. et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *J. Exp. Med.* 2013. 210(3). 535-549. doi: 10.1084/jem.20121964.
62. Moussa K., Gurung P., Adams-Huet B., Devaraj S., Jialal I. Increased eosinophils in adipose tissue of metabolic syndrome. *J. Diabetes Complications*. 2019. 33(8). 535-538. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.05.010.
63. Nawaz A., Tobe K. M2-like macrophages serve as a niche for adipocyte progenitors in adipose tissue. *J. Diabetes Investig.* 2019. 10(6). 1394-1400. doi: 10.1111/jdi.13114.
64. Nepali S., Park M., Lew H., Kim O. Comparative Analysis of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells from Orbital and Abdominal Fat. *Stem. Cells Int.* 2018. 2018. 3932615. Published 2018 Aug 19. doi: 10.1155/2018/3932615.
65. Nguyen K.D., Qiu Y., Cui X. et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature*. 2011. 480(7375). 104-108. Published 2011 Nov 20. doi: 10.1038/nature10653.

66. Oikonomou E.K., Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019. 16(2). 83-99. doi: 10.1038/s41569-018-0097-6.
67. Orliaguet L., Dalmás E., Drareni K., Venteclef N., Alzaid F. Mechanisms of Macrophage Polarization in Insulin Signaling and Sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. 11. 62. Published 2020 Feb 19. doi: 10.3389/fendo.2020.00062.
68. Qin M., Wang L., Li F. et al. Oxidized LDL activated eosinophil polarize macrophage phenotype from M2 to M1 through activation of CD36 scavenger receptor. *Atherosclerosis*. 2017. 263. 82-91. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.011.
69. Rau C.S., Wu S.C., Lu T.H. et al. Effect of Low-Fat Diet in Obese Mice Lacking Toll-like Receptors. *Nutrients*. 2018. 10(10). 1464. Published 2018 Oct 9. doi: 10.3390/nu10101464.
70. Remmerie A., Martens L., Scott C.L. Macrophage Subsets in Obesity, Aligning the Liver and Adipose Tissue. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. 11. 259. Published 2020 Apr 29. doi: 10.3389/fendo.2020.00259.
71. Roberts J., Fallon P.G., Hams E. The Pivotal Role of Macrophages in Metabolic Distress Reviewed: April 23<sup>rd</sup> 2019. Published: July 9<sup>th</sup> 2019. doi: 10.5772/intechopen.86474.
72. Rosen E.D., Spiegelman B.M. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014. 156(1-2). 20-44. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012.
73. Ross M., Wojciech P. Connective tissue. In: *Histology: A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health. 2015. 992 p.
74. Russo L., Lumeng C.N. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology*. 2018. 155(4). 407-417. doi: 10.1111/imm.13002.
75. Sanchez-Gurmaches J., Guertin D.A. Adipocyte lineages: tracing back the origins of fat. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. 1842(3). 340-351. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.05.027.
76. Serbulea V., Upchurch C.M., Schappe M.S. et al. Macrophage phenotype and bioenergetics are controlled by oxidized phospholipids identified in lean and obese adipose tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2018. 115(27). E6254-E6263. doi: 10.1073/pnas.1800544115.
77. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H. et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J. Cell Physiol*. 2018. 233(9). 6425-6440. doi: 10.1002/jcp.26429.
78. Sharma M., Schlegel M., Brown E.J. et al. Netrin-1 Alters Adipose Tissue Macrophage Fate and Function in Obesity. *Immunometabolism*. 2019. 1(2). e190010. doi: 10.20900/immunometab20190010.
79. Spite M., Hellmann J., Tang Y. et al. Deficiency of the leukotriene B4 receptor, BLT-1, protects against systemic insulin resistance in diet-induced obesity. *J. Immunol*. 2011. 187(4). 1942-1949. doi: 10.4049/jimmunol.1100196.
80. Takaguri A. *Yakugaku Zasshi*. 2018. 138(11). 1329-1334. doi: 10.1248/yakushi.18-00116.
81. Talukdar S., Oh D.Y., Bandyopadhyay G. et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat. Med*. 2012. 18(9). 1407-1412. doi: 10.1038/nm.2885.
82. Tanaka A., Nomura Y., Matsuda A., Ohmori K., Matsuda H. Mast cells function as an alternative modulator of adipogenesis through 15-deoxy-delta-12, 14-prostaglandin J2. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2011. 301(6). C1360-C1367. doi: 10.1152/ajpcell.00514.2010.
83. Trim W., Turner J.E., Thompson D. Parallels in Immunometabolic Adipose Tissue Dysfunction with Ageing and Obesity. *Front. Immunol*. 2018. 9. 169. Published 2018 Feb 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.00169.
84. Vadde R., Gupta M.K., Nagaraju G.P. Is Adipose Tissue an Immunological Organ? *Crit. Rev. Immunol*. 2019. 39(6). 481-490. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2020033457.
85. Van Eijkeren R.J., Krabbe O., Boes M., Schipper H.S., Kalkhoven E. Endogenous lipid antigens for invariant natural killer T cells hold the reins in adipose tissue homeostasis. *Immunology*. 2018. 153(2). 179-189. doi: 10.1111/imm.12839.
86. Viola A., Munari F., Sánchez-Rodríguez R., Scolaro T., Castegna A. The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Front. Immunol*. 2019. 10. 1462. Published 2019 Jul 3. doi: 10.3389/fimmu.2019.01462.
87. Weisberg S.P., Hunter D., Huber R. et al. CCR2 modulates inflammation and metabolic effects of high-fat feeding [published correction appears in *J. Clin. Invest*. 2006 May. 116(5). 1457]. *J. Clin. Invest*. 2006. 116(1). 115-124. doi: 10.1172/JCI24335.
88. Weller P.F., Spencer L.A. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat. Rev. Immunol*. 2017. 17(12). 746-760. doi: 10.1038/nri.2017.95.
89. Wentworth J.M., Naselli G., Brown W.A., et al. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes*. 2010. 59(7). 1648-1656. doi: 10.2337/db09-0287.
90. Wu D., Molofsky A.B., Liang H.E. et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011. 332(6026). 243-247. doi: 10.1126/science.1201475.
91. Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ. Res*. 2020. 126(11). 1549-1564. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.
92. Yang F., Feng C., Zhang X., Lu J., Zhao Y. The Diverse Biological Functions of Neutrophils, Beyond the Defense Against Infections. *Inflammation*. 2017. 40(1). 311-323. doi: 10.1007/s10753-016-0458-4.
93. Yang J., Zhang L., Yu C., Yang X.F., Wang H. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomark. Res*. 2014. 2(1). 1. Published 2014 Jan 7. doi: 10.1186/2050-7771-2-1.
94. 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. Published 2020 Jan 29. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.
95. Żelechowska P., Agier J., Kozłowska E., Brzeźnińska-Błaszczyk E. Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue. *Obes. Rev*. 2018. 19(5). 686-697. doi: 10.1111/obr.12670.
96. Zorena K., Jachimowicz-Duda O., Ślęzak D., Robakowska M., Mrugacz M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. 21(10). 3570. Published 2020 May 18. doi: 10.3390/ijms21103570.

Отримано/Received 06.07.2020

Рецензовано/Revised 18.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.07.2020 ■

**Information about authors**

A.E. Abaturon, 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

### Роль основных эффекторных клеток врожденной иммунной системы в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении

**Резюме.** В литературном обзоре представлены современные данные о роли основных эффекторных клеток врожденной иммунной системы (макрофагов, нейтрофилов, моноцитарных клеток) в развитии ожирения. Согласно современной концепции, ожирение рассматривается как заболевание, протекающее с развитием хронической воспалительной реакции с низким уровнем активности, которая получила название метавоспаление. Молекулярные особенности индуцированного избыточной массой тела метавоспаления вызывают особый практический интерес в условиях пандемии ожирения в человеческой популяции. Развитие ожирения сопровождается повышением уровня свободных жирных кислот в жировой ткани. Свободные жирные кислоты, взаимодействуя с TLR4 и TLR2 адипоцитов, активируют сигнальные пути NF-κB и MAPK8, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Воспалительная реакция при ожирении в результате избыточного накопления жира в адипоцитах характеризуется изменением спектра синтезируемых ими продуктов: снижением уровня секреции адипонектина, IL-10, TGF-β; усилением синтеза резистина, лептина, CCL2, IL-6, TNF-α. Данные измене-

ния спектра синтезированных адипокинов и цитокинов, которые влияют на жировую ткань в течение относительно длительного периода времени, приводят к рекрутированию различных иммуноцитов в метаболически активные регионы жировой ткани и нарушению адипогенеза. Представлены данные о различиях патофизиологических процессов формирования метавоспаления в подкожной и висцеральной жировой ткани, характеризующегося особенностями как по уровню рекрутируемых иммуноцитов, так и по механизмам клиренса воспаленных и гипертрофированных адипоцитов. В подкожной жировой ткани преимущественно наблюдается гипертрофия, а в висцеральной жировой ткани — гипертрофия и гиперплазия адипоцитов, что в значительной мере и обуславливает формирование осложненного течения ожирения и инсулинорезистентности. Выделение ключевых провоспалительных факторов, ассоциированных с ожирением, позволит найти новые терапевтические подходы к профилактике и лечению метаболических нарушений, которые несут угрозу здоровью и жизни больных.

**Ключевые слова:** ожирение; метавоспаление; жировая ткань; врожденная иммунная система; адипогенез

A.E. Abaturov, A.A. Nikulina

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

### Role of the main effector cells of the innate immune system in the development of meta-inflammation of adipose tissue in obesity

**Abstract.** The literature review presents modern data on the role of the main effector cells of the innate immune system (macrophages, neutrophils, monocytic cells) in the development of obesity. According to the modern concept, obesity is considered as a disease proceeding with the development of a chronic inflammatory reaction with a low level of activity, which is called meta-inflammation. The molecular features of overweight-induced meta-inflammation are of particular practical interest in the context of an obesity pandemic in the human population. The development of obesity is accompanied by an increase in the level of free fatty acids in adipose tissue. Free fatty acids, interacting with TLR4 and TLR2 of adipocytes, activate the signaling pathways NF-κB and MAPK8, which leads to the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines. The inflammatory response in obesity as a result of excessive accumulation of fat in adipocytes is characterized by a change in the spectrum of products synthesized by them: a decrease in the level of secretion of adiponectin, IL-10, TGF-β; increased synthesis of resistin, leptin, CCL2, IL-6, TNF-α. These changes in the spec-

trum of synthesized adipokines and cytokines, which affect adipose tissue over a relatively long period of time, lead to the recruitment of various immunocytes into metabolically active regions of adipose tissue and impairment of adipogenesis. The data are provided on the differences in the pathophysiological processes of the formation of meta-inflammation in the subcutaneous and visceral adipose tissues characterized by features both in the level of recruited immunocytes and in the mechanisms of clearance of inflamed and hypertrophied adipocytes. In the subcutaneous adipose tissue, hypertrophy is predominantly observed, and in the visceral adipose tissue — hypertrophy and hyperplasia of adipocytes, which to a large extent determines the formation of a complicated course of obesity and insulin resistance. Isolation of the key pro-inflammatory factors associated with obesity will make it possible to find new therapeutic approaches to the prevention and treatment of metabolic disorders that threaten the health and life of patients.

**Keywords:** obesity; meta-inflammation; adipose tissue; innate immune system; adipogenesis; review



Дорофеев А.Э.<sup>1</sup>, Чернышева О.Е.<sup>2</sup>, Жигаль Ю.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

## Функциональные поражения кишечника у подростков и молодых взрослых: особенности патогенеза, диагностика, оптимизация лечения (обзор литературы)

**Резюме.** Функциональные заболевания кишечника (ФЗК) у детей и молодых взрослых являются одной из распространенных патологий пищеварительного тракта. У 36 % детей старше 4 лет диагностируются признаки синдрома раздраженного кишечника, у 19 % — абдоминальной мигрени, у 17 % — функционального запора, у 8 % — синдрома циклической рвоты, у 7 % — синдрома функциональной абдоминальной боли (органонеспецифической), у 7 % — аэрофагии и у 7 % — функциональной диспепсии. Патогенез ФЗК многогранен в различном возрасте. В данном обзоре литературы представлены современные взгляды на проблему ФЗК у подростков и молодых взрослых (18–25 лет). Данные возрастные группы рассматриваются в связи с тем, что манифестация ФЗК происходит преимущественно в подростковом возрасте и клиническая картина наблюдается в возрасте 18–25 лет. В настоящее время ФЗК определяются как микровоспаление в слизистой оболочке кишечника, особенно при постинфекционном варианте развития функциональной патологии. В развитии данной патологии принимает участие измененная микробиота, которая оказывает воздействие на Toll-рецепторы (TLR) кишечного эпителия. Полиморфизм генов, кодирующих TLR, влияет на развитие клинической симптоматики у больных. Высокая распространенность функциональной патологии кишечника среди населения, у подростков и молодых взрослых, вызывает необходимость в более детальном изучении механизмов развития ФЗК с целью оптимизации лечения, что приведет к улучшению качества жизни пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта; дети; молодые взрослые; обзор

### Введение

При всем разнообразии болезней желудочно-кишечного тракта в детской популяции большая их часть носит функциональный характер. Так, по данным A.S. Rouster и соавт. (2016), более чем у половины гастроэнтерологических больных в США обнаруживаются критерии функциональной патологии. У 36 % детей старше 4 лет диагностируются признаки синдрома раздраженного кишечника (СРК), у 19 % — абдоминальной мигрени, у 17 % — функционального запора,

у 8 % — синдрома циклической рвоты, у 7 % — синдрома функциональной абдоминальной боли (органонеспецифической) (ФАБ-ОНС), у 7 % — аэрофагии и у 7 % — функциональной диспепсии [1]. При использовании диагностических критериев Rome IV у 25 % детей старше 4 лет отмечаются признаки функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ФЗЖКТ). Причем у 14 % пациентов этой группы определяются симптомы функциональных запоров [2]. Несмотря на функциональный характер, функциональ-



ные заболевания кишечника (ФЗК) являются одной из актуальных проблем для системы здравоохранения разных стран. Как показало мультицентровое исследование в Нидерландах, ежегодные расходы на пациента с функциональной патологией ЖКТ составили около 2500 €, продуктивность деятельности родителей таких детей снижалась на 22 % [3]. У младенцев и детей младшего возраста диагностика функциональных заболеваний достаточно субъективна и в большей степени основывается на интерпретации поведения ребенка родителями. Дефекация у детей данной возрастной группы зависит от успешности формирования этого навыка [4]. У детей младшего возраста и особенно младенцев требуется исключение врожденных аномалий, сопровождающихся симптоматикой функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта [5]. У подростков имеющаяся симптоматика более полно отражает особенности проявлений функциональной патологии и позволяет с достаточно высокой точностью диагностировать данные заболевания. Последние три десятилетия характеризовались углубленным изучением патофизиологических механизмов развития ФЗК. Представление об отсутствии морфологических изменений при данной патологии сменилось концепцией микровоспаления в слизистой оболочке кишечника, особенно при постинфекционных вариантах развития патологии. Определенное значение придается роли стрессов, генетической предрасположенности, психологических факторов и изменения содержания нейротрансмиттеров [6]. За последнее десятилетие отмечается увеличение количества исследований, посвященных роли микробиоты в патогенезе ФЗК. Описаны как общие, так и специфические механизмы развития различных вариантов ФЗК, особенно сопровождающихся болью или характеризующихся безболевым течением [7]. У детей с СРК боли характеризуются большей устойчивостью к терапии по сравнению с функциональной абдоминальной болью и сохраняются более 2 лет [6]. При этом важно учитывать тот факт, что при уже имеющихся функциональных расстройствах всегда повышается риск органических изменений различных органов пищеварительной системы [8].

### Основные теории патогенеза ФЗК

К факторам, влияющим на возникновение болевого синдрома при ФЗК, относятся женский пол, хотя в период полового созревания гендерное различие стирается; стрессовые факторы (расставание с близкими, грубое обращение, академическая неуспеваемость, госпитализация по поводу других заболеваний); эпизоды насилия (психического, физического, сексуального); патология раннего возраста (детская колика); диабет и гипертензия у матери во время беременности; генетическая предрасположенность; аллергия к коровьему молоку; бактериальные кишечные инфекции; пурпура Шенлейна — Геноха [9]. Показаны современные представления о значении грудного молока в процессе первичного бактериального заселения пищеварительного тракта у детей. Отражены особенности девиации становления микробиоты кишечника у детей, которые на-

ходятся на вскармливании искусственными смесями, и риск возникновения ассоциированных с микробиотой нарушений состояния здоровья у детей [10].

Для СРК предложены две патогенетические модели: bottom-up и top-bottom [11]. В первой модели пусковым механизмом являются изменения непосредственно в кишечнике, связанные с изменением состава микробиоты, повышенной кишечной проницаемостью, микровоспалением, нарушением метаболизма солей желчных кислот и серотонина, приводящие впоследствии к нарушениям функции головного мозга [11]. Во второй модели первичные изменения происходят со стороны ЦНС и сопровождаются воздействием нарушения регуляторной функции мозга на моторику, секрецию, иммунный ответ, что вторично приводит к нарушению кишечной проницаемости, состава микробиоты и появлению симптоматики СРК. Для детской популяции характерно сочетание сразу нескольких патогенетических факторов [12]. Боли при ФЗ ЖКТ носят, как правило, висцеральный характер [13]. Учитывая, что в слизистой оболочке кишечника отсутствуют болевые рецепторы, ощущение боли при этой патологии связано со стимуляцией механо- и хеморецепторов. Раздражение механорецепторов обусловлено изменением тонуса гладкой мускулатуры стенки кишки при ее растяжении или спазме. Хеморецепторы стимулируются определенными ионами, биогенными аминами, простагландинами и лейкотриенами, выделяющимися либо в просвете кишки, либо непосредственно в кишечной стенке [13]. У детей с ФЗ ЖКТ возможен вегетативный дисбаланс, проявляющийся изменением симпатической либо парасимпатической импульсации в ответ на прием пищи или другие раздражители, что сопровождается нарушением моторики и появлением симптоматики функциональных заболеваний [12]. Характерным звеном в патогенезе любой хронической боли, в том числе и при ФЗ ЖКТ, является висцеральная гиперчувствительность [13, 15]. При этом любые физиологические стимулы, воздействующие на рецепторы кишки, воспринимаются как боль и дискомфорт. Достаточно подробно изучена роль такой гиперчувствительности у пациентов с СРК, в том числе и у детей. К триггерным механизмам висцеральной гиперчувствительности относят вольтажзависимые и АТФ-зависимые ионные каналы, рецепторы, активируемые протеазами, ванилоидный рецептор, серотонинергические рецепторы, каннабиноидные рецепторы и холецистокининовые рецепторы [13, 15]. Отмечается, что данные механизмы актуальны и при других функциональных заболеваниях (помимо СРК) [12].

Наряду с периферической гиперчувствительностью у пациентов с хронической абдоминальной болью отмечается и центральная гиперчувствительность, которая проявляется снижением порога центрального восприятия и провоцируется стрессами, различными психотравмирующими ситуациями, отмечается у лиц с депрессией и тревогой [16]. В настоящее время среди возможных патогенетических причин изменений моторики и чувствительности значимое внимание уделя-

ется микробиоте [17]. Одним из ведущих механизмов влияния адекватного питания на здоровье ребенка является формирование физиологических микробиоценозов основных биотопов (кожа, ротоглотка, кишечник и др.). В настоящее время наука имеет многочисленные доказательства уникальных свойств, присущих индигенным бактериям, в первую очередь бифидофлоре и лактобациллам, заселяющим кишечник здорового человека любого возраста [17]. Традиционно считалось, что кишечник у здорового ребенка начинает заселяться микрофлорой с момента рождения. Однако в последние годы получены данные о формировании микробиома ребенка внутриутробно [18]. Стабильный характер микробиом ребенка приобретает после 3 лет и включает *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii*. Показано, что у здорового человека в кишечнике находится до  $10^{14}$  микроорганизмов, что сопоставимо с количеством его соматических клеток [19].

У больных с патологией ЖКТ, в том числе и при функциональной патологии, наблюдается количественное и качественное изменение состава кишечной микробиоты. Установлено, что при СРК чаще, чем у здоровых людей, встречается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Устранение этого синдрома сопровождается значимым клиническим улучшением [20]. Выявлено, что в толстокишечном содержимом у больных молодого возраста (18–25 лет) с СРК снижено количество *Bifidobacteria*, *Collinsella aerofaciens*, *Coprococcus eutactus*, *Clostridium cocleatum* и повышено содержание *Veillonella*, *Enterobacteriaceae* [21]. Были найдены количественные различия в содержании *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*, особенно выраженные при СРК с диареей (СРК-Д) [22]. Такие изменения состава микрофлоры приводят к нарушениям кишечной моторики, секреции, чувствительности, проницаемости, накоплению газа в просвете кишечника. Вследствие нарушения микробиома у большинства детей наблюдается развитие микровоспаления в кишечной стенке с усугублением симптоматики СРК [11, 23]. При морфологическом исследовании кишечника в детской популяции с ФЗК также обнаруживаются признаки микровоспаления [12]. У детей, больных СРК, обнаружено увеличение количества микроорганизмов рода *Haemophilus*, *Ruminococcus* и снижение *Eubacterium* и *Anaerovorax* [24]. У пациентов с более выраженной абдоминальной болью выявлено увеличение количества микроорганизмов рода *Alistipes*, *Akkermansia* и *Parabacteroides*, а также семейства *Ruminococcaceae* [24]. При этом у пациентов с незначительной интенсивностью абдоминальной боли преобладают микроорганизмы *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Haemophilus* и *Roseburia*. Различия в составе кишечной микрофлоры у детей с СРК-Д, СРК с запором (СРК-З) и СРК смешанным (СРК-С) не определяются [24]. У детей с СРК-Д было обнаружено увеличение содержания *Veillonella*, *Prevotella*, *Lactobacillus* и *Parasporobacterium* при одновременном снижении *Bifidobacterium* и *Verrucomicrobium* [25]. По данным N.M. Devanarayana и S. Rajindrajith, у детей с

СРК обнаружено уменьшение разнообразия кишечной микробиоты, что проявляется как увеличением содержания *Enterobacteriaceae*, *Veillonella*, *Dorea* и *Haemophilus parainfluenzae*, так и уменьшением *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Clostridiales*. Большинство данных о роли микрофлоры в патогенезе СРК описаны у взрослых и требуют изучения в детской популяции [14]. У взрослых молодых пациентов (18–25 лет) с функциональным запором показано увеличение количества представителей типа *Bacteroidetes*, среди которых наибольшее значение имели *Flavobacterium* и *Faecalibacterium* [26]. В случае с нормальной или увеличенной скоростью кишечного транзита определяли увеличение количества представителей типа *Actinobacteria* — *Lactococcus* и *Roseburia* [26]. Лактококки обладают способностью синтезировать серотонин, ускоряющий кишечную перистальтику. При замедленном кишечном транзите наблюдается увеличение количества *Butyricimonas* и уменьшение *Lactococcus* [26].

Несмотря на активное изучение микробиоты в последнее время, имеется недостаточно знаний о ее возможном изменении у детей с функциональными запорами. В случае сочетания функционального запора и ожирения наблюдается снижение количества представителей *Prevotella* и увеличение *Firmicutes* [27]. У детей с функциональным запором и нормальной массой тела по сравнению со здоровыми отмечается увеличение содержания *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bifidobacterium longum* и бактерий рода *Parabacteroides* и уменьшение количества *Alistipes finegoldii* [28]. Изменения в составе кишечного микробиома при различной патологии диагностируются при определении летучих продуктов их метаболизма, выделяющихся с фекалиями. Показано, что у детей с СРК и ФАБ-ОНС профиль летучих метаболитов кишечной микрофлоры идентичен, а у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) — значительно отличается [29].

С учетом установленной роли изменений кишечной микробиоты в развитии ФЗ ЖКТ у детей изучены данные об эффективности лечения подобных заболеваний путем коррекции кишечной микрофлоры [18, 19, 30]. Результаты рандомизированных исследований терапии рецидивирующей абдоминальной боли у детей показывают, что пробиотики, когнитивно-поведенческая психотерапия и гипнотерапия позволяют достоверно уменьшить интенсивность болей [18, 19, 30]. Однако в настоящее время недостаточно обоснований для выбора пробиотических штаммов в лечении абдоминальной боли [30]. Определено, что *Lactobacillus rhamnosus* GG эффективно уменьшает выраженность болевого синдрома у детей с СРК. При этом меньший эффект отмечается при использовании таких штаммов пробиотических микроорганизмов, как *L.reuteri* DSM 17938, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* и *VSL#3* [31]. В детской популяции получены доказательства умеренной эффективности таких пробиотиков, как *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) и *Lactobacillus rhamnosus* GG, а также ограниченной эффективности *VSL#3* и сочетания бифидобактерий (*B.infantis*, *B.breve*

и *B. longum*) в лечении абдоминальных болей, особенно связанных с СРК [32]. Некоторыми исследователями не установлено позитивного влияния пробиотических штаммов в лечении функциональных запоров [33]. У взрослых пациентов с СРК-3 и функциональными запорами применение пробиотика на основе *Streptococcus thermophilus* MG510 и *Lactobacillus plantarum* LRCC5193 через 4 и 8 недель приводило к достоверному облегчению запоров и позитивной динамике характера стула по Бристольской шкале [34]. При использовании пробиотика на основе *Bifidobacterium lactis* отмечалось учащение дефекации, сокращение времени кишечного транзита и улучшение консистенции кала, а пробиотический штамм *Lactobacillus casei* Shirota не оказывал такого влияния [35].

Для лечения ФЗК, и в первую очередь функционального запора, используются пребиотики. В настоящее время показано, что такие пребиотики, как инулин, фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды, уже в раннем возрасте способствуют увеличению количества *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [36]. Добавление подобных пребиотиков к питательным смесям способно приблизить спектр кишечных микроорганизмов к спектру микробиома детей, находящихся на грудном вскармливании, и в дальнейшем снизить частоту инфекционных и неинфекционных заболеваний [36].

У детей с СРК и функциональной абдоминальной болью была изучена роль увеличения растительных волокон в питании. Показано уменьшение выраженности болей в животе, хотя исследование характеризовалось низким доказательным уровнем [36]. Соблюдение диеты FODMAP (Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols), в которой ограничиваются олиго-, ди-, моносахара и полиолы, по своей структуре чаще всего являющиеся пребиотиками, сопровождается уменьшением выраженности такой симптоматики СРК, как абдоминальные боли и вздутие живота [37]. Таким образом, показаны неоднозначные механизмы воздействия пребиотиков на патогенез абдоминальной боли при СРК. Исследования роли растительных волокон в питании у детей с хроническим функциональным запором были достаточно гетерогенны, а полученные результаты — неоднозначны [11, 37]. Волокна способствовали некоторому облегчению запора, однако при этом могли повышаться вздутие и боль. Изменения кишечной микробиоты в исследованиях не изучались. Применение пребиотиков, несмотря на значительную гетерогенность исследуемых пациентов, характеризуется смягчением стула и увеличением частоты дефекаций в группе детей, получающих пребиотики, по сравнению с плацебо. Возможно, необходимо исследовать динамику кишечной микробиоты на фоне применения пребиотиков [37]. Таким образом, несмотря на активное изучение в последние годы патогенеза ФЗ ЖКТ, полученное разноеобразие механизмов развития данной патологии у взрослых, отмечаются недостаточные знания о патогенезе функциональной патологии кишечника в детской популяции [11].

## Роль TLR в патогенезе ФЗ ЖКТ

Основными рецепторами, отвечающими за распознавание микроорганизмов, выступают Toll-подобные рецепторы (TLR) разных типов. Всего известно 13 типов TLR, у человека изучены 10 (TLR1 — TLR10), которые обнаружены в кишечнике, причем различные типы рецепторов могут активироваться разными веществами. Возможными стимуляторами выступают липополисахариды, флагеллины, РНК, ДНК, зимозан. Таким образом, TLR способны активироваться бактериями, вирусами, грибами, простейшими, клетками самого макроорганизма, а также некоторыми лекарственными препаратами. Установлено, что грампозитивные микроорганизмы воздействуют на TLR2, а грамнегативные — на TLR4 [38, 39]. Функцией TLR является не только борьба с патогенами в кишечнике, но и обеспечение иммунной толерантности к сапрофитным микроорганизмам — постоянным его обитателям [25]. Механизмом, объясняющим влияние активации TLR на выраженность воспалительного ответа, является способность увеличивать кишечную проницаемость при стимуляции TLR4 и уменьшать ее при стимуляции TLR2 [40]. При ВЗК повышена экспрессия TLR2, TLR4 и понижена TLR5. Первые два типа рецепторов потенцируют воспалительный ответ в кишечнике, а TLR5 — ингибирует. В настоящее время проводятся исследования терапии ВЗК препаратами, воздействующими на TLR [40].

Кроме того, в экспериментальных работах показано значение TLR в изменении кишечной моторики при возникновении кишечного дисбиоза [41–43]. Так, значительное снижение количества кишечной микробиоты на фоне применения антибиотиков приводило к увеличению экспрессии TLR3, TLR4, TLR6, TLR7 и TLR8, а также к снижению TLR2 и TLR9 в слизистой оболочке толстой кишки, что сопровождалось микровоспалением, увеличением времени кишечного транзита и снижением пропульсивной активности [42]. Одним из механизмов такого воздействия является уменьшение экспрессии серотониновых рецепторов в слизистой оболочке толстой кишки при повышении экспрессии TLR2 и TLR4 [41]. Показано, что развитие запоров у животных, находящихся на западном (обогащенном жирами) типе диеты, обусловлено стимуляцией бактериальными липополисахаридами TLR4 в слизистой оболочке кишечника, что приводит к потере нитергических нейронов ауэрбахова сплетения и замедлению пропульсивной активности [43].

Установлено, что у больных с СРК-Д повышен титр антител к бактериальным липополисахаридам и флагеллинам [17]. У больных с СРК-С отмечается увеличение экспрессии TLR2 и TLR4 в эпителии слизистой оболочки кишечника. При этом в слизистой оболочке кишечника нарастает содержание таких провоспалительных интерлейкинов, как IL-8 и IL-1 $\beta$ . Достоверного изменения уровней обоих типов TLR у пациентов с другими вариантами СРК обнаружено не было [44]. Кроме того, получены данные об увеличении количества TLR2 и TLR4 у пациентов с СРК. При анализе вариантов СРК было установлено, что при СРК-Д значительно повышен уровень экспрессии обоих рецеп-

торов, при СПК-3 отмечается столь же значительное нарастание TLR4, как и при СПК-Д, а TLR2 — менее выраженное. Также в этой группе отмечалось достоверное повышение содержания в слизистой оболочке кишечника оксида азота [45]. У больных с СПК-Д выявлено, что при снижении в содержимом кишечника количества *Bacteroidetes* и *Clostridium* в слизистой оболочке кишечника отмечалось увеличение экспрессии TLR2 и TLR4 [44]. Экспрессия TLR2, TLR4, TLR5 и TLR9 в слизистой оболочке толстой кишки у больных с СПК достоверно не отличалась от таковой у здоровых, в слизистой оболочке тонкой кишки достоверно повышена экспрессия TLR4, TLR5 и TLR9, а экспрессия TLR2 не отличалась от контрольной группы [17]. Таким образом, полученные данные ограничиваются изучением СПК, при этом роль TLR в развитии клинической картины других функциональных заболеваний кишечника изучена недостаточно.

### Роль полиморфизма генов, кодирующих TLR, у больных с ФЗК

Немаловажной особенностью развития клинической картины ФЗК является генетическая особенность, в частности, распространенность различных вариантов однонуклеотидного полиморфизма генов, кодирующих TLR. Так, у больных с ВЗК показано, что однонуклеотидный полиморфизм генов TLR1, TLR2, TLR4 и TLR5 сопровождается более тяжелым течением и/или повышает риск развития этих заболеваний [47]. В то же время у детей, больных ВЗК, полиморфизм гена TLR2 оказывает протективное действие [48]. Имеются единичные работы, посвященные изучению роли однонуклеотидного полиморфизма генов, кодирующих TLR, у больных СПК. У детей однонуклеотидный полиморфизм генов TLR изучался преимущественно при инфекционных, энтеровирусных и аллергических (бронхиальная астма) заболеваниях [49, 50]. Полиморфизм генов, кодирующих TLR в разных популяциях, может как способствовать развитию некоторых инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, так и предупреждать его [51].

### Выводы

ФЗК в различном возрасте являются одними из часто встречающихся гастроэнтерологических заболеваний. Патогенез ФЗК многогранен и в различном возрасте характеризуется разными механизмами. Кишечная микробиота у взрослых и детей играет важную роль в патогенезе ФЗК. При этой патологии наблюдаются различные изменения состава микробиоты, что затрудняет ее коррекцию. Регулирование состава микробиоты, возможно, позволит воздействовать на экспрессию TLR с последующим влиянием на воспалительный ответ, протекающий в слизистой оболочке кишечника, при разных функциональных заболеваниях кишечника.

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

### Список литературы

1. Rouster A.S., Karpinski A.C., Silver D. et al. Functional Gastrointestinal Disorders Dominate Pediatric Gastroenterology Outpatient Practice. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016 Jun. № 62(6). P. 847-51.
2. Robin S.G., Keller C., Zwiener R. et al. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *J. Pediatr.* 2018 Apr. № 195. P. 134-139. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.12.012.
3. Hoekman D.R., Rutten J.M., Vlieger A.M. et al. Annual Costs of Care for Pediatric Irritable Bowel Syndrome, Functional Abdominal Pain, and Functional Abdominal Pain Syndrome. *J. Pediatr.* 2015 Nov. № 167(5). P. 1103-8.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.07.058.
4. Koppen I.J., Nurko S., Saps M. et al. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Mar. № 11(3). P. 193-201. DOI: 10.1080/17474124.2017.1282820.
5. Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2016. № 150(6). P. 1443-1455.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.016.
6. Czyzewski D.I., Self M.M., Williams A.E. et al. Maintenance of Pain in Children with Functional Abdominal Pain. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016 Mar. № 62(3). P. 393-8. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000947.
7. Vijay K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. *Int. Immunopharmacol.* 2018 Jun. № 59. P. 391-412. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.03.002.
8. Шутова Е.В., Белоусова О.Ю., Павленко Н.В., Савицкая Е.В. Функциональная абдоминальная боль у детей. *Здоровье ребенка.* 2019. Т. 14. Прил. 1. С. 10-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.14.0.2019.165513>.
9. Rajindrajith S., Devanarayana N.M. Subtypes and Symptomatology of Irritable Bowel Syndrome in Children and Adolescents: A School-based Survey Using Rome III Criteria. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2012 Jul. № 18(3). P. 298-304. DOI: 10.5056/jnm.2012.18.3.298.
10. Абатуров А.Е. Роль пробиотиков в формировании микрофлоры у детей, вскармливаемых искусственными смесями. *Современная педиатрия.* 2017. № 7. С. 71-78.
11. Holtmann G., Shah A., Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Dig. Dis.* 2017. № 35 (suppl. 1). P. 5-13.
12. Rajindrajith S., Zeevenhooven J., Devanarayana N.M. et al. Functional abdominal pain disorders in children. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018 Apr. № 12(4). P. 369-390. DOI: 10.1186/s12887-019-1682-5.
13. Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н., Томаш О.В., Ижа А.Н. Боль при заболеваниях кишечника. В кн.: *Хроническая абдоминальная боль в клинической практике. Под ред. Н.Б. Губергриц, А.Э. Дорофеева, О.А. Голубовой. Донецк: Лебедь, 2013. С. 325-365.*
14. Devanarayana N.M., Rajindrajith S. Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World J. Gastroenterol.* 2018 Jun 7. № 24(21). P. 2211-2235. DOI: 10.3748/wjg.v24.i21.2211.
15. Farzaei M.H., Bahramsoltani R., Abdollahi M., Rahimi R. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016 Oct 30. № 22(4). P. 558-574. DOI: 10.5056/jnm16001.
16. Adams L.M., Turk D.C. Psychosocial factors and central sensitivity syndromes. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2015. № 11(2). С. 96-108. DOI: 10.2174/15733971116661506190953304.
17. Dlugosz A., Nowak P., D'Amato M. et al. Increased serum levels of lipopolysaccharide and anti-flagellin antibodies in patients with diarrhea-

- predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2015 Dec. № 27(12). P. 1747-54. DOI: 10.1111/nmo.12670.
18. Perez-Muñoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E., Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017 Apr 28. № 5(1). P. 48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4.
19. Takeuchi O., Hoshino K., Kawai T. et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity.* 1999 Oct. № 11(4). P. 443-51. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80119-3.
20. Ghoshal U.C., Shukla R., Ghoshal U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome: A Bridge between Functional Organic Dichotomy. *Gut Liver.* 2017 Mar 15. № 11(2). P. 196-208. DOI: 10.5009/gnl16126.
21. Putignani L., Del Chierico F., Vernocchi P. et al. Gut Microbiota Dysbiosis as Risk and Premorbid Factors of IBD and IBS Along the Childhood-Adulthood Transition. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016 Feb. № 22(2). P. 487-504. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000602.
22. Liu H.N., Wu H., Chen Y.Z. et al. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver Dis.* 2017 Apr. № 49(4). P. 331-337. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.142.
23. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell.* 2016 Jan 28. № 164(3). P. 337-40. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
24. Schmulson M., Bielsa M.V., Carmona-Sánchez R. et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2014 Apr-Jun. № 79(2). P. 96-134. DOI: 10.1016/j.rgmx.2014.01.004.
25. Rigsbee L., Agans R., Shankar V. et al. Quantitative profiling of gut microbiota of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2012 Nov. № 107(11). P. 1740-51. DOI: 10.1038/ajg.2012.287.
26. Parthasarathy G., Chen J., Chen X. et al. Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients with Chronic Constipation. *Gastroenterology.* 2016 Feb. № 150(2). P. 367-79. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.005.
27. Zhu L., Liu W., Alkhoury R. et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics.* 2014 Sep 15. № 46(18). P. 679-86. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00082.2014.
28. De Meij T.G., de Groot E.F., Eck A. et al. Characterization of Microbiota in Children with Chronic Functional Constipation. *PLoS One.* 2016 Oct 19. № 11(10). e0164731. DOI: 10.1371/journal.pone.0164731.
29. Bosch S., van Gaal N., Zuurbier R.P. et al. Differentiation Between Pediatric Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease Based on Fecal Scent: Proof of Principle Study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2018 May 18. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/ibd/izy151.
30. Abbott R.A., Martin A.E., Newlove-Delgado T.V. et al. Recurrent Abdominal Pain in Children: Summary Evidence From 3 Systematic Reviews of Treatment Effectiveness. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018 Jul. № 67(1). P. 23-33. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001922.
31. Wegh C.A.M., Schoterman M.H.C., Vaughan E.E. et al. The effect of fiber and prebiotics on children's gastrointestinal disorders and microbiome. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Nov. № 11(11). P. 1031-1045. DOI: 10.1080/17474124.2017.1359539.
32. Saulnier D.M., Riehle K., Mistretta T.A. et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011 Nov. № 141(5). P. 1782-91. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.072.
33. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012 May 9. № 486(7402). P. 222-7. DOI: 10.1038/nature11053.
34. Yoon J.Y., Cha J.M., Oh J.K. et al. Probiotics Ameliorate Stool Consistency in Patients with Chronic Constipation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Dig. Dis. Sci.* 2018 Jun 7. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s10620-018-5139-8.
35. Dimidi E., Christodoulides S., Fragkos K.C. et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014 Oct. № 100(4). P. 1075-84. DOI: 10.3945/ajcn.114.089151.
36. Wojtyniak K., Szajewska H. Systematic review; probiotics for functional constipation in children. *Eur. J. Pediatr.* 2017 Sep. № 176(9). P. 1155-1162. DOI: 10.1007/s00431-017-2972-2.
37. Chumpitazi B.P., Cope J.L., Hollister E.B. et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015 Aug. № 42(4). P. 418-2. DOI: 10.1111/apt.13286.
38. Törmänen S., Korppi M., Lauhkonen E. et al. Toll-like receptor 1 and 10 gene polymorphisms are linked to postbronchiolitis asthma in adolescence. *Acta Paediatr.* 2018 Jan. № 107(1). P. 134-139. DOI: 10.1111/apa.13984.
39. Hug H., Mohajeri M.H., La Fata G. Toll-Like Receptors: Regulators of the Immune Response in the Human Gut. *Nutrients.* 2018 Feb 13. № 10(2). pii: E203. DOI: 10.1159/000485409.
40. Lu Y., Li X., Liu S. et al. Toll-like Receptors and Inflammatory Bowel Disease. *Front. Immunol.* 2018 Jan 30. № 9. P. 72. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00072.
41. Forcén R., Latorre E., Pardo J. et al. Toll-like receptors 2 and 4 exert opposite effects on the contractile response induced by serotonin in mouse colon: role of serotonin receptors. *Exp. Physiol.* 2016 Aug 1. № 101(8). P. 1064-74. DOI: 10.1113/EP085668.
42. Grasa L., Abecia L., Forcén R. et al. Antibiotic-Induced Depletion of Murine Microbiota Induces Mild Inflammation and Changes in Toll-Like Receptor Patterns and Intestinal Motility. *Microb. Ecol.* 2015 Oct. № 70(3). P. 835-48. DOI: 10.1007/s00248-015-0613-8.
43. Reichardt F., Chassaing B., Nezami B.G. et al. Western diet induces colonic nitrergic myenteric neuropathy and dysmotility in mice via saturated fatty acid- and lipopolysaccharide-induced TLR4 signaling. *J. Physiol.* 2017 Mar 1. № 595(5). P. 1831-1846. DOI: 10.1113/JP273269.
44. Belmonte L., Beutheu Youmba S., Bertiaux-Vandaële N. et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. *PLoS One.* 2012. № 7(8). e42777. DOI: 10.1371/journal.pone.0042777.
45. Koçak E., Akbal E., Köklü S. et al. The Colonic Tissue Levels of TLR2, TLR4 and Nitric Oxide in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Intern. Med.* 2016. № 55(9). P. 1043-8. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5716.
46. Guo W.T., Liu P., Dong L.N., Wang J.P. The correlation study between the changes of intestinal mucosa predominant bacteria and Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4 gene expressions in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Zhonghua*

*Nei Ke Za Zhi. 2016 Jul 1. № 55(7). P. 541-3. DOI: 10.3760/cma.j.is.sn.0578-1426.2016.07.011.*

47. Bank S., Andersen P.S., Burisch J. et al. Polymorphisms in the Toll-Like Receptor and the IL-23/IL-17 Pathways Were Associated with Susceptibility to Inflammatory Bowel Disease in a Danish Cohort. *PLoS One. 2015 Dec 23. № 10(12). e0145302. DOI: 10.1371/journal.pone.0145302.*

48. Esposito S., Bosis S., Orenti A. et al. Genetic polymorphisms and the development of invasive bacterial infections in children. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2016 Mar. № 29(1). P. 99-104. DOI: 10.1177/0394632015622961.*

49. He H., Liu S., Liu P.P. et al. Association of Toll-like receptor 3 gene polymorphism with the severity of enterovirus 71 infection in Chinese

*children. Arch. Virol. 2017 Jun. № 162(6). P. 1717-1723. DOI: 10.1007/s00705-018-3807-9.*

50. Vanner S., Greenwood-Van Meerveld B., Mawe G. et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. *Gastroenterology. 2016. № 150(6). P. 1280-91. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.018.*

51. Wegh C.A.M., Benninga M.A., Tabbers M.M. Effectiveness of Probiotics in Children with Functional Abdominal Pain Disorders and Functional Constipation: A Systematic Review. *J. Clin. Gastroenterol. 2018 May 18. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001054.*

Получено/Received 13.07.2020

Рецензоровано/Revised 24.07.2020

Принято в печать/Accepted 03.08.2020 ■

#### Information about authors

A.E. Dorofeyev, MD, PhD, Professor the Department of Therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

O.Ye. Chernyshova, MD, PhD, Professor the Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections, vice-rector for scientific and pedagogical work, Donetsk National Medical University, Lyman U.V. Zhyhal, Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Children's Infections, Donetsk National Medical University, Lyman, Donetsk region, Ukraine

Дорофеев А.Е.<sup>1</sup>, Чернишова О.Є.<sup>2</sup>, Жигаль Ю.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

### Функціональні порушення кишечника у підлітків і молодих дорослих: особливості патогенезу, діагностики, оптимізація лікування (огляд літератури)

**Резюме.** Функціональні захворювання кишечника (ФЗК) у дітей і молодих дорослих є однією з поширених патологій травного тракту. У 36 % дітей старше 4 років діагностуються ознаки синдрому подразненого кишечника, у 19 % — абдомінальної мігрені, у 17 % — функціонального запору, у 8 % — синдрому циклічного блювання, у 7 % — синдрому функціонального абдомінального болю (органонеспецифічного), у 7 % — аерофагії та у 7 % — функціональної диспепсії. Патогенез ФЗК є багатограним у різному віці. В даному огляді літератури подані сучасні погляди на проблему ФЗК у підлітків і молодих дорослих (18–25 років). Дані вікові групи розглядаються у зв'язку з тим, що маніфестація ФЗК відбувається переважно в підлітковому віці і клінічна картина спостерігається у віці 18–25 років.

Сьогодні ФЗК визначаються як мікрозапалення у слизовій оболонці кишечника, особливо при постінфекційних варіантах розвитку функціональної патології. У розвитку даних патологій бере участь змінена мікробіота, що впливає на Toll-рецептори (TLR) кишкового епітелію. Поліморфізм генів, що кодують TLR, впливає на розвиток клінічної симптоматики у хворих. Висока поширеність функціональної патології кишечника серед населення, у підлітків і молодих дорослих, викликає необхідність у більш детальному вивченні механізмів розвитку ФЗК з метою оптимізації лікування, що призведе до поліпшення якості життя пацієнтів з даною патологією.

**Ключові слова:** функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту; діти; молоді дорослі; огляд

A.E. Dorofeyev<sup>1</sup>, O.Ye. Chernyshova<sup>2</sup>, Yu.V. Zhihal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

### Functional intestinal lesions in adolescents and young adults: pathogenesis features, diagnosis, treatment optimization (literature review)

**Abstract.** Functional intestinal diseases (FID) in children and young adults are one of the frequent pathologies of the digestive tract. Signs of irritable bowel syndrome are detected in 36 % of children over 4 years of age, abdominal migraine is reported in 19 %, functional constipation — in 17 %, cyclic vomiting syndrome — in 8 % and functional abdominal pain syndrome (non-organ specific) — in 7 %, aerophagy — in 7 % and functional dyspepsia — in 7 % of children. The pathogenesis of FID is multifaceted at different ages. This literature review presents contemporary views on the problem of FID in adolescents and young adults (18–25 years old). These age groups are studied because the manifestation of FID occurs mainly in adolescence and the clinical picture is observed at the age of 18–25 years. Currently, FID are defined

as microinflammation in the intestinal mucosa, especially in post-infectious development of functional pathology. An altered microbiota, which affects Toll-like receptors of the intestinal epithelium, is also involved in the development of these pathologies. Polymorphism in the gene encoding Toll-like receptors influences the development of clinical symptoms in patients. The high prevalence of functional intestinal pathology among the population, in adolescents and young adults, calls for a more detailed study of mechanisms of FID development in order to optimize treatment, which will lead to an improvement in the quality of life of patients with this pathology.

**Keywords:** functional diseases of the gastrointestinal tract; children; young adults; review

## Нуклеазы, разрушающие внеклеточную ДНК бактериальных биопленок

**Резюме.** Внеклеточная бактериальная ДНК (eDNA) принимает активное участие в формировании и жизнедеятельности биопленок, выступая в качестве основного структурного компонента матрикса. Высвобождение eDNA в континуум биопленки осуществляется за счет лизиса бактериальных клеток и активной секреции лизис-независимым механизмом. Молекулы eDNA присутствуют в видоспецифических количествах в биопленках разных микроорганизмов и организованы в виде четких морфологических образований, формирующих сетчатые структуры или нитевидные сети. Значимость eDNA в поддержании стабильности матрикса особенно высока на ранних стадиях развития биопленки. В биопленках eDNA участвует как фактор, способствующий адгезии бактерий, образованию биопленки и продукции внеклеточного матрикса; как структурный компонент в обеспечении стабильности матрикса; как субстрат процесса переноса генов посредством трансформации компетентных сестринских бактерий; как нутриент и как протекторный фактор бактерий биопленок. Снижение содержания eDNA дестабилизирует матрикс, что способствует высвобождению бактерий из биопленок и, как следствие, повышению чувствительности патогенов к действию антибактериальных средств. Расщепление молекул eDNA ДНКазой представляет собой один из путей деградации матрикса биопленок и преодоления бактериальной антибиотикорезистентности, связанной с формированием биопленок. Показано, что ДНКазы, в частности ДНКазы I, ДНКазы 1L2, нуклеаза NucB, достаточно эффективно разрушают «молодые» биопленки различных грамотрицательных и грамположительных бактерий. В настоящее время ДНКазы рассматриваются как возможные модели будущих антибиопленочных лекарственных средств. Ввиду отсутствия долгосрочной активности и ограниченной глубины проникновения при диспергировании биопленок данных препаратов разработан и синтезирован нанотехнологический ДНК-миметический искусственный фермент, который обладает высоким уровнем ДНКазы-подобной антибиопленочной активности. В клинической практике при лечении инфекций у больных с муковисцидозом успешно используется высокоочищенная человеческая рекомбинантная ДНКазы I — дорназа альфа.

**Ключевые слова:** бактериальные биопленки; диспергирование; ДНКазы

### Введение

Внеклеточная бактериальная ДНК (extracellular DNA, eDNA) функционирует в биопленках в качестве структурного компонента матрикса биопленки и участвует в бактериальной адгезии, агрегации и горизонтальном переносе генов от бактерии к бактерии [8]. Кроме фундаментальной роли в формировании биопленки бактериальная eDNA изменяет чувствительность к термическому воздействию специфических протеинов сыворотки крови человека, способствуя

приобретению ими термостойкости. Протеины, которые становятся термостойкими после воздействия eDNA, получили название «Tetz-proteins». Протеины сыворотки крови человека, которые становятся термостойкими после обработки бактериальной eDNA, ассоциированы с развитием рака [39].

Учитывая, что бактериальная eDNA действует как клей, сцепляющий бактериальные клетки, ее можно рассматривать как потенциальную мишень для контроля стабильности биопленки и восприимчивости

бактерий к действию антибиотиков. Дестабилизация биопленок за счет снижения концентрации eDNA наблюдается при обработке биопленок ДНКазы во время образования биопленки или после него. Элиминация eDNA снижает уровень стабильности матрикса, которая, если не в состоянии разрушить биопленку, увеличивает восприимчивость бактерий к действию антибиотиков [29].

## Внеклеточная бактериальная ДНК

Внеклеточная бактериальная ДНК активно секретируется микроорганизмами и является одним из структурных компонентов внеклеточного матрикса биопленки, который играет особенно важную роль при ее формировании [9, 31].

Многочисленные микроорганизмы способны высвобождать eDNA при помощи различных механизмов (табл. 1).

В биопленках свободная eDNA, естественным образом высвобождаемая при лизисе бактериальных клеток и за счет активной секреции лизис-независимым механизмом, представлена в достаточно высоких концентрациях [28].

Полагают, что eDNA участвует в биопленках: 1) как фактор, способствующий адгезии бактерий, образованию биопленки и продукции внеклеточного матрикса; 2) как структурный компонент в обеспечении стабильности матрикса; 3) как субстрат процесса переноса генов посредством трансформации компетентных сестринских бактерий; 4) как нутриент и 5) как протекторный фактор бактерий биопленок [15].

## Участие eDNA в адгезии бактерий и в формировании матрикса биопленки

Адгезия планктонных бактериальных клеток к биологической поверхности является первым этапом формирования биопленки, который состоит из двух фаз: в первой фазе адгезии основную роль в привязывании бактерий к биологической поверхности играют вандерваальсовы силы, а во второй — специфическое взаимодействие бактериальных адгезинов с их рецепторами. Внеклеточная бактериальная ДНК принимает участие в обеих фазах адгезии микроорганизмов [28]. Установлено, что eDNA адсорбируется на поверхности отдельных бактериальных клеток в структурах, образуя длинные петли, которые простираются до 300 нм от поверхности клетки. Петли eDNA, которая связана с планктонными бактериями, электростатически взаимодействуют с мембраной клеток оболочек макроорганизма и закоривают бактерии в первой фазе их прикрепления. Как только расстояние между бактерией и мембраной клетки макроорганизма уменьшается до нескольких нанометров, вступают в действие специфические взаимодействия второй фазы адгезии. Молекулы eDNA, связанные с поверхностью бактерии, могут взаимодействовать с ДНК-связывающими протеинами [1, 5, 6].

Derek E. Moormeier и соавт. [23] показали, что в процессе адгезии бактерий *Staphylococcus aureus* eDNA играет более значительную роль, чем компоненты ми-

кробной поверхности, распознающие адгезиновые белки адгезивной матрицы (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules, MSCRAMM). В частности, данные авторы продемонстрировали, что мутантные штаммы с дефицитом продукции протеинов MSCRAMM, включая фибронектин-связывающие белки A и B, экстрацеллюлярный матрикс и плазма-связывающий протеин, клэмпинг-факторы A и B, протеин A, эластин-связывающий протеин, протеины семейства Sas и белки семейства серин-аспаратных повторов, формировали биопленки, которые были неотличимы от биопленок бактерий дикого типа.

Молекулы eDNA, обладая гидрофобностью, способствуют взаимодействию бактериальных адгезинов и с их специфическими рецепторами [28].

Установлено, что eDNA представляет собой фактор, который необходим для формирования бактериальной биопленки. На этих ранних этапах формирования биопленки eDNA широко распространяется по поверхности пораженной слизистой оболочки и способствует распространению подвижных бактериальных клеток [12, 13]. Во время формирования верхней части грибовидной структуры происходит перераспределение eDNA, ее молекулы концентрируются между верхней частью «ножки» и «шляпкой». Бактериальные клетки, взаимодействуя при помощи пилей IV типа с eDNA, перемещаются к вершине биопленки, где и продуцируют сигнальные молекулы QS [30]. Alejandra L. Ibáñez de Aldecoa и соавт. [15] полагают, что eDNA является хемоаттрактантом или структурным полимером, который необходим подвижным бактериальным клеткам для их миграции к верхушке «ножки» и для формирования структуры «шляпки» биопленки.

## Значение eDNA как структурного компонента биопленки

Внеклеточная бактериальная ДНК присутствует в видоспецифических количествах в биопленках различных микроорганизмов в виде четких морфологических образований, формирующих сетчатые структуры или нитевидные сети (рис. 1) [24].

Ключевая роль eDNA для структурной стабильности биопленки продемонстрирована при помощи воздействия на биопленку ДНКазы: обработка ДНКазой биопленок сопровождается деструкцией биопленки [46]. Значимость eDNA в поддержании стабильности матрикса особенно высока на ранних стадиях развития биопленки. Обработка ДНКазой приводит к быстрому диспергированию вновь образованных биопленок, но практически не влияет на стабильность зрелых биопленок [34, 35].

Внеклеточная бактериальная ДНК взаимодействует с различными компонентами матрикса, участвуя в формировании и стабилизации бактериальной биопленки (рис. 2).

Взаимодействие eDNA с полисахаридами приводит к образованию сети волокон, функционирующих как «скелет» биопленки, на котором существует бактериальная колония. Внеклеточная бактериальная ДНК обеспечивает прикрепление бактериальных клеток



Таблица 1. Микроорганизмы, продуцирующие eDNA, и механизмы ее высвобождения [15]

Микроорганизм	Механизм высвобождения eDNA	Регуляция высвобождения eDNA
<b>Грамотрицательные бактерии</b>		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	Лизис	Неизвестно
<i>Campylobacter jejuni</i>	Аутолизис	Неизвестно
<i>Caulobacter crescentus</i>	Лизис	Неизвестно
<i>Haemophilus influenzae</i>	Неизвестно	Неизвестно
<i>Helicobacter pylori</i>	Везикулярный механизм	Неизвестно
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Секреторная система IV типа	Неизвестно
<i>Neisseria meningitidis</i>	Лизис	Неизвестно
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Везикулярный механизм	QS
<i>Pseudomonas chlororaphis</i>	Аутолизис	Неизвестно
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Неизвестно	Неизвестно
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	Лизис	Неизвестно
<i>Rhodovulum sulfidophilum</i>	Неизвестно	QS
<i>Shewanella oneidensis</i>	Аутолизис	Индукцированный фагом при опосредованном железом окислительном стрессе
<i>Vibrio costicola</i>	Неизвестно	Неизвестно
<i>Xanthomonas citri</i>	Неизвестно	Неизвестно
<b>Грамположительные бактерии</b>		
<i>Bacillus cereus</i>	Неизвестно	Неизвестно
<i>Bacillus subtilis</i>	Лизис-независимый механизм	QS
<i>Deinococcus radiodurans</i>	Неизвестно	Неизвестно
<i>Enterococcus faecalis</i>	Аутолизис	Неизвестно
<i>Lysteria monocytogenes</i>	Неизвестно	Неизвестно
<i>Micrococcus halodenitrificans</i>	Неизвестно	Неизвестно
<i>Micrococcus sodonensis</i>	Неизвестно	Неизвестно
<i>Mycobacterium avium</i>	Неизвестно	Неизвестно
<i>Staphylococcus aureus</i>	Аутолизис	QS
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Аутолизис	Неизвестно
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Лизис-независимый механизм	Компетентность (comEB)
<i>Streptococcus gordonii</i>	Лизис-независимый механизм	QS
<i>Streptococcus intermedius</i>	Неизвестно	Неизвестно
<i>Streptococcus mutans</i>	Везикулярный механизм	Неизвестно
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Компетентный лизис	QS
<i>Streptococcus sanguinis</i>	Лизис-независимый механизм	Неизвестно
<b>Археи</b>		
<i>Halorubrum lacusprofundi</i>	Неизвестно	Неизвестно
<i>Haloferax volcanii</i>	Неизвестно	Неизвестно
<i>Thermococcus spp.</i>	Везикулярный механизм	Неизвестно
<i>Thermococcus onnurineus</i>	Везикулярный механизм	Неизвестно
<b>Грибы</b>		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Аутолизис	Неизвестно
<i>Candida albicans</i>	Неизвестно	Неизвестно

**Примечание: QS (quorum sensing) – кворум сенсинг.**

друг к другу даже в планктонных культурах, стабилизирует биопленку и обеспечивает устойчивость даже к таким разрушающим агентам, как детергент додецилсульфат натрия. Более того, было доказано, что eDNA может взаимодействовать с молекулами PeI, которые играют существенную роль в поддержании межклеточных взаимодействий в биопленках и способствуют резистентности к действию антибиотиков [16, 21, 33].

### **Роль eDNA в восстановлении повреждений ДНК и горизонтальном переносе генов**

Горизонтальный перенос генов между бактериальными клетками был открыт в 1928 году. В последующем было установлено, что значительная часть большинства бактериальных геномов состоит из горизонтально приобретенных генов и что горизонтальный перенос генов (Horizontal gene transfer, HGT) является важным фактором эволюции бактерий. Пул eDNA бактериальных биопленок обеспечивает субстрат для естественной генетической трансформации, которая является единственной альтернативой мобильным генетическим элементам и бактериофаговому переносу генов. Пул eDNA функционирует как резервуар утраченных последовательностей, которые могут быть быстро восстановлены путем поглощения ДНК [22, 41].

Установлено, что биопленочные бактериальные клетки активно отдают ДНК своим прокариотическим соседям. Лизис субпопуляции клеток во время формирования биопленки, по-видимому, есть обычное явление. Внеклеточная бактериальная ДНК, высвобождаемая при бактериальном лизисе, доступна для HGT компетентным клеткам. Такой горизонтальный перенос генов облегчается биопленочным образом жизни, который характеризуется очень близким расположением друг к другу соседствующих бактерий [28].

### **Значение eDNA как бактериального продукта питания**

Внеклеточная бактериальная ДНК для бактерий является потенциальным источником питательных веществ, особенно фосфатов, и энергии [32, 47]. Бактерии могут поглощать как нуклеозиды или нуклеотиды, так и целые молекулы eDNA. Те бактерии, которые обладают способностью продуцировать внеклеточные нуклеазы, чтобы расщепить молекулу eDNA, преимущественно поглощают нуклеозиды или нуклеотиды в качестве питательных веществ. Бактерии, поглощающие молекулы eDNA, используют ее и в качестве питательного вещества, и в качестве субстрата, пригодного для модификации генома [18].

### **Защитная роль eDNA**

Внеклеточная бактериальная ДНК играет свою протекторную роль в поддержании структурной стабильности биопленки. В частности, она уменьшает способность противомикробных веществ транспортироваться через матрикс [10]. Также eDNA способна хелатировать катионы, например магния, что способствует увеличению уровня патогенности бактерий или их устойчивости к действию антибактериальных

средств. Благодаря своему отрицательному заряду eDNA действует как хелатор катионных противомикробных препаратов и может выступать как система защиты от действия аминогликозидов [4].

Таким образом, eDNA можно рассматривать как потенциальную мишень для медикаментозного контроля жизнедеятельности биопленки, так как деградация молекулы eDNA и ее дестабилизация взаимодействий с другими компонентами матрицы приводит к разрушению биопленки и повышению восприимчивости бактерий к действию антибиотиков [41]. Одним из эффективных путей медикаментозного влияния на eDNA биопленки является применение дезоксирибонуклеаз [19].

### **Антибиопленочная активность дезоксирибонуклеаз**

Продемонстрировано, что обработка дезоксирибонуклеазой I (ДНКазы I) биопленки, сформированной бактериями, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, приводит к разрушению биопленки [43]. В последующем было установлено, что ДНКазы I проявляет деградирующую активность против биопленок многочисленных грамотрицательных, грамположительных бактерий и грибов (табл. 2) [17].

Эффективность антибиопленочного действия ДНКазы зависит от возраста биопленки: после определенного времени существования биопленки она приобретает устойчивость к действию ДНКаз. Переход в резистентную к действию ДНКаз форму наступает у биопленки, сформированной бактериями *Staphylococcus epidermidis*, через 12 часов, бактериями *Pseudomonas aeruginosa* — через 80 часов, бактериями *Vibrio cholerae* — через 72 часа [29].

### **ДНКазы I**

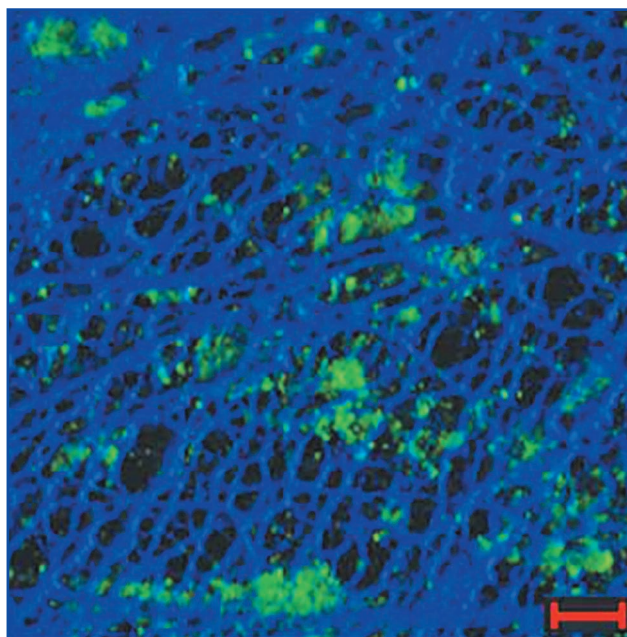
ДНКазы I поджелудочной железы расщепляет молекулу eDNA, тем самым дестабилизируя архитектуру матрикса биопленки [11]. ДНКазы I разрушает биопленки, сформированные различными микроорганизмами, включая *Acinetobacter baumannii*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bdellovibrio bacteriovorus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shewanella oneidensis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Vibrio cholerae*, *Candida albicans* и *Aspergillus fumigatus* [8].

### **Дорназа альфа**

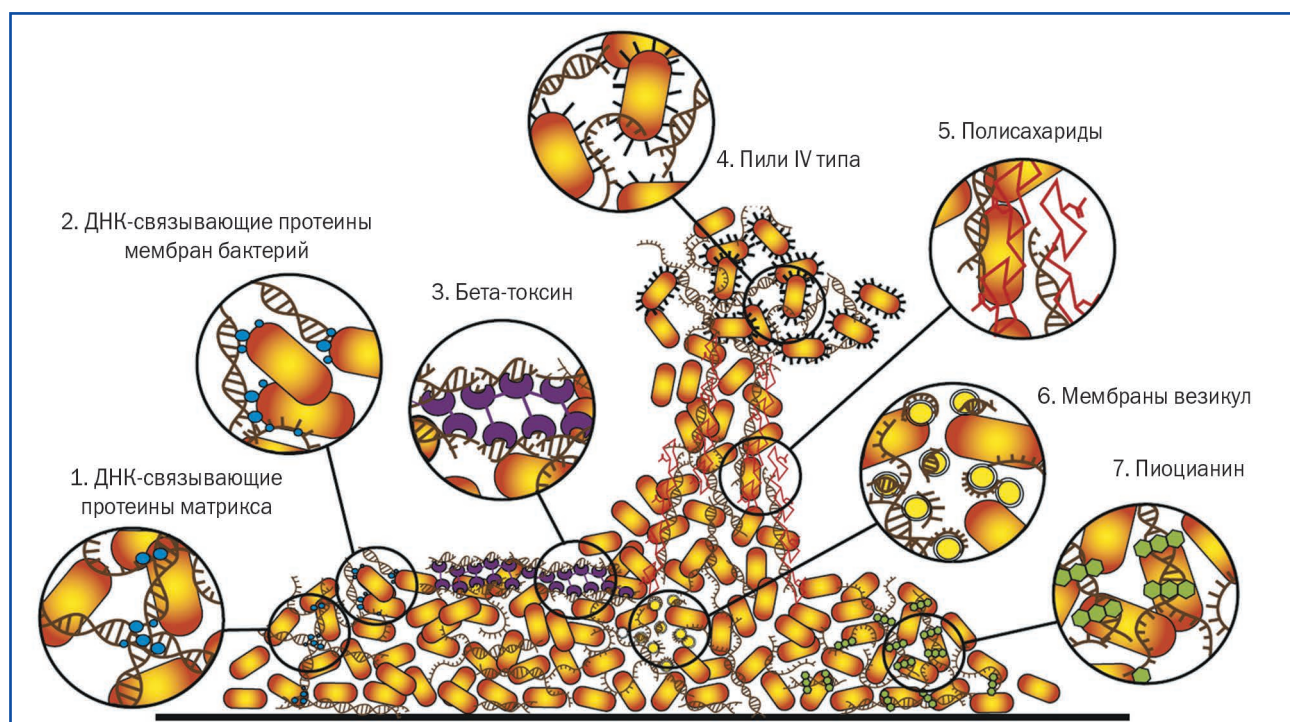
Дорназа альфа представляет собой высокоочищенную человеческую рекомбинантную ДНКазу I, которая выпускается в виде аэрозоля для лечения инфекций, вызванных бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, у больных с муковисцидозом [25, 37, 42, 44, 45].

### **ДНКазы 1L2**

Человеческая ДНКазы 1L2 (deoxyribonuclease I-like 1 and 2 genes) принадлежит к семейству ДНКазы I (EC3.1.21.1) и является специфической эндонукле-



**Рисунок 1. Иммунофлуоресцентное изображение биопленки, сформированной в среднем ухе шиншиллы (через 21 день после заражения нетипируемыми бактериями *Haemophilus influenzae*) [14]**  
**Примечание:** тонкие широко расположенные нити двухцепочечной ДНК помечены DAPI и выглядят на этом изображении голубыми, тогда как нетипируемые бактерии *Haemophilus influenzae* помечены FITC-конъюгированной антисывороткой и имеют зеленый цвет. Маркерная масштабирующая красная планка равна 5 мкм.



**Рисунок 2. Взаимодействие eDNA с другими компонентами матрикса биопленки [29]**  
**Примечания:** 1) ДНК-связывающие протеины (DNA-Binding Proteins, DNABP), такие как дефензины или фактор-хозяин интеграции, могут локализоваться на внеклеточном матриксе, где они образуют соединения с нитями eDNA; 2) DNABP также могут располагаться на поверхности бактериальных клеток (например, гепарин-связывающий антиген нейссерий (*neisserial heparin binding antigen, NhbA*)); 3) бета-токсин, секретируемый фактор вирулентности, сшивается eDNA и образует нерастворимый нуклеопротеиновый комплекс; 4) пили IV типа связываются с eDNA, что обуславливает передвижение бактерий в биопленке; 5) полисахариды колокализуются с eDNA, образуя скелет биопленки; 6) eDNA взаимодействует с мембранными везикулами, полученными из биопленки; 7) пиоцианин интеркалирует с eDNA и стимулирует межклеточные взаимодействия.

азой кератиноцитов, играющей существенную роль в деградации ДНК во время терминальной дифференцировки эпидермальных кератиноцитов. ДНКаза 1L2 обладает способностью дезагрегировать биопленки, сформированные бактериями *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [7, 40].

### Лямбда-экзонуклеазы

Andrea Seper и соавт. [34] установили, что представители семейства лямбда-экзонуклеаз Dns (VC0470) и Xds (VC2621) бактерий *Vibrio cholerae* обладают способностью разрушать сформированные биопленки. Делеция Xds и Dns приводит к значительному увеличению образования биопленки. Авторы считают, что экзонуклеазы контролируют уровень eDNA в биопленке, участвуют в развитии трехмерной структуры биопленки, отделении бактерий от зрелой биопленки и использовании eDNA в качестве источника питательных веществ.

### Нуклеаза NucB

Бактериальная нуклеаза NucB, продуцируемая морской бактерией *Bacillus licheniformis*, быстро разрушает биопленки как грамположительных, так и

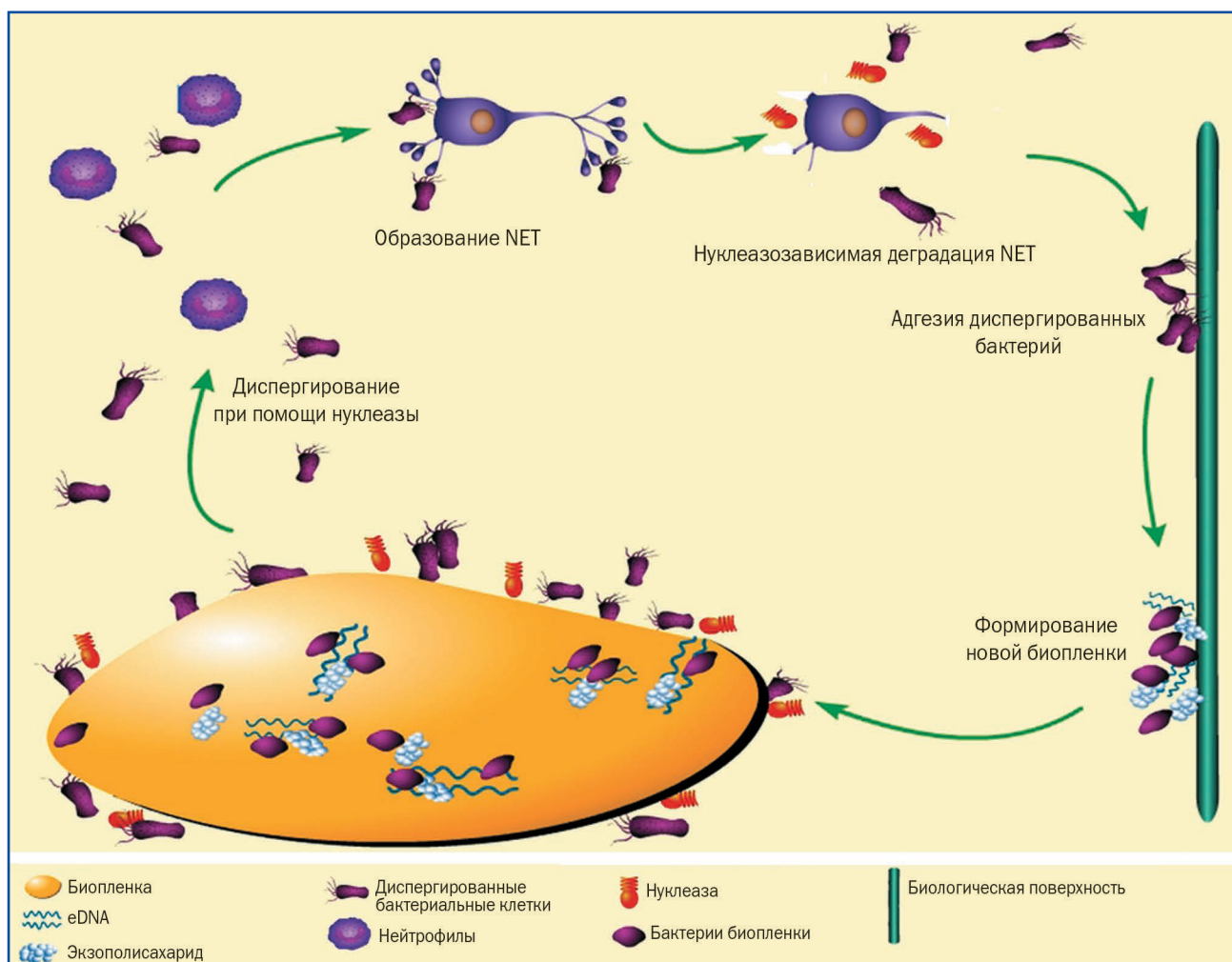
грамотрицательных бактерий [27]. Установлено, что нуклеаза NucB способна вызывать деградацию биопленок, сформированных бактериями *Bacillus licheniformis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus anginosus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus constellatus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus intermedius* [8, 36].

### Нуклеаза NucM

Представитель семейства нуклеаз  $\beta\beta\alpha$ -металлического пальца нуклеаза NucM принимает участие в деградации биопленки, сформированной бактериями *Moraxella catarrhalis*, и увеличивает способность выживания у бактериальных клеток *in vivo* [38].

### Нуклеаза DeoC

Нуклеаза DeoC бактерий *Streptococcus mutans* способствует распространению инфекционного процесса за счет диспергирования биопленки. Jia Liu и соавт. [20] предложена модель нуклеазозависимого диспергирования бактерий *Streptococcus mutans*. Авторы полагают, что при созревании биопленки нуклеаза DeoC выполняет деградацию молекул eDNA матрикса, способствуя



**Рисунок 3. Модель DeoC-нуклеазозависимого диспергирования биопленок бактерий *Streptococcus mutans* [20]**

Таблица 2. Чувствительность биопленок микроорганизмов к действию ДНКазы [29]

Микроорганизмы	Предотвращение образования биопленки	Разрушение существующей биопленки	Тип ДНКазы
<b>Грамотрицательные бактерии</b>			
<i>Acinetobacter baumannii</i>		+	ДНКазы I
<i>Acinetobacter baumannii</i>		+	ДНКазы I
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>		+	ДНКазы I
<i>Bdellovibrio bacteriovorus</i>		+	ДНКазы I
<i>Bordetella pertussis</i>		+	ДНКазы I
<i>Bordetella bronchiseptica</i>		+	ДНКазы I
<i>Campylobacter jejuni</i>		+	ДНКазы I
<i>Comamonas denitrificans</i>	+		ДНКазы I
<i>Escherichia coli</i>		+	ДНКазы, NucB
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	ДНКазы I
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		+	ДНКазы I
<i>Neisseria meningitidis</i>	+		ДНКазы I
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+		ДНКазы I, ДНКазы 1L2, стрептодорназы
<i>Shewanella oneidensis</i>	+	+	ДНКазы I
<i>Vibrio cholerae</i>		+	ДНКазы I, экзонуклеаза
<b>Грамположительные бактерии</b>			
<i>Bacillus licheniformis</i>		+	NucB
<i>Bacillus subtilis</i>		+	NucB
<i>Enterococcus faecalis</i>		+	ДНКазы I
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	+	ДНКазы I
<i>Micrococcus luteus</i>		+	NucB
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	+	ДНКазы I, рчДНКазы I, NucB
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		+	ДНКазы I, ДНКазы 1L2, NucB
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		+	ДНКазы I
<i>Streptococcus anginosus</i>		+	NucB
<i>Streptococcus constellatus</i>		+	NucB
<i>Streptococcus salivarius</i>		+	NucB
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>		+	NucB
<i>Streptococcus intermedius</i>	+		ДНКазы I
<i>Streptococcus mutans</i>	+		ДНКазы I
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		+	рчДНКазы
<i>Streptococcus pyogenes</i>		+	ДНКазы I
<b>Грибы</b>			
<i>Aspergillus fumigatus</i>		+	ДНКазы I
<i>Candida albicans</i>		+	ДНКазы I

**Примечания:** NucB – внеклеточная ДНКазы (нуклеаза), продуцируемая морской бактерией *Bacillus licheniformis*; рчДНКазы I – рекомбинантная человеческая ДНКазы I.

высвобождению бактериальных клеток из биопленки. Диспергированные бактерии избегают гибели, опосредованной нейтрофильными внеклеточными ловушками (neutrophil extracellular traps, NET), благодаря DeoC-опосредованной деградации NET. Впоследствии выжившие бактерии прикрепляются к новым локусам и образуют новые биопленки (рис. 3).

### Стрептодорназа

Стрептодорназа (варидаза) представляет собой стрептококковую ДНКазу, которая обладает способностью разрушать биопленку, сформированную бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Полагают, что варидаза может быть использована при лечении инфекции мочевыводящих путей, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa* [26].

### Искусственные нанотехнологические ферменты

Создан ДНК-миметический искусственный фермент (DNase-mimetic artificial enzyme, DMAE), который представляет собой синтетическую металлонуклеазу, состоящую из пассивированных кластеров золота со множественными комплексами церия (IV) на поверхности коллоидных магнитных частиц ядра/оболочки  $Fe_3O_4/SiO_2$ . Фермент DMAE обладает высоким уровнем ДНКазы-подобной антибиопленочной активности, эксплуатационной стабильности, способности к восстановлению. Также DMAE усиливает эффективность традиционных антибиотиков при формировании бактериальной биопленки [2, 3].

### Выводы

В формировании и жизнедеятельности биопленок участвует внеклеточная бактериальная ДНК, которая выступает в качестве структурного компонента матрикса, предопределяет бактериальную адгезию бактерий, участвует в горизонтальном переносе генов, защищает бактерии от экзогенных антибактериальных веществ и обеспечивает бактерии энергией. Снижение содержания eDNA дестабилизирует матрикс, что способствует высвобождению бактерий из биопленок и, как следствие, повышению чувствительности патогенов к действию антибактериальных средств. Расщепление молекул eDNA ДНКазой представляет собой один из путей деградации матрикса биопленок и преодоления бактериальной антибиотикорезистентности, связанной с формированием биопленок. Показано, что ДНКазы, в частности ДНКазы I, ДНКазы 1L2, нуклеаза NucB, достаточно эффективно разрушают «молодые» биопленки различных грамотрицательных и грамположительных бактерий. В настоящее время ДНКазы рассматриваются как возможные модели будущих антибиопленочных лекарственных средств. Ввиду отсутствия долгосрочной активности и ограниченной глубины проникновения при диспергировании биопленок данных препаратов разработан и синтезирован нанотехнологический ДНК-миметический искусственный фермент, который обладает высоким уровнем ДНКазы-подобной антибиопленочной активности. В клинической практике

при лечении инфекций у больных с муковисцидозом успешно используется высокоочищенная человеческая рекомбинантная ДНКазы I — дорназа альфа. Альтернативой препаратам ДНКазы считают индукторы продукции бактериальных нуклеаз, использование которых может привести к снижению содержания eDNA в биопленке и ее диспергированию. Однако триггеры синтеза внеклеточных нуклеаз у различных бактерий отличаются друг от друга, что затрудняет разработку лекарственных средств, обладающих влиянием на широкий спектр бактерий.

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

### Список литературы

1. Arenas J., Tommassen J. Meningococcal Biofilm Formation: Let's Stick Together. *Trends Microbiol.* 2017 Feb. 25(2). 113-124. doi: 10.1016/j.tim.2016.09.005.
2. Chen Z., Ji H., Liu C. et al. A Multinuclear Metal Complex Based DNase-Mimetic Artificial Enzyme: Matrix Cleavage for Combating Bacterial Biofilms. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2016 Aug 26. 55(36). 10732-6. doi: 10.1002/anie.201605296.
3. Chen Z., Wang Z., Ren J., Qu X. Enzyme Mimicry for Combating Bacteria and Biofilms. *Acc. Chem. Res.* 2018 Mar 20. 51(3). 789-799. doi: 10.1021/acs.accounts.8b00011.
4. Chiang W.C., Nilsson M., Jensen P.Ø. et al. Extracellular DNA shields against aminoglycosides in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013 May. 57(5). 2352-61. doi: 10.1128/AAC.00001-13.
5. Das T., Sehar S., Koop L. et al. Influence of calcium in extracellular DNA mediated bacterial aggregation and biofilm formation. *PLoS One.* 2014 Mar 20. 9(3). e91935. doi: 10.1371/journal.pone.0091935.
6. Das T., Sharma P.K., Busscher H.J. et al. Role of extracellular DNA in initial bacterial adhesion and surface aggregation. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010 May. 76(10). 3405-8. doi: 10.1128/AEM.03119-09.
7. Eckhart L., Fischer H., Barken K.B. et al. DNase 1L2 suppresses biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Br. J. Dermatol.* 2007 Jun. 156(6). 1342-5.
8. Fleming D., Rumbaugh K.P. Approaches to Dispersing Medical Biofilms. *Microorganisms.* 2017 Apr 1. 5(2). pii: E15. doi: 10.3390/microorganisms5020015.
9. Flemming H.C., Wingender J., Szewzyk U. et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016 Aug 11. 14(9). 563-75. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94.
10. Flemming H.C., Wingender J. The biofilm matrix. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010 Sep. 8(9). 623-33. doi: 10.1038/nrmicro2415.
11. Gbejuade H.O., Lovering A.M., Webb J.C. The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections. *Acta Orthop.* 2015 Apr. 86(2). 147-58. doi: 10.3109/17453674.2014.966290.
12. Gloag E.S., Elbadawi C., Zachreson C.J. et al. Micro-Patterned Surfaces That Exploit Stigmery to Inhibit Biofilm Expansion. *Front. Microbiol.* 2017 Jan 23. 7. 2157. doi: 10.3389/fmicb.2016.02157.
13. Gloag E.S., Turnbull L., Huang A. et al. Self-organization of bacterial biofilms is facilitated by extracellular DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013 Jul 9. 110(28). 11541-6. doi: 10.1073/pnas.1218898110.
14. Goodman S.D., Oberfell K.P., Jurcisek J.A. et al. Biofilms can be dispersed by focusing the immune system on a common family of bacterial

- nucleoid-associated proteins. *Mucosal. Immunol.* 2011 Nov. 4(6). 625-37. doi: 10.1038/mi.2011.27.
15. Ibáñez de Aldecoa A.L., Zafra O., González-Pastor J.E. Mechanisms and Regulation of Extracellular DNA Release and Its Biological Roles in Microbial Communities. *Front. Microbiol.* 2017 Jul 26. 8. 1390. doi: 10.3389/fmicb.2017.01390.
16. Jennings L.K., Storek K.M., Ledvina H.E. et al. Pel is a cationic exopolysaccharide that cross-links extracellular DNA in the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* 2015 Sep 8. 112(36). 11353-8. doi: 10.1073/pnas.1503058112.
17. Kaplan J.B. Biofilm matrix-degrading enzymes. *Methods Mol. Biol.* 2014. 1147. 203-13. doi: 10.1007/978-1-4939-0467-9\_14.
18. Lennon J.T. Diversity and metabolism of marine bacteria cultivated on dissolved DNA. *Appl. Environ. Microbiol.* 2007 May. 73(9). 2799-805. doi: 10.1128/AEM.02674-06.
19. Li X.H., Lee J.H. Antibiofilm agents: A new perspective for antimicrobial strategy. *J. Microbiol.* 2017 Oct. 55(10). 753-766. doi: 10.1007/s12275-017-7274-x.
20. Liu J., Sun L., Liu W. et al. A Nuclease from *Streptococcus mutans* Facilitates Biofilm Dispersal and Escape from Killing by Neutrophil Extracellular Traps. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017 Mar 28. 7. 97. doi: 10.3389/fcimb.2017.00097.
21. Marmont L.S., Whitfield G.B., Rich J.D. et al. PelA and PelB proteins form a modification and secretion complex essential for Pel polysaccharide-dependent biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Biol. Chem.* 2017 Nov 24. 292(47). 19411-19422. doi: 10.1074/jbc.M117.812842.
22. Merod R.T., Wuertz S. Extracellular polymeric substance architecture influences natural genetic transformation of *Acinetobacter baylyi* in biofilms. *Appl. Environ. Microbiol.* 2014 Dec. 80(24). 7752-7. doi: 10.1128/AEM.01984-14.
23. Moormeier D.E., Bose J.L., Horswill A.R., Bayles K.W. Temporal and stochastic control of *Staphylococcus aureus* biofilm development. *MBio.* 2014 Oct 14. 5(5). e01341-14. doi: 10.1128/mBio.01341-14.
24. Nagler M., Insam H., Pietramellara G., Ascher-Jenull J. Extracellular DNA in natural environments: features, relevance and applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2018 Aug. 102(15). 6343-6356. doi: 10.1007/s00253-018-9120-4.
25. Nair A., Perry A., Perry J.D., Gould F.K., Samuel J. In vitro effects of combined iron chelation, antibiotics and matrix disruption on clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2019 Dec 17. pii: dkz505. doi: 10.1093/jac/dkz505.
26. Nemoto K., Hirota K., Murakami K. et al. Effect of Varidase (streptodornase) on biofilm formed by *Pseudomonas aeruginosa*. *Chemotherapy.* 2003 Jun. 49(3). 121-5. doi: 10.1159/000070617.
27. Nijland R., Hall M.J., Burgess J.G. Dispersal of biofilms by secreted, matrix degrading, bacterial DNase. *PLoS One.* 2010 Dec 14. 5(12). e15668. doi: 10.1371/journal.pone.0015668.
28. Okshevsky M., Meyer R.L. The role of extracellular DNA in the establishment, maintenance and perpetuation of bacterial biofilms. *Crit. Rev. Microbiol.* 2015. 41(3). 341-52. doi: 10.3109/1040841X.2013.841639.
29. Okshevsky M., Regina V.R., Meyer R.L. Extracellular DNA as a target for biofilm control. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2015 Jun. 33. 73-80. doi: 10.1016/j.copbio.2014.12.002.
30. Piepenbrink K.H. DNA Uptake by Type IV Filaments. *Front. Mol. Biosci.* 2019 Feb 5. 6. 1. doi: 10.3389/fmolb.2019.00001.
31. Rose S., Bermudez L.E. Identification of Bicarbonate as a Trigger and Genes Involved with Extracellular DNA Export in *Mycobacterial* Biofilms. *MBio.* 2016 Dec 6. 7(6). pii: e01597-16. doi: 10.1128/mBio.01597-16.
32. Salter I. Seasonal variability in the persistence of dissolved environmental DNA (eDNA) in a marine system: The role of microbial nutrient limitation. *PLoS One.* 2018 Feb 23. 13(2). e0192409. doi: 10.1371/journal.pone.0192409.
33. Senpuku H., Mohri S., Mihara M. et al. Effects of 7S globulin 3 derived from the adzuki bean [*Vigna angularis*] on the CSP and eDNA dependent biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *Arch. Oral. Biol.* 2019 Jun. 102. 256-265. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.04.010.
34. Seper A., Fengler V.H., Roier S. et al. Extracellular nucleases and extracellular DNA play important roles in *Vibrio cholerae* biofilm formation. *Mol. Microbiol.* 2011 Nov. 82(4). 1015-37. doi: 10.1111/j.1365-2958.2011.07867.x.
35. Sharma P., Garg N., Sharma A., Capalash N., Singh R. Nucleases of bacterial pathogens as virulence factors, therapeutic targets and diagnostic markers. *Int. J. Med. Microbiol.* 2019 Dec. 309(8). 151354. doi: 10.1016/j.ijmm.2019.1.
36. Shields R.C., Mokhtar N., Ford M. et al. Efficacy of a marine bacterial nuclease against biofilm forming microorganisms isolated from chronic rhinosinusitis. *PLoS One.* 2013. 8(2). e55339. doi: 10.1371/journal.pone.0055339.
37. Southern K.W., Clancy J.P., Ranganathan S. Aerosolized agents for airway clearance in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2019 Jun. 54(6). 858-864. doi: 10.1002/ppul.24306.
38. Tan A., Li W.S., Verderosa A.D. et al. *Moraxella catarrhalis* NucM is an entry nuclease involved in extracellular DNA and RNA degradation, cell competence and biofilm scaffolding. *Sci Rep.* 2019 Feb 22. 9(1). 2579. doi: 10.1038/s41598-019-39374-0.
39. Tetz V., Tetz G. Bacterial DNA induces the formation of heat-resistant disease-associated proteins in human plasma. *Sci Rep.* 2019 Nov 29. 9(1). 17995. doi: 10.1038/s41598-019-54618-9.
40. Ueki M., Takeshita H., Kimura-Kataoka K. et al. Identification of functional SNPs potentially served as a genetic risk factor for the pathogenesis of parakeratosis in the gene encoding human deoxyribonuclease I-like 2 (DNase IL2) implicated in terminal differentiation of keratinocytes. *Gene.* 2015 Apr 25. 561(1). 15-22. doi: 10.1016/j.gene.2015.01.006.
41. Vorkapic D., Pressler K., Schild S. Multifaceted roles of extracellular DNA in bacterial physiology. *Curr. Genet.* 2016 Feb. 62(1). 71-9. doi: 10.1007/s00294-015-0514-x.
42. Wagener J.S., Kupfer O. Dornase alfa (Pulmozyme). *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012 Nov. 18(6). 609-14. doi: 10.1097/MCP.0b013e328358d51f.
43. Whichurch C.B., Tolker-Nielsen T., Ragas P.C., Mattick J.S. Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation. *Science.* 2002 Feb 22. 295(5559). 1487.
44. Yang C., Chilvers M., Montgomery M., Nolan S.J. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 Apr 4. 4. CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub3.
45. Yang C., Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 Sep 6. 9. CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub4.
46. Ye J., Shao C., Zhang X. et al. Effects of DNase I coating of titanium on bacteria adhesion and biofilm formation. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2017 Sep 1. 78. 738-747. doi: 10.1016/j.msec.2017.04.078.
47. Zhu X., Dordet-Frisoni E., Gillard L. et al. Extracellular DNA: A Nutritional Trigger of *Mycoplasma bovis* Cytotoxicity. *Front. Microbiol.* 2019 Nov 29. 10. 2753. doi: 10.3389/fmicb.2019.02753.

Получено/Received 05.04.2020

Рецензировано/Revised 16.04.2020

Принято в печать/Accepted 23.04.2020 ■

**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.

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

### Нуклеази, що деградують позаклітинну ДНК бактеріальних біоплівок

**Резюме.** Позаклітинна бактеріальна ДНК (eDNA) бере активну участь у формуванні та життєдіяльності біоплівки, виступаючи як основний структурний компонент матриксу. Вивільнення eDNA в континуум біоплівки здійснюється за рахунок лізису бактеріальних клітин і активної секреції лізис-незалежним механізмом. Молекули eDNA наявні у видоспецифічних кількостях у біоплівках різних мікроорганізмів та організовані у вигляді чітких морфологічних утворень, що формують сітчасті структури або ниткоподібні мережі. Значущість eDNA у підтримці стабільності матриксу є особливо високою в ранній стадії розвитку біоплівки. У біоплівках eDNA бере участь як фактор, що сприяє адгезії бактерій, утворенню біоплівки і продукції позаклітинного матриксу; як структурний компонент у забезпеченні стабільності матриксу; як субстрат процесу перенесення генів шляхом трансформації компетентних сестринських бактерій; як нутрієнт і як протекторний фактор бактерій біоплівки. Зниження вмісту eDNA дестабілізує матрикс, що дозволяє вивільнити бактерії з біоплівки і, як наслідок,

підвищити чутливість патогенів до дій антибактеріальних засобів. Розщеплення молекул eDNA ДНКазою є одним із шляхів деградації матриксу біоплівки і подолання бактеріальної антибіотикорезистентності, пов'язаної з формуванням біоплівки. Показано, що ДНКазы, зокрема ДНКазы I, ДНКазы 1L2, нуклеаза NucB, досить ефективно руйнують «молоді» біоплівки різних грамнегативних і грампозитивних бактерій. Сьогодні ДНКазы розглядаються як можливі моделі майбутніх антибіоплівкових лікарських засобів. З огляду на відсутність довготривалої активності й обмежену глибину проникнення при диспергуванні біоплівки даних засобів розроблений і синтезований нанотехнологічний ДНК-міметичний штучний фермент, що має високий рівень ДНКазы-подібної антибіоплівкової активності. У клінічній практиці при лікуванні інфекцій у хворих на муковісцидоз успішно використовується високоочищена людська рекомбінантна ДНКазы I — дорназа альфа.

**Ключові слова:** бактеріальні біоплівки; диспергування; ДНКазы

A.E. Abaturov

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

### Nucleases that degrade extracellular DNA of bacterial biofilms

**Abstract.** Extracellular bacterial DNA (eDNA) is actively involved in the formation and vital activity of biofilms, acting as a major structural component of the matrix. The release of eDNA into the biofilm continuum is due to bacterial cell lysis and active secretion by a lysis-independent mechanism. Molecules of eDNA are present in species-specific amounts in biofilms of different microorganisms and are organized as clear morphological formations forming mesh structures or filamentous networks. The importance of eDNA in maintaining matrix stability is particularly high in the early stages of biofilm development. EDNA is involved in biofilms: as a factor contributing to bacterial adhesion, biofilm formation, and extracellular matrix production; as a structural component in ensuring matrix stability; as a substrate for the process of gene transfer through transformation of competent sister bacteria; as a nutrient and as a protective factor of bacterial biofilms. Reducing the content of eDNA destabilizes the matrix, which promotes the re-

lease of bacteria from biofilms and, as a consequence, increases the sensitivity of pathogens to the action of antibacterial agents. Cleavage of eDNA molecules by DNase is one of the ways of degradation of the biofilm matrix and overcoming bacterial antibiotic resistance associated with biofilm formation. It has been shown that DNases, in particular DNase I, DNase 1L2, NucB nuclease, effectively destroy young biofilms of different Gram-negative and Gram-positive bacteria. Currently, DNases are considered as possible models of future antibiofilm drugs. Given the lack of long-term activity and the limited depth of penetration in the dispersion of biofilms of these drugs, a nanotechnological DNA mimetic artificial enzyme was developed and synthesized, which has a high level of DNase-like antibiofilm activity. In the clinical practice, highly purified human recombinant DNase I — dornase alpha — is being successfully used in the treatment of infections in patients with cystic fibrosis.

**Keywords:** bacterial biofilms; dispersion; DNases



# 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](mailto:medredactor@i.ua) (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титульний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі \*JPG або \*TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

**Супровідна документація.** До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність

конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

### 2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

**2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:**

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;

— П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

**2.2. Резюме (Abstract)** оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаватися до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИNЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноску і посилань на літературні джерела.

**2.3. Ключові слова (Keywords).** Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

**2.4. Текст статті.** Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

**Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://childshhealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).**

**2.5. Додаткова інформація** вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

**2.6. Пристатейний список літератури.** Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).

Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://childshhealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

**Загальні рекомендації.** Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародно-

му науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/questquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

**1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України** оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

**2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).** Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

**Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.**

### 3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність 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**

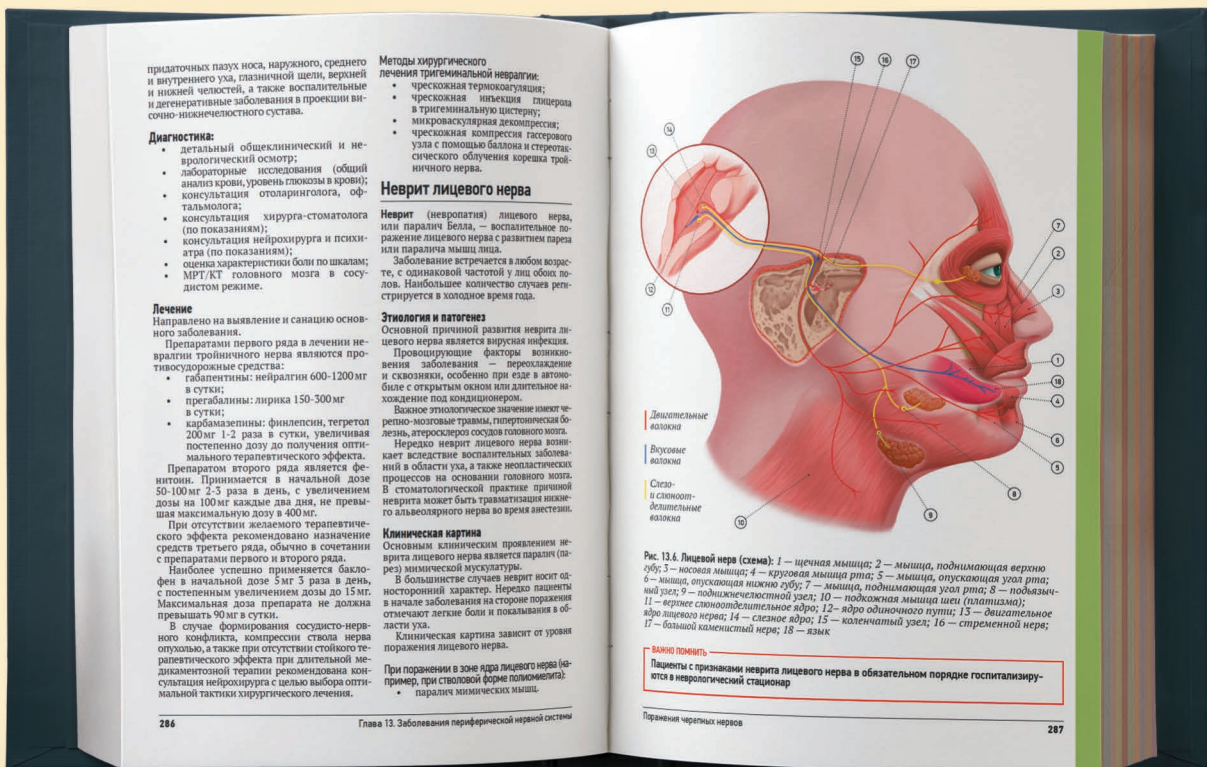
(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора (Абатуров Олександр Євгенович):  
**alexabaturov@i.ua,**

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

або через форму надсилання рукопису на сайті

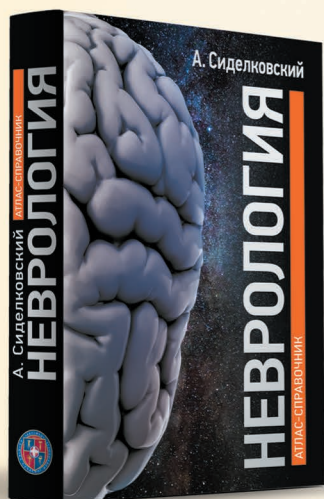
**<http://childshhealth.zaslavsky.com.ua>**  
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). **Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»).** ■



**У ПРОДАЖУ!**  
[WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)



Предлагаемый атлас-справочник содержит краткие и вместе с тем исчерпывающие сведения об основных нозологических формах неврологических расстройств, симптомах и синдромах, представленных в лаконичном текстовом и ярком иллюстративном формате, включающем уникальные рисунки, фотографии, схемы и инфографику, что облегчает восприятие материала.



Используя современные диагностические и лечебные протоколы, специалист сможет выбрать наиболее оптимальную тактику индивидуальной терапии с учетом требований доказательной медицины.

Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям нервной системы, алгоритму проведения первичного осмотра неврологического больного и интерпретации полученных результатов.

Значительное место занимает описание прионных заболеваний нервной системы, психосоматических расстройств, синдрома хронической усталости, поражения нервной системы при нарушении обмена веществ и воздействии физических факторов, а также экзогенных интоксикаций и неотложных состояний в неврологии.

Раскрыты основы хрономедицины в неврологии и методы современной нейрореабилитации.

В приложениях специалист может найти часто используемые в практической деятельности диагностические шкалы, показатели общеклинических исследований, терминологический словарь и краткий русско-английский медицинский разговорник.

Атлас-справочник будет полезен неврологам, нейрохирургам, психиатрам, врачам общей практики — семейным врачам, терапевтам, студентам старших курсов высших медицинских учебных заведений, а также врачам в процессе последипломного образования.

По вопросам приобретения книги «Неврология: атлас-справочник» обращайтесь по тел.:

(067) 675 71 04,  
 (044) 223 27 42,  
 (099) 095 24 94,  
 (067) 325 10 26



29-та Міжнародна медична виставка

# Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

ОБЛАДНАННЯ • МАТЕРІАЛИ • ІНСТРУМЕНТИ

7-9

ЖОВТНЯ

2020

Київ, МВЦ, пр-т Броварський, 15, (М) Лівобережна

## ЗАХОДИ НА ВИСТАВЦІ:

Конгреси • Конференції • Семінари • Тренінги • Фахові школи • Майстер-класи

- Конференція «Трансплантація в Україні – інструкція із застосування»
- Тренінг «Медична допомога за стандартами НАТО та ЄС»
- Public Health: школа реабілітації 2020
- Public Health: УЗД-школа
- Public Health: Emergency Department School
- Лабораторна школа Lab4Lab
- Конференція «Сучасні досягнення науки в медичній практиці»
  - Секція «Акушерство та гінекологія»
  - Секція «Офтальмологія»
  - Секція «Стоматологія»
  - Секція «Отоларингологія»
  - Секція «Ендокринологія»
  - Секція «Менеджмент»
  - Секція «Хірургія»
  - Секція «Терапія»
  - Секція «Лабораторна справа»
- Семінар «Ophthalmic Light. Протириччя в офтальмології»
- Форум керівників медичних закладів
- Конференція «Успішні кейси реалізації програм фінансування Світового банку»
- VII Міжнародний конгрес медичного туризму
- Конференція «Академічні читання ім. В. Паська»
  - Майстер-класи «Хірургія»
  - Тренінг «Токсикологія»
  - Майстер-клас «Анестезіологія»
- DIGITAL MED — майданчик інноваційних технологічних рішень
  - Секція «Розвиток eHealth в Україні та світі»
  - Секція «Інновації в охороні здоров'я»
  - Секція «Професіонали для професіоналів. Технічні доповіді про інформаційні системи у медицині та діагностиці»
- Семінар «Міфи інфекційного контролю»
- Конференція «Медичний бізнес: поради від практиків»
- Майстер-клас «Особливості діагностики та лікування інфекційних уражень нервової системи»
- Конкурс стартапів у сфері медицини «Джерело інновацій»
- Конференція «Актуальні питання імунoproфілактики в епоху COVID-19, що нового?»
- Серія науково-практичних та бізнес-заходів для стоматологів в рамках International Dental Forum

\*В програмі можливі зміни та доповнення.

Надаються сертифікати з балами БПР  
Детальніше та реєстрація на сайті виставки [www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

Організатор:

**PREMIER**  
EXPO

Квиток на сайті

[www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

Ваш промокод **ZASLAVSKY**

Проходить одночасно:



VII Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



V Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів