

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 15, № 6, 2020

ISSN 2224-0021 (print), ISSN 2307-1169 (online)

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264

www.mif-ua.com



Том 15, № 6, 2020

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ





СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проект — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.

Для замовлення книг цієї серії звертайтеся у фірмовий магазин медичної книги

БУКВАМЕД
медичинская литература

КИЇВ, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П. Л. Шупика, тел.: +38 (044) 353-72-45, +38 (099) 095-24-94, +38 (098) 761-70-10

Також можна замовити книги в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефонами: +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26, або написати нам на e-mail: info@mif-ua.com.

прислужных пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, плазничной щели, верхней и нижней челюстей, а также воспалительные и дегенеративные заболевания в процессии височно-нижнечелюстного сустава.

Диагностика:

Диагностика:

- детальный общеклинический и неврологический осмотр;
- лабораторные исследования (общий анализ крови, уровень глюкозы в крови);
- консультация отоларинголога, офтальмолога;
- консультация хирурга-стоматолога (по показаниям);
- консультация нейрохирурга и психиатра (по показаниям);
- оценка характеристик боли по шкалам;
- МРТ/КТ головного мозга в сосудистом режиме.

Лечение

Лечение
Направлено на вы-
ясу и обследование

Препаратами первого ряда в лечении невралгии тройничного нерва являются противосудорожные средства:

- габапентины: нейралгин 600-1200 мг в сутки;
- прегабалины: лирика 150-300 мг в сутки;
- карбамазепины: финлепсин, тегретол 200 мг 1-2 раза в сутки, увеличивая постепенно дозу до получения оптимального терапевтического эффекта.

Препаратом второго ряда является фениксин. Принимается в начальной дозе 50-100 мг 2-3 раза в день, с увеличением дозы на 100 мг каждые два дня, не превышая максимальную дозу в 400 мг.

При отсутствии желаемого терапевтического эффекта рекомендовано назначение средства третьего ряда, обычно в сочетании с препаратами первого и второго ряда.

Наиболее успешно применяется баклофен в начальной дозе 5 мг 3 раза в день, с постепенным увеличением дозы до 15 мг. Максимальная доза препарата не должна превышать 90 мг в сутки.

В случае формирования сосудисто-нервного конфликта, компрессии ствола нерва опухолью, а также при отсутствии стойкого терапевтического эффекта при длительной медикаментозной терапии рекомендована консультация нейрохирурга с целью выбора опти-

Методы химического

лечения тригеминальной невралгии.

- чрескожная термокоагуляция;
- чрескожная инъекция гиалурона в тригеминальную ганглию;
- микроваскулярная декомпрессия;
- чрескожная компрессия гангlioнов узла с помощью баллона и стереотаксического облучения корешка тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

Неврит (невропатия) лицевого нерва, или паралич Белла, — воспалительное поражение лицевого нерва с развитием пареза или паралича мышц лица.

Заболевание встречается в любом возрасте, с одинаковой частотой у лиц обоих полов. Наибольшее количество случаев регистрируется в холодное время года.

Этиология и патогенез

Основной причиной развития неврита лицевого нерва является вирусная инфекция. Провоцирующие факторы возникновения заболевания — переохлаждение и сквозняки, особенно при езде в автомобиле с открытым окном или длительном нахождении под кондиционером.

Важные этиологические значения имеют черепно-мозговые травмы, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга.

Нередко неврит лицевого нерва возникает вследствие воспалительных заболеваний в области уха, а также неопластических процессов на основании головного мозга. В стоматологической практике причиной неврита может быть травматизация языком альвеолярного нерва во время установки

Клиническая картина

Основным клиническим проявлением неврита лицевого нерва является паралич (парез) мимической мускулатуры.

В большинстве случаев неарт носит односторонний характер. Нередко пациенты в начале заболевания на стороне поражения отмечают легкие боли и покалывания в области уха.

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При пораниении в зоне ядра лицевого нерва (например, при стволовой форме полиомиелита):

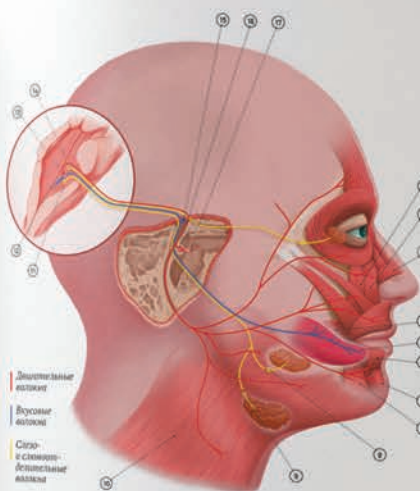


Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема): 1 — щечная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подбородочный нерв; 9 — подбородочно-щечный нерв; 10 — подбородочная мышца (жавательная); 11 — верхнее слезоточивое отверстие; 12 — дорф одиночного века; 13 — слезоточивое отверстие нижнего века; 14 — слезное озеро; 15 — коллатеральный угол; 16 — стреловидная мышца; 17 — большой глазничатый нерв; 18 — глаз

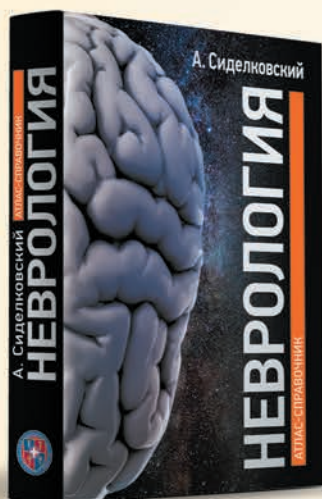
Важно помнить
Пациенты с признаками неврита лицевого нерва в обязательном порядке госпитализируются в неврологический стационар

Правление человека

10

У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA

WWW.BOOKVAMED.COM.UA



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

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 нарушениях 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.

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

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

🌐 www.vivereclinic.com

📍 м. Київ, вул. Ломоносова, 71-Б

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, № 6, 2020

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





Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 15, № 6, 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

Курпіненко Н.В.

Адреси для звертань

3 питань передплати

info@mif-ua.com

тел. +38 (044) 223-27-42

+38 (067) 325-10-26

3 питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_ilijna@ukr.net

На обкладинці: Мілана Уанчако Колонія, 8 років

Фото надане: Juan Israel Huanchaco Colonia

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 24.09.2020 р., протокол № 1

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

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 14,41
Зам. 2020-childshealth-108. 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

Свідчення 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, № 6, 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: Milana Huanchaco Colonia, 8 y.o.

Provided by: Juan Israel Huanchaco Colonia

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 24/09/2020, Protocol № 1

In Ukrainian, Russian and English

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

Folio 60x84/8. Printer's sheet 14.41.

Order 2020-childshealth-108. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

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

E-mail: medredactor@i.ua

yulish.yevgeniy@gmail.com

alexabaturv@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.

Alchevskiykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturv

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

Антипкін Ю.Г., Волосовець О.П.,
Лапшин В.Ф., Марушко Р.В., Дудіна О.О.
Ситуаційний аналіз первинної
медичної допомоги дітям України 7

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю.,
Завгородня О.Ю., Коненко І.С., Ягмур В.Б.,
Дементій Н.П., Петішко О.П.
Неінвазивна діагностика неалкогольної
жирової хвороби печінки в дітей:
роль зсувнохвильової еластографії
та стеатометрії..... 17

Абатуров О.Є., Токарева Н.М.
Можливості використання шкали
Bronchitis Severity Score для оцінки
ефективності лікування гострого
бронхіту в дітей 28

Шадрін О.Г., Ковальчук А.А.
Оптимізація дієтичного харчування
при функціональних розладах
травлення в дітей 39

Недельська С.М., Акулова О.Ю.,
Шумна Т.Є.
Вплив мозкової гемодинаміки
на показники уваги у дітей,
хворих на бронхіальну астму 44

Купкіна А.В.
Ефективність застосування
антилейкотрієнових препаратів
для лікування бронхіальної астми
у дітей з надлишковою масою тіла
й ожирінням..... 51

Шевченко Н.С., Хаджинова Ю.В.
Обґрунтування шляхів корекції
вітамін-Д-дефіцитних станів
у дітей з ювенільним ідіопатичним
артритом..... 61

Contents

Clinical Pediatrics

*Yu.G. Antipkin, O.P. Volosovets, V.F. Lapshin,
R.V. Marushko, O.O. Dudina*

Situational analysis of primary health
care of children in Ukraine..... 7

*Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia,
O.Yu. Zavhorodnia, I.S. Konenko,
V.B. Yagmur, N.P. Dementij, O.P. Petishko*

Non-invasive diagnosis of non-alcoholic
fatty liver disease in children:
role of shear-wave elastography
and steatometry 17

A.E. Abaturov, N.M. Tokareva
Possibilities of using the Bronchitis
Severity Scale to assess the
effectiveness of the treatment
of acute bronchitis in children..... 28

O.H. Shadrin, A.A. Kovalchuk
Optimization of dietary nutrition
in functional digestive disorders
in children 39

*S.M. Nedelska, O.Yu. Akulova,
T.Ye. Shumna*
Influence of cerebral
hemodynamics on attention
in children with bronchial asthma..... 44

A.V. Kupkina
Efficacy of antileukotriene
drugs for the treatment
of bronchial asthma
in overweight and obese
children..... 51

N.S. Shevchenko, Yu.V. Khadzhynova
Substantiation of methods
for the correction of vitamin D
deficiency in children with juvenile
idiopathic arthritis 61

На допомогу педіатру**To Help the Pediatrician***Хайтович М.В.*Сучасна нейропротекція
в педіатрії 69*M.V. Khaitovych*Modern neuroprotection
in pediatrics 69**Клінічні лекції****Clinical Lectures***Чернишова Л.І.*Вторинні імунodefіцити
(імунокомпрометований пацієнт).
Лекція 75*L.I. Chernyshova*Secondary immunodeficiency
(immunocompromised patient).
Lecture 75**Огляд літератури****Review of Literature***Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.*Значення вроджених
лімфоїдних клітин у розвитку
метазапалення жирової тканини
при ожирінні 80*A.E. Abaturon, A.A. Nikulina*The importance of innate
lymphoid cells in the development
of meta-inflammation
of adipose tissue in obesity 80*Боярчук О.Р.*Неонатальний скринінг тяжких
комбінованих імунodefіцитів:
доцільність, можливості
й перспективи 90*O.R. Boyarchuk*Newborn screening for severe
combined immunodeficiency:
feasibility, opportunities,
and perspectives 90**Матеріали конференції****Proceedings of the Conference**Відбулись XXII Сідельниковські
читання 99The XXII Sidelnykov Readings
took place 99XI Міжнародний медичний форум
«Інновації в медицині —
здоров'я нації» 101XI International Medical Forum
“Innovations in Medicine —
the Health of the Nation” 101**Пам'ять****In Memoriam**Пам'яті професора
Віталія Григоровича Майданника 105In memory of Professor
Vitalii Hryhorovych Maidannyk 105

Теоретична медицина		Theoretical Medicine	
Абатуров А.Е., Русакова Е.А. Антибиопленочные эффекты муколитических лекарственных средств		A.E. Abaturov, O.O. Rusakova Antibiofilm effects of mucolytic drugs.....	
	108		108
Історія медицини		History of the Medicine	
Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В., Верзілов С.М., Лівенцова К.В., Герасименко В.В., Полесова Т.Р. Здоров'я дитини у дзеркалі нумізматики. Повідомлення 1. Історія педіатрії.....		O.V. Syniachenko, M.V. Yermolaeva, S.M. Verzilov, K.V. Liventsova, V.V. Gerasymenko, T.R. Polesova Child's health in the mirror of numismatics. Report 1. The history of pediatrics	
	115		115
Вимоги до оформлення статей		Guidelines for submitting articles	
	124		124
Медична книга		Medical Book	
	126		126



УДК 362.116+616-084+362.147

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.6.2020.215525>Антипкін Ю.Г.¹, Волосовець О.П.², Лапшин В.Ф.¹, Марушко Р.В.¹, Дудіна О.О.¹¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, Україна²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ситуаційний аналіз первинної медичної допомоги дітям України

Резюме. Актуальність. У період політичних та економічних змін, тривалих воєнних дій в Україні виникла низка і медико-екологічних проблем, які становлять загрозу здоров'ю різних груп населення, в першу чергу дітей, стан здоров'я яких є однією з найгостріших соціальних проблем в Україні. **Мета:** проведення ретроспективного аналізу надання первинної медичної допомоги дитячому населенню України за період 1990–2018 рр. **Матеріали та методи.** У статті наведено дані ретроспективного аналізу надання первинної медичної допомоги дитячому населенню України за період 1990–2018 рр. за даними державної і галузевої статистики. Застосовано методи системного підходу, статистичну обробку матеріалу, використання графічних зображень. **Результати.** Проведений аналіз показав, що зміни в ланці первинної медичної допомоги дітям зумовлені станом демографічної ситуації в країні та реформуванням галузі охорони здоров'я. Встановлено, що за роки суверенності в Україні збережена доступність медичних послуг дітям на первинному рівні (11,6 відвідування на 1 дитину на рік), їх профілактична спрямованість, достатнє охоплення лікуванням дітей в умовах денних стаціонарів, повнота виявлення патології при профілактичних оглядах, забезпечено позитивну динаміку грудного вигодовування немовлят. **Висновки.** В умовах реформування галузі охорони здоров'я, розвитку та впровадження нових медико-організаційних технологій, з одного боку, і дефіциту фахівців педіатричного профілю — з іншого, прийнятною є комбінована модель співпраці сімейних лікарів і педіатрів. Охорона здоров'я дітей має бути визначена як пріоритетний напрямок для забезпечення ефективного фінансування цієї важливої галузі медицини, посилення уваги до відтворення населення та збереження здоров'я покоління, що народжується. На цьому шляху розробка та впровадження державного плану дій «Здоров'я дітей — старт на все життя» буде суттєвим внеском у покращення демографічної ситуації в країні та здоров'я дитячого населення.

Ключові слова: діти; первинна медична допомога; грудне вигодовування; профілактичні огляди

Вступ

У період політичних та економічних змін, тривалих воєнних дій в Україні виникла низка і медико-екологічних проблем, які становлять загрозу здоров'ю різних груп населення, в першу чергу дітей. А здоров'я дітей — це майбутнє нації і найважливіший ресурс будь-якого суспільства [1, 2]. Особливого значення стан здоров'я дітей набуває в період несприятливої демографічної ситуації, оскільки їх стан здоров'я є тим підґрунтям, від якого залежить сучасне та майбутнє країни, її національний розвиток і безпека. Зараз стан здоров'я дітей

є однією з найгостріших соціальних проблем в Україні, оскільки має сталу тенденцію до зростання патологічних уражень, хронічних захворювань, полісиндромних станів, нових видів патології та інвалідності [3–6, 18]. Така ситуація потребує поліпшення якості та підвищення ефективності медичної допомоги [7].

Серед співвідносної дії факторів, що впливають на формування та зміцнення здоров'я дітей, вагоме значення має організація базової первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД). Концепція державної політики щодо реформування ПМСД спрямована на

© «Здоров'я дитини» / «Здоровье ребенка» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Волосовець Олександр Петрович, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: volosovets@ukr.net

For correspondence: Oleksander Volosovets, MD, PhD, Professor, Head at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: volosovets@ukr.net

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

повсюдне впровадження інституту сімейної медицини. Передбачається, що впровадження цієї моделі дасть змогу переорієнтувати лікаря з конкретної хвороби на пацієнта (дитину), забезпечити профілактику, раннє виявлення та своєчасне лікування патологічних станів, мінімізувати соціальні витрати [6–8].

Безперечно, модель медико-соціальної допомоги дітям на амбулаторно-поліклінічному рівні повинна спиратися на міжнародний і вітчизняний досвід. У країнах Європи надання ПМСД дітям здійснюється за трьома моделями:

- лікар-педіатр як первинна ланка надання медичної допомоги дітям (35 %);
- лікар загальної практики виконує функції первинної ланки, а лікар-педіатр є консультантом (18 %);
- комбінована система, що ґрунтується на перелічених моделях (47 %).

Серед 34 країн Європи в 12 систему первинної медичної допомоги дітям організовано як педіатричну, тобто лікарем первинного контакту є лікар-педіатр (I модель). До цих країн належать Іспанія, Греція, Чехія, Словаччина, Болгарія, Кіпр, Словенія, Литва, Росія, Україна та інші. У 16 країнах Європи функціонує комбінована система (III модель) надання медичної допомоги дітям (Франція, Португалія, Німеччина, Швейцарія, Бельгія, Польща, Угорщина, Італія, Туреччина, Латвія, Естонія, Швеція, Австрія та ін.). Лише в 6 країнах Європи первинну медичну допомогу дітям надають лікарі загальної практики (II модель), зокрема у Великій Британії, Ірландії, Данії, Нідерландах, Норвегії, Фінляндії.

При цьому первинну медичну допомогу надають лікарі-педіатри в половині країн Європи понад 90 % дітей віком до 2 років, у переважній більшості країн ЄС, за винятком Німеччини, Бельгії, Ірландії та Франції, дітям до 6 річного віку [9–11]. Недоліками діючих систем ПМСД дітям у багатьох країнах Європи є проблеми доступу дитячого населення до медико-санітарної і спеціалізованої допомоги, розрив між амбулаторною і стаціонарною ланками медичної допомоги.

У цілому в низці країн ЄС надання медичної допомоги сімейним лікарем не приймається у зв'язку з відзначеними негативним наслідками її впровадження, зокрема підвищення рівня дитячої смертності в Голландії, збільшення показників дитячої захворюваності та смертності в Латвії. У Великобританії після запровадження медичної допомоги сімейними лікарями вакцинопрофілактика дитячого населення визнана неефективною. У США з 1997 р. зменшився інтерес до вибору лікаря сімейної практики, а кількість педіатрів збільшилась упродовж останніх років у 5 разів. Те саме відбувається в Канаді, Німеччині, збільшується підготовка педіатрів і здійснюється поступовий перехід до педіатричної моделі надання амбулаторно-поліклінічної допомоги [9, 12].

В умовах нових технологій і нових форм організації медичної галузі, з одного боку, і дефіциту фахівців педіатричного профілю — з іншого, прийнятною є комбінована модель співпраці сімейних лікарів і педіатрів. На думку відомих спеціалістів-медиків, у містах Украї-

ни та населених пунктах зі значною чисельністю дитячого населення доцільно зберегти педіатричну систему, а в сільській місцевості залишити комбіновану систему надання медичної допомоги дітям у первинній ланці охорони здоров'я [6, 7, 13, 14].

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз надання первинної медичної допомоги дитячому населенню України за період 1991–2018 рр. за даними державної і галузевої статистики. Застосовано методи: системного підходу, статистичний, графічного зображення.

Результати та обговорення

Скорочення відтворювального потенціалу населення України зумовило зменшення чисельності дітей віком від 0 до 17 років із 13 305,0 тис. у 1990 р. до 11 116,0 тис. у 2000 р. і 7579,7 тис. у 2018 р. Чисельність дитячого населення щороку зменшується як унаслідок низького рівня народжуваності (щорічно 17 років виповнюється більшій кількості дітей, ніж їх народжується), так і міграційних процесів. Негативні тенденції щодо чисельності дитячого населення зберігаються на тлі все ще незадовільних показників їх здоров'я.

Незважаючи на переорієнтацію перинатальної служби на медико-організаційні технології зведеною ефективністю, впровадження регіоналізації перинатальної допомоги, стан здоров'я новонароджених за показником індексу здоров'я новонароджених після підйомної тенденції з 79,1 % у 2000 р. до 85,5 % у 2013 р. має негативну тенденцію — з 85,3 % у 2014 р. до 83,44 % у 2018 р., і зараз майже кожна шоста дитина народжується з відхиленнями у здоров'ї.

Визначальним як у загальному розвитку дитини, так і у формуванні її здоров'я є перший рік життя, що характеризується особливо високими темпами фізичного, нервово-психічного розвитку, функціонального дозрівання органів і систем. Встановлено, що на першому році життя істотний вплив на стан здоров'я мають як біологічні чинники (перебіг вагітності, здоров'я батьків, фізіологічна зрілість та ін.), так і впровадження доказових медико-організаційних технологій. Незважаючи на переорієнтацію сфери охорони здоров'я на первинну медико-санітарну допомогу, широке впровадження в діяльність закладів охорони здоров'я сучасних перинатальних технологій, виключно грудного вигодовування, захворюваність дітей віком до одного року за період 1991–2018 рр. залишається високою з нелінійною динамікою — 1415,1 на 1000 дітей, які досягли одного року життя, у 1991 р., 2018,1 — у 2000 р., 1591,9 — у 2010 р., 1429,2 — у 2015 р., 1414,51 — у 2018 р.

З огляду на те, що в Україні функціонує комплексна система профілактики, спрямована на зменшення ризику формування змін стану здоров'я дітей, впроваджується система корекції і підтримки їх здоров'я через систему первинної медико-санітарної допомоги, поширеність та захворюваність загальної популяції дітей (від народження до 17 років) протягом усіх років спостереження зростає. У зв'язку з переходом дітей віком від 14 до 17 років під нагляд закладів охорони здоров'я

педіатричної служби дані державної статистики дають можливість здійснити аналіз захворюваності дітей віком 0–17 років лише з 2003 року, тому що за 1990–2002 рр. враховувалися дані захворюваності дітей віком до 14 років. За період 1990–2000 рр. рівень поширеності хвороб зріс із 1433,3 на 1000 дітей віком до 14 років до 1621,4. За цей же період захворюваність зросла з 1070,0 до 1200,26 на 1000 дітей відповідного віку. Динаміка захворюваності та поширеності хвороб серед популяції дітей віком до 17 років мала нелінійний характер — захворюваність зросла з 1174,5 у 2003 р. до 1454,9 у 2010 р. із подальшим зниженням до 1385,5 у 2015 р., до 1291,7 у 2017 р., а поширеність хвороб, відповідно, з 1694,6 до 1998,3; 1742,3 та 1747,7.

Упродовж останніх років в умовах реформування сфери охорони здоров'я амбулаторно-поліклінічна допомога дитячому населенню надається за дільничним принципом — дільничним педіатром або сімейним лікарем, і забезпечення якості та доступності медичних послуг на цьому етапі можливе лише при достатньому забезпеченні дитячого населення дільничними педіатрами та сімейними лікарями. За даними державної статистики, кількість дільничних педіатрів міських дільниць зменшилася з 8720 у 1990 р. до 8271 у 2000 р., 5291 — у 2010 р., 3684 — у 2014 р., 3178 — у 2018 р., а забезпеченість ними коливалася від 0,79 на 1000 дітей до 1,1; 0,65; 0,49 та 0,42 відповідно. Кількість лікарів загальної практики — сімейних лікарів збільшилася з 8061 у 2008 р., 8621 — у 2010 р., 12 334 — у 2014 р. до 14 137 — у 2018 р. На жаль, сучасні форми державної і галузевої статистики не дають змоги оцінити охоплення посімейним обслуговуванням дитячого населення як у цілому, так і за віковими групами.

Загалом кадровий дефіцит, який сьогодні склався в Україні, викликаний міграційними процесами, зростаючою соціальною мобільністю медиків, рівнем заробітної плати, що не задовольняє спеціалістів, відсутністю достатнього обсягу програм соціального захисту медпрацівників. Педіатричні спеціальності сьогодні входять до групи високого кадрового дефіциту.

При зменшенні чисельності дитячого населення за останні роки скоротилася кількість закладів охорони здоров'я та структурних підрозділів, що надають догоспітальну допомогу дитячому населенню при різноспрямованій тенденції. Так, кількість самостійних

дитячих поліклінік збільшилася з 29 у 1990 р. до 48 у 2010 р. з подальшим зменшенням до 28 у 2018 р. Аналогічна тенденція характерна для динаміки кількості дитячих інфекційних та ортопедо-травматологічних кабінетів. При цьому кількість дитячих відділень (кабінетів), кабінетів лікувальної фізкультури поступово зменшувалась (табл. 1).

Ці зміни зумовлені як зменшенням чисельності дитячого населення, так і основними стратегічними напрямками розвитку служби охорони здоров'я матері та дитини, зокрема, інтенсивним розвитком системи охорони здоров'я, передачею педіатричній службі медичного обслуговування дітей підліткового віку, переорієнтацією ПМСД на засади загальної практики/сімейної медицини (ЗП/СМ), впровадженням стаціонарозамінних форм медичної допомоги.

Моніторинг основних показників діяльності педіатричної служби свідчить про збереження доступності та профілактичної спрямованості первинної медичної допомоги дітям. Об'єктивним критерієм доступності медичної допомоги дитячому населенню є частота відвідувань лікарів в амбулаторно-поліклінічних закладах та вдома. За даними моніторингу, сумарна кількість відвідувань лікарів (на прийомі та вдома) дітьми віком 0–17 років (включаючи відвідування до стоматологів та зубних лікарів) у 1990–2000 рр. становила 9,5–10 на 1 дитину на рік, частота звернень дітей з приводу профілактичних оглядів — 36–37 % [11]. Характерно, що ці показники вдається примножувати, незважаючи на зниження народжуваності та зменшення частки дітей раннього віку, які потребують більш інтенсивного нагляду. Так, кількість відвідувань дітьми у 2018 р. становила 82 274 912, зокрема в умовах закладів амбулаторно-поліклінічної допомоги — 74 249 931 і на дому — 8 024 981. Середня кількість відвідувань лікарів у рік на одну дитину загалом у 2018 р. становила 11,6 при орієнтовно нормативному показнику 11,3 з диспропорцією його від 7,88 у Закарпатській, 9,44 у Київській, 9,61 у Вінницькій, 9,83 у Волинській до 14,92 у Тернопільській, 14,6 у Харківській, 14,9 у Херсонській областях (табл. 2).

Однією з важливих ланок профілактичної роботи первинної медичної допомоги дітям і запорукою досягнення найвищого рівня фізичного здоров'я є розвиток немовлят і забезпечення грудного вигодовування.

Таблиця 1. Динаміка мережі закладів (структурних підрозділів) охорони здоров'я, які надають догоспітальну медичну допомогу дитячому населенню (1990–2018 рр.)

Найменування закладів	1990	2000	2010	2015	2016	2017	2018
Самостійні дитячі поліклініки	29	42	48	28 + 1 КДЦ	28 + 1 КДЦ	28 + 1 КДЦ	27 + 1 КДЦ
Дитячі спеціалізовані відділення в закладах, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу: інфекційні кабінети	244	289	302	204	197	202	201
— ортопедо-травматологічні	НД	294	315	216	211	209	203
— дитячі (відділення, кабінети)	3532	3282	2437	1044	1026	1035	1048
— лікувальної фізкультури	383	375	328	218	207	207	202

Примітки: НД — немає даних; КДЦ — клініко-діагностичний центр.

За даними надійних досліджень, винятково грудне вигодовування суттєво впливає на формування та збереження здоров'я дітей. Тому підтримка грудного вигодовування стала головним напрямком Глобальної стратегії щодо годування дітей грудного та раннього віку, прийнятої 55-ю Всесвітньою асамблеєю ВООЗ у 2002 р. в Женеві.

Демонструючи відповідальність і послідовність у виконанні міжнародних зобов'язань, Україна підтримала та приєдналась до виконання Глобальної стратегії щодо вигодовування грудних дітей та дітей раннього віку, а також відповідних подальших резолюцій все-світніх асамблей охорони здоров'я з цих питань[15].

За даними офіційної статистики МОЗ України, відзначається достатня частота грудного вигодовування — частка дітей, які закінчили грудне вигодовування у три місяці, становила у 1990 р. 47,3 %, у 2000 р. — 50,1 %, у 2011 р. — 27,5 %, у 2014 р. — 27,30 % і у 2018 р. — 27,49 % (відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ) — 0,41 (0,41–0,42)), а частка дітей, які закінчили грудне вигодовування у 6 місяців — 70,0; 61,5; 52,6; 54,91 і 56,19 % відповідно, ВШ з 95 % ДІ — 0,55 (0,55–0,56). При цьому у 2018 р. понад 35 % дітей закін-

чили грудне вигодовування у 3-місячному віці в Закарпатській, Харківській, Одеській та Київській областях, а понад 65 % немовлят першого року закінчили грудне вигодовування у 6 місяців (Сумська, Волинська, Черкаська і Чернігівська області). Достатньо активно проводилася робота щодо забезпечення грудного вигодовування немовлят лише у Житомирській області, де закінчило грудне вигодовування у 3 місяці 16,17 %, а у 6 місяців — 35,6 % (рис. 1).

Водночас вибіркові дослідження, проведені раніше, виявили вищі, ніж за даними МОЗ України, показники. Слід зазначити, що дані державної статистики не включають рекомендованих ВООЗ і необхідних для розробки стратегії охорони здоров'я дітей показників щодо частоти винятково грудного вигодовування при виписці немовлят з пологового стаціонару, у віці 6 місяців та охоплення грудним вигодовуванням дітей, які досягли одного року життя. Реально вплинути на обсяги охоплення дітей грудним вигодовуванням та його тривалість можна шляхом більш повного впровадження сумісного перебування матері та дитини, раннього прикладання новонародженого до грудей матері та винятково грудного вигодовування.

Таблиця 2. Характеристика відвідувань дитячим населенням лікарів в амбулаторно-поліклінічних закладах та вдома (включаючи відвідування стоматологів та зубних лікарів, 2018 р.)

Регіони, області	Кількість відвідувань на 1 дитину	Кількість відвідувань лікарів на 1 дитину	Кількість відвідувань на 1 дитину вдома
Україна	11,60	10,47	1,13
Вінницька	9,61	8,95	0,66
Волинська	9,83	8,90	0,93
Дніпропетровська	11,17	9,91	1,26
Донецька	10,13	9,18	0,94
Житомирська	12,65	11,74	0,91
Закарпатська	7,89	6,84	1,05
Запорізька	11,93	10,86	1,07
Івано-Франківська	11,57	10,04	1,53
Київська	9,44	8,57	0,87
Кіровоградська	11,66	10,74	0,93
Луганська	13,52	12,43	1,09
Львівська	10,99	9,65	1,34
Миколаївська	13,40	12,37	1,02
Одеська	11,24	10,05	1,19
Полтавська	13,47	12,32	1,15
Рівненська	10,56	9,74	0,82
Сумська	12,39	11,76	0,63
Тернопільська	14,23	12,31	1,92
Харківська	14,59	13,30	1,30
Херсонська	14,92	13,41	1,51
Хмельницька	12,24	11,35	0,89
Черкаська	11,48	10,79	0,69
Чернівецька	12,47	11,05	1,43
Чернігівська	12,04	11,31	0,72
м. Київ	11,70	10,23	1,47

Важливим компонентом амбулаторної допомоги дитячому населенню є проведення профілактичних оглядів дітей як своєрідного барометра стану здоров'я населення і водночас дієвого показника діагностичної спроможності системи охорони здоров'я, зокрема, її первинної ланки, на плечі якої лягає основний тягар профілактичної роботи.

Профілактичні огляди — система заходів, спрямованих на виявлення ранніх стадій захворювань, коли вони ще не проявилися, а також своєчасна лікувально-профілактична робота щодо збереження і зміцнення здоров'я. Періодичність і технологія проведення профілактичних оглядів регламентовані наказами МОЗ України від 20.03.2008 р. № 149 «Клінічний протокол медичного огляду за здоровою дитиною до 3 років» та від 16.08.2010 р. № 682 «Про здійснення медичного обслуговування учнів». На відміну від попередньої системи профілактичних оглядів дітей останніми роками

зменшено частоту обов'язкових лабораторних аналізів крові, сечі, калу, оглядів спеціалістами педіатричного профілю; введено щорічну перевірку гостроти зору, слуху, постави та плантографії; передбачено розмежування долікарського та лікарського етапів, присутність батьків або інших законних представників при проведенні профілактичного огляду, можливість проведення обов'язкових медичних профілактичних оглядів учнів загальноосвітніх навчальних закладів, розташованих у сільській місцевості, медичними працівниками республіканських, обласних, центральних районних, міських лікарень, що забезпечують медичну допомогу дітям, на базі територіальних закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) II—III рівнів надання медичної допомоги за наявності в них умов для виконання цієї роботи.

За даними державної статистики, упродовж останніх років повнота охоплення профілактичними оглядами дітей віком 0—17 років, які перебували під наглядом ЗОЗ, була достатньою, і в 1997 р. по Україні становила 95,2 %, у 2000 р. — 98,6 %, у 2010 р. — 98,3 %, у 2014 р. — 97,76 %, у 2018 р. — 97,96 %. При цьому повне охоплення профілактичними оглядами дітей забезпечено у Волинській, Полтавській і Харківській областях. Лише у Львівській, Сумській областях та м. Києві охоплення профілактичними оглядами дитячого населення було недостатнім — 91,55; 93,54 та 95,58 % відповідно.

За даними профілактичних оглядів відзначається різноспрямована динаміка патологічної ураженості дітей при всіх станах, які досліджувалися. В цілому за період суверенності України мала тенденцію до зниження лише частота дітей зі зниженням слуху з 2,0 на 1000 оглянутих дітей у 1990 р. до 1,73 у 2018 р., при максимальному значенні показника 2,3 у 2000 р. Найбільш високими були темпи приросту частоти дітей зі сколіозом — 82,62 %, порушенням постави — 39,1 %, дещо нижчими — з дефектами мовлення (13,46 %), зниженням гостроти зору (4,48 %) (рис. 2).

Як і в попередні роки, у 2018 році частота окремих видів виявленої патології також суттєво коливалася в

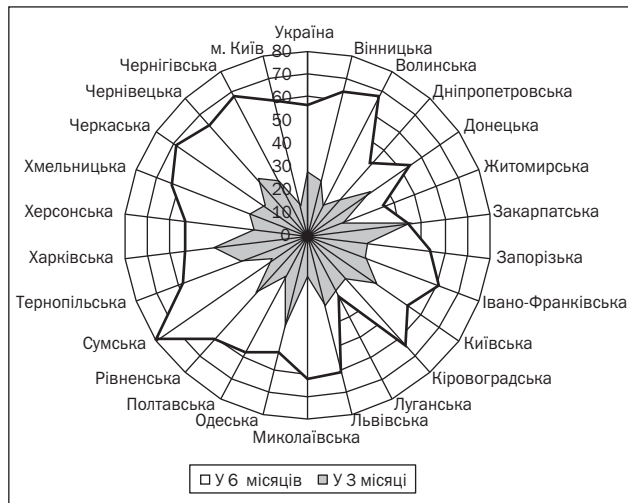


Рисунок 1. Характеристика грудного вигодовування немовлят на різних територіях України у 2018 р. (закінчили грудне вигодовування, %)

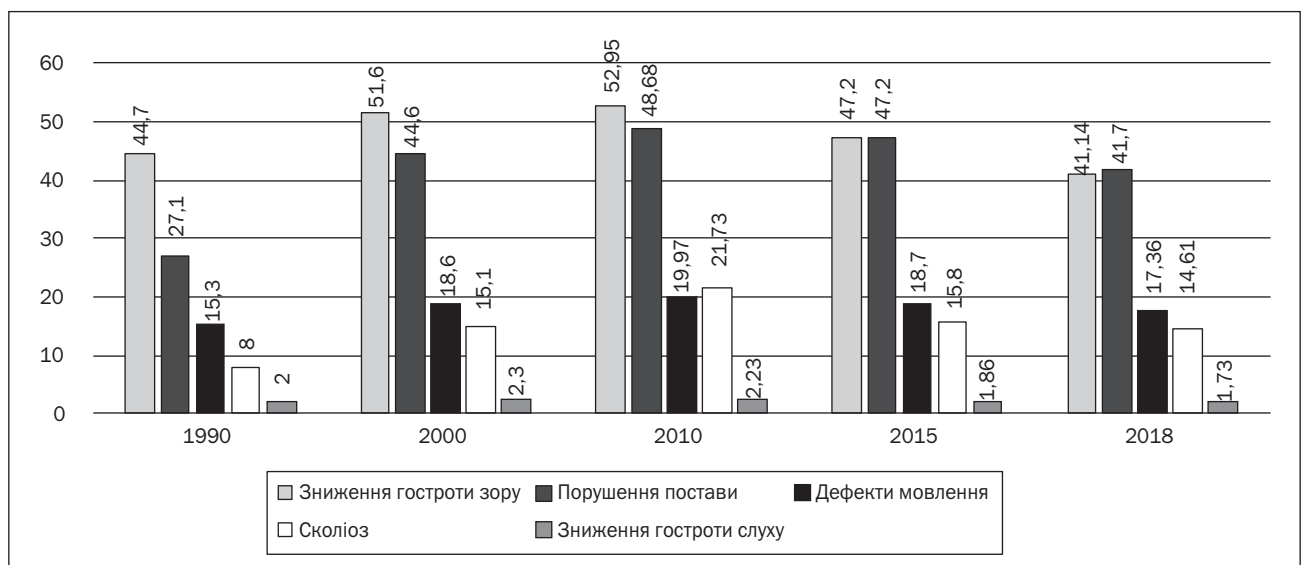


Рисунок 2. Результати профілактичних оглядів дітей віком 0–17 років за 1990–2018 р. (на 1000 оглянутих)

розрізі регіонів: зниження гостроти слуху — від 1,04 на 1000 оглянутих у Луганській, 1,16 у Херсонській областях, 1,13 у м. Києві до > 2,3 у Сумській, Івано-Франківській, Рівненській областях; гостроти зору — від 32,4–36,79 у Чернівецькій, Волинській та Одеській до > 60,0 у Київській, Кіровоградській, Луганській областях; дефектами мовлення — з 10,94–12,79 у Вінницькій, Львівській, Чернівецькій та Одеській областях до 31,36 у Чернігівській, 27,04 у Полтавській областях; сколіозу — від менше ніж 10,0 у Херсонській, Чернігівській, Львівській і Миколаївській областях до 23,6 у Полтавській, 20,45 у Вінницькій областях; порушення постави — від 21,01 у Чернівецькій, 23,82 у Львівській до 83,53 у Київській, 46,78 у Рівненській і 45,86 у Сумській областях. Значні коливання виявленої при профілактичних оглядах патології у дітей потребують додаткового вивчення їх причин профільними спеціалістами (табл. 3).

На розвиток патології суттєво впливають умови перебування дітей у дошкільних і загальноосвітніх навчальних закладах. За даними проведеного науковцями України ситуаційного аналізу системи надання медичної допомоги дітям шкільного віку, уже в першому класі діагностуються відхилення з боку опорно-рухового апарату у 77 % школярів; носоглотки — у 25 %; нервової системи — у 30 %; органів травлення — у 30 %; алергічні прояви — у 25 %, а за період перебування в

школі частота зниження гостроти зору зростає у 1,5 раза; порушення постави — у 1,5 раза; поширеність захворювань органів травлення — у 1,4 раза; хвороб ендокринної системи — у 2,6 раза [16].

В основі катастрофічного погіршення здоров'я лежить цілий комплекс соціально-економічних причин, серед яких не останню роль відіграють недосконалість сучасної системи медичного забезпечення дітей та підлітків; погіршення якості харчування; техногенні перевантаження через промислове забруднення навколишнього середовища; зменшення обсягу профілактичних програм в амбулаторно-поліклінічній ланці охорони здоров'я; зростання стресових ситуацій у повсякденному житті дітей; недосконалість системи психолого-педагогічної підтримки школярів і дітей дошкільного та раннього віку із соціально неблагополучних сімей; відсутність ефективних освітніх програм, спрямованих на формування у дітей культури здоров'я, що сприяють їх гармонійному розвитку.

До збільшення різних видів патології у дітей призводить і реформування шкільного навчання без урахування стану здоров'я школярів. Навчальний процес зазнає суттєвої інтенсифікації внаслідок оновлення форм і методів навчання, технічного переоснащення шкіл, створення нових моделей загальноосвітніх шкіл і навчально-виховних комплексів. Водночас навчальна діяльність не адаптується до особливостей розвитку і

Таблиця 3. Регіональні особливості виявлення патології в дітей у 2018 р. (на 1000 оглянутих)

Найменування регіону, області	Повнота охоплення профілактичними оглядами	Кількість виявлених дітей				
		Зі зниженням гостроти слуху	Зі зниженням гостроти зору	З дефектами мовлення	Зі сколіозом	З порушенням постави
Україна	97,96	1,73	46,46	17,36	14,63	37,77
Вінницька	98,95	2,27	45,53	10,94	20,45	43,42
Волинська	100,00	1,49	36,09	15,02	10,29	31,32
Івано-Франківська	99,97	2,81	45,39	14,20	14,87	37,37
Київська	99,68	1,86	70,16	16,77	19,43	83,53
Кіровоградська	99,79	2,22	63,92	21,96	10,00	44,81
Луганська	96,05	1,04	60,59	22,73	16,72	32,82
Львівська	91,59	0,95	33,64	11,36	9,09	23,82
Миколаївська	99,31	2,19	41,74	22,68	9,14	28,27
Одеська	96,86	1,61	36,79	12,79	11,64	32,81
Полтавська	100,00	1,96	54,79	27,04	23,60	42,37
Рівненська	99,69	2,46	56,97	22,39	14,07	46,78
Сумська	93,54	2,99	54,91	21,99	17,32	45,86
Тернопільська	99,96	1,61	50,68	16,82	15,52	43,06
Харківська	100,00	1,71	56,39	18,52	17,82	34,57
Херсонська	98,57	1,16	51,96	36,18	7,75	38,95
Хмельницька	99,92	1,71	57,07	16,94	14,77	38,67
Черкаська	99,89	2,23	40,71	23,98	18,65	37,56
Чернівецька	99,62	1,72	32,40	12,55	11,88	21,01
Чернігівська	97,39	1,80	46,94	31,36	7,65	37,76
м. Київ	95,58	1,13	41,70	13,55	10,30	42,30

стану здоров'я сучасних школярів, педагоги мають недостатню підготовку з питань збереження і зміцнення здоров'я вихованців, все ще зберігається пасивна реакція сім'ї і самих дітей щодо власного здоров'я.

Згідно з даними моніторингу профілактичних оглядів, за період перебування дітей у дошкільних закладах і школах у них зменшується лише частота дефектів мови, але значно зростає частота іншої патології: сколіозів — у 21,6 раза, порушень постави — у 6,8, зниження гостроти зору — у 4,2, слуху — у 2,8 раза (рис. 3).

Високий рівень поширеності захворювань і виявленої патології серед дітей вказує на необхідність посилення як профілактичних заходів, спрямованих на запобігання виникненню патології у дітей, так і медико-соціальної допомоги, впровадження сучасних ефективних і водночас низьковитратних медико-організаційних технологій, що передбачено проєктом Концепції соціальної педіатрії (комплексної медико-соціальної реабілітації дітей з обмеженнями життєдіяльності).

Профілактична спрямованість педіатричної служби оцінюється і за даними охоплення дітей специфічною імунопрофілактикою. Широкомасштабна реалізація програм імунізації за останні 30 років дає змогу досягти значних успіхів, які впливають на питому вагу інфекційних захворювань у структурі дитячої смертності.

Зараз доведено значний економічний ефект специфічної імунопрофілактики. Так, дослідження, проведені в 11 країнах Західної Європи, показали, що вартість лікування одного випадку захворювання на кір становить 209–480 євро, тоді як витрати на вакцинацію проти кору і контроль — 0,17–0,97 євро на людину.

За даними надійних досліджень, виражений епідемічний ефект відзначається лише при охопленні щепленнями не менше ніж 95 % населення. Вагоме значення має і своєчасність імунізації, що оцінюється за показником охоплення вакцинацією у визначені календарем профілактичних щеплень терміни. Тому Законом України «Про затвердження Загальнодержавної програми імунопрофілактики та захисту насе-

лення від інфекційних хвороб на 2009–2015 роки» від 21.10.2009 р. № 1658-VI визначено забезпечення не менше ніж 95% охоплення профілактичними щепленнями дітей до 1 року проти дифтерії, правця, кашлюку, гемофільної інфекції типу b, дифтерії, правця, кашлюку, поліомієліту, БЦЖ, кору, краснухи, гепатиту В.

В Україні, починаючи з 1990 р., показник охоплення дітей, які досягли одного року, первинною вакцинацією проти туберкульозу, дифтерії, кашлюку, правця, гепатиту, поліомієліту, перевищував середній по країнах Європейського регіону ВООЗ і становив 98,0–99,0 %; було досягнуто достатньо напружений рівень популяційного імунітету, що сприяло стримуванню поширення інфекційних хвороб. Однак, починаючи з 2008 р., ці позиції були втрачені, й у 2017 р. охоплення дітей вакцинацією БЦЖ знизилося до 89,0 %, АКДП — 48,2 %, проти поліомієліту — 59,5 %, проти гепатиту В — 79,6 % [17]. Така ситуація зумовлена не послабленням діяльності ЗОЗ, а неповним і неритмічним забезпеченням імунобіологічними препаратами за рахунок державного бюджету.

Внаслідок накопичення значного невакцинованого прошарку серед населення (у 2016 р. вакцинацію проти кору отримали лише 45,5 % дітей, ревакцинацію — 30,2 %) в Україні склалася складна епідемічна ситуація щодо захворюваності на кір і черговий прогнозований епідемічний підйом захворюваності на кір, починаючи з 2017 р., суттєво відрізнявся від минулих років. У ці роки захворюваність зростала у десятки і сотні разів. Загалом у 2018 р. на кір захворіла 54 481 особа (20 204 дорослі та 34 277 дітей). Серед тих, хто захворів, 70 % — це не вакциновані. Випадки кору були зафіксовані по всій Україні [18]. Починаючи з 2017 р., поступово ситуація з вакцинацією проти кору почала покращуватися, і охоплення щепленням проти кору в складі комбінованої вакцини (кір, паротит, краснуха) станом на кінець 2018 р. досягло 90 %.

Водночас зберігається низьке охоплення профілактичним щепленням іншими вакцинами. Зокрема, станом на 1 січня 2019 року, охоплення щепленням про-

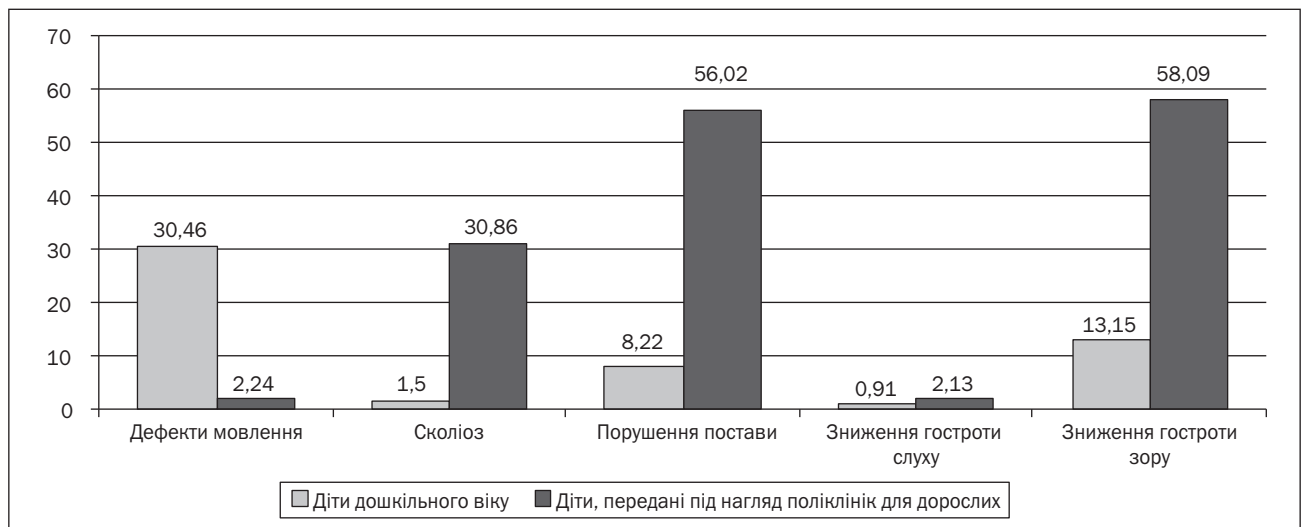


Рисунок 3. Частота виявленої патології у дітей дошкільного віку та тих, які передані під нагляд поліклінік для дорослих, у 2018 р. (на 1000 оглянутих)

ти кашлюку, дифтерії, правця становило менше 70 %, вірусного гепатиту В — 65 %, гемофільної інфекції — трохи більше — 50 %, поліомієлітом — 70 %. Ці дані свідчать про потенційний ризик виникнення спалахів цих інфекцій, особливу загрозу являють можливі спалахи поліомієліту та дифтерії [19].

Важливою складовою діяльності закладів первинної медичної допомоги є організація лікувально-діагностичної роботи. Необхідність посилення медико-соціальної допомоги, впровадження сучасних ефективних і водночас низьковитратних медико-організаційних технологій зумовлена високим рівнем поширеності захворювань серед дітей та їх інвалідизації.

Загальновизнано, що на амбулаторну ланку ЗОЗ припадає близько 80 % медичної допомоги населенню. У педіатричній службі ця частка значно вища, оскільки стаціонарним лікуванням охоплюється протягом останніх років лише 11,4–11,7 % випадків хвороб, а в амбулаторних умовах — 88,6–88,3 %.

З позиції клініко-економічної доцільності надання медичної допомоги хворим є лікування в умовах денних стаціонарів, які зараз є однією із всесвітньо визнаних стаціонарозамінних форм медичного забезпечення.

За даними зарубіжних і вітчизняних авторів, в умовах денних стаціонарів може бути проліковано понад 30 % хворих, які потребують стаціонарного лікування. За період 1997–2018 рр. забезпеченість ліжками денних стаціонарів для дітей збільшилася у 3,7 раза — з 1,9 на 10 тис. дитячого населення до 7,02 (3,9 у 2000 р.; 8,1 у 2010 р.; 6,6 у 2015 р. і 7,02 у 2018 р.).

У 2018 р. в усіх регіонах України розгорнуто 4976 ліжок денних стаціонарів, на яких проліковано 20,5 тис. дітей, що становить 28,8 на 1000 дитячого населення з

коливанням у розрізі регіонів від 7,7 у Київській, 13,4 в Одеській до 64,8 у Чернігівській, 70,2 у Тернопільській областях, а забезпеченість ними становила 7,02 на 10 тис. дитячого населення і коливалася від 2,17–3,3 у Київській, Рівненській, Івано-Франківській, до 11,07–15,04 у Харківській, Луганській, Чернігівській та Чернівецькій областях (рис. 4).

Сучасні форми державної статистики не дають змоги повною мірою оцінити інтенсивність роботи ліжок денних стаціонарів. Однак навіть за показником середньої кількості пролікованих за рік на одному ліжку (41,18 в цілому по Україні) можна вважати інтенсивною роботу ліжок денних стаціонарів у переважній більшості регіонів і такою, що потребує посилення (менше ніж 25), — лише у Луганській (15,17), Донецькій (20,98), Сумській (23,49) та Полтавській (24,74) областях.

Фінансування медицини зараз здійснюється за принципом пріоритетності напрямків згідно з реформуванням медицини в країні. На 2019 рік зведений бюджет на охорону здоров'я в 2019 р. становить 95,8 млрд грн, що на 10 % більше, ніж у 2018 році. Пріоритетним напрямком є реформа первинної медичної допомоги; бюджет на оплату послуг первинної медичної допомоги за програмою медичних гарантій Національної служби здоров'я становить 15,3 млрд грн. Ці кошти включають оплату послуг за надання медичної допомоги жінкам та дітям.

Висновки

При несприятливій соціально-демографічній, політичній і економічній ситуації в Україні, тривалих воєнних діях закладам первинної медичної допомоги натомість вдалося забезпечити достатню доступність

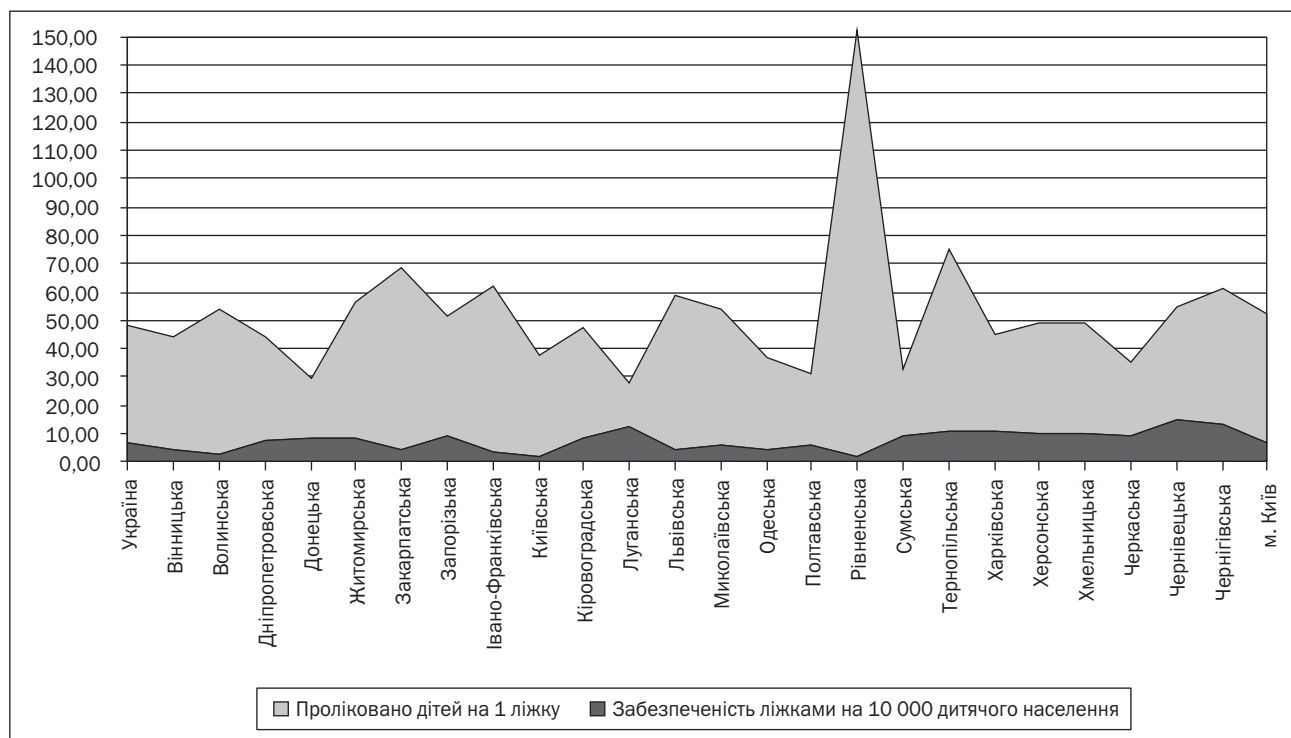


Рисунок 4. Характеристика роботи денних стаціонарів для дітей у 2018 р.

медичної допомоги дітям, за даними відвідувань лікарів, досягти достатнього охоплення дітей віком до 3 і 6 місяців грудним вигодовуванням, зберегти високий показник охоплення профілактичними оглядами дитячого населення всіх вікових груп при більш повному виявленні патологій та достатнє охоплення лікуванням дітей в умовах денних стаціонарів.

В умовах нових технологій і нових форм організації медичної галузі, з одного боку, і дефіциту фахівців педіатричного профілю, з іншого, прийнятною є комбінована модель співпраці сімейних лікарів і педіатрів. У містах України та населених пунктах зі значною чисельністю дитячого населення доцільно зберегти педіатричну систему, а в сільській місцевості залишити комбіновану систему надання медичної допомоги дітям у первинній ланці охорони здоров'я.

Охорона здоров'я дітей має бути визначена як пріоритетний напрямок для забезпечення ефективного фінансування цієї важливої галузі медицини, посилення уваги до відтворення населення та збереження здоров'я покоління, що народжується. На цьому шляху розробка та впровадження державного плану дій «Здоров'я дітей — старт на все життя» буде суттєвим внеском у покращення демографічної ситуації в країні та здоров'я дитячого населення.

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

Список літератури

1. Здоровые дети — лучшая инвестиция в будущее [Электронный ресурс]. 2012 квітень 12. Режим доступу: <https://100spravok.ru/consulting/zdorovye-deti-luchshaja-investiciya-v-buduxhee.html>
2. Моисеєнко Р.О., Дудіна О.О., Гойда Н.Г. Аналіз стану захворюваності та поширеності захворювань у дітей в Україні за період 2011–2015 роки. *Сучасна педіатрія*. 2017 квітень 23. 2(82). 7–27. Доступно: <https://med-expert.com.ua/ua/analiz-stanu-zahvorjivanosti-ta-poshirenosti-zahvorjivan-u-ditej-v-ukraini-za-period-2011-2015-roki/> doi 10.15574/SP.2017.82.17
3. Антипкін Ю.Г., Резниченко Ю.Г., Ярцева М.О. Вплив факторів навколишнього середовища на стан здоров'я дітей раннього віку. *Перинатологія і педіатрія*. 2012, лютий 21. 1(49). 48–51. Доступно: http://medlib.dp.gov.ua/jirbis2/images/fond_publications/perinatologiya-i-pediatrici/perinatologiya-i-pediatrici_2012_1.pdf
4. Дудіна О.О., Слабкий Г.О., Моисеєнко Р.О., Педан В.Б., Жилка Н.Я., Бринь Г.О., Осташко С.І. Ситуаційний аналіз стану охорони здоров'я дітей та підлітків в Україні. Ч. II. Забезпечення принципу соціальної справедливості щодо здоров'я дітей та підлітків. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2008, квітень 12. 2. 9–16. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSG_2014_2_13
5. Антипкін Ю.Г., Волосовець О.П., Майданник В.Г., Березенко В.С., Моисеєнко Р.О., Виговська О.В. та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни. Ч. 1. *Здоров'я дитини*. 2018, квітень 11. 13(1). 1–11. Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-34652/> doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059
6. Хвасюк О.М., Подікова О.А., Рожнов О.О. Як зберегти та покращити амбулаторно-поліклінічну допомогу дітям у мегаполісі на етапі реформування галузі. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2015, березень 23. 1. 6–12. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno_2015_1_3
7. Гойда Н.Г., Корицький Г.И. Концепція реформування педіатричної служби в Тернопільській області. *Український медичний часопис*. 2013, січень 25. 4(96). 135–138. Доступно: <https://www.umj.com.ua/article/62995/koncepciya-reformuvannya-pediatricnoi-sluzhbi-v-ternopilskij-oblast>
8. Лисенко Р.І., Слабкий Г.О., Закревська О.О. Розвиток первинної медико-санітарної допомоги на засадах загальної лікарської практики — сімейної медицини в Україні. *Сімейна медицина*. 2003 лютий. 2. 18–20. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2013_2_7
9. Крючко Т.О., Кушнарєва Т.В., Вовк Ю.О. Роль педіатра в реформуванні охорони здоров'я. *Сімейна медицина*. 2015 січень. 6(62). 147–149. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2015_6_44
10. Майданник В.Г. Сучасні проблеми та перспективи розвитку педіатрії в Україні. *Здоров'я України*. 2015 березень 27. 19(1). Доступно: <http://health-ua.com/article/17940-suchasn-problemi-ta-perspektivi-rozvitku-pedatr-v-ukran/>
11. Піддєв А.В., Возіанов О.Ф., Москаленко В.Ф., Пономаренко В.М. *Панорама охорони здоров'я населення України*. К.: Здоров'я, 2003. 396 с. Доступно: <http://www.nbuv.gov.ua/node/284>
12. Tenore A. 4th Global Pediatric Summit: Exploring Standards for Training, Assessment, and Physician Accreditation. 2012 April. 25–26. P. 42. Available from: <https://global.pediatricsconferences.org/>
13. Результати 13-го Конгресу педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії». 2016. Доступно: <https://nmuofficial.com/news/xiii-zyizd-pediatric-ukrayiny-aktualni-problemy-pediatrici/>
14. Сенаторова Г.С., Чайченко Т.В., Шипко А.Ф. Стратегія реформації організації педіатричної допомоги населенню на сучасному етапі. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014 квітень 24. 3(13). 15–19. Доступно: <http://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/2413-4260.IV.3.13.2014.3/32409>
15. Глобальная стратегия по питанию детей грудного и раннего возраста. Материалы 55-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. Женева: ВОЗ, 2002. Доступно: https://www.who.int/nutrition/publications/gi_infant_feeding_text_rus.pdf
16. Моисеєнко Р.А., Квашнина Л.В., Залесская В.В., Педан В.Б. Ситуационный анализ системы оказания медицинской помощи детям школьного возраста в Украине. К.: МОЗ Украины, 2009. 45 с. Доступно: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/>
17. Щорічна доповідь «Про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік». МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». К.: МВЦ «Медінформ», 2018. Доступно: <https://library.gov.ua/shhorichna-dopovid-pro-stan-zdorov-ya-naselennya-sanitarno-epidemicnu-sytuatsiyu-ta-rezultaty-diyalnosti-sistemy-ohorony-zdorov-ya-ukrayiny-2017-rik/>
18. МОЗ України: У 2018 році на кір захворіли понад 54 тисячі українців. Зупинити поширення хвороби може лише вакцинація. Електронний ресурс. 2018. Доступно: <https://moz.gov.ua/article/news/u-2018-roci-na-kir-zahvorili-ponad-54-tisjachi-ukrainciv-zupiniti-poshirennja-hvorobi-mozhe-lishe-vakcinacija>
19. Охоплення щепленням. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Електронний ресурс. Доступно: <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya/okhoplennya-sheplennyami>

Отримано/Received 27.08.2020

Рецензовано/Revised 07.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.09.2020 ■

Information about authors

Yu.G. Antypkin, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, Director of the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>

O.P. Volosovets, MD, PhD, Professor, Corresponding Member, Head at the Department of pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

V.F. Lapshin, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Scientific and Organizational Work of the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1896-1865>

R.V. Marushko, Doctor of Medicine, Head of Scientific and Organizational Department of the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7855-1679>

O.O. Dudina, PhD, Senior Research, Leading Research of Scientific and Organizational Department of the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9828-976X>

Антипкин Ю.Г.¹, Волосовец А.П.², Лапшин В.Ф.¹, Марушко Р.В.¹, Дудина А.А.¹

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Ситуационный анализ первичной медицинской помощи детям Украины

Резюме. Актуальность. В период политических и экономических изменений, длительных военных действий в Украине возник ряд и медико-экологических проблем, которые представляют угрозу для здоровья различных групп населения, в первую очередь детей, состояние здоровья которых является одной из самых острых социальных проблем в Украине. **Цель:** проведение ретроспективного анализа оказания первичной медицинской помощи детскому населению Украины за период 1990–2018 гг. **Материалы и методы.** В статье представлены данные ретроспективного анализа оказания первичной медицинской помощи детскому населению в Украине за период 1990–2018 гг. по данным государственной и отраслевой статистики. Применены методы системного подхода, статистическая обработка материала, использованы графические изображения. **Результаты.** Проведенный анализ показал, что изменения в звене первичной медицинской помощи детскому населению обусловлены состоянием демографической ситуации в стране и реформированием здравоохранения. Установлено, что за годы суверенитета в Украине сохранена доступность медицинских услуг детям на первичном уровне (11,6 по-

сещения на 1 ребенка в год), их профилактическая направленность, достаточный охват лечением детей в условиях дневных стационаров, полнота выявления патологии при профилактических осмотрах, обеспечена положительная динамика грудного вскармливания младенцев. **Выводы.** В условиях реформирования здравоохранения, развития и внедрения новых медико-организационных технологий, с одной стороны, и дефицита специалистов педиатрического профиля — с другой, приемлемой является комбинированная модель сотрудничества семейных врачей и педиатров. Охрана здоровья детей должна быть определена как приоритетное направление для обеспечения эффективного финансирования этой важной области медицины, усиления внимания к воспроизводству населения и сохранения здоровья поколения, которое рождается. На этом пути разработка и внедрение государственного плана действий «Здоровье детей — старт на всю жизнь» будет существенным вкладом в улучшение демографической ситуации в стране и здоровья детского населения.

Ключевые слова: дети; первичная медицинская помощь; грудное вскармливание; профилактические осмотры

Yu.G. Antypkin¹, O.P. Volosovets², V.F. Lapshin¹, R.V. Marushko¹, O.O. Dudina¹

¹State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Situational analysis of primary health care of children in Ukraine

Abstract. Background. During the period of political and economic changes, prolonged war conflict in Ukraine, a number of medical and environmental problems have arose that pose a threat to the health of various groups of the population, especially children, whose health status is one of the major social problems in Ukraine. The purpose of the study was to conduct a retrospective analysis of the provision of primary medical care to the child population of Ukraine for the period of 1990–2018. **Materials and methods.** The article presents the data from a retrospective analysis of the provision of primary medical care to the child population in Ukraine for the period of 1990–2018 according to state and industry statistics. We have used methods of a systematic approach, statistical processing of the material, graphic images. **Results.** The analysis showed that changes in the primary care of children are due to the status of the demographic situation in the country and health care reforms. It was found that over the years of sovereignty, the availability of primary care of children (11.6 visits per 1 child per year) was preserved in Ukraine, as well as

its preventive orientation, sufficient treatment coverage of children in day care facilities, complete pathology detection during preventive examinations, positive dynamics of breastfeeding of infants. **Conclusions.** In the context of healthcare reforms, the development and implementation of new medical and organizational technologies, on the one hand, and the shortage of pediatric specialists, on the other hand, a combined model of collaboration between family doctors and pediatricians is reasonable. Children's health care should be identified as a priority to ensure effective financing of this important area of medicine in order to increase attention to population reproduction and preserving the health of the generation that is born. On this direction, the development and implementation of the state action plan "Children's Health is a Start for a Lifetime" will make a significant contribution to improving the demographic situation in the country and the health of the child population.

Keywords: children; primary health care; breastfeeding; preventive examinations

Неінвазивна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей: роль зсувнохвильової еластографії та стеатометрії

Резюме. Актуальність. Здатність певних форм неалкогольної жирової хвороби (НАЖХП), а саме неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), до швидкого прогресування й формування розвинутого фіброзу та цирозу печінки актуалізує необхідність ранньої діагностики НАЖХП, тривалого моніторингу, своєчасного терапевтичного втручання вже в дитячому віці. Рутинне ультразвукове дослідження в сірій шкалі на сьогодні вважається непридатним для скринінгового тестування дітей на НАЖХП у зв'язку з низьким рівнем чутливості й специфічності у виявленні початкових стадій стеатозу, зі значною суб'єктивністю візуальної оцінки, тому інноваційні методи візуалізації з можливістю кількісного оцінювання стеатозу та фіброзу печінки останнім часом виходять на провідні позиції. **Мета дослідження:** визначити діагностичну цінність сонографічних маркерів, отриманих шляхом 2D-зсувнохвильової еластографії і стеатометрії печінки, при НАЖХП у дітей порівняно з даними транз'єнтної еластографії. **Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 170 дітей віком від 6 до 17 років. Середній вік обстежених становив $12,15 \pm 2,51$ року. Наявність стеатозу печінки визначалась шляхом транз'єнтної еластографії (Fibroscan®, Echosens, Франція) із вимірюванням контрольованого показника атенуації ультразвуку. За наявності стеатозу, стеатогепатиту та ожиріння пацієнти були розподілені на 4 групи: 1-ша група — 37 дітей із НАСГ й ожирінням, 2-га — 53 дитини зі стеатогепатозом й ожирінням, 3-тя — 65 дітей з ожирінням без стеатозу, 4-ту групу (контрольну) становили 15 дітей із нормальною вагою без стеатозу. Жорсткість паренхіми печінки оцінювали методом багатовимірної зсувнохвильової еластографії (2D-SWE) із використанням ультразвукового сканера експертного класу Soneus P7 (Ultrasign, Україна, Швейцарія) у режимі реального часу. Стеатометрію печінки з визначенням коефіцієнта згасання ультразвуку (КЗУ) проводили за допомогою ультразвукового сканера Soneus P7 (Ultrasign, Україна, Швейцарія). Для оцінки діагностичної ефективності порогових значень показників використовували ROC-аналіз із визначенням площі під ROC-кривою (AUC). **Результати.** Середні значення КЗУ дітей 1-ї та 2-ї груп становили 2,19 [1,99; 2,33] дБ/см та 2,18 [2,04; 2,33] дБ/см відповідно, що вірогідно відрізняло їх від дітей 3-ї та 4-ї груп. Медіана жорсткості паренхіми печінки дітей із НАСГ становила 5,61 [5,14; 6,51] кПа, що вірогідно відрізняло цих хворих від дітей 2–4-ї груп ($p < 0,05$). Зіставлення показників стеатометрії та 2D-SWE печінки з даними транз'єнтної еластографії за допомогою ROC-аналізу продемонструвало високу інформативність (AUC 0,789, $p < 0,0001$) порогового значення КЗУ 2,03 дБ/см для діагностики НАЖХП (чутливість — 83,3 %, специфічність — 62,9 %), найвищий рівень інформативності (AUC 0,907, $p < 0,0001$) порогового значення жорсткості паренхіми печінки 5,28 кПа для діагностики НАСГ (чутливість — 84,6 %, специфічність — 77,1 %). **Висновки.** Сучасні ультразвукасоційовані візуалізаційні методики — стеатометрія і багатовимірна зсувнохвильова еластографія — демонструють високі рівні чутливості, специфічності й інформативності в діагностиці стеатозу та фіброзу печінки, тому в рамках мультипараметричного ультразвукового дослідження можуть бути застосовані для скринінгової діагностики НАЖХП та диференціальної діагностики простого стеатозу та НАСГ.

Ключові слова: коефіцієнт згасання ультразвуку; зсувнохвильова еластографія; неалкогольна жирова хвороба печінки; діти

Вступ

Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), своєрідного біологічного маркера соціального статку, представника так званих «цивілізаційних хвороб», пов'язаних із гіперкалорійним незбалансованим харчуванням, малорухомим способом життя, ожирінням, останнім часом продовжує стрімко зростати і в дорослій, і в педіатричній популяції, призводячи до ураження практично кожної четвертої людини у всьому світі та появи нової дефініції — жирової хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією [1, 2]. Здатність певних форм захворювання, а саме неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), за відсутності специфічних клінічних ознак до швидкого прогресування й формування розвинутого фіброзу та цирозу печінки виводить НАЖХП на лідируючі позиції в переліку показань до трансплантації печінки в дорослих, актуалізуючи необхідність ранньої діагностики НАЖХП, тривалого моніторингу, своєчасного терапевтичного втручання вже в дитячому віці [3].

У педіатричній практиці, зважаючи на широкий спектр обмежень у застосуванні золотого стандарту діагностики НАЖХП — морфологічного дослідження, пов'язаних з інвазивністю, високим ризиком ускладнень, варіабельністю інтерпретації, стрімкого розвитку набувають неінвазивні візуалізаційні методи [4, 5]. Найпоширеніший у клінічній практиці через легку доступність, безпечність, зручність у застосуванні спосіб отримання зображення печінки — рутинне ультразвукове дослідження у В-режимі або в сірій шкалі на сьогодні вважається непридатним для скринінгового тестування дітей із НАЖХП у зв'язку з низьким рівнем чутливості й специфічності у виявленні початкових стадій стеатозу та зі значною суб'єктивністю візуальної оцінки ехогенності, тому інноваційні методи візуалізації з можливістю кількісного оцінювання стеатозу та фіброзу печінки останнім часом виходять на перший план [6].

Коефіцієнт атенуації ультразвуку (КЗУ), що є кількісною мірою втрати енергії ультразвукової хвилі внаслідок трансмісії через печінку, залежить від частоти хвилі та біохімічних особливостей тканини (вмісту жиру, глікогену, сполучної тканини). Доведена наявність кореляційного зв'язку КЗУ зі ступенем жирової інфільтрації печінки [7]. Діагностична точність КЗУ погіршується на пізніх стадіях НАЖХП, ускладнених високою активністю запалення або розвинутим фіброзом, що пояснює подібність змін у вимірах КЗУ пацієнтів із НАЖХП та цирозом печінки, а також у пацієнтів із надмірним розвитком підшкірного жирового шару [8]. Дослідження, присвячені можливості використання стеатометрії при НАЖХП у педіатричній популяції, практично відсутні.

Транзйентна еластографія (ТЕ, Fibroscan®) є найбільш вивченою сонографічною технікою квантифікації стеатозу та фіброзу печінки. Контрольований показник атенуації ультразвуку (САР) демонструє значний кореляційний зв'язок зі стадією стеатозу, визначеною гістологічно, у дорослих [9]. Метод характеризується високою діагностичною точністю у виявленні стеатозу

(чутливість — 98,7 %, специфічність — 80 %, AUROC 0,941) порівняно з магнітно-резонансною спектроскопією (MRS-PDFF), а також фіброзу печінки (AUROC 0,977) порівняно з морфологічним дослідженням у дітей [10, 11]. Але достатньо висока вартість апаратного забезпечення, технічні складнощі, що виникають при дослідженні пацієнтів із морбідним ожирінням, відсутність можливості візуалізації зображення зони інтересу, а також оптимальних порогових значень для градації стеатозу печінки обмежують використання методу в загальній клінічній практиці.

Багатовимірна зсувнохвильова еластографія (2D-SWE) разом із транзйентною еластографією є різновидом динамічної еластографії, своєрідної дистанційної інструментальної пальпації, що дозволяє відображати біомеханічні властивості тканини, пов'язані з пружним опором деформації, ґрунтується на вимірюванні швидкості зсувних хвиль, що генеруються внаслідок взаємодії акустичної хвилі ультразвукового променя з перешкодами, розміщеними уздовж його шляху, й поширюються в напрямку, перпендикулярному вектору поляризації [12]. Наявність позитивної кореляції між швидкістю поширення зсувної хвилі та жорсткістю тканини-мішені демонструє здатність цього показника відображати еластичність печінкової тканини прямо пропорційно. Суттєвими перевагами 2D-SWE порівняно з транзйентною еластографією (Fibroscan®) є збільшення зони інтересу шляхом детекції зсувних хвиль у численних латеральних напрямках, реконструкція 2D-зображення в режимі кольорової мапи, можливість вибору оптимальної позиції та кількості вимірювань, тому цей метод вважається більш чутливим у кількісній оцінці жорстко-еластичних властивостей тканини печінки [6, 13]. Нездатність дітей затримувати подих не впливає на діагностичну точність 2D-SWE, дослідження може бути проведено навіть через вузькі міжкостальні проміжки в широкому віковому діапазоні [14, 15]. Крім того, інноваційні УЗ-асоційовані методи в останні 10 років зазвичай імплементуються в сучасні ультразвукові системи експертного класу, що створює можливість одночасного мультипараметричного дослідження печінки в кількох режимах й проведення кількісної оцінки стеатозу та фіброзу печінки.

Отже, багатовимірна зсувнохвильова еластографія та стеатометрія є сучасними неінвазивними методами оцінки пружно-еластичних властивостей печінкової тканини, що можуть бути використані для діагностики НАЖХП та диференціальної діагностики простого стеатозу й НАСГ [16].

Мета роботи: визначити діагностичну цінність сонографічних маркерів, отриманих шляхом 2D-зсувнохвильової еластографії і стеатометрії печінки, при НАЖХП у дітей порівняно з даними транзйентної еластографії.

Матеріали та методи

У дослідження увійшли 170 дітей віком від 6 до 17 років, які перебували на лікуванні у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Середній вік обстежених становив

12,15 ± 2,51 року, серед них 102 (60 %) — хлопчики, дівчат — 68 (40 %).

Критеріями виключення з дослідження були: інфекційні чи інші запальні хвороби, наявність хронічного вірусного, аутоімунного та токсичного гепатитів.

Наявність стеатозу печінки визначалась шляхом транз'єнтної еластографії (Fibroscan®, Echosens, Франція) із вимірюванням контрольованого показника атенуації ультразвуку (controlled attenuation parameter — CAP) (табл. 1).

Діагноз НАСГ встановлювали відповідно до гендер-специфічних рівнів аланінамінотрансферази [19, 20]. Оцінку стану трофіки проводили за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я згідно з центильними таблицями значень індексу маси тіла (ІМТ) відповідно до віку й статі [21]. При перевищенні ІМТ значень 2 Z-score діагностували ожиріння.

За наявністю стеатозу, стеатогепатиту й ожиріння пацієнти були розподілені на 4 групи: 1-ша група — 37 дітей із НАСГ та ожирінням, 2-га — 53 дитини зі стеатогепатозом й ожирінням, 3-тя — 65 дітей з ожирінням без стеатозу, 4-ту групу (контрольну) становили 15 дітей із нормальною вагою без стеатозу.

Жорсткість паренхіми печінки оцінювали методом багатовимірної зсувнохвильової еластографії з використанням УЗ-сканера експертного класу Soneus P7 (Ultrasign, Україна, Швейцарія) у режимі реального часу датчиком конвексного формату на частотах 2–5 МГц на глибині 10–50 мм від капсули. Визначали медіану 3 успішних вимірювань у кілопаскалях (кПа). Розраховували показник інтерквартильного розма-

ху (IQR), що характеризував однорідність отриманих даних і був інтервалом із центром у точці медіани, в який вкладалися результати 50 % вимірів (від 25 до 75 % квартильного значення). При цьому однорідним результат вимірювання вважався в тому разі, якщо співвідношення IQR/медіана становило менше 30 %. Визначалась стадія фіброзу печінки за Е.М. Brunt [22].

Стеатометрію печінки — сонографічне кількісне оцінювання концентрації жирових включень у паренхімі печінки з визначенням коефіцієнта затухання ультразвуку (КЗУ, дБ/см) проводили за допомогою ультразвукового сканера Soneus P7 (Ultrasign, Україна, Швейцарія).

Для оптимізації математичної обробки результати вводили в базу даних, що побудована за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909 E415822FA). Відповідність виду розподілу даних закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Для опису даних застосовували медіану (Me), нижній (Q1) та верхній (Q2) квартилі. Для аналізу якісних ознак та порівняння їх частот використовували критерій хі-квадрат Пірсона (χ^2). Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$).

Для оцінки діагностичної ефективності показників використовували ROC-аналіз із визначенням площі під ROC-кривою (AUC), за показником якого і визначали якість діагностичної моделі. Проводили розрахунок чутливості, специфічності, позитивну та негатив-

Таблиця 1. Параметри CAP для визначення наявності й ступеня стеатозу [17, 18]

Показник CAP, дБ/м	Ступінь стеатозу	Частка гепатоцитів із жировими включеннями за даними морфометрії, %
До 232	S ₀	Менше ніж 10
233–255	S ₁	11–33
256–289	S ₂	34–66
Вище за 290	S ₃	67–100

Таблиця 2. Порівняльна характеристика демографічних, антропометричних, біохімічних даних дітей досліджуваних груп, M ± m

Показник	1-ша група, n = 37	2-га група, n = 53	3-тя група, n = 65	4-та група, n = 15
Вік, роки	12,10 ± 2,55	12,90 ± 2,34	11,60 ± 2,53	12,3 ± 2,5
Стать чоловіча, n (%)	29 (78)*.#	35 (66)*.#	32 (49)	6 (40)
Вага, кг	70,5 ± 2,3*.#	74,8 ± 2,4*.#	57,9 ± 1,8 [#]	42,3 ± 2,9
ІМТ, кг/м ²	26,7 ± 0,5*.#	23,70 ± 0,34*.#	21,70 ± 0,07 [#]	17,24 ± 0,37
Z-score ІМТ	2,10 ± 0,09*.#	1,85 ± 0,07 [#]	1,80 ± 0,96 [#]	0,6 ± 0,1
Перцентиль ОТ	95,60 ± 1,06*.#	92,03 ± 1,05*.#	71,20 ± 5,84 [#]	57,95 ± 6,06
АЛТ, U/l	41,30 ± 16,93*.#, **	17,13 ± 0,59	15,91 ± 0,82	14,68 ± 1,29
АСТ, U/l	31,20 ± 16,45*.#, **	16,41 ± 0,86	15,60 ± 0,69	3,18 ± 1,80

Примітки: * — $p < 0,05$ — значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 3-ю групою; # — $p < 0,05$ — значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 4-ю групою; ** — $p < 0,05$ — значущість відмінностей між показниками за U-критерієм Манна — Уїтні порівняно з 2-ю групою.

ну прогностичну цінність для отриманого порогового значення. При ROC-аналізі показників були відібрані оптимальні порогові значення для максимальної суми чутливості та специфічності. Для визначення порогового значення КЗУ для діагностики НАЖХП були зіставлені показники групи хворих зі стеатозом із даними групи дітей без стеатозу й з ожирінням. Для визначення порогового значення показника жорсткості печінки для діагностики НАСГ були зіставлені показники групи хворих із НАСГ із даними групи дітей із простим стеатозом й ожирінням.

Результати

Загальна характеристика демографічних та клінічних даних

Досліджувані групи були однорідними за віком. Серед дітей із НАЖХП (1-ша та 2-га групи) переважали представники чоловічої статі, тоді як інші групи були однорідними за статеву ознакою (табл. 2). Співвідношення хлопчиків та дівчат у групі пацієнтів із НАСГ становило 3,5 : 1, у групі зі стеатогепатозом — 1,9 : 1. Діти 1-ї групи характеризувались значно вищими показниками ІМТ, Z-score ІМТ, абдомінальним типом розподілу жирової тканини, вищими рівнями печінкових трансаміназ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Характеристика ступеня жирової інфільтрації печінки за даними стеатометрії

Стеатограми печінки дітей із НАЖХП залежно від ступеня пошкодження печінки наведені на рис. 1.

Середні значення КЗУ дітей 1-ї та 2-ї груп становили 2,19 [1,99; 2,33] дБ/см та 2,18 [2,04; 2,33] дБ/см відповідно, що вірогідно відрізняло їх від дітей 3-ї та 4-ї груп, в яких медіана КЗУ становила 1,98 [1,76; 1,95] дБ/см та 1,86 [1,47; 1,84] дБ/см відповідно. Порівняльна характеристика середніх значень КЗУ наведена на рис. 2А. За частотою виявлення різних ступенів стеатозу не було знайдено вірогідних відмінностей між 1-ю та 2-ю групами: стеатоз 2-го та 3-го ступенів був виявлений у 38,5 % дітей із НАСГ та в 33,3 % хворих із простим стеатозом ($p < 0,05$) (рис. 2Б).

Характеристика жорсткості печінки за даними зсувнохвильової еластографії

Еластограми печінки дітей із НАЖХП залежно від ступеня пошкодження печінки наведені на рис. 3.

Медіана жорсткості паренхіми печінки дітей із НАСГ становила 5,61 [5,14; 6,51] кПа, що вірогідно відрізняло цих хворих від дітей з ожирінням та простим стеатозом (рис. 4А). Частота виявлення 2-го та 3-го ступенів фіброзу печінки була значно вищою в дітей 1-ї групи й становила 51,3 % (рис. 4Б).

Діагностична цінність показників стеатометрії та 2D-SWE печінки у виявленні НАЖХП

За допомогою ROC-аналізу показники стеатометрії та 2D-SWE печінки були зіставлені з даними транз'єнтної еластографії (Fibroscan®). Обрані порогові значення (cut off) КЗУ для діагностики НАЖХП та жорсткості для діагностики НАСГ з оптимальними рівнями

чутливості та специфічності (табл. 3). Так, чутливість порогового значення КЗУ 2,03 дБ/см для діагностики НАЖХП становила 83,3 %, специфічність — 62,9 %, розрахований показник площі під ROC-кривою (AUC) дорівнює 0,789 ($p < 0,0001$) й відповідає прийнятному рівню інформативності (рис. 5А). Пороговий рівень жорсткості паренхіми печінки для діагностики НАСГ становив 5,28 кПа з чутливістю 84,6 %, специфічністю — 77,1 % та найвищим рівнем інформативності (AUC = 0,907; $p < 0,0001$) (рис. 5Б).

Обговорення

Середні значення КЗУ в пацієнтів із простим стеатозом та стеатогепатитом, за даними нашого дослідження, практично не відрізнялись. Пороговий рівень КЗУ для діагностики будь-якого ступеня стеатозу становив 2,03 дБ/см. Більше ніж у третини пацієнтів із НАЖХП та НАСГ виявлені розвинуті стадії стеатозу (S_2-S_3). Отримані нами дані не суперечать результатам дослідження Nirav K. Desai та співавт. (2016), які визначили «точку відсікання» (cut off) за показником CAP на межі здорові/хворі зі стеатозом, що становила 2,25 дБ/см [18].

Отримані нами дані свідчать про достатньо високий рівень інформативності стеатометрії порівняно з транз'єнтною еластографією в кількісному оцінюванні стеатозу печінки (AUC 0,789) у дітей: чутливість методу у виявленні стеатогепатозу становила 83,3 %, специфічність — 62,9 %, що збігається з даними Toshifumi Tada та співавторів (2019), які демонструють 79,7% чутливість, 90,9% специфічність стеатометрії в дорослих пацієнтів (табл. 4). Деякі розбіжності можуть пояснюватися відмінностями методик, що були використані як референтні: в нашому випадку порівняння проводилось із результатами транз'єнтної еластографії, тоді як в іншому — із МР-спектроскопією. Дослідження, проведені в дорослій популяції, підтверджують наявність кореляційного зв'язку КЗУ зі ступенем жирової інфільтрації печінки, демонструють зростання чутливості стеатометрії при диференціації тяжких ступенів стеатозу [23, 24]. Jae Seok Bae та співавт. за допомогою мультіваріантного регресійного аналізу показали, що ступінь стеатозу є єдиним значущим фактором, що впливає на КЗУ, тоді як фіброз та запалення не чинять такого впливу [32]. Отже, стеатометрія з високою інформативністю може бути використана для кількісного оцінювання ступеня жирової інфільтрації печінки.

Слід відзначити, що використання КЗУ для діагностики НАЖХП та НАСГ має певні недоліки. Атенуація, як правило, вимірюється в лінійному напрямку, на шляху поширення ультразвуку, не надаючи необхідної просторової інформації. У разі НАСГ КЗУ не здатний до ідентифікації хворих із цирозом печінки або запаленням. Крім того, на оцінку КЗУ значною мірою впливає наявність аберрантних шарів (підшкірний жир у пацієнтів з ожирінням) та дифракційні ефекти, які модифікують спектр обернених сигналів, що призводить до помилок у розрахункових значеннях, що поступово погіршуються зі збільшенням глибини дослідження.

Порівняння діагностичної цінності стеатометрії з іншими УЗ-асоційованими методиками демонструє переваги ТЕ за показниками чутливості, специфічності, інформативності у виявленні стеатозу (87, 83, 0,93 % відповідно), але доступність ТЕ для загальної клінічної практики обмежена достатньо високою вартістю обладнання [18]. Комп'ютерний розрахунок гепатorenального індексу (ГРІ) шляхом порівняння ехогенності печінки та правої нирки також є альтернативою

кількісного оцінювання стеатозу з найвищим рівнем інформативності, але має ряд обмежень, пов'язаних із наявністю хронічних захворювань нирок, можливістю ектопії нирки, відсутністю стандартизованих комп'ютерних алгоритмів [25].
Неультразвукові способи візуалізації, зокрема магнітно-резонансна спектроскопія (MRS) та магнітно-резонансна спектроскопія з визначенням щільності жирової фракції (MRS-PDFF) є більш чутливими для

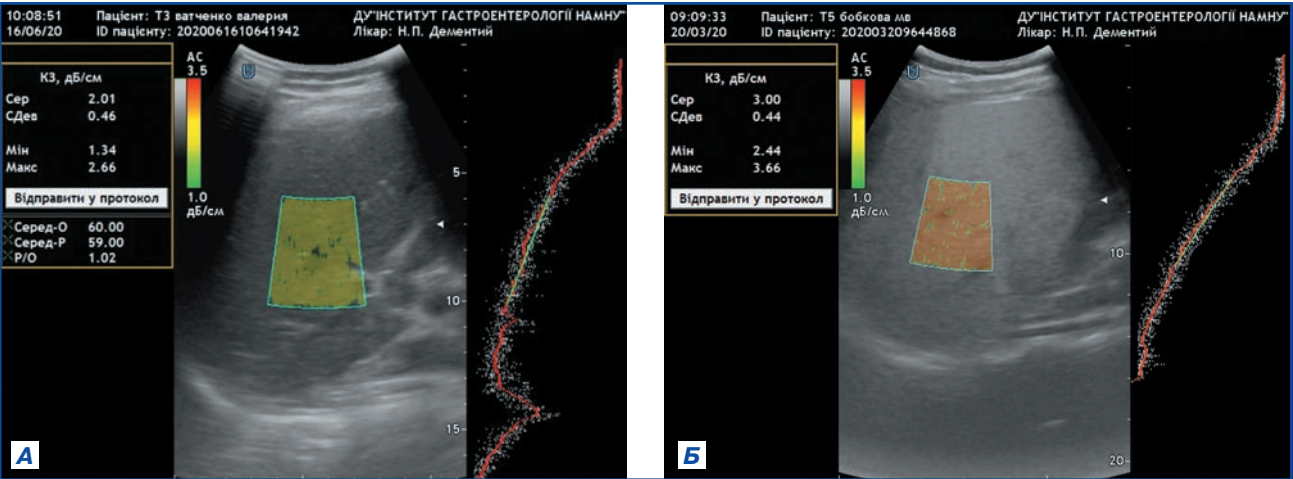


Рисунок 1. Стеатограма печінки хворого з простим стеатозом (А) та стеатогепатитом (Б)

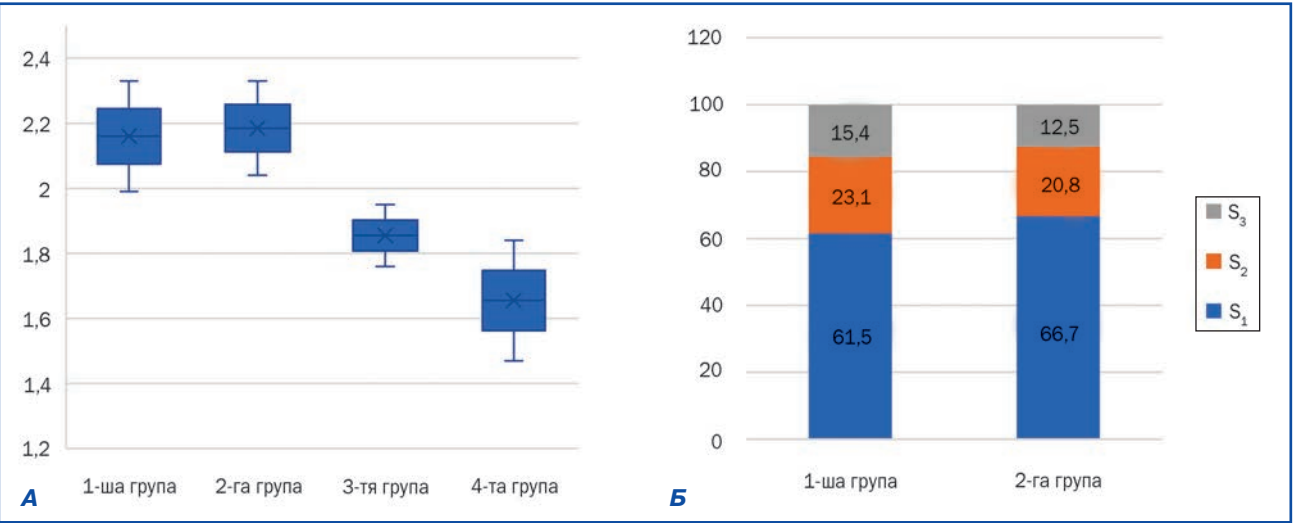


Рисунок 2. Характеристика середніх значень КЗУ (А) та частоти виявлення різних ступенів стеатозу (Б) у дітей досліджуваних груп

Таблиця 3. Інформативність стеатометрії та 2D-SWE для діагностики НАЖХП та НАСГ у дітей

Показники	Стеатоз	НАСГ
	КЗУ, дБ/см	2D-SWE, кПа
Порогове значення	2,03	5,28
Чутливість, %	83,3	84,6
Специфічність, %	62,9	77,1
AUC	0,789	0,907
95% ДІ	0,676–0,902	0,832–0,956
P (AUC)	< 0,0001	< 0,0001

Примітки: AUC — площа під ROC-кривою; 95% ДІ — довірчий інтервал для AUC.

квантифікації стеатозу, ніж ультразвукові, завдяки відмінній кореляції з морфологічною активністю, значно нижчому порогу виявлення стеатозу (5 та 3,5 % відповідно) [26, 27]. Магнітно-резонансна спектроскопія дозволяє кількісно оцінити печінкову фракцію жиру й ґрунтується на феномені хімічного зміщення спек-

трального піку протонної жирової фракції (тригліцеридів) відносно до води. Нерівномірний розподіл жирових включень може вплинути на діагностичну точність дослідження, що вимагає поліпозиційного сканування, значно збільшує тривалість дослідження й вимагає складної експертизи [28, 29]. МРТ-спектроскопія

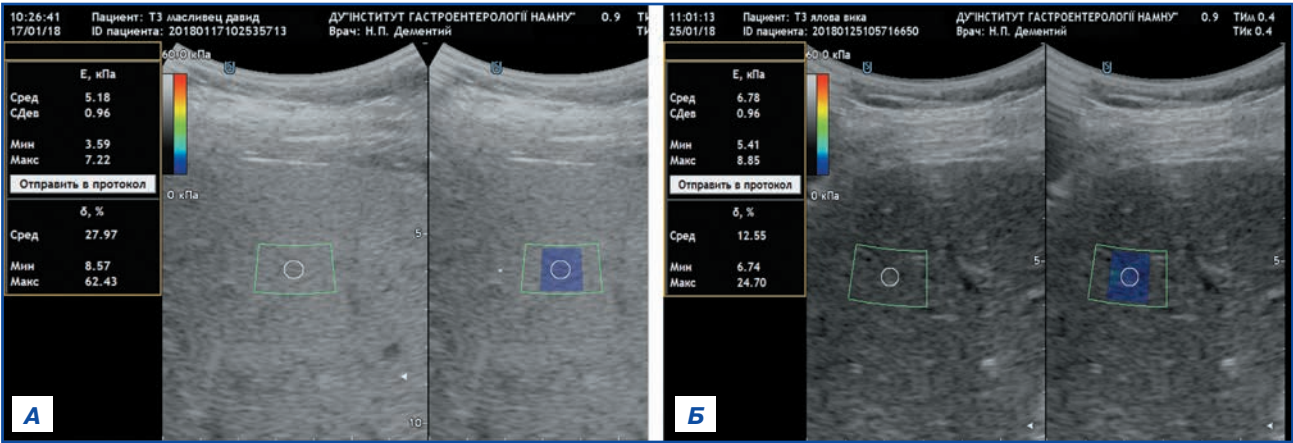


Рисунок 3. Еластограма печінки хворого з простим стеатозом (А) та стеатогепатитом (Б)

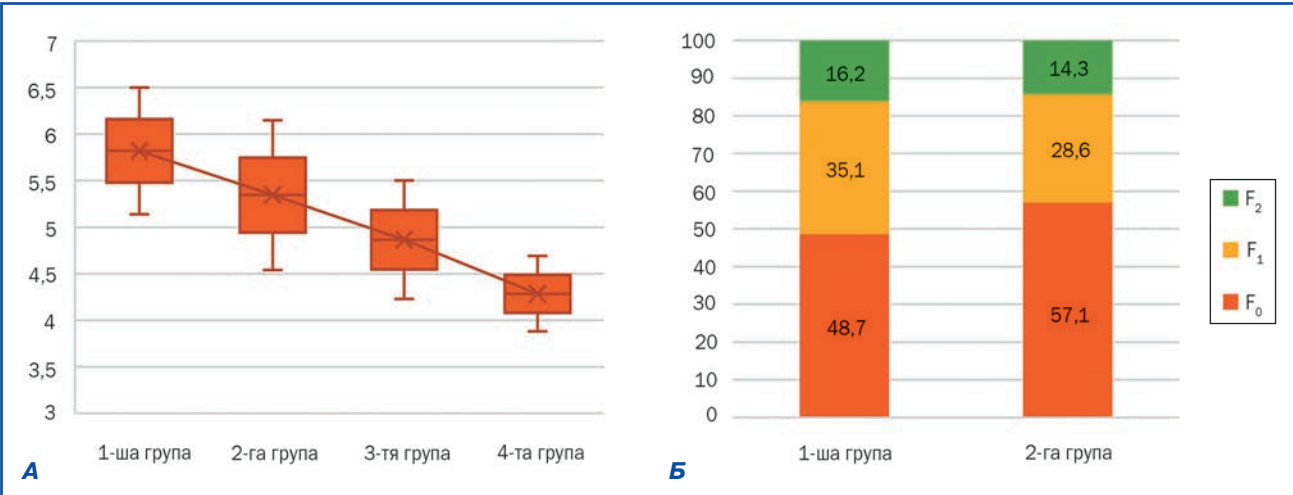


Рисунок 4. Характеристика середніх значень жорсткості печінки (А) та частоти виявлення різних ступенів фіброзу (Б) у дітей досліджуваних груп

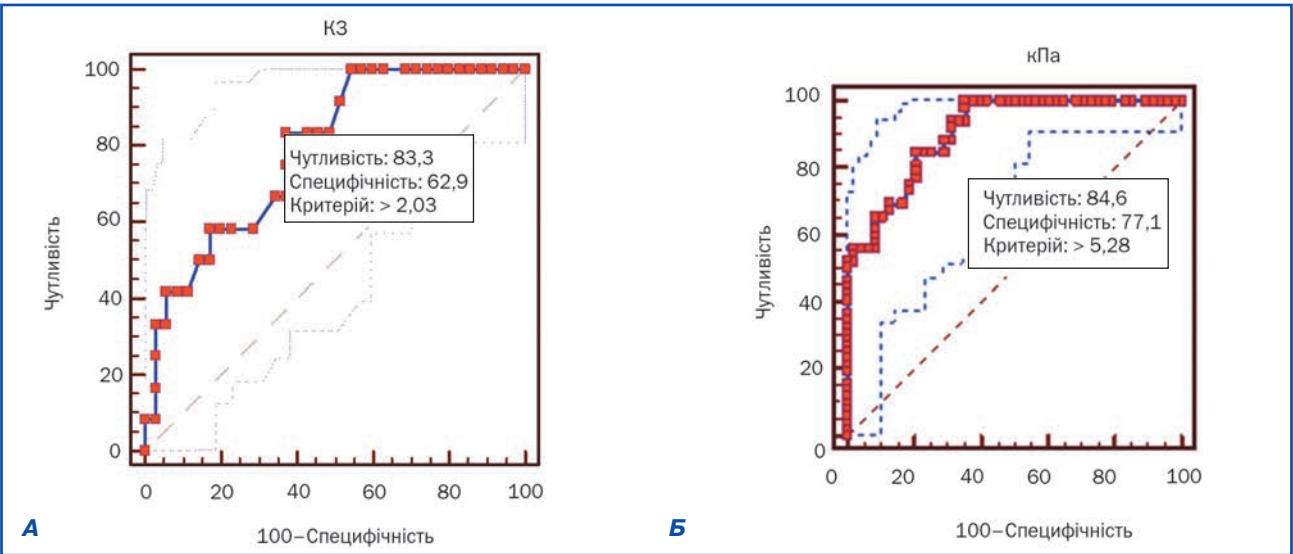


Рисунок 5. ROC-криві КЗУ та жорсткості печінки для діагностики НАЖХП та НАСГ

Таблиця 4. Порівняльна характеристика неінвазивних методів візуалізації та кількісного оцінювання стеатозу при НАЖХП у дітей

Методи візуалізації	Показник оцінювання	Поріг виявлення, %	Діагностична точність	Іонізуюче випромінювання	Необхідність седації	Доступність	Вартість	Посилання
УЗ-асоційовані								
Стеатометрія	Коефіцієнт атенуації ультразвуку	5	Немає даних у дітей Чутливість — 0,797, специфічність — 0,909, AUROC — 0,884 Чутливість — 0,818, специфічність — 0,704 1-й/2-й ступінь Чутливість — 1,000, специфічність — 0,605 2-й/3-й ступінь	Ні	Ні	+++	++	[23, 24]
TE	Контрольований показник атенуації ультразвуку	5	Чутливість — 0,87, специфічність — 0,83, AUROC — 0,93 (95% ДІ 0,87 – 0,99)	Ні	Ні	++	++	[18]
GPI	Комп'ютерний розрахунок порівняння ехогенності печінки та правої нирки		Чутливість — 0,882, специфічність — 0,914, AUROC — 0,971 для порогового значення 1,5	Ні	Ні	+++	+	[25]
Не-УЗ-асоційовані								
1H MR-спектроскопія	Вимірювання площі під піком ліпідного резонансу	5	Чутливість — 0,926, специфічність — 0,957, показник > 6 у диференціації НАЖХП від норми	Ні	Так	+	+++	[26]
MR-спектроскопія з оцінкою протонної щільності жирової фракції (MRS-PDF)	Протонна щільність жирової фракції	3,5	Чутливість — 0,74, специфічність — 0,9, AUROC — 0,87 (95% ДІ 0,80–0,94) у диференціації стеатозу 1-го ступеня від стеатозу 2–3-го ступеня Чутливість — 0,889, специфічність — 0,88 для показника > 3,5222 у диференціації НАЖХП від здорових	Ні	Так	+	+++	[27–29]
Комп'ютерна томографія	Печінкова атенуація Х-променів Зміни печінкової атенуації Х-променів відносно селезінки	30 5	Чутливість — 0,333, специфічність — 0,857, точність — 0,48 У дорослих: чутливість — 0,727, специфічність — 0,913 Чутливість — 0,50, специфічність — 0,772	Так	Так	++	++	[30, 31]

Таблиця 5. Порівняльна характеристика неінвазивних методів кількісного оцінювання фіброзу при НАЖХП у дітей [35]

Метод, од. виміру	TE, кПа	ARFI, м/с або кПа	2D-SWE, кПа	MRE, м/с
Діагностична точність	AUROC — 0,977 для фіброзу будь-якого ступеня AUROC — 0,992 для значущого фіброзу AUROC — 1,000 для розвинутого фіброзу	100% чутливість, 39% специфічність для розвинутого фіброзу	85% чутливість, 95% специфічність AUC — 0,924	AUROC — 0,92 для значущого фіброзу
Переваги	Результати в режимі RT	Інтегрований в УЗ-систему експертного класу	Інтегрований в УЗ-систему експертного класу Генерує кольорову мапу жорсткості печінки	Вимірювання жорсткості печінки загалом Не залежить від ожиріння або асцити
Обмеження	Висока вартість девайсу Помилки в пацієнтів із морбідним ожирінням	Не валідований у дітей із НАЖХП	Потребує валідації	Необхідність седації Висока вартість Необхідність валідації

практично замінила КТ у діагностиці НАЖХП, оскільки є більш чутливою, не містить іонізуючого випромінювання, крім того, КТ не здатна диференціювати запалення та фіброз, у дітей демонструє низькі рівні чутливості й інформативності [30, 31].

Таким чином, на сьогодні статометрія характеризується найбільш вдалим профілем діагностичної точності, доступності, зручності у використанні, безпечності серед УЗ-асоційованих та не-УЗ-асоційованих методик, й може бути впроваджена в клінічну практику для скринінгу НАЖХП у дітей.

Середній показник жорсткості паренхіми печінки дітей із НАСГ у нашому дослідженні становив 5,61 [5,14; 6,51] кПа, у 51,3 % дітей виявлений фіброз печінки 2-го та 3-го ступенів. 2D-SWE відзначена найвищим рівнем інформативності ($AUC = 0,907$) у виявленні фіброзу печінки в дітей, чутливість та специфічність становили 84,6 та 77,1 % відповідно. Наші дані не суперечать результатам інших дослідників: так, Matteo Garcovich та співавтори демонструють чутливість 85 %, специфічність 95 %, AUC 0,924 для порогового значення 5,1 кПа [34].

Порівняльна характеристика діагностичної точності 2D-SWE щодо інших методів приведена в табл. 5.

Для поліпшення диференціальної діагностики НАЖХП та НАСГ доцільним є мультипараметричне УЗД, що дозволяє скомбінувати зсувнохвильову еластографію для кількісної оцінки фіброзу і стеатометрію. Експериментальна тваринна модель НАЖХП демонструє підвищення інформативності (AUC) діагностики НАСГ при комбінованому застосуванні зсувнохвильової еластографії та стеатометрії з 0,63 до 0,73, а також зростання інформативності градації ступеня стеатозу, запалення та фіброзу печінки [35].

Отже, зсувнохвильова еластографія та стеатометрія можуть бути точним, безпечним, практичним та корисним діагностичним інструментом для оцінки жорстко-еластичних властивостей печінки й рекомендовані для проведення активного скринінгу НАЖХП у дітей.

Висновки

Сучасні ультразвукасоційовані візуалізаційні методи — стеатометрія і багатовимірна зсувнхвильова еластографія — демонструють високі рівні чутливості, специфічності та інформативності в діагностиці стеатозу та фіброзу печінки й можуть бути застосовані для скринінгової діагностики НАЖХП на різних етапах медичної допомоги дітям.

Імплементація інноваційних методик кількісної оцінки стеатозу та фіброзу в сучасні ультразвукові системи експертного класу створює можливість одночасного мультипараметричного дослідження жорстко-еластичних властивостей печінки з метою диференціальної діагностики простого стеатозу та стеатогепатиту.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні можливостей застосування сонографічних маркерів для диференціальної діагностики різних ступенів стеатозу та фіброзу печінки, а також розвинутого фіброзу при НАЖХП.

Фінансування: дослідження проведено в рамках держбюджетної НДР «Вивчити провідні фактори впливу на перебіг неалкогольного стеатозу печінки у дітей, розробити критерії прогнозування несприятливого перебігу та диференційований алгоритм лікувальних заходів», номер держреєстрації 0114U005583.

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

Список літератури

1. Mitra S., De A., Chowdhury A. *Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. 5. 16. doi: 10.21037/tgh.2019.09.08.
2. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. et al. *A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J. Hepatol.* 2020. 73(1). 202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.

3. Müller P.C., Kabacam G., Vibert E., Germani G., Petrowsky H. Current status of liver transplantation in Europe. *Int. J. Surg.* 2020. 1743-9191(20)30445-3. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.05.062.
4. Nobili V., Alisi A., Valenti L., Miele L., Feldstein A.E., Alkhouri N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. 16(9). 517-530. doi: 10.1038/s41575-019-0169-z
5. Lin C.H., Kohli R. Emerging New Diagnostic Modalities and Therapies of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2020. 22(10). 52. Published 2020, Aug 19. doi: 10.1007/s11894-020-00786-y.
6. Pirmoazen A.M., Khurana A., El Kaffas A., Kamaya A. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Theranostics.* 2020. 10(9). 4277-4289. Published 2020, Mar 4. doi:10.7150/tno.40249.
7. Paige J.S., Bernstein G.S., Heba E. et al. A Pilot Comparative Study of Quantitative Ultrasound, Conventional Ultrasound, and MRI for Predicting Histology-Determined Steatosis Grade in Adult Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2017. 208(5). 168-177. doi:10.2214/AJR.16.16726.
8. Ozturk A., Grajo J.R., Gee M.S. et al. Quantitative Hepatic Fat Quantification in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Using Ultrasound-Based Techniques: A Review of Literature and Their Diagnostic Performance. *Ultrasound Med. Biol.* 2018. 44(12). 2461-2475. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.019.
9. Karlas T., Petroff D., Sasso M. et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J. Hepatol.* 2017. 66(5). 1022-1030. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.022.
10. Shin J., Kim M.J., Shin H.J. et al. Quick assessment with controlled attenuation parameter for hepatic steatosis in children based on MRI-PDFF as the gold standard. *BMC Pediatr.* 2019. 19(1). 112. Published 2019, Apr 15. doi: 10.1186/s12887-019-1485-8.
11. Nobili V., Vizzutti F., Arena U. et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2008. 48(2). 442-448. doi: 10.1002/hep.22376.
12. Dietrich C.F., Bamber J., Berzigotti A. et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med.* 2017. 38(4). 16-47. doi: 10.1055/s-0043-103952.
13. Piscaglia F., Salvatore V., Mulazzani L., Cantisani V., Schiavone C. Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. *Ultraschall Med.* 2016. 37(1). 1-5. doi: 10.1055/s-0035-1567037.
14. Bele O., Sporea I., Gradinaru-Tascau O. et al. Comparison of three ultrasound based elastographic techniques in children and adolescents with chronic diffuse liver diseases. *Med. Ultrason.* 2016. 18(2). 145-150. doi: 10.11152/mu.2013.2066.182.bet.
15. Galina P., Alexopoulou E., Zellos A. et al. Performance of two-dimensional ultrasound shear wave elastography: reference values of normal liver stiffness in children. *Pediatr Radiol.* 2019. 49(1). 91-98. doi: 10.1007/s00247-018-4244-3.
16. Stepanov Y., Zavorodnia N., Lukianenko O., Konenko I., Yahmur V. Assessment of the hepatic and pancreatic structure with shear wave elastography and steatometry in obese children. *Georgian Med. News.* 2019. (295). 51-56.
17. de Lédinghen V., Vergniol J., Foucher J., Merrouche W., le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int.* 2012. 32(6). 911-918. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x.
18. Desai N.K., Harney S., Raza R. et al. Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients. *J. Pediatr.* 2016. 173. 160-164.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.021.
19. Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E. et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. 64(2). 319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
20. Vajro P., Lenta S., Socha P. et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. 54(5). 700-713. doi: 10.1097/MPG.0b013e318252a13f.
21. World Health Organization: Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years). Режим доцмyny: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/
22. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005. 41(6). 1313-1321. doi: 10.1002/hep.20701.
23. Tada T., Kumada T., Toyoda H., Kobayashi N., Sone Y., Oguri T. et al. Utility of Attenuation Coefficient Measurement Using an Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Evaluation of Hepatic Steatosis: Comparison With MRI-Determined Proton Density Fat Fraction. *Am. J. Roentgenol.* 2018. 212. 332-341.
24. Paige J.S., Bernstein G.S., Heba E., Costa E.A.C., Fereirra M., Wolfson T. et al. A Pilot Comparative Study of Quantitative Ultrasound, Conventional Ultrasound, and MRI for Predicting Histology-Determined Steatosis Grade in Adult Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2017. 208. 168-77.
25. Erdem Toslak I., Lim-Dunham J.E., Joyce C., Marbella M.E. A Practical Approach to Quantitative Grayscale Ultrasound Analysis of Hepatic Steatosis in Pediatric Patients Using a Picture Archiving and Communication System-Based Tool. *J. Ultrasound Med.* 2018. 37(10). 2395-2403. doi: 10.1002/jum.14598.
26. Di Martino M., Pacifico L., Bezzi M. et al. Comparison of magnetic resonance spectroscopy, proton density fat fraction and histological analysis in the quantification of liver steatosis in children and adolescents. *World J. Gastroenterol.* 2016. 22(39). 8812-8819. doi: 10.3748/wjg.v22.i39.8812.
27. Middleton M.S., Van Natta M.L., Heba E.R. et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2018. 67(3). 858-872. doi: 10.1002/hep.29596
28. Draijer L., Benninga M., Koot B. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019. 13(5). 447-461. doi: 10.1080/17474124.2019.1595589.
29. Awai H.I., Newton K.P., Sirlin C.B., Behling C., Schwimmer J.B. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. 12(5). 765-773. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.050.
30. Behairy E., Behairy A., Hatem M., Husseinb, Elsayed I., Salamaa, Nermin M., Adawya and Ashraf A. Elmeerya Nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis in obese children Egyptian Liver Journal. 2011. 1(2). 73-80. doi: 10.1097/01.ELX.0000397037.56165.75.
31. Lee S.S., Park S.H., Kim H.J. et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of ima-

ging examinations. *J. Hepatol.* 2010. 52(4). 579-585. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.008.

32. Bae J.S., Lee D.H., Lee J.Y. et al. Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique. *Eur. Radiol.* 2019. 29(12). 6499-6507. doi: 10.1007/s00330-019-06272-y.

33. Ferraioli G., Maiocchi L., Raciti M.V. et al. Detection of Liver Steatosis With a Novel Ultrasound-Based Technique: A Pilot Study Using MRI-Derived Proton Density Fat Fraction as the Gold Standard. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019. 10(10). e00081. doi: 10.14309/ctg.0000000000000081.

34. Garcovich M., Veraldi S., Di Stasio E. et al. Liver Stiffness in Pediatric Patients with Fatty Liver Disease: Diagnostic Accuracy and Reproducibility of Shear-Wave Elastography. *Radiology.* 2017. 283(3). 820-827. doi: 10.1148/radiol.2016161002.

35. Tang A., Destrempe F., Kazemirad S., Garcia-Duitama J., Nguyen B.N., Cloutier G. Quantitative ultrasound and machine learning for assessment of steatohepatitis in a rat model. *Eur. Radiol.* 2019. 29(5). 2175-2184. doi: 10.1007/s00330-018-5915-z.

Отримано/Received 13.08.2020

Рецензовано/Revised 02.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.09.2020 ■

Information about authors

Yu. Stepanov, MD, PhD, Professor, Director of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
N.Yu. Zavhorodnia, PhD, Head of the Department of pediatrics gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
O.Yu. Zavhorodnia, PhD, Senior Research Fellow at the Department of pediatrics gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
I.S. Konenko, Research Fellow at the Department of Minimal Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
V.B. Yagmur, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
N.P. Dementij, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
O.P. Petishko, Research Fellow at the Department of scientific, organizational, methodological work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Степанов Ю.М., Завгородняя Н.Ю., Завгородняя О.Ю., Коненко И.С., Ягмур В.Б., Дементий Н.П., Петисько О.П.
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени у детей: роль сдвиговолновой эластографии и стеатометрии

Резюме. Актуальность. Способность определенных форм неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а именно неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), к быстрому прогрессированию и формированию развитого фиброза и цирроза печени актуализирует необходимость ранней диагностики НАЖБП, длительного мониторинга, своевременного терапевтического вмешательства уже в детском возрасте. Рутинное ультразвуковое исследование в серой шкале сегодня считают непригодным для скринингового тестирования детей с НАЖБП в связи с низким уровнем чувствительности и специфичности в выявлении начальных стадий стеатоза, значительной субъективностью визуальной оценки, поэтому инновационные методы визуализации с возможностью количественной оценки стеатоза и фиброза печени в последние годы выходят на ведущие позиции. **Цель исследования:** определить диагностическую ценность сонографических маркеров, полученных путем 2D-сдвиговолновой эластографии и стеатометрии печени, при НАЖБП у детей в сопоставлении с данными транзистентной эластографии. **Материалы и методы.** В исследование вошли 170 детей в возрасте от 6 до 17 лет. Средний возраст обследованных составил $12,15 \pm 2,51$ года. Наличие стеатоза печени определялось путем транзистентной эластографии (Fibroscan®, Echosens, Франция) с измерением контролируемого показателя аттенуации ультразвука. По наличию стеатоза, стеатогепатита и ожирения пациенты были распределены на 4 группы: 1-я группа — 37 детей с НАСГ и ожирением, 2-я — 53 ребенка со стеатогепатозом и ожирением, 3-я — 65 детей с ожирением без стеатоза, 4-ю группу (контрольную) составили 15 детей с нормальным весом без стеатоза. Жесткость паренхимы печени оценивали методом многомерной сдвиговолновой эластографии (2D-SWE) с использованием ультразвукового сканера экспертного класса Soneus P7 (Ultrasign,

Украина, Швейцария) в режиме реального времени. Стеатометрию печени с определением коэффициента затухания ультразвука (КЗУ) проводили с помощью ультразвукового сканера Soneus P7 (Ultrasign, Украина, Швейцария). Для оценки диагностической эффективности пороговых значений показателей использовали ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC). **Результаты.** Средние значения КЗУ детей 1-й и 2-й групп составили 2,19 [1,99; 2,33] дБ/см и 2,18 [2,04; 2,33] дБ/см соответственно, что достоверно отличало их от детей 3-й и 4-й групп. Медиана жесткости паренхимы печени детей с НАСГ составила 5,61 [5,14; 6,51] кПа, что достоверно отличало этих больных от детей 2–4-й групп ($p < 0,05$). Сопоставление показателей стеатометрии и 2D-SWE печени с данными транзистентной эластографии с помощью ROC-анализа показало высокую информативность (AUC 0,789, $p < 0,0001$) порогового значения КЗУ 2,03 дБ/см для диагностики НАЖБП (чувствительность — 83,3 %, специфичность — 62,9 %), самый высокий уровень информативности (AUC 0,907, $p < 0,0001$) порогового значения жесткости паренхимы печени 5,28 кПа для диагностики НАСГ (чувствительность — 84,6 %, специфичность — 77,1 %). **Выводы.** Современные ультразвукассоциированные визуализационные методики — стеатометрия и многомерная сдвиговолновая эластография — демонстрируют высокие уровни чувствительности, специфичности и информативности в диагностике стеатоза и фиброза печени, поэтому в рамках мультипараметрического ультразвукового исследования могут быть использованы для скрининговой диагностики НАЖБП и дифференциальной диагностики простого стеатоза и НАСГ.

Ключевые слова: коэффициент затухания ультразвука; сдвиговолновая эластография; неалкогольная жировая болезнь печени; дети

Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.Yu. Zavhorodnia, I.S. Konenko, V.B. Yagmur, N.P. Dementij, O.P. Petishko
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in children: role of shear-wave elastography and steatometry

Abstract. Background. The ability of certain forms of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), namely non-alcoholic steatohepatitis (NASH), to rapid progression and the formation of advanced liver fibrosis and cirrhosis raises the need for early diagnosis of NAFLD, long-term monitoring, timely therapeutic intervention already in the childhood. Routine grey scale ultrasound is currently considered unsuitable for screening of children for NAFLD due to the low level of sensitivity and specificity in detecting the initial stages of steatosis, significant subjectivity of visual assessment, so innovative methods of visualization with the possibility of quantitative assessment of liver fibrosis and steatosis have taken the lead in recent years. The purpose of the study: to determine the diagnostic value of sonographic markers obtained by 2D shear wave elastography and hepatic steatometry in NAFLD in children compared to the data of transient elastography. **Materials and methods.** The study included 170 children aged 6 to 17 years. The mean age of the patients was 12.15 ± 2.51 years. The presence of hepatic steatosis was determined by transient elastography (Fibroscan®, Echosens, France) with the measurement of a controlled attenuation parameter. According to the presence of steatosis, steatohepatitis, and obesity, patients were divided into 4 groups: group 1 — 37 children with NASH and obesity, group 2 — 53 people with simple steatosis and obesity, group 3 — 65 children with obesity without steatosis, group 4 (control) consisted of 15 individuals with normal weight without steatosis. The liver parenchyma stiffness was assessed by multidimensional shear wave elastography (2D-SWE) using an ultrasound system Soneus P7 (Ultrasign, Ukraine-Switzerland) in real time.

Liver steatometry with the determination of the ultrasound attenuation coefficient (UAC) was performed using an ultrasound scanner Soneus P7 (Ultrasign, Ukraine-Switzerland). To evaluate the diagnostic accuracy of the threshold values, receiver operating characteristic (ROC) analysis was conducted with the determination of the area under the ROC curve (AUC). **Results.** The average values of UAC in children of groups 1 and 2 were 2.19 [1.99; 2.33] and 2.18 [2.04; 2.33] dB/cm, respectively, which significantly distinguished them from patients of groups 3 and 4. The median value of the liver parenchyma stiffness in children with NASH was 5.61 [5.14; 6.51] kPa that significantly distinguished these patients from those of groups 2–4 ($p < 0.05$). Comparison of steatometry and 2D-SWE results with transient elastography data using ROC analysis showed high performance (AUC 0.789, $p < 0.0001$) of the threshold value of UAC 2.03 dB/cm for the diagnosis of NAFLD (sensitivity 83.3 %, specificity 62.9 %), the highest level of performance (AUC 0.907, $p < 0.0001$) of the threshold value of the liver parenchyma stiffness 5.28 kPa for the diagnosis of NASH (sensitivity 84.6 %, specificity 77.1 %). **Conclusions.** Modern ultrasound-associated imaging techniques — steatometry and multidimensional shear wave elastography — demonstrate high levels of sensitivity, specificity, and performance in the diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis; therefore, within the framework of multiparametric ultrasound examination, they can be used for screening diagnosis of NAFLD and differential diagnosis of simple steatosis and NASH. **Keywords:** ultrasound attenuation coefficient; shear wave elastography; non-alcoholic fatty liver disease; children

Можливості використання шкали Bronchitis Severity Score для оцінки ефективності лікування гострого бронхіту в дітей

Резюме. Актуальність. Упродовж останніх майже ста років у структурі загальної захворюваності незалежно від вікового цензу гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) посідають перше місце, що підтверджено інформаційними бюлетенями Всесвітньої організації охорони здоров'я й офіційними статистичними й епідеміологічними урядовими звітами різних країн із проблем здоров'я дитини. У світі, незалежно від рівня розвитку країни, рівень захворюваності на ГРВІ у дітей перевищує рівень усіх інших інфекцій у 7–7,5 рази, що в 1,5–3 рази більше, ніж у дорослих, а в когорті дітей до 3 років їх питома вага становить до 65,0 % від всіх зареєстрованих гострих інфекційних захворювань. За даними українських дослідників, у 20,0 % пацієнтів із ГРВІ реєструється гострий бронхіт (ГБ). У дітей віком від 1 до 3 років захворюваність на ГБ є досить сталою і коливається в межах 75–250 на 1000 дітей, а серед госпіталізованих в інфекційні відділення для дітей із респіраторною патологією в кожній другій або третій дитини верифіковано діагноз ГБ, що становить від 50,0 до 75,0 % госпіталізованих. В етіологічній структурі ГРВІ кожні 15–20 років відбуваються суттєві зміни структури основних збудників, що, безумовно, суттєво впливає на існуючі діагностичні та лікувальні заходи щодо терапії ГРВІ. Останнім часом дослідження щодо етіології інфекцій верхніх дихальних шляхів показали, що найчастіше причинно-значущими чинниками є віруси, а використання сучасних методів діагностики дозволяє встановити етіологічний фактор ГРВІ у 56,0–80,0 % випадків. **Мета дослідження:** вивчити клініко-імунологічні особливості перебігу ГБ у дітей від 1 до 6 років з оцінкою тяжкості стану в гострому періоді захворювання та в періоді реконвалесценції за допомогою шкали Bronchitis Severity Score (BSS); визначити клініко-анамнестичні та лабораторні предикти ризику розвитку тривалого перебігу ГБ у дітей від 1 до 6 років. **Матеріали та методи.** У роботі наведені матеріали клінічного спостереження, клініко-лабораторного й інструментального обстеження 122 дітей віком від 1 до 6 років із ГБ. **Висновки.** Установлено, що клініко-анамнестичні предикти (перинатальне ураження центральної нервової системи, низька маса тіла при народженні, паління матері), ступінь тяжкості ГБ (за показником загальної кількості балів за BSS) та фазові зміни концентрації антимікробних пептидів й інтерферонів визначають ризик розвитку тривалого перебігу захворювання. Визначення ступеня тяжкості стану в дітей із ГБ із використанням BSS дозволяє удосконалити терапевтичні заходи та надає можливість диференційованого вибору патогенетично обґрунтованого лікування на етапі стаціонарного ведення пацієнтів. **Ключові слова:** гострий бронхіт; діти; Bronchitis Severity Score

Вступ

Гострі респіраторні вірусні інфекції, які, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно вражають понад мільярд населення країн всього світу (www.who.org), і сьогодні залишаються серйозною проблемою для охорони здоров'я й економіки

різних держав. Показник поширеності гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) в Україні становить 18 тис. випадків на 100 тис. дорослого населення, але серед дітей він в 3,6 рази вищий (67 тис. випадків на 100 тис.). Протягом останнього десятиріччя поширеність хвороб респіраторного тракту серед дитячого населення Укра-

їни та у світі є сталою і на сьогодні становить близько 53,0 % [2, 5, 6]. Приріст захворюваності органів дихання має найвищий темп протягом 1994–2016 рр. +47,4 %. У нашому, Дніпровському, регіоні цей показник за аналогічний період збільшився на 40,5 %.

У нозологічній структурі ГРІ дитячого віку провідне місце займають гострі бронхіти (ГБ) [2, 5, 9]. Найбільша питома вага ГБ реєструється в ранньому дитячому віці, і в Україні захворюваність на ГБ становить 75–250 випадків на 1000 дітей віком від народження до 3 років, а серед госпіталізованих в інфекційні відділення для дітей із респіраторною патологією в кожній другій або третій дитині верифіковано діагноз ГБ, що становить 1/2–3/4 від усіх звернень за стаціонарною допомогою в нашій країні.

Аналогічна ситуація реєструється і в інших країнах світу. Офіційні статистичні дані Великої Британії свідчать, що показник захворюваності дітей на ГБ серед школярів становить 20,7 %, у Німеччині та Швеції — 28,0 %.

У сучасній науковій та спеціальній медичній літературі можна спостерігати двадцять термінологічно подібних визначень діагнозу «гострий бронхіт». На думку провідних українських учених, ГБ — це загальне захворювання організму, що характеризується запальним процесом у бронхах у результаті дії різноманітних етіологічних чинників (вірусні, бактеріальні інфекції, алергени, пилові частки, термічні чинники та ін.) і клінічно проявляється кашлем, а також утворенням мокротиння [10, 12, 13].

Дефініції діагнозу «гострий бронхіт» відповідно до Американської сімейної практики визначені такими твердженнями: гострий бронхіт — це клінічний діагноз, ГБ характеризується гострим запаленням трахеї і великих бронхів без ознак пневмонії, гострим кашлем із продукцією мокротиння або без неї й ознаками ураження нижніх дихальних шляхів за відсутності пневмонії або хронічного захворювання легень. Гострий бронхіт у дітей і дорослих молодого віку є переважно вірусне або рідше бактеріальне запалення бронхів (Scott Kinkade, Natalie A. Long, 2016).

За результатами численних досліджень вітчизняних та зарубіжних науковців, імовірність виникнення ГБ при ГРІ значно підвищують обтяжений анте- й інтранатальний анамнез (токсикоз вагітності, ускладнені пологи, гіпоксія в пологах), недоношеність та перинатальне ураження центральної нервової системи. До вагомих чинників преморбідного фону більшість авторів також відносять гіперплазію тимуса, хронічні розлади живлення, рахіт [7, 14, 16]. Також слід відзначити, що в основі патогенезу бронхітів лежить дисфункція компонентів захисту респіраторного тракту, таких як кондиціонування, дренажна функція бронхів, нейрорефлекторні і гуморальні механізми нормалізації тону бронхіальних м'язів, ендцитоз вмісту бронхів епітеліальними клітинами дихальних шляхів, дія місцевих неспецифічних факторів захисту [28–30].

На сьогодні відомо, що патогенез ГРІ та, зокрема, ГБ, пов'язаний зі зниженням рівня мукозального імунітету

й особливостями функціонування антимікробних пептидів (АМП), таких як лактоферин (LF), α -дефензини 1–3 (HNP1–3) та системи інтерферонового захисту [10], і саме зміни даного рівня контролю інфекційного процесу є важливими для розуміння ризику розвитку тривалого перебігу ГБ та мають значення для розробки підходів як до лікування, так і до діагностики ГБ у дітей. Слід зазначити, що на сьогодні існує обмежена кількість публікацій щодо взаємовпливів LF, HNP1–3, α - і γ -інтерферонів, визначених у ротоглотковій рідині, на тривалий перебіг ГБ у дітей, з одного боку, та особливостей клінічного патерну, який узагальнює шкала Bronchitis Severity Score (BSS) [25, 32, 33].

За МКХ-10, гострий бронхіт (J20) — це запалення слизової бронхів без ознак ураження тканини легень, і в групі гострого бронхіту J20 розрізняють ураження бронхів, викликані різними етіологічними агентами. Згідно з уніфікованим клінічним протоколом від 13.01.2005 № 18 («Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія»») [15, 18, 20], діагностичні критерії гострого простого бронхіту такі:

1. Загальний стан частіше мало порушений, симптоми інтоксикації виражені помірно, ознак дихальної недостатності немає, температура тіла субфебрильна чи фебрильна.

2. Кашель, що на початку захворювання має сухий, нав'язливий характер, на 2-му тижні стає вологим, продуктивним та поступово зникає.

3. При пальпації і перкусії змін у легенях немає.

4. Аускультативно в легенях жорстке дихання.

Хрипи вислуховуються з обох боків у різних відділах легень, при кашлі змінюються. На початку хвороби хрипи сухі, а згодом з'являються незвучні, вологі дрібно-, середньо-, та великопухирчасті хрипи відповідно до діаметра уражених бронхів.

5. Зміни гемограми непостійні, можуть проявлятися збільшеною швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) при нормальному чи зниженому вмісті лейкоцитів.

6. На рентгенограмі грудної клітки спостерігається посилення легеневого рисунка, тінь коренів легень розширена, нечітка.

7. Тривалість захворювання в неускладнених випадках становить від 1 до 1,5–2 тижнів.

8. З точки зору патогенезу ГБ інфекційний збудник ініціює запальний процес у бронхах, зумовлює ушкодження епітелію дихальних шляхів — його цитоліз, дегенерацію та злушення. У просвіті бронхів з'являється серозний ексудат із домішками макрофагів, лейкоцитів та епітеліальних клітин, що відбувається на фоні пригнічення функції слизової бронхів, порушень мікроциркуляції (локальна гіперемія, стаз, мікротромбози) та іннервації (ушкодження нервових клітин та їх аксонів, що створює умови для розвитку запального процесу бактеріальної етіології (інтраламінарного)).

Відокремленого уніфікованого протоколу щодо діагностики та лікування ГБ в Україні не зареєстровано, тому лікування ГБ регламентоване чинними наказами МОЗ України від 16 липня 2014 р. № 499 (у редак-

ції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 № 85 та наказом МОЗ № 18 від 13.01.2005).

Відповідно до клінічних рекомендацій 2014 року ГБ — це гостре запалення слизової оболонки бронхіального дерева, що, як правило, завершується повним одужанням та відновленням функцій. Сьогодні бронхіт відносять до захворювань, що самолімітуються (self-limited disease) і зазвичай виліковуються протягом 10–14 діб. ГБ, що не супроводжується клінічно вираженими ознаками обструкції, трактується як гострий простий бронхіт [5, 12, 17].

Аналіз оглядової літературної інформації надає підстави зробити висновок, що ГБ в амбулаторній практиці сьогодення є насамперед клінічним діагнозом, який верифікується за основними клінічними ознаками, не вимагає рутинного проведення загальноклінічних аналізів крові, сечі, визначення С-реактивного протеїну та рентгенографії органів грудної клітки, є діагнозом, який за потреби вимагає виключення пневмонії або інших хронічних захворювань бронхів та легень, але відсутність чітко означених критеріїв визначення ступеня тяжкості стану дитини, хворої на ГБ, відсутність комплаєнсу між лікарем та батьками дитини щодо строків лікування, переоцінка ризику розвитку бактеріальних ускладнень ГБ у дітей раннього віку призводять до необґрунтовано широкого призначення антибактеріальної терапії [2, 7, 8, 17].

Пошук сучасних предиктивних захворювання, вивчення особливостей перебігу ГБ у дітей, пошук нових інструментів оцінки тяжкості та прогнозу погіршення стану дитини, яка потребує обов'язкової госпіталізації, та необхідність розробки індивідуальних схем лікування на підставі аналізу всіх вищезазначених аспектів обумовили вибір напрямків та задач дійсного дослідження.

Для оцінки ефективності лікування була використана шкала BSS (Bronchitis Severity Score), що є однією з об'єктивних та вірогідних систем оцінки ступеня тяжкості ГБ, що може застосовуватися як у дітей, так і в дорослих [9]. Уперше BSS була запропонована L. Dome, R. Schuster у 1996 році, потім Heinrich Matthys та ін. у 2003 році ввели цей термін у наукову літературу, і з того часу він зустрічається в багатьох публікаціях. У 2013 році був опублікований системний аналітичний огляд досліджень, в яких використовували BSS. Практично всі наведені дослідження та масштабний кокрівський метааналіз демонструють, що ця проста шкала є об'єктивним інструментом як для загальної оцінки регресу симптомів гострого бронхіту за певний період часу (початковий, під час лікування та після його закінчення), так і для аналізу окремих підрозділів «кашель» і «харкотиння» [9, 25]. Оцінка проводиться в певний момент часу, тому BSS повинна заповнюватися лікарями в присутності пацієнта, оскільки вона містить запитання для обох сторін.

Згідно з обраною шкалою нами оцінювались такі п'ять критеріїв, характерних для ГБ: кашель, відходження харкотиння, хрипи під час аускультатії, біль у грудній клітці під час кашлю і диспное. Ці симптоми виражались за 5-бальною шкалою Likert: 0 — відсутній,

1 — помірний, 2 — середньої тяжкості, 3 — тяжкий і 4 — дуже тяжкий. Можлива мінімальна — максимальна кількість балів від 0 до 20 [9, 25].

На сьогодні в науковій літературі є поодинокі публікації щодо використання BSS у дітей, тому **метою роботи були** вивчення клініко-імунологічних особливостей ГБ у дітей від 1 до 6 років та дослідження можливостей використання BSS для оцінки ефективності лікування дітей із ГБ на етапі стаціонарного лікування з подальшим визначенням факторів ризику розвитку затяжного перебігу захворювання.

Матеріали та методи

У роботі наведені матеріали клінічного спостереження, клініко-лабораторного й інструментального обстеження 122 дітей віком від 1 до 6 років, хворих на ГБ, які перебували на стаціонарному лікуванні в КЗ «Дніпровська міська клінічна лікарня № 1» м. Дніпра.

Основним методом дослідження було клінічне обстеження хворої дитини з аналізом й інтерпретацією відповідних клініко-анамнестичних та лабораторно-інструментальних даних. Ретельно з'ясовувались скарги пацієнтів, детально вивчався анамнез захворювання та життя шляхом опитування батьків із метою з'ясування причинно-значущих факторів щодо розвитку гострого бронхіту відповідно до дизайну дослідження.

До комплексної оцінки стану пацієнта залучалися дані клінічного фізикального обстеження дитини, антропометрії з оцінкою фізичного розвитку, результати лабораторно-інструментальних досліджень (загальноклінічні: клінічний аналіз периферичної крові (КАПК), загальний аналіз сечі, назоцитограма; імуноферментні: визначення концентрації лактоферину (LF), α -дифензинів 1–3 (HNP1–3), інтерферону- γ (IFN- γ) у ротоглотковій рідині, визначення рівня IFN- α , IFN- γ в сироватці крові), що підтверджували діагноз.

Перелічені вище методи обстеження дітей є загальновизнаними, жорстко стандартизованими, мають чіткий алгоритм їх оцінки, є валідними для використання в загальноклінічній практиці.

Тяжкість стану дітей оцінювалась двічі в динаміці спостереження: у гострому періоді та періоді реконвалесценції з використанням стандартизованої BSS. За BSS оцінювали вираженість проявів п'яти клінічних ознак ГБ: кашлю, мокротиння, хрипів, наявності болю в грудній клітці при кашлі і диспное. Вираженість цих ознак оцінюється за п'ятибальною шкалою Likert: 0 — відсутня, 1 — помірна, 2 — середньої тяжкості, 3 — тяжка і 4 — дуже тяжка. Діапазон сумарної кількості балів коливався від 0 до 20 [25].

Статистична обробка даних проводилася за допомогою програм Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та програмного продукту Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA). ROC-аналіз та побудову ROC-кривих здійснювали в програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial version 17.4 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2018). Залежно від розподілу статистичних сукупнос-

тей застосовували як параметричні, так і непараметричні критерії.

Динамічне спостереження за 122 дітьми з ГБ віком від 1 до 6 років, які були включені до дослідження, проводилось в умовах стаціонарного відділення та в катамнезі після виписки зі стаціонару до повного клінічного одужання.

Результати та обговорення

Аналіз анамнестичних даних 122 дітей віком від 1 до 6 років із групи спостереження показав, що всі діти за рівнем фізичного розвитку при народженні відповідали середньому рівню за критеріями ВООЗ та мали середню вагу при народженні ($3455,3 \pm 104,6$ г). Питома вага дітей від 1 року до 3 років становила 85 осіб (75,0 %), а дітей від 3 до 6 років — 37 осіб (25,0 %).

В анамнезі в 21 особи (17,5 %) відмічались особливості перебігу неонатального періоду, а саме перинатальне ураження центральної нервової системи (ЦНС), та в 3 дітей (2,5 % від загального числа спостережень) була зареєстрована неонатальна жовтяниця.

За нашими даними, на природному вигодовуванні до 1 року перебували 85 дітей (70 %). Медикаментозну профілактику рахіту протягом першого року життя отримувала майже кожна друга дитина (60 осіб). Вакцинованими відповідно до календаря щеплень були 67,5 % дітей (82 особи), частково вакцинованими — 37 осіб (30 %), і не мали даних про вакцинацію 3 дітей (2,5 %).

Спорадично хворіла на гострі респіраторні захворювання 61 дитина (50 %), в анамнезі мали гострі кишкові інфекції (ГКІ) 12 осіб (10 %), та 49 дітей (40 %) хворіли на ГБ.

У 49 хворих (40,0 %) батьки мали шкідливі звички, серед яких паління матері підтверджено в 12 родинах (10,0 %), паління батька — в 37 (30,0 %).

Прояви алергії в анамнезі мали 27 дітей (22,5 %), серед яких харчову алергію відзначено в 15 осіб (12,5 %), а медикаментозну — у 12 осіб (10,0 %).

Анемія I ступеня була зареєстрована в 52 осіб (42,5 %), у 12 дітей (10,0 %) визначені ознаки хронічного запального процесу в мигдаликах, а остаточні явища перинатального ураження ЦНС відзначалися в 6 дітей (5,0 %).

Аналіз особливостей перебігу ГБ у пацієнтів групи спостереження показав, що у всіх дітей ГБ мав гострий початок. Причиною звернення батьків дітей до педіатра або причиною госпіталізації до стаціонару були скарги на підвищення температури тіла до субфебрильних або фебрильних цифр, кашель, млявість та

нежить. У більше ніж половини хворих кашель мав сухий, нав'язливий характер та супроводжувався відчуттям болю в грудній клітці в дітей, старших від 3 років, та вираженим занепокоєнням у дітей раннього віку.

Зі слів батьків, кашель з'являвся приблизно на 3-тю — 4-ту добу захворювання, із подальшим збільшенням як його частоти, так і вираженості. У 73 дітей (60,0 %) кашель був головною скаргою при надходженні до стаціонару; лихоманка стала причиною звернення за медичною допомогою в 37 осіб (35,0 %). Лихоманка, як правило, виникала в 1-шу — 2-гу добу захворювання з підйомами до 3–4 разів у 1-шу добу та до 4–6 разів у 3-тю та 4-ту добу розвитку ГБ. Розподіл скарг у дітей основної групи з ГБ при зверненні за медичною допомогою в стаціонарі поданий в табл. 1.

При загальному клінічному обстеженні дітей із ГБ на момент надходження до стаціонару (первинне обстеження) встановлено (табл. 2), що прояви катарального синдрому спостерігалися в 119 осіб (97,5 %), прояви синдрому інтоксикації — у 91 особи (75,0 %), тоді як гіпертермічний синдром відмічався в кожного четвертого (30 хворих), а прояви ацетонемічного синдрому спостерігалися у 12 осіб 10,0 %.

Зміни при аускультатії легенів (табл. 2.) у вигляді сухих та вологих хрипів були в 91 (75,0 %) дитини, причому вологі хрипи зареєстровані в 79 (65,0 %) дітей, сухі — у 12 (10,0 %) осіб.

Тяжкість стану дітей групи спостереження з ГБ була обумовлена вираженістю та тривалістю основних клінічних синдромів захворювання, насамперед синдромом інтоксикації, проявами катарального синдрому та гіпертермії. Легкий перебіг ГБ мали лише 6 дітей із групи (5,0 %), тоді як середньотяжкий зареєстровано в 73 дітей (60,0 %) та тяжкий — у 43 (35,0 %) дітей із групи спостереження.

У динаміці перебігу захворювання двічі — в гострому періоді та в періоді реконвалесценції проведено спостереження за вираженістю та тривалістю збереження тих чи інших клінічних проявів ГБ у дітей від 1 до 6 років.

При проведенні клінічної оцінки стану тяжкості хворого з урахуванням поставлених завдань нами використовувалася запропонована L. Dome, R. Schuster у 1996 році Bronchitis Severity Score (табл. 3).

Середня загальна сума балів у гострому періоді, за BSS, що характеризує тяжкість проявів захворювання, становила $8,2 \pm 0,4$ бала (табл. 3).

За нашими спостереженнями, всі діти мали позитивну динаміку захворювання до періоду реконва-

Таблиця 1. Розподіл скарг при надходженні до стаціонару в дітей, хворих на ГБ, від 1 до 6 років

Основна скарга	Група спостереження, n = 122	
	Абс.	%
Кашель	73	60
Лихоманка	37	35
Млявість	3	2,5
Нежить	3	2,5

лесценції та зменшення загальної кількості балів із $8,2 \pm 0,4$ у гострому періоді до $3,9 \pm 0,3$ у періоді реконвалесценції. Серед ознак BSS найбільш значуще зменшення тяжкості проявів ГБ спостерігалось при оцінюванні наявності диспноє — зниження з $2,0 \pm 0,2$ до $0,4 \pm 0,1$ ($p \leq 0,001$) у періоді реконвалесценції та при оцінці кашлю і наявності болю в грудній клітці під час кашлю — з $2,3 \pm 0,1$ до $1,3 \pm 0,1$ та з $0,5 \pm 0,1$ до 0 відповідно при $p \leq 0,001$.

Таким чином, використовуючи BSS для оцінки стану хворого в динаміці від гострого періоду захворювання до періоду реконвалесценції за цифровою оцінкою проявів тяжкості основних клінічних симптомів ГБ у дітей від 1 до 6 років, ми мали можливість оцінити динаміку захворювання, оперуючи не лише суб'єктивними відчуттями хворої дитини або батьків дитини, але й маючи об'єктивні цифрові значення кожного симптому.

Відповідно до мети були проведені дослідження цитоархітектоніки слизової оболонки носової порожнини та лабораторна діагностика з використанням тестів першого рівня.

Дослідження цитоархітекτονіки слизової оболонки носової порожнини, зокрема таких показників, як інфільтрація еозинофільними гранулоцитами, дегенеративно-дистрофічні зміни епітелію, інфільтрація нейтрофільними гранулоцитами, наявність кокової мікрофлори, дало змогу оцінити характер та вираженість місцевого запального процесу в дітей групи спостереження та встановити певні особливості.

У пацієнтів із ГБ за результатами наноцитограми кількість лейкоцитів у гострому періоді захворювання становила $10,3 \pm 1,3$, серед яких відсоток нейтрофілних гранулоцитів становив $89,3 \pm 2,7$ %, а еозинофілів — $1,5 \pm 0,4$ % (табл. 4).

Зміни пейзажу цитоархітекτονіки слизової оболонки носової порожнини в дітей від 1 до 6 років, хворих на ГБ, на 7-му добу перебування в стаціонарі мали таку картину: у динаміці спостерігається тенденція ($p \geq 0,05$) зменшення кількості лейкоцитів та зменшення відсотка нейтрофільних гранулоцитів у назоцитограми.

Кількість слизу як прояву дегенеративно-дистрофічних змін епітелію слизової оболонки носової

Таблиця 2. Частота проявів основних клінічних симптомів і синдромів у дітей віком від 1 до 6 років із ГБ

Клінічні симптоми та синдроми	Група спостереження, n = 122	
	Абс.	%
Гострий початок захворювання	122	100
Катаральний синдром	119	97,5
Інтоксикаційний синдром	91	75
Ацетонемічний синдром	12	10
Гіпертермічний синдром	31	25
Наявність змін при аускультції легенів:	91	75
— Вологі хрипи	79	65
— Сухі хрипи	12	10

Таблиця 3. Результати динамічного спостереження тяжкості хворих із ГБ віком від 1 до 6 років за BSS (кількість балів)

Ознаки	Гострий період	Період реконвалесценції
Кашель	2,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
Мокротиння	1,9 ± 0,1	1,5 ± 0,1
Аускультативне визначення хрипів	2,0 ± 0,2	0,4 ± 0,1
Наявність болю в грудній клітці при кашлі	0,5 ± 0,1	0
Диспное	1,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1
Загальна кількість балів	8,2 ± 0,4	3,9 ± 0,3

Таблиця 4. Результати оцінки назоцитограм у динаміці перебігу ГБ у дітей віком від 1 до 6 років

Показник	Гострий період	Період реконвалесценції
Лейкоцити	10,30 ± 1,32	9,18 ± 1,00
Нейтрофільні гранулоцити, %	89,3 ± 2,7	87,0 ± 2,2
Еозинофіли	1,55 ± 0,42	1,45 ± 0,31

порожнини оцінювалась так: «-» — слиз відсутній, «+» — невелика кількість, «++» — помірна кількість, «+++» — велика кількість, «++++» — дуже велика кількість. За нашими даними, серед дітей групи спостереження 5,0 % не мали слизу в назоцитогамі, 50,0 % мали невелику кількість слизу, 35,2 % — помірну кількість та 9,8 % мали велику кількість слизу за рахунок проявів дистрофічно-дегенеративних змін епітелію. Стан колонізації слизової носа дітей із ГБ віком від 1 до 6 років при дослідженні стану цитоархітекτονіки слизової оболонки порожнини носа наведений у табл. 5.

Лабораторна діагностика тестів першого рівня, серед яких КАПК є обов'язковим, показала, що в КАПК у всіх дітей із ГБ у період розпаду хвороби спостерігалися ознаки запального процесу (табл. 6).

До періоду реконвалесценції ГБ у дітей від 1 до 6 років відмічалися такі зміни основних показників гемограми: вірогідно збільшилась кількість еритроцитів (із $3,8 \pm 0,1$ Т/л до $3,9 \pm 0,1$ Т/л), зменшилась ШОЕ (з $15,8 \pm 1,7$ мм/год до $12,4 \pm 2,5$ мм/год), зменшилась кількість лейкоцитів (із $6,6 \pm 0,8$ Г/л до $6,1 \pm 0,3$ Г/л), у лейкоцитарній формулі відносний нейтрофіліоз змінився лімфоцитозом, відсоток еозинофілів залишився на попередньому рівні, до періоду реконвалесценції зміни питомої ваги моноцитів та кількості тромбоцитів не мали вірогідного характеру.

Відповідно до чинного протоколу необхідність проведення диференціальної діагностики з метою виключення пневмонії обумовила необхідність призначення рентгенологічного дослідження органів грудної порожнини (ОГП) у 98 дітей (80,0 %). Рентгенологічне обстеження не виявило жодних змін на рентгенограмі ОГП у 25,0 % обстежених, посилення легеневого рисунка відмічалось у 53,0 % дітей, порушення структури кореня — у 3,0 %, у 19,0 % виявлено посилення рисунка з порушенням структури кореня.

Таким чином, проведені нами лабораторно-інструментальні дослідження дітей віком від 1 до 6 років із ГБ у динаміці оцінки змін перебігу захворювання дозволили виявити на рівні місцевих характеристик запалення слизової порожнини носа сталість ознак порушень цитоархітекτονіки, що дозволяє констатувати факт зберігання місцевого запалення на фоні клінічного поліпшення та свідчить про пролонгованість інфекційного процесу на даному рівні оцінки змін.

Показники периферійної крові в динаміці оцінки перебігу ГБ мали класичні фазові зміни гемограми для означеного патологічного процесу, що збігається з даними багатьох дослідників [7, 12–14].

Треба зазначити, що хоча рентгенографія ОГП проводилась за показаннями та потребою виключення пневмонії, однак у жодної дитини не було підтверджен-

Таблиця 5. Стан колонізації слизової носа дітей із ГБ віком від 1 до 6 років за даними назоцитогам

Кількість флори	Група спостереження, n = 122	
	Абс.	%
«-» — немає	6	5,0
«+» — невелика кількість	61	50,0
«++» — помірна кількість	43	35,2
«+++» — велика кількість	12	9,8
«++++» — дуже велика кількість	—	—

Таблиця 6. Зміна основних показників гемограми в динаміці захворювання в дітей віком від 1 до 6 років із ГБ

Показник	Гострий період	Період реконвалесценції	P між групами
Гемоглобін, г/л	$115,3 \pm 1,2$	$117,8 \pm 1,9$	$\leq 0,235$
Еритроцити, Т/л	$3,8 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,1$	$\leq 0,275$
Кольоровий показник	$89,2 \pm 0,2$	$89,5 \pm 0,4$	$\leq 0,573$
ШОЕ, мм/год	$15,8 \pm 1,7$	$12,4 \pm 2,5$	$\leq 0,441$
Лейкоцити, Г/л	$6,6 \pm 0,8$	$6,1 \pm 0,3^*$	$\leq 0,001$ (Фішера)
Еозинофіли, %	$1,5 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,4$	$\leq 0,253$
Паличкоядерні, %	$4,7 \pm 0,6$	$2,4 \pm 0,4$	$\leq 0,002$
Сегментоядерні, %	$46,0 \pm 2,6$	$29,5 \pm 3,8$	$\leq 0,002$
Лімфоцити, %	$45,7 \pm 2,7$	$63,4 \pm 4,4$	$\leq 0,001$
Моноцити, %	$2,2 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,6$	$\leq 0,108$
Тромбоцити, Г/л	$253,6 \pm 7,6$	$270,0 \pm 21,4$	$\leq 0,510$

но запалення паренхіми легень, що ще раз підкреслює відсутність обов'язковості даного виду обстеження в пацієнтів із клінічним діагнозом ГБ і збігається з останніми рекомендаціями Асоціації сімейних лікарів США (Scott Kinkade, Natalie A. Long, 2016).

Серед тестів другого рівня лабораторної діагностики відповідно до поставлених завдань дослідження проводилось визначення вмісту інтерферону, лактоферину, дефензинів (1–3) у ротоглотковій рідині та вмісту γ - та α -інтерферонів у сироватці крові.

За отриманими даними, у дітей від 1 до 6 років із ГБ спостерігалось вірогідне зниження концентрації IFN- γ у сироватці крові з $1,4 \pm 0,1$ нг/мл у гострому періоді захворювання до $0,9 \pm 0,1$ нг/мл у періоді реконвалесценції ($p \leq 0,03$); підвищення концентрації IFN- γ у ротоглотковій рідині з $0,9 \pm 0,1$ нг/мл до $1,2 \pm 0,1$ нг/мл у періоді реконвалесценції ($p < 0,034$); підвищення концентрації HNP 1–3 у ротоглотковій рідині з $1,33 \pm 0,10$ нг/мл у гострому періоді захворювання до $1,9 \pm 0,2$ у періоді реконвалесценції та тенденція до зниження концентрації лактоферину в ротоглотковій рідині з $1,8 \pm 0,2$ мкг/мл до $1,8 \pm 0,1$ мкг/мл відповідно (табл. 7).

Обговорення

Усі діти, хворі на ГБ, мали гострий початок захворювання, прояви катарального та запального синдромів, які характеризувались кашлем та наявністю вологих різнокаліберних хрипів при аускультції. Динамічне спостереження за всіма пацієнтами з ГБ із використанням BSS показало, що до періоду реконвалесценції в цих дітей залишалися кашель та виділення мокротиння з оцінкою 1,3 та 1,5 бала відповідно за BSS. За даними назоцитогам, цитоархітектоніка слизової оболонки порожнини носа характеризувалась проявами запалення й не змінювалась протягом захворювання від гострого періоду до періоду реконвалесценції. При оцінці динаміки вмісту IFN- γ та антимікробних пептидів у дітей із ГБ визначено підвищення рівня дефензинів у ротоглотковій рідині, тоді як суттєвих коливань рівнів інших антимікробних пептидів не було зареєстровано.

Нами проведено кореляційний аналіз 87 показників у 122 дітей із ГБ. На рівні імунних складових показана наявність прямих зв'язків між рівнем IFN- γ та рівнем антимікробних пептидів на початку захворювання і в періоді реконвалесценції та оберненого зв'язку рівня дефензинів на початку захворювання з рівнем лак-

тоферину в періоді реконвалесценції. Оцінка даних факторного аналізу дозволила визначити предикти тривалого перебігу захворювання в дітей, вірогідних кореляційних зв'язків між рівнем IFN та АМП, з одного боку, та загальною кількістю балів за BSS — з іншого, під час кореляційного аналізу виявлено не було.

На підставі отриманих даних нами розроблена математична модель розрахунку вірогідності затяжного перебігу гострого бронхіту в дітей.

Висновки

Таким чином, основними анамнестичними факторами високого ризику формування тривалого перебігу ГБ у дітей є паління матері, наявність фонових станів, таких як перинатальне ураження ЦНС та хронічний тонзиліт. Вагомими клінічними факторами ризику виникнення тривалого перебігу ГБ є підвищення температури тіла до $37,3$ – $37,8$ °C, тривалість лихоманки більше 4,7 дня. Прогнозувати тривалий перебіг захворювання можливо також, якщо рівень еозинофілів перевищує 4,0 %, паличкоядерних клітин вище 10,3 %, а сегментоядерних — вище 33,8 %. Тривалий перебіг захворювання можливий також при рівнях α -дефензинів у ротоглотковій рідині більше 2,2 нг/мл.

За нашими даними, отриманими з використанням послідовного аналізу Вальда, чинники, які запобігають розвитку тривалого перебігу ГБ, такі: підвищення температури тіла до фебрильних цифр, тривалість лихоманки не більше 3 діб, кількість γ -інтерферону в ротоглотковій рідині $1,8$ – $2,4$ нг/мл.

Сумарна кількість балів, отриманих за BSS, відображає вираженість проявів п'яти клінічних ознак ГБ: кашлю, мокротиння, хрипів, наявності болю в грудній клітці при кашлі і диспное. Динамічні зміни загальної суми корелюють із клінічними результатами і задоволеністю пацієнтів та їх батьків лікуванням.

Серед ознак BSS найбільш значуще зменшення тяжкості проявів ГБ спостерігалось при оцінюванні наявності диспное — зниження з $2,0 \pm 0,2$ до $0,4 \pm 0,1$ ($p \leq 0,001$) у періоді реконвалесценції та при оцінці кашлю і наявності болю в грудній клітці під час кашлю з $2,3 \pm 0,1$ до $1,3 \pm 0,1$ та $0,5 \pm 0,1$ до 0 відповідно при $p \leq 0,001$.

Використання BSS для оцінки стану хворого в динаміці від гострого періоду захворювання до періоду реконвалесценції надає можливість оцінити динаміку захворювання цифровою оцінкою проявів тяжкості основних клінічних симптомів ГБ у дітей від 1 до

Таблиця 7. Оцінка рівня γ -інтерферону, лактоферину, дефензинів (1–3) у ротоглотковій рідині та вміст γ -інтерферонів у сироватці крові в динаміці перебігу ГБ у дітей віком від 1 до 6 років

Показник	Група спостереження, n = 122	
	До лікування	Після лікування
IFN- γ в сироватці крові, нг/мл	$1,4 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,1^*$
IFN- γ в ротоглотковій рідині, нг/мл	$0,9 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1^*$
γ -дефензини (1–3) у ротоглотковій рідині, нг/мл	$1,3 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2^*$
Лактоферин у ротоглотковій рідині, мкг/мл	$1,8 \pm 0,2$	$1,80 \pm 0,12$

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

6 років, оперуючи не лише суб'єктивними відчуттями хворої дитини або батьків дитини, але й об'єктивними цифровими значеннями кожного симптому.

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

Список літератури

1. Абатуров А.Е. Система неспецифической защиты респираторного тракта Хемокин CCL20/MIP-3α. *Здоровье ребенка*. 2011. 6(33). 150-155.
2. Абатуров О.Є., Токарева Н.М. Ефективність лікування респіраторних вірусних захворювань у дітей із використанням бактеріальних лізатів. *Здоровье ребенка*. 2015. 1(60). 21-24.
3. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Гріп та гострі респіраторні інфекції. 2014. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_499_Gryp/2014_499AKN_Gryp_GRI.pdf
4. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Ведення найбільш поширених станів у дітей віком до 5 років у контексті інтегрованого ведення хвороб дитячого віку. 2016. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_438_IVHDV/2016_438_AKN_IVHDV.pdf
5. Антипкін Ю.Г., Волосовець О.П., Майданник В.Г. та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни. *Здоровье ребенка*. 2018. 13(1). 1-11.
6. Бекетова Г.В., Солдатова О.В. Комплексная терапия острых респираторных инфекций у детей. *Современная педиатрия*. 2016. 5(77). 34-41.
7. Зайков С.В., Катилов А.В., Лайко Л.И., Дмитриев Д.В. Острый бронхит у детей, принципы диагностики и терапии. *Medikal Nature*. 2017, травень. 1(21). 2-6.
8. Івахно О.П., Козярін І.П., Чорна В.В., Мазнюк В.М. Динаміка стану здоров'я дитячого населення за останні роки реформування медичної сфери України. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шулика*. 2015. 24(3). 447-454.
9. Крючко Т.О., Абатуров О.Є., Ткаченко О.Я., Токарева Н.М. Пріоритетність застосування фітопрепаратів у лікуванні вірусних респіраторних інфекцій у дітей. *Здоровье ребенка*. 2018. 13(1). 59-65.
10. Леженко Г.О., Пашкова О.Є., Крайня Г.В. Вміст антимікробних пептидів у дітей раннього віку, хворих на гострий бронхіт, залежно від етіологічного чинника. *Здоровье ребенка*. 2017. 12(1). 95-102.
11. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению осложненных острых респираторных инфекций у детей. Киев, 2016. 56 с.
12. Майданник В.Г., Емчинская Е.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых бронхитов у детей с позиции доказательной медицины. Киев, 2014. 56 с.
13. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г. Гострий бронхіт у дітей. *Дитячий лікар*. 2015. 8(45). 28-36.
14. Марушко Ю.В. Захворювання органів дихання у дітей. Невідкладні стани в дитячій пульмонології: Навчальний посібник. 2013. 216 с.
15. Наказ МОЗ України від 13.01.2005 р. № 18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія».
16. Овчаренко Л.С., Бережний В.В., Лапшин В.Ф. та ін. Гострі бронхіти у дітей: Навчальний посібник. Запоріжжя: Просвіта, 2016. 131 с.
17. Самсыгина Г.А. Кашель у детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 182 с.
18. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: Практическое руководство. Москва: Педиатр, 2012. 480 с.
19. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Інтегроване ведення хвороб дитячого віку». mtd.dec.gov.ua/dodatki/2016_438_IVHDV/2016_438_AKN_IVHDV
20. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції». Наказ МОЗ України від 16.07.2014 № 49.
21. Berlutti F., Pantanella F., Natalizi T. et al. Antiviral properties of lactoferrin-a natural immunity molecule. *Molecules*. 2011, Aug. 16. Vol. 16(8). 6992-7018. doi: 10.3390/molecules16086992.
22. Drjac C., Laubret D., Riffault S., Descamps D. Pulmonary Susceptibility of Neonates to Respiratory Syncytial Virus Infection: A Problem of Innate Immunity. *J. Immunol. Res.* 2017. 87(34). 504. doi: 10.1155/2017/8734504.
23. Jahani S., Shakiba A., Jahani L. The Antimicrobial Effect of Lactoferrin on Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *International Journal of Infection*. 2015. Vol. 2(3). e27954. doi: 10.17795/iji27954.
24. Kalayci S., Iyigundogdu Z.U., Yazici M.M. et al. Evaluation of Antimicrobial and Antiviral Activities of Different Venoms. *Infect Disord Drug. Targets*. 2016. Vol. 16(1). 44-53. PMID: 26743517.
25. Kardos P., Lehl S., Kamin W., Matthys H. Assessment of the effect of pharmacotherapy in common cold/acute bronchitis — the Bronchitis Severity Scale. *Pneumologie*. 2014, Aug. Vol. 68(8). 542-546. doi: 10.1055/s-0034-137733223.1.
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, May. Vol. 114(5). 364-369. doi: 10.1016/j.anaai.2015.02.008. Epub 2015, Mar 6.
27. Lefevre M., Racedo S.M., Denayrolles M. et al. Safety assessment of *Bacillus subtilis* CU1 for use as a probiotic in humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2017, Feb. Vol. 83. 54-65. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.010.
28. Lefevre M., Racedo S.M., Ripert G. et al. Probiotic strain *Bacillus subtilis* CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Immun. Ageing*. 2015, Dec 3. 12. 24. doi: 10.1186/s12979-015-0051-y.
29. Mishlanov V.Y. Defensins and other antimicrobial peptides and a role of neutrophil protein-synthesizing function disorders for pathogenesis of respiratory diseases. *Pulmonologiya*. 2014. Vol. 3. 104-112. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-104-112.
30. Moawad E.M., Paron M.A., Maher M.R. Cross-sectional evaluation of the Bronchitis Severity Score in Egyptian children: A move to reduce antibiotics. *S. Afr. Med. J.* 2017, March 29. Vol. 107(4). 342345. doi: 10.7196/SAMJ.2017.v107i4.11428.
31. Plusa T. Butamirate citrate in control of cough in respiratory tract inflammation. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2017. Vol. 43(254). 69-74.
32. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog.* 2017, Sep 21. Vol. 13(9). 35-38.
33. Smith S.M., Fahey T., Smucny J., Becker L.A. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. 6. CD000245.
34. Sumi C.D., Yang W., Yeo I.C., Hahn Y.T. Antimicrobial peptides of the genus *Bacillus*: a new era for antibiotics. *Can. J. Microbiol.* 2015, Feb. Vol. 61(2). 93-103. doi: 10.1139/cjm-2014-0613.

Отримано/Received 18.08.2020

Рецензовано/Revised 02.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 09.09.2020 ■

Information about authors

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

N.M. Tokareva, 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., Токарева Н.М.

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

Возможности использования шкалы Bronchitis Severity Score для оценки эффективности лечения острого бронхита у детей

Резюме. Актуальность. В течение последних почти ста лет в структуре общей заболеваемости острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают первое место, что подтверждено информационными бюллетенями Всемирной организации здравоохранения и официальными статистическими и эпидемиологическими правительственными отчетами различных стран по проблемам здоровья ребенка. В мире, независимо от уровня развития страны, уровень заболеваемости ОРВИ у детей превышает уровень всех инфекций в 7–7,5 раза, что в 1,5–3 раза больше, чем у взрослых, а в когорте детей до 3 лет их удельный вес составляет до 65,0 % от всех зарегистрированных острых инфекционных заболеваний. По данным украинских исследователей, у 20,0 % пациентов с ОРВИ регистрируется острый бронхит (ОБ). В возрасте от 1 до 3 лет заболеваемость ГБ достаточно постоянная и колеблется в пределах 75–250 на 1000 детей, а среди госпитализированных в инфекционные отделения для детей с респираторной патологией у каждого второго или третьего ребенка верифицирован диагноз ОБ, что составляет от 50,0 до 75,0 % госпитализированных. В этиологической структуре ОРВИ каждые 15–20 лет происходят изменения состава основных возбудителей, что, несомненно, влияет на существующие диагностические и лечебные мероприятия относительно терапии ОРВИ. В последнее время исследования относительно этиологии инфекций верхних дыхательных путей показали, что чаще всего причинно-значимыми фак-

торами являются вирусы, а использование современных методов диагностики позволяет установить этиологический фактор ОРВИ в 56,0–80,0 % случаев. **Цель исследования:** изучить клинко-иммунологические особенности течения ОБ у детей от 1 до 6 лет с оценкой тяжести состояния в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции с использованием шкалы Bronchitis Severity Score (BSS); определить клинко-анамнестические и лабораторные факторы риска развития длительного течения ОБ у детей от 1 до 6 лет. **Материалы и методы.** В работе приведены материалы клинического наблюдения, клинко-лабораторного и инструментального обследования 122 детей в возрасте от 1 до 6 лет с ОБ. **Выводы.** Установлено, что клинко-анамнестические предикты (перинатальное поражение центральной нервной системы, низкая масса тела при рождении, курение матери), степень тяжести ОБ (по показателю общего количества баллов по BSS) и фазовые изменения концентрации антимикробных пептидов и интерферонов определяют риск развития длительного течения заболевания. Определение степени тяжести состояния у детей с ОБ с использованием BSS позволяет усовершенствовать терапевтические мероприятия и предоставляет возможность дифференцированного выбора патогенетически обоснованного лечения на этапе стационарного ведения пациентов.

Ключевые слова: острый бронхит; дети; Bronchitis Severity Score

A.E. Abaturov, N.M. Tokareva

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

Possibilities of using the Bronchitis Severity Scale to assess the effectiveness of the treatment of acute bronchitis in children

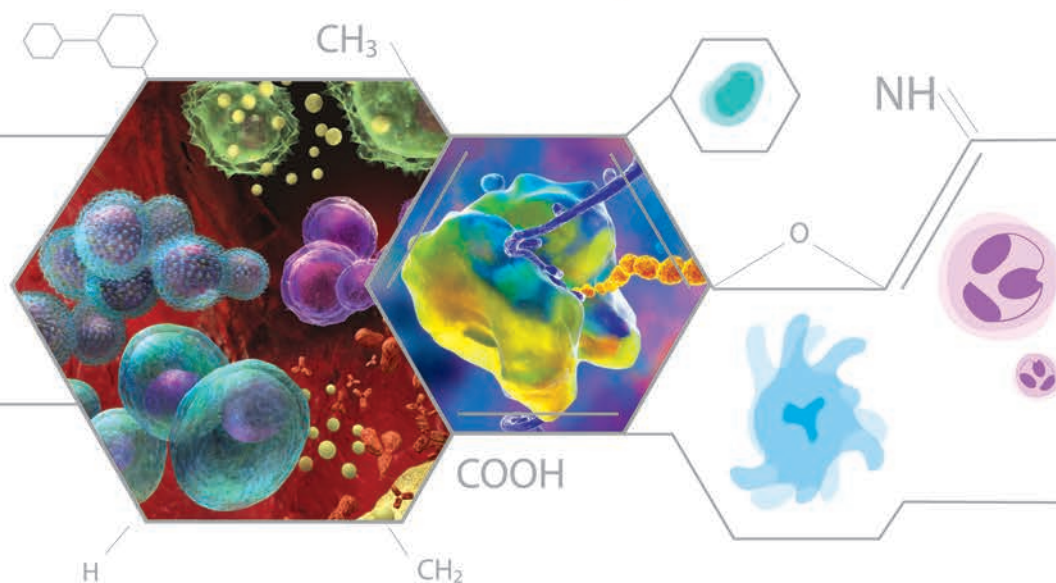
Abstract. Background. In the structure of the overall morbidity, acute respiratory viral infections (ARVI) occupy the first place, which is confirmed by the official statistical and epidemiological government reports of various countries on children health problems. The incidence of ARVI in children exceeds the level of all infections by 7–7.5 times, which is 1.5–3 times as much as in adults, and in the cohort of children under 3 years of age, their share is up to 65.0 % of all registered acute infectious diseases. According to Ukrainian researchers, acute bronchitis (AB) is recorded in 20.0 % of patients with ARVI. In the etiological structure of ARVI, changes in the composition of the main pathogens occur every 15–20 years, which certainly affects the existing diagnostic and therapeutic measures. Studies on the etiological structure of diseases of the upper respiratory tract have shown that causative agents are mostly viruses, and the use of modern diagnostic methods makes it possible to establish the etiological factor of ARVI in 56.0–80.0 % of cases. The purpose of the study: to investigate the clinical features of the course of AB in children from 1 to 6 years old with an assessment of the

severity of the condition in the acute period of the disease and in the period of convalescence using the Bronchitis Severity Scale; to determine clinical anamnestic and laboratory risk factors for the development of a protracted course of AB in children from 1 to 6 years old. **Materials and methods.** The work presents materials of clinical observation, clinical laboratory and instrumental examination of 122 children aged 1 to 6 years with AB. **Conclusions.** It has been found that clinical and anamnestic predictors (perinatal lesion of the central nervous system, low birth weight, maternal smoking), the severity of AB (in terms of the total score on the Bronchitis Severity Scale) and phase changes in the concentration of antimicrobial peptides and interferons determine the risk of developing a protracted course of the disease. The determination of the severity of the condition in children with AB using the Bronchitis Severity Scale makes it possible to improve therapeutic measures and provides an opportunity for a differentiated choice of pathogenetically based treatment at the stage of inpatient management.

Keywords: acute bronchitis; children; Bronchitis Severity Scale

ГРОПРИНОЗИН®

Інозин пранобекс, 500 мг



РЕАЛЬНА ДОПОМОГА ІМУННІЙ СИСТЕМІ

Коротка інструкція для медичного застосування препаратів ГРОПРИНОЗИН®, ГРОПРИНОЗИН® РІХТЕР

Склад. Таблетки: діюча речовина: інозин пранобекс; 1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, повідон, магнію стеарат. Сироп: діюча речовина: інозин пранобекс; 5 мл сиропу містять 250 мг інозину пранобексу; допоміжні речовини: метилпарагідроксibenзоат (Е 218), пропілпарагідроксibenзоат (Е 216), сахароза, натрію гідроксид (Е 524), кислоти лимонної моногідрат (Е 330), вода очищена. **Лікарська форма.** Таблетки. Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні препарати для системного застосування. Код АТС J05A X05. **Показання.** Вірусні респіраторні інфекції; вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна — Барр, вірусом кору, вірусом паротиту, в тому числі у хворих з імуннодефіцитними станами. У складі комплексної терапії: папіломавірусної інфекції шкіри та слизових оболонок: гострокірцеві кондиломи, папіломавірусна інфекція вульви, вагіни та шийки матки; гострий вірусний енцефаліт; вірусні гепатити; підгострий склерозувальний паненцефаліт. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; подагра; гіперурикемія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовувати перорально. Дозова доза залежить від маси тіла, перебігу та тяжкості хвороби, стану хворого. **Таблетки:** дорослі та діти віком від 12 років: 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 6–8 таблеток, розподілених на 3–4 прийоми), максимальна добова доза — 4 г. Діти віком від 1 до 12 років: 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 1 таблетка на 10 кг маси тіла для дитини з масою тіла 10–20 кг, при масі тіла більше 20 кг призначати дозу, як для дорослих) за 3–4 прийоми на добу, максимальна добова доза — 4 г. Для полегшення прийому таблетку можна розтовкти та/або розчинити у невеликій кількості води безпосередньо перед застосуванням. **Сироп:** дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку: рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), зазвичай 3 г/добу (20 мл сиропу 3–4 рази на добу). Максимальна добова доза для дорослих — 80 мл сиропу. Діти віком від 1 року: рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), рівномірно розподілена на 3–4 прийоми. Дозовий режим розраховується, виходячи з маси тіла пацієнта: 10–14 кг — 3 x 5 мл; 15–20 кг — 3 x 5–7,5 мл; 21–30 кг — 3 x 7,5–10 мл; 31–40 кг — 3 x 10–15 мл; 41–50 кг — 3 x 15–17,5 мл. **Упаковка.** Таблетки: по 10 таблеток у блістері; по 2 (10 x 2) або по 5 (10 x 5) блістерів у картонній упаковці. Сироп: по 150 мл сиропу у флаконі; 1 флакон у картонній упаковці в комплекті з пристроєм для дозування з мірною шкалою від 0,5 мл до 5 мл. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Таблетки.** Інструкцію затверджено/зміни внесено Наказом МОЗ України № 798 від 14.07.2017. Р. п. МОЗ України: № UA/6286/01/01. **Сироп.** Інструкцію затверджено/зміни внесено Наказом МОЗ України № 1246 від 11.10.2017. Р. п. МОЗ України: № UA/16348/01/01.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.


GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50, 389-39-51, тел./факс: 389-39-52,
e-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

НОВА ФОРМА

САНЗИМ®

ПОРОШОК ДЛЯ
ПРИГОТУВАННЯ СИРОПУ



Рекомендовано до раціону харчування як **додаткове джерело харчових ензимів** природного походження.

Добре збалансована комбінація специфічних травних ферментів, що як каталізатори діють на вміст травного тракту, розщеплюючи його на більш прості і легкозасвоювані елементи.

СКЛАД:

	Міститься в 100 g (г) порошку	Міститься в 5 g (г) порошку
Папаїн	3,2 g (г)	160 mg (мг)
Пепсин	1,6 g (г)	80 mg (мг)
Санзим	0,4 g (г)	20 mg (мг)

Включення Санзиму® в дієтичне харчування сприяє значному зменшенню гастроінтестинальних проявів у дітей перших років життя з функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту.

Вживати дітям від 3 місяців.

Не є лікарським засобом. Добавка дієтична. Без ГМО.

Вироблено в Італії. 



УДК 616.3-008.1-053.37

Шадрін О.Г., Ковальчук А.А.

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

Оптимізація дієтичного харчування при функціональних розладах травлення в дітей

Резюме. У статті наведений досвід застосування ферментної дієтичної добавки при функціональній диспепсії в дітей. Особливу увагу приділено принципу вибору ферментного засобу. Одержані результати свідчать про доцільність застосування поліферментної дієтичної добавки Санзим® у комплексному лікуванні функціональної диспепсії в дітей.

Ключові слова: шлунково-кишковий тракт; підшлункова залоза; діти; дієтична добавка Санзим®

Вступ

Останнім часом серед виявленої патології органів травлення у дітей збільшується частка функціональних порушень, на які припадає від 60 до 80 % скарг пацієнтів, причому сам термін «функціональні» весь час переглядається, доповнюється й розширюється. На останньому Європейському гастроитижні (осінь 2019 р., м. Барселона, Іспанія) їм приділялася особлива увага, наголошувалось на їх поширеності (кожний другий житель планети) і постійному збільшенні факторів, що сприяють їх розвитку (зовнішнє середовище, якість життя, традиції і звички, урбанізація, стресогенність, якість питної води і їжі та багато інших).

У травні 2016 р. у рамках Американського гастроитижня в Сан-Дієго проведено IV перегляд Римських критеріїв, на якому були озвучені наміри виключити термін «функціональні» і запропоновано термін «порушення цереброінтестинальної взаємодії».

На сьогодні в педіатрії зберігається дві групи функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ): група G, що включає 7 функціональних класів у новонароджених і дітей раннього віку; і група H, що включає 3 класи, які стосуються функціональних розладів ШКТ у дітей і підлітків.

Особливостями ураження травної системи у дітей є анатомо-фізіологічна незрілість і раннє втягування в патологічний процес різних органів, основою яких є психогенні розлади, або, як прийнято говорити, дисфункція осі «головний мозок — шлунково-кишковий тракт». Звідси й значна кількість скарг у таких пацієнтів: абдомінальні болі, лабільність апетиту, різноманітні диспептичні й астеновегетативні скарги. Особливо актуальна проблема поліморбідності для педіатричної гастроентерології, вона виникає внаслідок виникнення порушень всмоктування й засвоєння нутрієнтів — мальабсорбції і мальдигестії [2, 7].

Ці явища можуть бути пов'язані, як з недостатністю продукції травних ферментів (у першу чергу панкреатичних), так і з їх хибною інактивацією (так зване закиснення дванадцятипалої кишки), розведенням ензимів у просвіті кишки, швидким транзитом кишкового вмісту, порушенням змішування ферментів з хімузом та іншими чинниками [1, 3, 7–9].

Причини й механізми розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ) різноманітні, виділяють абсолютну (первинну) і відносну (вторинну) панкреатичну недостатність [2, 6]. Абсолютну панкреатичну недостатність пов'язують зі

зменшенням об'єму функціонуючої ПЗ і спостерігають при муковісцидозі, аномаліях розвитку ПЗ, пухлинах ПЗ, синдромі Швахмана — Даймонда, синдромі Шелдона — Рея. Відносна панкреатична недостатність поширена значно більше й спостерігається при падінні інтрадуоденального рН нижче за 5,5 — синдромі Золлінгера — Еллісона, надлишковому бактеріальному росту в тонкій кишці, різноманітних моторних порушеннях у дванадцятипалій кишці, дефіциті жовчі й ентерокинази (порушення активації ліпази й трипсиногену) тощо [7].

У дитячому віці частіше зустрічається вторинна (транзиторна) екзокринна недостатність ПЗ, що викликає не блокаду, а депресію активності панкреатичних ензимів у дванадцятипалій кишці, у тому числі при функціональних захворюваннях.

Серед клінічних проявів вторинної зовнішньосекреторної недостатності ПЗ частіше за все зустрічаються абдомінальний синдром, нудота (інколи рецидивуюче блювання), зниження апетиту, загальна слабкість, зниження фізичної активності. Випорожнення жирні, замазкоподібні, погано змиваються, часто діарейні. При копрологічному дослідженні на зниження екзокринної функції ПЗ вказують підвищена кількість нейтрального жиру (стеаторея), сполучної тканини, м'язових волокон (креаторея), крохмалю (амілорея), вміст великої кількості неперетравленої їжі (лієнторея).

Усунення відносної панкреатичної недостатності перш за все спрямоване на ліквідацію синдромів мальабсорбції і мальдигестії. Найбільш часто синдром мальабсорбції розвивається у дітей раннього віку при різних захворюваннях, як спадкових, так і набутих, і не тільки кишечника, але й інших органів і систем організму. Це пояснюється недостатньою зрілістю в цей період життя багатьох ферментних систем, зниженням або повною відсутністю активності одного або декількох ферментів, необхідних для повного розщеплення харчових речовин і достатнього засвоєння організмом продуктів їх гідролізу.

З огляду на перебіг функціональних захворювань у дітей з їх поліморбідністю, тенденцією до зниження кислото- і пепсиноутворення в шлунку, часто вираженими порушеннями моторики травного тракту, невідповідністю між кількістю скарг і виявленими морфологічними змінами для корекції відносної екзокринної недостатності ПЗ можуть застосовуватися різні продукти з вмістом ферментів, які мають нижчу ферментну активність, ніж препарати підшлункової залози, але діють комбіновано на декілька ланок патологічного процесу.

На нашому ринку нещодавно з'явився оновлений поліферментний засіб Санзим®, що виробляється компанією «Лімхелс С.р.л.», Італія. Ця дієтична добавка виробляється у вигляді порошку для приготування сиропу і має суттєві переваги порівняно із сиропом, який тривалий час застосовувався в Україні. Основні складові частини залишилися такими самими, проте суттєво зменшилась кількість допоміжних речовин (зникли гліцерин, сорбіт, сироп і порошок полуни-

ний, натрію цитрат і пропіленгліколь; додатково введені мальтодекстрин, кремнію діоксид, сукралоза й натуральний ароматизатор «Лісові ягоди»), замість 8Е залишилося 4Е.

До складу препарату Санзим® входять тільки природні компоненти, що дуже важливо для застосування в педіатрії. Препарат є комбінацією травних ферментів (папаїну, пепсину) і мультиензимного комплексу Санзим. Пепсин — фермент класу гідролаз тваринного походження, він каталізує гідроліз білків і пептидів. Інші ферменти мають рослинне або фунгальне походження. Доведено, що рослинні й фунгальні ферменти більш стійкі в кислому середовищі, ніж тваринні, більш резистентні до інгібіторів тваринних панкреатичних ферментів, а також мають більш широкий спектр субстратної специфічності [4]. Папаїн має як кислотні, так і лужні властивості; він гідролізує білки, аміді і ефіри, особливо за зв'язками лейцину й гліцину. Максимальну активність проявляє при рН 5–8.

Важливо, що папаїн не тільки сам має протеолітичну активність, але й потенціює дію інших протеаз. Санзим (α-амілаза фунгального походження) — мультиензимний комплекс, отриманий шляхом ферментації грибка *Aspergillus oryzae*. До складу комплексу входять амілаза, протеаза й ліпаза, а також багато інших ензимів, включно з целюлозою, пектиназою, фосфатазою, рибонуклеазою тощо.

Цей склад сприяє гідролізу практично всіх компонентів хімусу, включно з білками, жирами, вуглеводами, полісахаридами, що входять до складу рослинних оболонок тощо. Важливо, що Санзим не тільки компенсує дефіцит ферментів, але і стимулює секреторно-евакуаторну функцію травного каналу, мобілізує власні можливості інтестинальної системи [3]. Саме тому цей продукт має свою нішу застосування: при функціональній диспепсії, у реабілітаційному періоді після перенесеного гострого панкреатиту або після купірування атаки при реактивному панкреатиті, сприяє усуненню гастро- і дуоденостазу, нормалізує антродуоденальну координацію, стимулює шлункову секрецію, покращує пасаж по товстій кишці. Окрім цього, недорозщеплені нутрієнти є харчовим середовищем для мікрофлори і сприяють дисбіотичним розладам. Ферментні препарати, гідролізуючи накопичені продукти, полегшують їх всмоктування й перетравлювання.

Форма випуску препарату Санзим® — порошок для приготування сиропу, він має приємний смак лісових ягід, забезпечує точність дозування, зручність прийому для дітей і пацієнтів із порушенням ковтання твердих інгредієнтів. Рідка форма полегшує введення препарату й забезпечує швидкість його дії.

Абсолютних протипоказань до застосування дієтичної добавки немає, окрім індивідуальної чутливості до компонентів продукту й застереження щодо обережного застосування в пацієнтів із цукровим діабетом.

Спосіб застосування й дозування розписані в інструкції, препарат приймається під час або відразу після їжі у вигляді свіжоприготовленого сиропу.

Мета дослідження: оцінка ефективності застосування дієтичної добавки Санзим® у дітей раннього віку з функціональними розладами шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебувало 50 дітей віком від 3 місяців до 3 років з ознаками функціональної диспепсії. Діагноз верифіковано на підставі Римських критеріїв IV із урахуванням аналізу скарг, аналітичних даних, клінічних і лабораторних методів обстеження, що проведені у відділенні проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Усі діти отримували базисну терапію, що включала дієтичні й режимні рекомендації, прокінетики, спазмолітики, антисекреторні й антацидні препарати, гастропротектори, седативні засоби.

Методом рандомізації хворі були розподілені на дві групи: основна — 30 дітей, які в комплексній терапії отримували дієтичну добавку Санзим®, контрольна — 20 дітей, які не отримували ніякого ферментного препарату. У всіх дітей шляхом клініко-параклінічного дослідження було виключено органічні захворювання шлунково-кишкового тракту.

Дозування дієтичної добавки проводилося таким чином: до 1 року — 0,5 грама (1 маленька мірна ложка) порошку розводили в 15 мл кип'яченої води, охолодженої до кімнатної температури, три рази на день під час або відразу після їжі; з 1 року до 3 років — 1,25 грама (1/2 великої мірної ложки порошку) розводили в 30–50 мл води.

Вживався тільки свіжоприготовлений сироп. Курс лікування — 14 днів.

Клінічна ефективність застосування препарату Санзим® оцінювалася в динаміці за інтенсивністю клінічних проявів, зміною нутритивного статусу, а також

за результатами копрологічного дослідження. Швидкість і ступінь зменшення або зникнення клінічних симптомів оцінювали на початку дослідження, на 7-й і 15-й дні лікування; показники копрограми — до і після проведеного лікування.

Оцінка переносимості й безпечності застосування препарату Санзим® проводилася на підставі аналізу суб'єктивних даних дитини, опитування батьків і за результатами об'єктивного спостереження.

Результати та обговорення

Отримані дані свідчать, що в процесі лікування хворих відмічена позитивна динаміка клінічних проявів захворювання (табл. 1).

При аналізі отриманих даних визначено, що впродовж лікування у всіх хворих, які перебували під спостереженням, були відзначені позитивні клінічні зміни з боку первинних скарг. Проте регрес симптомів був вірогідно вагомішим в основній групі. Так, больовий абдомінальний синдром поступово зникав у всіх дітей, але при застосуванні препарату Санзим® уже на 7-му добу він зник майже у 2/3 дітей основної групи, тоді як у контрольній групі він залишався в половини дітей. Після завершення курсу прийому поліферментного засобу даний синдром періодично відзначався лише в однієї дитини, тоді як у контрольній групі — у 8 разів частіше.

Диспептичний синдром у вигляді зригувань і періодичного блювання визначався в 60 % дітей основної і 65 % дітей контрольної групи на початку спостереження. На 7-му добу він зберігався лише в 13,3 і 45,0 % дітей порівнюваних груп відповідно, тобто майже в 3,4 раза частіше в контрольній групі. Після закінчення лікування симптоми зригування й блювання в основній групі не фіксувалися, тоді як у контрольній групі в 30 % випадків вони періодично проявлялися. Метеоризм у дітей раннього віку — досить стійкий симптом, який часто відзначається при перебігу функціональ-

Таблиця 1. Динаміка клінічних синдромів і симптомів в обстежених дітей (абс. (%)), n = 50

Клінічні синдроми і симптоми	До лікування		7-й день		Після лікування	
	Основна група (n = 30)	Контрольна група (n = 20)	Основна група (n = 30)	Контрольна група (n = 20)	Основна група (n = 30)	Контрольна група (n = 20)
Абдомінальний больовий синдром	30 (100,0)	20 (100,0)	11 (36,7)**	10 (50,0)*	1 (3,3)**	5 (25,0)*
Диспептичний синдром:						
— зниження апетиту	24 (80,0)	15 (75,0)	12 (40,0)**	13 (65,0)*	3 (10,0)**	6 (30,0)*
— зригування, блювання	18 (60,0)	13 (65,0)	4 (13,3)**	6 (30,0)*	0	5 (25,0)*
— метеоризм	24 (80,0)	16 (80,0)	10 (33,3)**	12 (60,0)*	2 (6,7)**	7 (35,0)*
— порушення характеру й частоти випорожнень	26 (86,7)	17 (85,0)	13 (43,3)**	14 (70,0)*	3 (10,0)**	8 (40,0)*
Вегетовісцеральний синдром:						
— дратівливість	25 (83,3)	16 (80,0)	15 (50,0)**	10 (50,0)*	3 (10,0)**	8 (40,0)*
— втомлюваність	18 (60,0)	13 (65,0)	12 (40,0)**	12 (60,0)*	4 (13,3)**	9 (45,0)*
— порушення сну	14 (46,6)	9 (45,0)	7 (23,3)**	8 (40,0)*	2 (6,7)**	5 (25,0)*

Примітка: * — різниця вірогідна в основній і контрольних групах ($p < 0,05$); ** — вірогідність різниці в динаміці лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Основні показники копрограми до та після лікування (абс. (%)), n = 50

Показники	До лікування		Після лікування	
	Основна група (n = 30)	Контрольна група (n = 20)	Основна група (n = 30)	Контрольна група (n = 20)
Креаторея	30 (100,0)	20 (100,0)	2 (6,7)	11 (55,0)*
Амилорея	20 (60,7)	13 (65,0)	3 (10,0)	6 (30,0)*
Стеаторея	17 (56,7)	11 (55,0)	2 (6,7)	9 (45,0)*
Ліенторея	18 (60,0)	11 (55,0)	3 (10,0)	6 (30,0)*

Примітка: * — різниця вірогідна в основній і контрольних групах ($p < 0,05$).

них захворювань, він ще зберігався в 1/3 дітей основної і 2/3 дітей контрольної групи, але після курсу препарату Санзим® спорадично турбував лише 6,7 % дітей, тоді як у групі контролю спостерігався вп'ятеро частіше. Зниження апетиту й порушення характеру і частоти випорожнень втреті швидше регресували в основній групі.

Що стосується проявів вегетовісцерального синдрому, то на початку спостереження вони зустрічалися майже з однаковою частотою у дітей обох груп, тоді як у кінці в контрольній групі відзначалися втреті частіше.

На початку дослідження копрологічні зміни зустрічалися з однаковою частотою в обох групах хворих (табл. 2), вказуючи на порушення процесів травлення. У дітей з функціональною диспепсією при копрологічному дослідженні виявлялися: велика кількість неперетравлених решток їжі (ліенторея) і крохмальних зерен (амилорея), меншою мірою — м'язових волокон (креаторея) і нейтрального жиру (стеаторея 2-го типу).

Після завершення лікування порівняння показників засвідчило, що в основній групі вірогідно зменшилася креаторея (100,0 і 6,7 %), амилорея (60,7 і 10,0 %), ліенторея (60,0 і 10,0 %) і стеаторея (56,7 і 6,7 %). Проте у дітей контрольної групи динаміка копрограми була повільнішою і не такою суттєвою. Після завершення лікування копрологічні показники пацієнтів основної групи майже не відрізнялися від референтних значень, тоді як у контрольній групі такі ж показники були знижені недостатньо.

Об'єктивним проявом покращення нутритивного статусу також є позитивна динаміка показників копрограми.

Висновки

1. Призначення ферментів вимагає від лікаря диференційованого підходу в кожному конкретному випадку з урахуванням механізмів розвитку захворювання, що призвели до порушень процесів травлення.

2. Форма випуску, смакові якості й нормалізація функціональних порушень свідчить про доступність і ефективність, а відсутність побічних реакцій — про безпечність застосування поліферментної дієтичної добавки Санзим® у педіатричній практиці.

3. Включення препарату Санзим® у дієтичне харчування сприяє значному зменшенню й зниженню

гастроінтестинальних проявів у дітей перших років життя з функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Шадрін О.Г., Гайдучик Г.А. Оптимізація терапії гастроінтестинальних розладів при харчовій непереносимості в дітей раннього віку. *Здоров'я дитини*. 2016. № 3(71). С. 27-31.
2. Бережной В.В., Курило Л.В., Козачук В.Г. Принципы ферментной терапии у детей. *Современная педиатрия*. 2014. № 8(64). С. 1-4.
3. Губергриц Н.Б., Воронин К.А. Оптимизация лечения хронического бескаменного холецистита в сочетании с реактивным панкреатитом и функциональными запорами у пожилых больных. *Сучасна гастроентерологія*. 2011. № 2(58). С. 65-71.
4. Беляев О.В. Энзимотерапия недостаточности пищеварения. *Химико-фармацевтический журнал*. 1997. № 6. С. 3-7.
5. Чернега Н.В., Денисова М.Ф. Опыт применения Дигестина в комплексной терапии функциональной диспепсии у детей. *Сучасна гастроентерологія*. 2005. № 1(21). С. 96-99.
6. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Применение ферментных препаратов при нарушениях пищеварения у детей. *Педиатрия*. 2006. № 6. С. 61-65.
7. Казак С.С., Прокопенко І.Г. Энзимна терапія при хронічній патології органів травлення у дітей. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2003. № 6. С. 7-11.
8. Безкаравайный Б.А., Волошин А.Н., Бондаренко Г.Г., Митякина И.Ю., Неженцева О.П. Синдром мальабсорбции у детей: поиск новых способов лечения. *Современная педиатрия*. 2010. № 6. С. 87-89.
9. Ткач С.М., Сизенко А.К. Синдром мальабсорбции: новая классификация, основные причины и механизмы развития. *Сучасна гастроентерологія*. 2012. № 3(65). С. 114-121.
10. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення, Наказ МОЗ України № 59 від 21 січня 2013 р. [Електронний документ]. URL: www.moz.gov.ua.
11. *Pancreas: pathological practice and research*. Ed. by K. Suda. Basel: Karger, 2007. 318 p.
12. Cipolli V. Shwachman-Diamond syndrome: clinical phenotypes. *Pancreatolgy*. 2001. Vol. 1. P. 543-8.
13. Montalto M., Santoro L., D'Onofrio F., Curigliano V. Classification of Malabsorption syndromes. *Dig. Dis*. 2008. Vol. 26. P. 104-111.

Отримано/Received 21.08.2020

Рецензовано/Revised 02.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.09.2020 ■

Information about authors

Oleg Shadrin, MD, PhD, Professor, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
Alla Kovalchuk, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Шадрин О.Г., Ковальчук А.А.

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

Оптимизация диетического питания при функциональных расстройствах пищеварения у детей

Резюме. В статье представлен опыт применения ферментной диетической добавки при функциональной диспепсии у детей. Особое внимание уделено принципу выбора ферментного средства. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразно-

сти применения полиферментной диетической добавки Санзим® в комплексном лечении функциональной диспепсии у детей.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт; поджелудочная железа; дети; диетическая добавка Санзим®

O.H. Shadrin, A.A. Kovalchuk

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

Optimization of dietary nutrition in functional digestive disorders in children

Abstract. The article shows the experience of using an enzyme dietary supplement for functional dyspepsia in children. Particular attention is paid to the principle of selection of the enzyme agent. The results obtained indicate the advisability of using the polyen-

zyme dietary supplement Sanzyme® in the comprehensive treatment of functional dyspepsia in children.

Keywords: gastrointestinal tract; pancreas; children; dietary supplement Sanzyme®



Вплив мозкової гемодинаміки на показники уваги у дітей, хворих на бронхіальну астму

Резюме. Проведено гендерний аналіз кореляційної залежності показників уваги (за результатами проби Бурдона) та показників мозкової гемодинаміки (за результатами ультразвукової доплерографії) у дітей, хворих на бронхіальну астму (БА), порівняно зі здоровими дітьми. На показники уваги негативно впливають явища персистуючої венозної дисгемії, про що свідчить зворотна кореляційна залежність між швидкістю кровотоку по вені Розенталя та показником стійкості уваги як у хворих на БА хлопчиків, так і у хворих дівчаток. Додатковим чинником, який погіршує концентрацію уваги у всіх хлопчиків (здорових та хворих на БА), є міжпівкульна асиметрія кровотоку, про що свідчить пряма кореляційна залежність між зазначеними показниками. Неконтрольований перебіг БА погіршує показники уваги у дітей обох статей. Гендерні відмінності щодо погіршення функції уваги, а також неконтрольований перебіг БА потребують диференційної лікувально-корекційної та профілактичної допомоги, що дозволить підвищити якість лікування та поліпшити соціальну адаптацію хворих дітей.

Ключові слова: бронхіальна астма; діти; увага; мозкова гемодинаміка; гендерні особливості

Вступ

Увага в системі психологічних феноменів займає особливе місце. Вона є однією з базових складових когнітивних функцій людини. Без цілеспрямованої, стійкої уваги жодна серйозна діяльність або робота, запам'ятовування зокрема, неможлива. Ця функція відіграє важливу роль на всіх етапах розвитку дитини, як психосоматичного, так і соціального. Розлади уваги належать до легких когнітивних порушень, які представлені в МКХ-10 як окрема нозологічна група за кодом F 90.0 «Порушення активності й уваги (синдром дефіциту уваги з гіперактивністю)».

Сучасна нейропедіатрія серед основних причин когнітивних розладів у дітей визначає: генетичні розлади, перинатальні або постнатальні ушкодження головного мозку, зокрема ішемічні, соціально-психологічні фактори [1–3]. Низка наукових досліджень доводить, що саме порушення церебрального кровотоку є причиною формування ішемії мозку, тканинної гіпоксії, енергетичного дефіциту в нейронах мозку та

інших судинно-метаболических розладів з боку структур головного мозку. Зниження когнітивних функцій мозку на підґрунті його ішемічного ураження доведено в терапевтичній практиці на прикладах таких поширених хвороб, як гіпертензія, хвороба Альцгеймера тощо [4–6]. Прикро, що в педіатричній практиці спостерігається дефіцит праць, які б розглядали особливості кровопостачання головного мозку у дітей, хворих на бронхіальну астму (БА), та прогнозували їх вплив на когнітивні, психічні функції, особистісні характеристики дитини. Заповнюючи цю наукову прогалину, колектив кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету протягом кількох років плідно вивчає особистісні та когнітивні характеристики, стан гемодинаміки мозку (ГДМ) у хворих на БА дітей. Наші дослідження вказують на наявність у цієї групи дітей церебрально-гемодинамічних порушень, а також доклінічних проявів когнітивних розладів у вигляді зниження продуктивності, концентрації та стійкості уваги [7, 8]. Але сьогодні недостатньо лише

констатувати факти наявності когнітивних розладів у дитини, необхідно дослідити причини їх виникнення, взаємний вплив та прогноз подальшого формування як когнітивного розладу, так й перебігу БА.

Мета дослідження: провести гендерний аналіз кореляційної залежності показників уваги та показників ГДМ у хворих на БА дітей, оцінити виявлені взаємозв'язки порівняно з аналогічними показниками здорових дітей, диференціювати їх за статтю дитини. Необхідність проведення гендерного аналізу пояснюється такими факторами:

1. Синдром дефіциту уваги й гіперактивності має велике соціальне значення в житті дитини та частіше зустрічається у хлопчиків [9–11].

2. У науковій літературі зазначається, що в дитячому віці хлопчики хворіють на БА частіше, ніж дівчатка [12].

3. Доведено наявність гендерних особливостей ГДМ та уваги у хворих на БА дітей [13–16].

Гендерний аналіз дозволить об'єктивно визначити та оцінити наявність специфічних факторів впливу на показники уваги для дітей кожної статі, що в подальшому допоможе сформувати інформаційну базу для розробки диференційованого комплексу профілактичних і лікувальних заходів.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження базується на результатах комплексного доплерографічного та медико-психологічного тестування 101 дитини (71 хлопчик та 30 дівчаток) віком 10–17 років із діагнозом БА. Діти перебували на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні міської багатопрофільної дитячої лікарні № 5 м. Запоріжжя.

Критеріями включення в основну групу дослідження були: вік пацієнтів 10–17 років, встановлений діагноз БА, відсутність в анамнезі ураження ЦНС (гіпоксичного, травматичного та запального генезу) та осередкової патології головного мозку, відсутність скарг та проявів неврологічної патології за даними неврологічного обстеження. Контрольну групу становили 30 практично здорових дітей (17 хлопчиків та 13 дівчаток), репрезентативних за віком та статтю.

Ультразвукова доплерографія проводилась на сканері MyLab 50 (Esaote, Італія) з використанням фазованого (частота 2–5 МГц) та лінійного (частота 6–12 МГц) датчиків з можливістю кольорового та енергетичного доплерівського картування. Доплерографічне дослідження екстракраніальної ГДМ складалося із розрахунку 16 різноманітних показників, інтракраніальної ГДМ — включало 11 показників. Проводився аналіз авторегуляції мозкової гемодинаміки за результатами проби з гіперкапінічним навантаженням (із затримкою дихання) та розрахунком коефіцієнта реактивності на гіперкапінічне навантаження (K_p^+). Дослідження проводились хворим на БА дітям у неконтрольованому періоді та після досягнення контролю за перебігом хвороби. Всі результати доплерографічних досліджень у дітей з БА та їх аналіз відображені у наших статтях у наукових виданнях [13–16].

Оцінка уваги у дітей відбувалась шляхом медико-психологічного тестування з використанням коректурної проби Бурдона [17]. За результатами тестування розраховувались такі показники уваги: кількість знаків (КЗ), переглянутих дитиною за 150 секунд, що характеризує продуктивність (обсяг) уваги; кількість помилок (КП), зроблених дитиною за 150 секунд, що характеризує концентрацію уваги; показник стійкості уваги (S) — загальний показник рівня розвитку у дитини одночасно двох якостей уваги — продуктивності та концентрації. Результати медико-психологічного тестування дітей, хворих на БА, з ретельним аналізом цих показників було надруковано раніше [8].

Взаємозв'язок показників ГДМ та показників уваги оцінювався за результатами розрахунку й оцінки коефіцієнта кореляції (r) згідно із загальноприйнятою методикою [18]. Аналіз показників здійснювався шляхом порівняння з аналогічними показниками хворих на БА та здорових дітей диференційовано за статтю. Отримані дані оброблені методом варіаційної статистики за допомогою пакета прикладних програм Statistika for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR71D833214FAN5).

Результати та обговорення

З огляду на цілі нашого дослідження було проведено розрахунок кореляційної залежності між усіма показниками ГДМ і уваги, але тільки між деякими з них були наявні кореляційні зв'язки (табл. 1).

Для характеристики венозного відтоку від структур головного мозку ми оцінювали максимальну швидкість кровотоку ($V_{\max}$) по вені Розенталя. Базальна вена Розенталя є головною судиною для відтоку крові від структур середнього мозку, яка збирає кров від базальних ядер гемісфер мозку та із зони сірого бугра, анастомозує з венами основи мозку та внутрішніми мозковими венами. $V_{\max}$ по вені Розенталя є важливим доплерографічним патерном венозної дисгемії мозку при показниках, вищих ніж 15,0 см/с [16, 19, 20]. Цей показник у хворих на неконтрольовану форму БА хлопчиків і дівчаток становив $21,1 \pm 0,8$ см/с та $18,12 \pm 1,30$ см/с відповідно та вірогідно відрізнявся від показників здорових хлопчиків ($14,8 \pm 0,7$ см/с) та дівчаток ($13,7 \pm 0,8$ см/с), тобто структури головного мозку дітей з БА знаходились в стані гіпоксії внаслідок персистуючої венозної дисгемії та явищ веностазу. Встановлено зворотну кореляційну залежність між $V_{\max}$ по вені Розенталя та показником стійкості уваги (S) як у хлопчиків, так і у дівчаток з неконтрольованим перебігом БА, а саме: у хлопчиків відповідно $21,1 \pm 0,8$ см/с та $S = 1,13 \pm 0,06$, $r = -0,43$ ($p = 0,046$); у дівчаток відповідно $18,12 \pm 1,30$ см/с та $S = 1,23 \pm 0,07$, $r = -0,64$ ($p = 0,04$). Тобто явища веностазу, що супроводжують неконтрольований перебіг БА, погіршують стійкість уваги у дітей обох статей. Наші дані з цього приводу узгоджуються з літературними: в умовах періодично переривчастого кровотоку, або його нестабільності у вигляді порушень венозного відтоку від структур мозку, розвиток вищих кіркових функцій дитини не може проходити гармонійно. У першу чергу це стосується асоціативних зв'язків, найбільш відповідаль-

У здорових хлопчиків та хлопчиків із неконтрольованим перебігом БА негативний вплив на показники уваги пов'язаний також із міжпівкульною асиметрією головного мозку.

Можливо припустити, що одним із факторів ризику гендерної схильності хлопчиків до синдрому дефіциту уваги є вплив саме асиметрії кровотоку головного мозку.

Як здорові, так і хворі на БА хлопчики є групою ризику за гендерною ознакою щодо можливого виникнення синдрому дефіциту уваги.

Неконтрольований перебіг БА погіршує стан уваги у хворих на БА дітей порівняно зі здоровими.

Гендерні відмінності щодо погіршення функції уваги, а також неконтрольований перебіг БА потребують диференційної лікувально-корекційної та профілактичної допомоги, що дозволить підвищити якість лікування та поліпшити соціальну адаптацію таких дітей.

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

Інформація щодо внеску кожного автора: Недельська С.М. — концепція та дизайн дослідження; Акулова О.Ю. — збір, аналіз отриманих даних, написання тексту; Шумна Т.Є. — обробка матеріалів.

Список літератури

1. Duncan A.F., Matthews M.A. Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood. *Clin. Perinatol.* 2018. Vol. 45(3). P. 377-392. doi: 10.1016/j.clp.2018.05.001.
2. Cortese S., Coghill D. Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. *Evid. Based Ment. Health.* 2018. Vol. 21(4). P. 173-176. doi: 10.1136/ebmental-2018-300050.
3. Udagawa J., Hino K. Impact of Maternal Stress in Pregnancy on Brain Function of the Offspring. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 2016. Vol. 71(3). P. 188-194. doi: 10.1265/jjh.71.188.
4. Monastero R., Cicero C.E., Baschi R. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS). *J. Neurol.* 2018. Vol. 265(5). P. 1050-1058. doi: 10.1007/s00415-018-8800-4.
5. Matsubara Y., Osaka H., Yamagata T. Long-term outcome comes in motor and cognitive impairment with acute encephalopathy. *Brain Dev.* 2018. Vol. 40(9). P. 807-812. doi: 10.1016/j.braindev.2018.05.013.
6. Takahashi M., Oda Y., Sato K. Vascular risk factors and the relationships between cognitive impairment and hypoperfusion in late-onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatr.* 2018. Vol. 30(6). P. 350-358. doi: 10.1017/neu.2018.17.
7. Недельська С.М., Акулова О.Ю. Медико-психологічна характеристика особистості хворої на бронхіальну астму дитини середнього та старшого шкільного віку. *Педіатрія, акушерство і гінекологія.* 2012. № 2(75). С. 35-38.
8. Nedelska S.M., Akulova O.Yu., Shumna T.Ye. Attention as the basic component of cognitive functions of the brain and its features in children with bronchial asthma. *Zaporozhye medical journal.* 2020. T. 22. № 2(119). P. 215-219. ISSN 2306-4145.
9. Schans J.V., Çiçek R., de Vries T.W., Hak E., Hoekstra P.J. Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2017. Vol. 74 (Pt. A). P. 139-148. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.011 PMID: 28111269.
10. Yang C.F., Yang C.C., Wang I.J. Association between allergic diseases, allergic sensitization and attention-deficit/hyperactivity disorder in children: A large-scale, population-based study. *Journal of the Chinese Medical Association.* 2018. Vol. 81(3). P. 277-283. https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.016.
11. Efron D.J. Attention deficit hyperactivity disorder: Some challenging clinical scenarios. *Pediatr. Child Health.* 2018. Vol. 54(10). P. 1065-1067. doi: 10.1111/jpc.14148.
12. Boulet L.-P., Reddel H.K., Bateman E. et al. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *European Respiratory Journal.* 2019. Vol. 54(2). Article 1900598. https://doi.org/10.1183/13993003.00598-2019
13. Акулова О.Ю. Особенности ауторегуляции мозгового кровотока у больных бронхиальной астмой детей. *Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2013. Т. 13. № 3(43). С. 82-86.
14. Патент України на корисну модель № 95184, МПК (2014.01) A61B8/00 Спосіб діагностики порушень кровопостачання головного мозку у дітей, хворих на бронхіальну астму. Акулова О.Ю. (UA); заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет (UA). № у 2014 07647. Заявл. 07.07.2014. Опубл. 10.12.2014 р. Промислова власність. 2014. № 23.
15. Недельська С.М., Акулова О.Ю. Особливості екстракраніальної гемодинаміки хворих на бронхіальну астму дітей. *Здоров'я ребенка.* 2014. № 6(57). С. 73-76.
16. Недельська С.М., Акулова О.Ю. Особливості стану венозної гемодинаміки головного мозку у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Здоров'я ребенка.* 2018. № 3(13). С. 18-24. doi: http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.13.3.2018.132905.
17. Коррекционная проба (тест Бурдона). Альманах психологических тестов. М., 1995. С. 107-111.
18. Гордин А.М. Статистика: учебник. М.: Дашков и К°, 2016. 451 с.
19. Абдуллаев Р.Я., Сисун Л.А. Допплерография сосудов головного мозга: методологические аспекты и нормальная анатомия. *Український радіологічний журнал.* 2010. № 1. С. 48-53.
20. Росин Ю.А. Допплерография сосудов головного мозга у детей. СПб.: МАПО, 2006. 114 с.
21. Hauser T.U., Iannaccone R., Ball J., Mathys C. et al. Role of the medial prefrontal cortex in impaired decision making in juvenile attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA Psychiatry.* 2014. Vol. 71(10). P. 1165-73. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1093.
22. Spittle A., Treyvaud K. The role of early development and intervention to influence neuro behavioral outcomes of children born preterm. *Semin Perinatol.* 2016. Vol. 40(8). P. 542-548. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.006.
23. McEwen B.S., Milner T. Understanding the broad influence of sex hormones and sex differences in the brain. *J. Neurosci. Res.* 2017. Vol. 95(1-2). P. 24-39. doi: 10.1002/jnr.23809.
24. McEwen B.S. Redefining neuroendocrinology: Epigenetics of brain-body communication over the life course. *Front Neuroendocrinol.* 2018. Vol. 49. P. 8-30. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.11.001.
25. Horton J.C., Fahle M., Mulder T., Trauzettel-Klosinski S. Adaptation, perceptual learning and plasticity of brain functions. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017. Vol. 255(3). P. 435-447. doi: 10.1007/s00417-016-3580-y.
26. Marrocco J., McEwen B.S. Sex in the brain: hormones and sex differences. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2016. Vol. 18(4). P. 373-383.
27. Gulyaeva N.V. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry (Mosc).* 2017. Vol. 82(3). P. 237-242. doi: 10.1134/S0006297917030014.

Отримано/Received 10.09.2020

Рецензовано/Revised 21.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.09.2020 ■

Information about authors

Svitlana Nedelska, MD, PhD, Professor, Head of Department of faculty pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com; phone +38 (098) 865 59 05; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2277-3875>

Olena Akulova, PhD, Assistant of Department of faculty pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: akulova1210@ukr.net; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3507-892X>

Tamila Shumna, MD, PhD, Professor at Department of faculty pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: tshumnaya72@gmail.com; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-0557-6714>

Недельская С.Н., Акулова Е.Ю., Шумная Т.Е.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Влияние мозговой гемодинамики на показатели внимания у детей с бронхиальной астмой

Резюме. Проведен гендерный анализ корреляционной зависимости показателей внимания (по результатам пробы Бурдона) и показателей мозговой гемодинамики (по результатам ультразвуковой доплерографии) у детей, больных бронхиальной астмой (БА), в сравнении со здоровыми детьми. На показатели внимания негативно влияют явления персистирующей венозной дисемии, о чем свидетельствует обратная корреляционная зависимость между скоростью кровотока по вене Розенталя и показателем устойчивости внимания, как у больных БА мальчиков, так и у больных девочек. Дополнительным фактором, снижающим концентрацию внимания у

всех мальчиков (здоровых и больных БА), является межполушарная асимметрия кровотока, о чем свидетельствует прямая корреляционная зависимость между указанными показателями. Неконтролируемое течение астмы ухудшает показатели внимания у детей обоих полов. Гендерные различия в ухудшении функции внимания, а также неконтролируемое течение БА требуют дифференциальной лечебно-коррекционной и профилактической помощи, что позволит повысить качество лечения и улучшить социальную адаптацию больных детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма; дети; внимание; мозговая гемодинамика; гендерные особенности

S.M. Nedelska, O.Yu. Akulova, T.Ye. Shumna

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Influence of cerebral hemodynamics on attention in children with bronchial asthma

Abstract. A gender analysis was carried out regarding the correlation between attention indicators (according to the results of the Bourdon test) and parameters of cerebral hemodynamics (according to the results of Doppler ultrasound) in children with bronchial asthma compared to healthy children. Attention is negatively affected by the phenomena of persistent venous insufficiency, as evidenced by the inverse correlation between the rate of blood flow through the vein of Rosenthal and the rate of stability of attention in both boys and girls with bronchial asthma. An additional factor that worsens the concentration of attention in all boys (both

healthy and those with asthma) is the interhemispheric asymmetry of blood flow, as evidenced by the direct correlation between these indicators. The uncontrolled course of bronchial asthma worsens the indicators of attention in children of both sexes. Gender differences in terms of the deterioration of attention function, as well as the uncontrolled course of bronchial asthma require differential treatment, correction and prevention, which will increase the quality of treatment and improve the social adaptation of sick children.

Keywords: bronchial asthma; children; attention; cerebral hemodynamics; gender features

ЛАКТАКОЛ®

ЩОБ МАЛЮК КОЛЬКИ ПОБОРОВ¹

Додаткове джерело ферменту лактази



*Упаковки
вистачає
до 80
годувань³*

*Вперше
в Україні -
без гліцерину²*

*Не треба підбирати дозу.
1 піпетка на 1 годування³*

*Приготування
«Ex tempore»*

**New
product**

1. Що обумовлені лактазною недостатністю.

2. У порівнянні з зареєстрованими на ринку України ферментами лактази.

3. Детальна інформація у листку-вкладиші.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом.

Звіт №3/8-A-4010/1-19-68159E. Виробник Erbozeta S.p.A., San Marino.

Представник в Україні: ТОВ «Асіно Україна», 03124, м. Київ, б-р В. Гавела, 8

НАРЕШТІ!



Смачний комплекс Омега-3

з вітамінами та мікроелементами

Омега-3

Zn

ПІДТРИМКА ЗОРУ

B6

D

РОЗУМОВИЙ РОЗВИТОК

ДЛЯ РОСТУ

ОмегаБаланс Zn ПЛЮС®
Сироп

100 мл

ОмегаБаланс Zn®
Сироп

5 мл

acino

ІННОВАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ! зручність використання

Скорочена інструкція для медичного застосування дієтичної добавки ОмегаБаланс Zn ПЛЮС®

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

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

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

Скорочена інструкція для медичного застосування дієтичної добавки ОмегаБаланс Zn

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

Ефективність застосування антилейкотрієнових препаратів для лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла й ожирінням

Резюме. Актуальність. Надлишкова маса тіла й ожиріння зменшують ефективність базисної проти-астматичної терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та їх комбінацією з β_2 -агоністами тривалої дії та теофілінами, тому досягнення контрольованості астми потребує підвищення дози препаратів. Антилейкотрієнові препарати розглядають як другу лінію терапії як альтернативу кортикостероїдам при лікуванні легкої персистуючої астми і як компонент базисної протизапальної терапії персистуючої середньотяжкої астми. Вибір варіанта базисної терапії при поєднанні астми та надлишкової маси тіла у дітей має бути обґрунтованим лікарем, забезпечуючи ризик-орієнтований підхід до терапії. **Мета:** порівняти ефективність двох схем базисної терапії бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла й ожирінням — схеми використання середніх доз інгаляційних глюкокортикостероїдів та схеми використання комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів з антилейкотрієновим препаратом. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження 64 хворих на бронхіальну астму дітей віком від 6 до 18 років з надлишковою масою тіла й ожирінням. Діти були розподілені на дві терапевтичні групи методом випадкової вибірки. Діти I групи отримували комбінацію антилейкотрієнового препарату з низькими дозами інгаляційних глюкокортикостероїдів протягом 3 місяців (схема терапії I). Діти II групи отримували середні дози інгаляційних глюкокортикостероїдів протягом 3 місяців (схема терапії II). Для порівняння ефективності схем терапії всім дітям проведена спірометрія, аналіз рівня сироваткового лептину, оцінка клінічних симптомів астми, астма-контроль тест, оцінка якості життя за опитувальником RAQLQ. Для аналізу результатів використовували непараметричні методи статистичної обробки даних. **Результати.** Результат парних порівнянь терапевтичних груп між собою після лікування виявив статистично значущу ($p < 0,05$) різницю результатів позитивного впливу лікування на користь схеми терапії I щодо покращення показників (Me [QI; QIII]) клінічних симптомів (зменшення денних, нічних симптомів і застосування бронхолітиків за потребою), зниження рівня прозапального адипокіну лептину в сироватці крові та показників якості життя за шкалами RAQLQ «Активність» і «Симптоми». При міжгруповому порівнянні результатів астма-контроль тесту показник відносного ризику 2,06 (95% ВІ 1,1 ÷ 3,9) вказує на збільшення в середньому у 2 рази ризику досягнення повністю контрольованої астми при застосуванні схеми терапії I порівняно із застосуванням схеми терапії II ($p = 0,037$). **Висновки.** Терапевтичний ефект схеми терапії з використанням комбінації низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів з антилейкотрієновим препаратом дозволяє рекомендувати саме її при виборі варіанта базисної терапії бронхіальної астми середньої тяжкості у дітей з надлишковою масою тіла й ожирінням.

Ключові слова: бронхіальна астма; надлишкова маса тіла; ожиріння; антилейкотрієновий препарат; діти

Вступ

Науковою групою міжнародних експертів «Глобальна ініціатива боротьби з астмою» (Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA) на підставі останніх публікацій і результатів досліджень виділено п'ять фенотипів бронхіальної астми (БА): алергічна, неалергічна, БА з пізнім дебютом, БА з фіксованою обструкцією дихальних шляхів, БА у хворих з ожирінням (Ож) [1].

Щодо ведення хворих із коморбідністю БА-Ож у матеріалах GINA-2020 зазначено, що кортикостероїди залишаються основними терапевтичними препаратами (рівень доказовості В), хоча відповідь на лікування у таких пацієнтів ослаблена. В Європі лише 15 % пацієнтів, які отримують терапію БА стероїдами, досягають належного контролю за захворюванням [2].

Науковими дослідженнями доведено зменшення ефективності базисної протиастичної терапії при БА з Ож інгалаційними глюкокортикостероїдами (ІГКС) [3] та їх комбінацією з β_2 -агоністами тривалої дії (БАТД) та теофілінами [4], і його пов'язують з наявністю додаткового неатоїчного системного запалення, підтримуваного активними речовинами, які виробляє жирова тканина [5].

Ож та надлишкова маса тіла (НМТ) згубно впливають на роботу легень, проте конкретні закономірності такого впливу відрізняються у дітей та дорослих. Встановлена принципова відмінність перебігу Ож у дорослих і дітей: якщо для дорослих ступінь Ож визначається гіпертрофією адипоцитів при відносно постійній їх кількості, то для дітей до 12 років адипоцити ще здатні до поділу, і збільшення обсягу жирової тканини, крім гіпертрофії, доповнюється ще і за рахунок гіперплазії адипоцитів (майже подвійне збільшення їх кількості при Ож) [6].

При Ож гіпертрофовані адипоцити синтезують і виділяють прозапальні цитокіни, серед яких лептин, який відіграє суттєву роль в проліферації і диференціації макрофагів, подальшій секреції прозапальних цитокінів. У хворих на БА у поєднанні з НМТ та Ож лептин провокує активний синтез потужних бронхоконстрикторів — цистеїнових лейкотрієнів [7]. Низкою досліджень продемонстровано, що реактивність дихальних шляхів суттєво пов'язана з експресією лептину у вісцеральному жирі, і лептин може бути важливим медіатором захворювання дихальних шляхів при Ож не тільки через підсилення запалення дихальних шляхів, але й через прямий вплив на дихальні шляхи [8]. Тому слід при оцінці ефективності терапії БА в осіб з Ож враховувати рівень сироваткового лептину.

Специфіка впливу Ож на стан дихальних шляхів у дітей полягає в тому, що дитячий організм перебуває у процесі росту і розвитку. Однією із ознак розвитку, що можуть мати вплив на погіршення контролю БА, є дисанапсис дихальних шляхів у дітей з НМТ та Ож (невідповідність росту паренхіми легень і калібру дихальних шляхів). Більше того, дослідження цих особливостей підтвердили, що дисанапсис дихальних шляхів асоціювався із зменшенням реакції на БАТД та ІГКС [9]. Для таких дітей основні показники спірометрії, що відображають стан дихальних шляхів при

БА, — це нормальний або високий рівень форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), нормальний рівень обсягу форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), знижений менше за 0,9 рівень індексу Тіффно (співвідношення показників ОФВ₁/ФЖЄЛ) [10]. У дорослих з поєднаним перебігом БА та Ож про погіршення контролю БА свідчить стабільне зниження всіх трьох зазначених показників. Тому спірометрія не є досить чутливим інструментом для оцінки контрольованості та ефективності терапії БА для дітей з НМТ та Ож, на відміну від переконливості застосування цього методу дослідження у дорослих з подібним поєднаним перебігом захворювань [11].

Оскільки контрольованість БА у поєднанні з Ож при терапії ІГКС, комбінації ІГКС з БАТД чи ІГКС з теофілінами знижена, досягнення її потребує підвищення дози препаратів. Більшість ліків, що призначаються дітям із Ож, призводять до субтерапевтичних або надтерапевтичних концентрацій, що створює для цих дітей ризик невдалого лікування, токсичності лікарських засобів і розвитку несприятливих побічних ефектів [12]. Сам факт залежності пацієнта від препаратів невідкладної допомоги істотно знижує якість його життя. Окрім цього, терапія високими дозами ГКС (насамперед системними) може призводити до девіації запалення в бік нейтрофільного типу, бо вони здатні гальмувати апоптоз нейтрофілів [13].

Згідно з останніми переглядами міжнародних рекомендацій GINA (2015–2020), антилейкотрієнові препарати (АЛТП) розглядають як другу лінію терапії як альтернативу ІГКС при лікуванні легкої персистуючої астми і як компонент базисної протизапальної терапії (для доповнення до ІГКС) персистуючої середньотяжкої астми. В Україні дозволений до використання єдиний препарат з групи АЛТП — монтелукаст [14]. У поєднанні з ІГКС антилейкотрієновий препарат дозволяє знижувати дозу ГКС і контролювати перебіг хвороби у пацієнтів з середніми і тяжкими формами БА [15].

Вибір варіанта базисної терапії має бути обґрунтованим лікарем, забезпечуючи прагматичний ризикорієнтований підхід до діагностики та ведення досліджуваної категорії пацієнтів (при поєднанні БА з НМТ та Ож) і зважаючи на оцінку ефективності лікування та можливих ризиків.

Аналіз існуючих досліджень показав відмінності у базисній терапії БА кроку 2 у дорослих, пов'язані з масою тіла пацієнта. Було продемонстровано позитивний клінічний ефект від застосування АЛТП порівняно з беклометазоном у лікуванні пацієнтів з БА та Ож [16]. Виявлено, що лікувальний ефект низьких доз ІГКС зменшувався при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ), в той час як вплив АЛТП на кількість астма-контрольованих днів залишався незмінним у різних вагових категоріях пацієнтів. У пацієнтів з НМТ частіше спостерігалось зменшення відповіді на монотерапію ІГКС за рівнем видихуваного оксиду азоту порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла, в той час як ефективність АЛТП зберігалась [17].

Результати дослідження щодо аналізу ефективності лікування БА у дорослих осіб з неконтрольованою

БА середнього ступеня тяжкості, поєднаної з Ож, показали, що використання антилейкотрієнового препарату як додаткового засобу до комбінації флутиказону пропіонату і формотеролу призводить до поліпшення контролю БА, загального стану хворих, зменшення потреби в препаратах швидкої допомоги і поліпшення основних показників функції зовнішнього дихання в осіб, які мають Ож [18].

Дослідження щодо порівняння ефективності варіантів базисної медикаментозної терапії дітей з середньотяжкою БА у поєднанні з НМТ та Ож вкрай обмежені.

С. Longo et al. (2019) був виявлений зв'язок між масою тіла і відповіддю на лікування БА у дітей, які отримували монотерапію БА в об'ємі кроку 2. Тоді як для дітей з ІМТ $\leq$ 80-го перцентилу низькі дози ІГКС виявилися більш ефективними, ніж АЛТП, монотерапія ІГКС чи монотерапія АЛТП була однаково ефективною в лікуванні дітей з ІМТ $>$ 80-го перцентилу. Отже, АЛТП мали кращий ефект при вищих значеннях ІМТ у дітей. Дослідники пропонують розглядати АЛТП у пацієнтів з астмою та НМТ якщо не як першу лінію терапії кроку 2, то принаймні як альтернативну терапію у пацієнтів, які мають субоптимальну відповідь на ІГКС, перед переведенням їх на наступний крок (step-up) лікування астми. Проте, враховуючи обмеження цього ретроспективного когортного дослідження, автори вказують на необхідність подальших проспективних досліджень [19].

АЛТ-препарат має імуномодуючі та протизапальні властивості, впливаючи саме на лейкотрієновий механізм розвитку запалення, який ІГКС не можуть повністю здолати. Серед переваг застосування антилейкотрієнового препарату порівняно з ІГКС — зручність і легкість у використанні (можливість перорального прийому), що позитивно впливає на комплаєнс, а також найбільший профіль безпеки серед препаратів базисної терапії БА на сьогодні [18]. При оцінці переносимості антилейкотрієнового препарату дітьми віком 6–11 років за період активного лікування і катамнестичного спостереження відзначалась добра переносимість у 90 % дітей, задовільна — у 10 % [15].

Ми вважаємо за доцільне вивчити ефективність застосування цього засобу в комплексній терапії хворих на БА дітей з НМТ та Ож.

Метою дослідження є порівняння ефективності двох схем базисної терапії БА для дітей з НМТ та Ож — схеми використання середніх доз ІГКС та схеми використання комбінації низьких доз ІГКС з антилейкотрієновим препаратом.

Матеріали та методи

Проведено дослідження 64 хворих на БА дітей віком від 6 до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні на базі алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2. Батьками (законними представниками) дітей була підписана інформована згода на участь в дослідженні.

Діагноз верифікували згідно з Наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. та рекомендаціями Глобальної стратегії лікування та профілактики БА GINA.

Серед обстежених дітей було 45 дітей з НМТ (ІМТ становив від 85-го до 95-го перцентилу відповідно до віку і статі) та 19 дітей з Ож (ІМТ більше 95-го перцентилу відповідно до віку і статі).

З метою порівняння ефективності двох схем базисної терапії бронхіальної астми у дітей з НМТ та Ож діти були розподілені на 2 терапевтичні групи методом випадкової вибірки. До I групи (27 дітей) увійшло 19 хлопчиків (70,4 %) та 8 дівчаток (29,6 %), до II групи (37 дітей) — 30 хлопчиків (81,1 %) та 7 дівчаток (18,9 %). Різниця між групами за статтю статистично незначуща ($p = 0,48$). Медіана віку Me [Q1; Q3] у I групі становила 12 [9; 14,5] років, у II групі — 12 [9; 15] років. Отже, за віком і статтю діти I та II груп були порівнянними.

Діти I групи отримували комбінацію АЛТ-препарату з низькими дозами ІГКС протягом 3 місяців. Доза АЛТ-препарату призначалась відповідно до віку дитини. Дітям віком від 6 до 14 років призначали АЛТ-препарат у формі жувальних таблеток у дозі 5 мг (1 жувальна таблетка) на добу (на ніч, після їжі). Дітям віком від 15 років призначали АЛТ-препарат у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у дозі 10 мг (1 таблетка) на добу, незалежно від прийому їжі. Діти II групи отримували середні дози ІГКС протягом 3 місяців. Усім дітям були надані рекомендації відносно модифікації способу життя — гіпокалорійна дієта та дозовані фізичні навантаження.

Контрольне обстеження дітей I та II груп проводили через 3 місяці від початку призначення базисної терапії. Клінічну ефективність терапії оцінювали за такими критеріями: контроль клінічних симптомів БА, дані спірометрії, рівень лептину сироватки крові, контроль за перебігом БА за астма-контроль тестом (АСТ), показники якості життя (ЯЖ) дітей.

Згідно з рекомендаціями GINA-2020, аналіз контрольованості здійснювали за кількістю клінічних проявів захворювання впродовж останніх чотирьох тижнів, а саме: наявність денних симптомів БА (напади ядухи частіше двох разів на тиждень), нічних пробуджень через БА, потреба в бронхолітичних препаратах (частіше двох разів на тиждень, за винятком випадків застосування їх перед фізичним навантаженням), наявність будь-яких обмежень активності через БА. Якщо пацієнт відповідає негативно на всі питання, йдеться про добре контрольовану БА. При одній-двох позитивних відповідях з переліку говорять про частково контрольовану БА. За наявності трьох-чотирьох позитивних відповідей з переліку має місце неконтрольований перебіг захворювання.

Стан функції зовнішнього дихання оцінювали на підставі аналізу кривої форсованого видиху, що зареєстрована на комп'ютерному спірографі BTL-08 Spiro Pro (Велика Британія). Оцінювали форсовану життєву ємність легень та об'єм форсованого видиху за першу секунду. Оскільки зниження значення показника $ОФВ_1$ входить до потенційно модифікованих незалежних факторів ризику розвитку загострень БА, відстежували динаміку показників $ОФВ_1$ та ФЖЄЛ на початку терапії та через 3 місяці контролюючої тера-

пії. Норми показників для контрольованої БА у дітей, згідно з рекомендаціями GINA-2020, для ФЖЕЛ та ОФВ₁ — не менше 80 % від належного, індекс Тіффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ) — не менше за 0,9.

Суб'єктивну оцінку перебігу БА визначали шляхом анкетування за опитувальником АСТ до та після призначеного курсу терапії. Наявність не менш ніж 20 балів за опитувальником дозволяє верифікувати контрольовану БА, при сумі балів у межах 16–19 — частково контрольовану БА, наявність менше 15 балів свідчить про відсутність контролю над захворюванням.

Лептин сироватки крові визначали методом твердофазового ферментов'язаного імуносорбентного аналізу (ELISA) з використанням реактивів «DRG Лептин ELISA» (DRG, Німеччина) на імуоферментному аналізаторі Tecan Sunrise (Австрія) та Stat Fax 1904. За відсутності загальноприйнятих норм показників лептину визначення норми базується на даних щодо цього показника у дітей з БА без ознак НМТ, а саме 8,7 нг/мл [20].

Для оцінки ЯЖ було використано спеціалізований опитувальник PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of life Questionnaire), розроблений для дітей з БА віком від 7 до 17 років [21], що перекладений і лінгвістично підтверджений Науково-дослідним інститутом у Ліоні, Франція (МАРІ Research Institute), багатьма мовами, у тому числі українською [22]. Вищий бал за опитувальником свідчить про кращий рівень ЯЖ. Для оцінки клінічної значущості при порівнянні середніх значень показників опитувальника приймалось мінімальне значення різниці 0,5 (згідно з рекомендаціями розробників PAQLQ) [23].

Отримані дані аналізували методами біостатистики та клінічної епідеміології. Для аналізу нормальності розподілу даних застосовували критерій Шапіро — Уїлка. Оскільки розподіл більшості досліджуваних ознак відрізнявся від нормального, застосовували непараметричні методи статистики. Для оцінки зв'язку між ознаками застосовувався коефіцієнт рангової кореля-

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

Кількісні дані наведені як медіана та квартилі [перший; третій]. Для порівняння кількісних даних двох вибірок між собою використовували непараметричний критерій Вілкоксона для пов'язаних вибірок (дані до та після лікування для кожної з терапевтичних груп) та U-критерій Манна — Уїтні для непов'язаних вибірок (порівняння ефективності двох схем лікування — дані різних терапевтичних груп).

Категорійні змінні узагальнені за частотою кожного із значень та відсотками. При порівнянні якісної змінної у двох групах використовували точний критерій Фішера для непов'язаних вибірок та критерій Макнемара для пов'язаних вибірок (з урахуванням поправки Йейтса). Кількісна оцінка клінічного ефекту проводилась з визначенням зростання абсолютного (ЗАР) та відносного (ВР) ризику досягнення ефективного контролю БА при порівнянні результатів дослідження, отриманих у дослідній (I) та контрольній (II) групах з урахуванням мінімальної кількості хворих (МКХ), яких слід пролікувати для отримання хоча б одного позитивного результату.

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)) [24].

Дослідження проводилось відповідно до основних положень Гельсінської декларації щодо етичних засад медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів [25].

Результати та обговорення

Результати аналізу клінічних симптомів БА за кількістю проявів по кожній з досліджуваних терапевтичних груп (Me [QI; QIII]) впродовж останнього місяця до лікування та впродовж останнього місяця після лікування наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Динаміка клінічних симптомів БА під впливом терапії

Клінічні симптоми БА впродовж останнього місяця	Група терапії	До лікування		Після лікування	
		Me [QI; QIII]	Рівень значимості відмінності між групами**	Me [QI; QIII]	Рівень значимості відмінності між групами**
Денні симптоми	I	14 [12; 16,5]	p = 0,19	5 [3,5; 8]*	p = 0,03
	II	12 [11; 16]		7 [5; 11]*	
Нічні симптоми	I	3 [2,5; 4,5]	p = 0,73	0 [0; 1]*	p = 0,01
	II	4 [2; 5]		1 [1; 2]*	
Бронхолітики за потребою	I	10 [8; 12]	p = 0,37	2 [0,5; 3]*	p = 0,001
	II	9 [7; 11]		4 [2; 6]*	
Обмеження активності	I	11 [8; 12]	p = 0,27	3 [1; 5]*	p = 0,065
	II	10 [7; 13]		6 [2; 8]*	

Примітки: * — відмінність показників кожної з терапевтичних груп до та після лікування статистично значима за критерієм Вілкоксона для пов'язаних вибірок, при $p < 0,001$; ** — результат попарних порівнянь груп між собою до лікування та попарних порівнянь груп між собою після лікування за U-критерієм Манна — Уїтні для непов'язаних вибірок, різниця приймається статистично значущою при $p < 0,05$.

При проведенні аналізу було виявлено, що до лікування кількісні показники клінічних симптомів (Me [QI; QIII]) кожної з груп статистично вірогідно не відрізнялись між собою ($p > 0,05$), отже, групи до лікування є порівнянними за цими показниками.

Після тримісячної терапії спостерігався позитивний ефект щодо контролю клінічних симптомів в обох терапевтичних групах: значення показників знижувались під впливом терапії статистично вірогідно за критерієм Вілкоксона ($p < 0,001$) як за першою схемою базисної терапії, так і за другою.

Проте результат попарних порівнянь груп між собою після лікування, наведений на рис. 1, виявив статистично значущу за U-критерієм Манна — Уїтні

($p < 0,05$) різницю результатів позитивного впливу лікування на користь схеми базисної терапії БА з використанням комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП щодо зменшення денних, нічних симптомів та застосування бронхолітичних препаратів за потребою.

Оцінюючи, окрім статистичного, ефект клінічний (за критеріями, визначеними рекомендаціями GINA-2020 щодо аналізу рівня контролюваності БА за клінічними симптомами), слід зазначити, що показники після лікування демонструють у I терапевтичній групі: зменшення кількості денних симптомів БА та потреби у бронхолітиках до рівня не частіше двох разів на тиждень, нічних пробуджень через БА та будь-яких обмежень активності через БА до нульового рівня (в

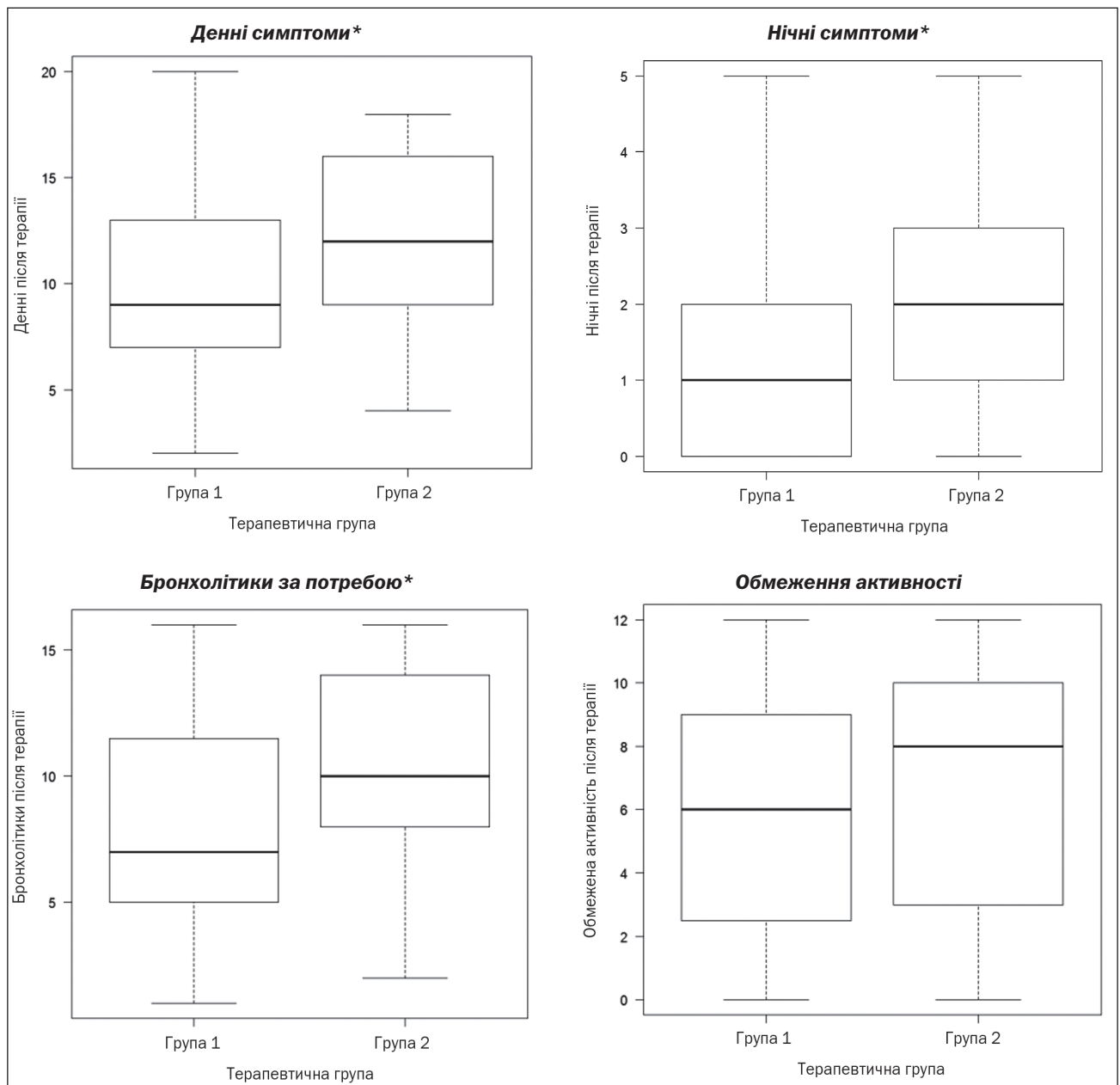


Рисунок 1. Порівняльна оцінка клінічних симптомів за останні чотири тижні після 3 місяців лікування за терапевтичними групами: група I отримувала комбінацію АЛТ-препарату з низькими дозами ІГКС, група II — середні дози ІГКС

Примітка: * — різниця між групами значення показника (Me [QI; QIII]) є статистично значущою, $p < 0,05$.

середньому за тиждень), що свідчить про досягнення повного контролю над захворюванням. У II терапевтичній групі результати після тримісячної терапії щодо денних, нічних симптомів та обмеження активності свідчать про середній рівень контролю БА.

З метою оцінки функції зовнішнього дихання (ФЗД) у динаміці всім 64 хворим була виконана спірометрія, результати її наведені у табл. 2, де n — кількість дітей у групі, в яких був присутній відповідний рівень показника, $(\% \pm m \%)$ — абсолютна частота присутності відповідного рівня показника у групі (%) та стандартна похибка частоти $(\pm m \%)$.

Слід зазначити, що основні показники до лікування по досліджуваних групах статистично вірогідно не відрізнялись за критерієм Фішера ($p > 0,05$), отже, групи є порівнянними за показниками легеневої функції.

Результати оцінки динаміки показників ФЗД свідчать про те, що під впливом терапії за схемою І кількість дітей у групі І з порушенням вентиляційної функції легень статистично вірогідно зменшилась за критерієм Макнемара ($p < 0,05$), що говорить про позитивну клінічну динаміку показників ФЗД у цій групі. У групі ІІ позитивні зрушення не були статистично значущими. Проте, за результатом попарних порівнянь груп після лікування за критерієм Фішера, вірогідної різниці між показниками вентиляційної функції легень хворих обох груп не було ($p > 0,05$). Порівнюючи ефективність двох схем лікування за показниками функції зовнішнього дихання, слід брати до уваги дослідження щодо зниження чутливості та специфічності результатів спірометрії для оцінки легеневої функції дітей з БА та НМТ і Ож [11].

Як вже зазначалося, лептин є суттєвим для досліджуваного фенотипу БА біомаркером запалення [8], тому за доцільне вирішено було провести кореляційний аналіз зв'язку показників рівня сироваткового лептину та рівня контрольованості БА за балами АСТ до лікування для всіх 64 хворих (рис. 2). Виявлено наявність негативного середнього кореляційного зв'язку досліджуваних ознак, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена -0.642 , $p < 0.05$.

Результати аналізу оцінки динаміки рівня сироваткового лептину до та після лікування по терапевтичних групах наведені на рис. 3.

При проведенні аналізу було встановлено, що до лікування рівень лептину у групах статистично вірогідно не відрізнявся ($p > 0,05$), отже, групи до лікування є порівнянними за рівнем лептину.

Під впливом терапії рівень лептину (Ме [QI; QIII]) знизився статистично вірогідно за критерієм Вілкоксона ($p < 0,001$) як за першою схемою базисної терапії (з 11,5 [10,1; 21] нг/мл до 7,5 [5,4; 13,3] нг/мл), так і за другою (з 11,7 [7,9; 19,1] нг/мл до 10,8 [7,3; 19] нг/мл). Проте результат попарних порівнянь груп між собою за U-критерієм Манна — Уїтні після лікування виявив статистично значущу ($p < 0,05$) різницю результатів на користь схеми базисної терапії БА з використанням комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП (терапевтична група І).

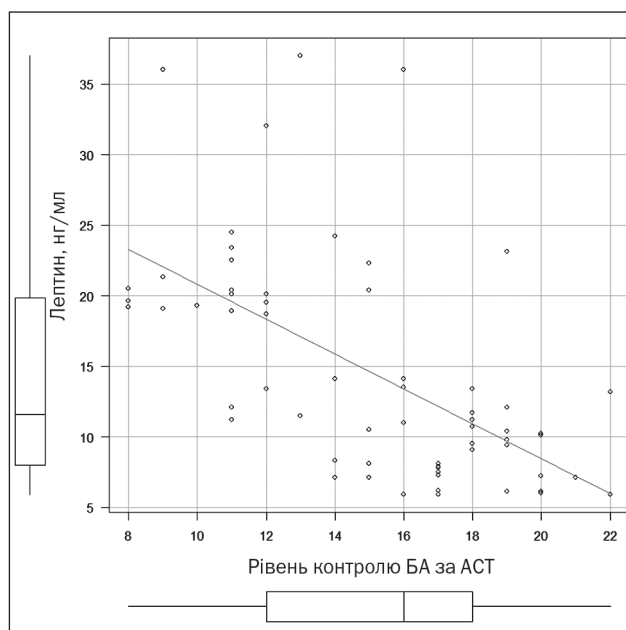


Рисунок 2. Поле кореляції показників рівня контролюваності БА (бали за АСТ) та рівня сироваткового лептину (нг/мл)

Таблиця 2. Динаміка показників функції зовнішнього дихання під впливом терапії

Показники функції зовнішнього дихання	Група терапії	До лікування		Після лікування		
		N	% ± m %	N	% ± m %	Рівень значимості відмінності між групами**
ОФВ ₁ менше ніж 80 % від належного	I	13	48,1 ± 9,6	5	18,5 ± 7,4*	p = 0,621
	II	11	29,7 ± 7,5	10	27 ± 7,3	
ФЖЄЛ менше ніж 80 % від належного	I	16	59,3 ± 9,4	7	25,9 ± 8,4*	p = 0,958
	II	14	37,8 ± 7,9	11	29,7 ± 7,3	
Індекс Тіффно менше за 0,9	I	8	29,6 ± 8,8	2	11,1 ± 6*	p = 0,231
	II	6	16,2 ± 6,1	8	21,6 ± 6,8	

Примітки: * — відмінність показників терапевтичної групи до та після лікування статистично значима за критерієм Макнемара (з урахуванням поправки Йейтса), при $p < 0,05$; ** — результат попарних порівнянь груп між собою після лікування за критерієм Фішера, різниця приймається статистично значущою при $p < 0,05$.

Таким чином, більш виражена позитивна динаміка рівня сироваткового лептину у ході лікування за схемою 1, корелюючи з підвищенням контрольованості БА, є додатковим важелем на користь більш високої клінічної ефективності саме цієї схеми терапії.

При проведенні аналізу ЯЖ пацієнтів за опитувальником RAQLQ було встановлено, що до лікування рівень середніх значень показників (Me [QI; QIII]) за U-критерієм Манна — Уїтні по групах статистично вірогідно не відрізнявся по жодній із шкал ($p > 0,05$), отже, групи I та II до лікування є порівнянними за рівнем ЯЖ.

Результати аналізу, наведені у табл. 3, свідчать, що після проведеної терапії за схемою 1 у дітей I групи було виявлене статистично вірогідне за критерієм Вілкоксона ($p < 0,001$) покращення середніх значень показників ЯЖ за всіма оціночними шкалами, поріг мінімальної клінічної значущості, рівний 0,5, перевищено за шкалами оцінки «Активність», «Симптоми» та «Загальний показник ЯЖ», тому отримані нами результати гово-

рять про те, що покращення показників ЯЖ у цій терапевтичній групі є не тільки статистично, але і клінічно значущим. Щодо дітей II групи, хоч і спостерігались деякі покращення показників ЯЖ, вони не були статистично значущі за критерієм Вілкоксона ($p > 0,001$).

Порівнюючи ефективність двох базисних схем терапії БА для дітей з НМТ та Ож, ми виявили, що використання комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП призвело до статистично значущого за U-критерієм Манна — Уїтні ($p < 0,05$) покращення показників ЯЖ за всіма оціночними шкалами RAQLQ порівняно з використанням середніх доз ІГКС. Разом з цим за шкалами «Активність» і «Симптоми» відмінність була, крім статистично значущої, також і клінічно значущою (виходячи з критерію, визначеного розробниками RAQLQ [23]).

Результати аналізу суб'єктивних оцінок хворими рівня контрольованості БА за опитувальником АСТ у досліджуваних групах наведені у табл. 4, де n — кількість дітей у групі, які досягли відповідного рівня контролю БА, ($\% \pm m \%$) — абсолютна частота присутності відповідного рівня контролю в групі ($\%$) та стандартна похибка частоти ($\pm m \%$).

За результатами аналізу було виявлено, що до лікування частота контрольованої БА, частково контрольованої БА та неконтрольованої БА між групами статистично вірогідно не відрізнялась ($p > 0,05$), отже, групи до лікування є порівнянними за рівнем контрольованості БА.

Як видно з табл. 4, схема 1 базисної терапії БА з використанням комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП (група I) призводить до статистично вірогідного покращення контрольованості БА (за критерієм Макнемара (з урахуванням поправки Йейтса)): частота контрольованої БА зросла від $22,2 \pm 7,8$ до $55,6 \pm 9,6$ ($p = 0,008$), а неконтрольованої — зменшилась від $51,9 \pm 9,6$ до $11,1 \pm 6,1$ ($p = 0,003$). При призначенні схеми 2 базисного лікування БА середніми дозами ІГКС (група II) спостерігались позитивні зміни щодо контролю БА, проте статистично вірогідного покращення не було.

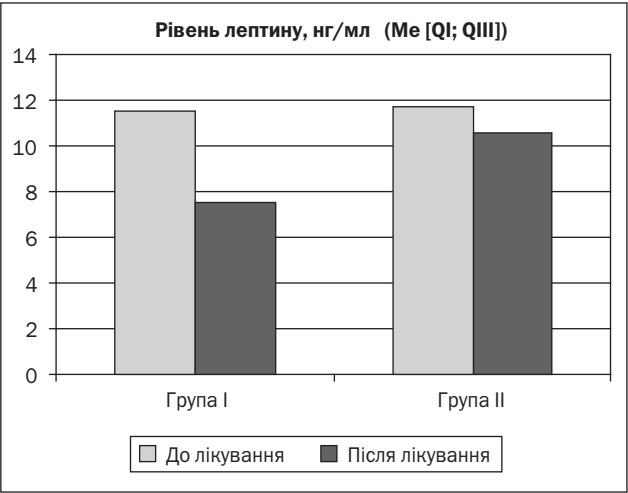


Рисунок 3. Динаміка показника рівня сироваткового лептину у групах терапії

Таблиця 3. Динаміка показників ЯЖ у дітей, хворих на БА, з НМТ та Ож під впливом лікування

Шкала оцінки RAQLQ	Група терапії	До лікування Me [QI; QIII]	Після лікування	
			Me [QI; QIII]	Рівень значимості відмінності між групами**
Активність	I	4,6 [4,4; 5,3]	5,8 [5,2; 5,8]*.#	$p < 0,05^{\#}$
	II	4,4 [4,0; 4,8]	4,6 [4,2; 5,8]	
Симптоми	I	5,3 [5,1; 5,5]	5,8 [5,5; 6,0]*.#	$p < 0,05^{\#}$
	II	5,1 [4,9; 5,4]	5,2 [5,1; 5,6]	
Емоції	I	5,3 [4,9; 5,4]	5,5 [5,4; 5,6]	$p < 0,05$
	II	5,3 [4,5; 5,4]	5,3 [4,6; 5,4]	
Загальний показник ЯЖ	I	5,1 [4,9; 5,4]	5,6 [5,5; 5,9]*.#	$p < 0,05$
	II	4,9 [4,7; 5,3]	5,2 [4,7; 5,5]	

Примітки: * — відмінність показників кожної з терапевтичних груп до та після лікування статистично значима за критерієм Вілкоксона для пов'язаних вибірок, при $p < 0,001$; ** — результат попарних порівнянь груп між собою після лікування за U-критерієм Манна — Уїтні для непов'язаних вибірок, різниця приймається статистично значущою при $p < 0,05$; # — клінічно значимий результат після лікування, якщо різниця середніх значень показника не менша за 0,5.

Таблиця 4. Динаміка рівня контролю БА, визначеного за опитувальником АСТ

Рівень контролюваності БА	Група терапії	До лікування		Після лікування		
		N	% ± m %	N	% ± m %	Рівень значимості відмінності між групами**
Контрольована	I	6	22,2 ± 7,8	15	55,6 ± 9,6*	p < 0,05
	II	9	24,3 ± 7,1	10	27,0 ± 7,3	
Частково контролювана	I	7	25,9 ± 8,4	14	37,9 ± 8,0	p = 0,92
	II	9	33,3 ± 9,1	10	27,1 ± 7,3	
Неконтрольована	I	14	51,9 ± 9,6	3	11,1 ± 6,1*	p = 0,057
	II	18	48,6 ± 8,2	13	35,1 ± 7,8	

Примітки: * — відмінність показників терапевтичної групи до та після лікування статистично значима за критерієм Макнемара (з урахуванням поправки Йейтса), при $p < 0,05$; ** — результат попарних порівнянь груп між собою після лікування за критерієм Фішера, різниця приймається статистично значущою при $p < 0,05$.

щення в групі не відбулося ($p > 0,05$ при порівнянні частот до та після лікування).

Для аналізу кількісної оцінки ефективності схеми лікування групи I порівняно із схемою лікування групи II (критичний рівень значимості 0,05) розрахована інтервальна оцінка абсолютних ризиків досягнення рівня повного контролю БА по кожній групі, яка для хворих групи I становила 55,6 % (95% ВІ 35,3 ÷ 74,5 %), а для хворих групи II — 27 % (95% ВІ 13,8 ÷ 44,1 %). Показник ЗАР —28,5 % (95% ВІ —52,1 ÷ —4,9 %) підтверджує більш значний клінічний ефект в досягненні повного контролю БА при лікуванні за схемою 1, причому на генеральній сукупності підвищення контрольованості становить не менше за 4,9 %.

Показник ВР 2,06 (95% ВІ 1,1 ÷ 3,9) вказує на збільшення при застосуванні схеми терапії 1 в середньому у 2 рази ризику досягнення повністю контрольованої БА порівняно із застосуванням схеми 2 ($p = 0,037$). МКХ = 4, тобто при терапії БА у дітей з НМТ за схемою з використанням комбінації низьких доз ІГКС з АЛТП у середньому в одному випадку з чотирьох ефект буде кращим, ніж за схемою терапії середніми дозами ІГКС.

Висновки

1. Використання комбінації низьких доз ІГКС та АЛТП у дітей з поєднанням БА і НМТ та Ож призводить до статистично значимого покращення: контролю БА за рахунок зменшення кількості денних, нічних симптомів та потреби в препаратах швидкої допомоги; показників функції зовнішнього дихання; показників якості життя дітей за опитувальником RAQLQ; контрольованості захворювання за результатами астма-контроль тесту; рівня прозапального адипокіну лептину в сироватці крові (а саме його зниження).

2. Порівняння ефективності вибору однієї з двох схем базисної терапії (комбінації низьких доз ІГКС та АЛТП чи підвищення доз ІГКС до середніх) для дітей з поєднанням БА і НМТ та Ож виявило статистично та клінічно значущу різницю результатів позитивного впливу лікування на користь комбінації низьких доз ІГКС та АЛТП.

3. Отримані результати дозволяють рекомендувати схему базисної терапії із застосуванням комбінації низьких доз ІГКС та АЛТП при частково контрольованій персистуючій БА у дітей з НМТ та Ож.

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

Список літератури

1. [GINA 2020]. GINA 2020. (online) [downloaded: September 2020]. https://ginasthma.com/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_-_wms.pdf.
2. Gallucci M., Carbonara P., Pacilli A.M.G, di Palma E., Ricci G., Nava S. Use of Symptoms Scores, Spirometry, and Other Pulmonary Function Testing for Asthma Monitoring. *Front. Pediatr.* 2019. 7. 54. Published 2019 Mar 5. doi: 10.3389/fped.2019.00054.
3. Forno E., Celedón J.C. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2017. 17(2). 123-130. doi: 10.1097/ACI.0000000000000339.
4. McGarry M.E., Castellanos E., Thakur N. et al. Obesity and bronchodilator response in black and Hispanic children and adolescents with asthma. *Chest.* 2015. 147(6). 1591-1598. doi: 10.1378/chest.14-2689.
5. Vijayakanthi N., Greally J.M., Rastogi D. Pediatric Obesity-Related Asthma: The Role of Metabolic Dysregulation. *Pediatrics.* 2016. 137(5). E20150812. doi: 10.1542/peds.2015-0812.
6. Landgraf K., Rockstroh D., Wagner I.V. et al. Evidence of early alterations in adipose tissue biology and function and its association with obesity-related inflammation and insulin resistance in children. *Diabetes.* 2015. 64(4). 1249-1261. doi: 10.2337/db14-0744.
7. Приступа Л.Н., Фадеева А.А. Исследование провоспалительного действия лептина при ассоциации бронхиальной астмы и висцерального ожирения. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2012. 1. 112-117.
8. Sideleva O., Suratt B.T., Black K.E., Sharp W.G., Pratley R.E., Forgione P., Dienz O., Irvin C.G., Dixon A.E. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. 186(7). 598-605. doi: 10.1164/rccm.201203-0573OC.
9. Forno E., Weiner D.J., Mullen J. et al. Obesity and Airway Dysanapsis in Children with and without Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. 195(3). 314-323. doi: 10.1164/rccm.201605-1039OC.
10. Yao T.-C., Tsai H.-J., Chang S.-W., Chung R.-H., Hsu J.-Y., Tsai M.-H. et al. Obesity disproportionately impacts lung volumes, airflow

and exhaled nitric oxide in children. *PLoS ONE*. 2017. 12(4). E0174691. doi: 10.1371/journal.

11. Jones M.H., Roncada C., Fernandes M.T.C., Heinzmann-Filho J.P., Sarria Icaza E.E., Mattiello R., Pitrez P.M.C., Pinto L.A., Stein R.T. Asthma and Obesity in Children Are Independently Associated with Airway Dysanapsis. *Front. Pediatr.* 2017. 5. 270. doi: 10.3389/fped.2017.00270.

12. Kyler K.E., Wagner J., Hosey-Cojocari C. et al. Drug Dose Selection in Pediatric Obesity: Available Information for the Most Commonly Prescribed Drugs to Children. *Pediatr. Drugs*. 2019. 21. 357-369. doi: 10.1007/s40272-019-00352-8.

13. Gao H., Ying S., Dai Y. Pathological roles of neutrophil-mediated inflammation in asthma and its potential for therapy as a target. *J. Immunol. Res.* 2017. 6. 1-12. doi: 10.1155/2017/3743048.

14. Бенца Т.М. Роль антилейкотриеновых препаратов в лечении бронхальной астмы. *Український терапевтичний журнал*. 2016. 2. 99-104.

15. Охотнікова О.М. Ефективність застосування протизапального препарату антилейкотрієнової дії — монтелукасту натрію як засобу контролюючої терапії бронхіальної астми та алергічного риніту у дітей. *Здоров'я ребенка*. 2016. 4(72). 19-28.

16. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S., Hustad C.M., Grant E., Edelman J.M. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur. Respir. J.* 2006. 27(3). 495-503. doi: 10.1183/09031936.06.00077205.

17. Sutherland E.R., Goleva E., Strand M., Beutner D.A., Leung D.Y. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. 178(7). 682-687. doi: 10.1164/rccm.200801-076OC.

18. Просветов Ю.В., Барінов С.С., Боев С.С. Бронхиальная астма и ожирение. Новые возможности контроля бронхиальной астмы. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. 2(99). 94-98.

19. Longo C., Bartlett G., Schuster T., Ducharme F.M., MacGibbon B., Barnett T.A. Influence of weight status in the response to Step-2 maintenance therapies in children with asthma. *BMJ Open. Respir. Res.* 2019. 6(1). E000401. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000401.

20. Abdul Wahab A., Maarafiya M.M., Soliman A., Younes N.B., Chandra P. Serum Leptin and Adiponectin Levels in Obese and Nonobese Asthmatic School Children in relation to Asthma Control. *J. Allergy (Cairo)*. 2013. 2013. 654104. doi: 10.1155/2013/654104.

21. Juniper E.F., Guyatt G.H., Feeny D.H. et al. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual. Life Res.* 1996. 5. 35-46. doi: 10.1007/bf00435967.

22. Measurement of Health-Related Quality of Life & Asthma Control. Cultural adaptation and linguistic validation. (online) https://www.goltech.co.uk/language_lists.html.

23. Juniper E.F., Guyatt G.H., Willan A. et al. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J. Clin. Epidemiol.* 1994. 47(1). 81-87. doi: 10.1016/0895-4356(94)90036-1.

24. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software "EZ" for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013. 48(3). 452-458. doi: 10.1038/bmt.2012.244.

25. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013. 310(20). 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.

Отримано/Received 09.08.2020

Рецензовано/Revised 07.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.09.2020 ■

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>

Купкина А.В.

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

Эффективность использования антилейкотриеновых препаратов для лечения бронхиальной астмы у детей с избыточной массой тела и ожирением

Резюме. Актуальность. Избыточная масса тела и ожирение снижают эффективность базисной противоастматической терапии ингаляционными глюкокортикостероидами и их комбинацией с β_2 -агонистами длительного действия и теофиллинами, поэтому достижение контролируемости астмы требует повышения дозы препаратов. Антилейкотриеновые препараты рассматривают в качестве второй линии терапии как альтернативу кортикостероидам при лечении легкой персистирующей астмы и как компонент базисной противовоспалительной терапии персистирующей среднетяжелой астмы. Выбор варианта базисной терапии при одновременном наличии астмы и избыточной массы тела у детей должен быть обоснован врачом исходя из риск-ориентированного подхода к терапии. **Цель:** сравнить эффективность двух схем базисной терапии бронхиальной астмы у детей с избыточной массой тела и ожирением — схемы использования средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов и схемы использования комбинации низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов с антилейкотриеновым препаратом. **Материалы и методы.** Проведено исследование 64 больных бронхиальной астмой детей в возрасте от 6 до 18 лет с избыточной массой тела и ожирением. Дети были разделены на

две терапевтические группы методом случайной выборки. Дети I группы получали комбинацию антилейкотриенового препарата с низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов в течение 3 месяцев (схема терапии I). Дети II группы получали средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов в течение 3 месяцев (схема терапии II). Для сравнения эффективности схем терапии всем детям была проведена спирометрия, анализ уровня сывороточного лептина, оценка клинических симптомов астмы, астма-контроль тест, оценка качества жизни по опроснику PAQLQ. Для анализа результатов использовали непараметрические методы статистической обработки данных. **Результаты.** Результат попарных сравнений терапевтических групп между собой после лечения выявил статистически значимое ($p < 0,05$) различие результатов лечения в пользу схемы терапии I как в улучшении показателей ($Me [QI; QIII]$) клинических симптомов (уменьшение дневных, ночных симптомов и применение бронхолитиков при необходимости), так и в снижении уровня провоспалительного адипокина лептина в сыворотке крови и улучшении показателей качества жизни по шкалам PAQLQ «Активность» и «Симптомы». При межгрупповом сравнении результатов астма-контроль теста показатель

относительного риска 2,06 (95% BI 1,1 ÷ 3,9) указывает на увеличение в среднем в 2 раза риска достижения полностью контролируемой астмы при применении схемы терапии I по сравнению с применением схемы терапии II ($p = 0,037$). **Выводы.** Терапевтический эффект схемы терапии с использованием комбинации низких доз ингаляционных глюкокорти-

костероидов с антилейкотриеновым препаратом позволяет рекомендовать именно ее при выборе варианта базисной терапии среднетяжелой бронхиальной астмы у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Ключевые слова: бронхиальная астма; избыточная масса тела; ожирение; дети

A.V. Kupkina

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Efficacy of antileukotriene drugs for the treatment of bronchial asthma in overweight and obese children

Abstract. Background. Overweight and obesity reduce the effectiveness of basic asthma treatment with inhaled glucocorticosteroids and their combination with long-acting β_2 -agonists and theophyllines, so achieving asthma control requires increasing the dose of drugs. Antileukotriene drugs are considered as a second line of therapy as an alternative to corticosteroids in the treatment of mild persistent asthma and as a component of basic anti-inflammatory therapy of persistent moderate asthma. The choice of basic therapy in the combined course of asthma and overweight in children should be reasoned by the doctor, providing a risk-based approach to therapy. The purpose of the research is to compare the effectiveness of two schemes of basic therapy of bronchial asthma in overweight and obese children — schemes of medium doses of inhaled glucocorticosteroids and schemes of combination of low doses of inhaled glucocorticosteroids with antileukotriene drugs. **Materials and methods.** The histories of 64 children with bronchial asthma aged 6 to 18 years with overweight and obesity were studied. The children were divided into two treatment groups by random sampling. Group I received a combination of antileukotriene drugs with low-dose inhaled glucocorticosteroids for 3 months (therapy regimen I). Group II received medium doses of inhaled glucocorticosteroids for 3 months (therapy regimen II). To compare the effectiveness of treatment regimens, all chil-

dren underwent spirometry, analysis of serum leptin levels, assessment of clinical symptoms of asthma, Asthma Control Test, assessment of quality of life according to the PAQLQ questionnaire. Non-parametric methods of statistical data processing were used to analyze the results. **Results.** The result of pairwise comparisons of therapeutic groups after treatment revealed a statistically significant ($p < 0.05$) difference in the results of the positive effect of treatment in favor of treatment regimen I to improve indicators (Me [QI; QIII]) of clinical symptoms (reduction of daytime, night symptoms and use of bronchodilators), decreased serum levels of pro-inflammatory adipokine leptin and quality of life indicators on PAQLQ scales “Activity” and “Symptoms”. In the intergroup comparison of Asthma Control Test results, the relative risk of $RR = 2.06$ (95% BI 1.1 ÷ 3.9) indicates a twofold increase in the risk of achieving fully controlled asthma when using the treatment regimen I compared to the treatment regimen II ($p = 0.037$). **Conclusions.** The therapeutic effect of the combination of low doses of inhaled glucocorticosteroids with antileukotriene drugs allows recommending it when choosing the option of basic therapy for moderate bronchial asthma in overweight and obese children.

Keywords: bronchial asthma; overweight, obesity; antileukotriene drugs; children



Обґрунтування шляхів корекції вітамін-D-дефіцитних станів у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом

Резюме. Актуальність. У сучасних публікаціях обговорюється роль вітаміну D як імунного та запального медіатора, що бере участь у патогенезі низки аутоімунних захворювань, в тому числі хронічних артритів у дітей. Кальциферол здатний пригнічувати імунну відповідь, а його дефіцит пов'язується зі збільшенням синтезу протизапальних медіаторів і, відповідно, активності аутоімунних захворювань. **Мета:** визначення статусу вітаміну D у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) залежно від віку пацієнтів, варіанта хвороби та терапії; аналіз динаміки статусу вітаміну D на тлі саплементації препаратами. **Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 40 пацієнтів з ЮІА (30 дівчат, 10 хлопців). Хворі були поділені на групи залежно від віку, варіанта захворювання (оліго-, поліартикулярний варіант, недиференційований артрит) і терапії (наявності метотрексату або його відсутності). Дослідження проводилося двічі (перший раз — без додаткового прийому вітаміну D, другий — після 3-місячної саплементації 2000 МО). Рівень 25(OH)D у сироватці крові вимірювали методом хемілюмінесценції. **Результати.** Середній рівень вітаміну D становив $22,26 \pm 2,53$ нг/мл. Залежності від статі та варіанта захворювання при першому дослідженні виявлено не було. Діти віком до 6 років мали вищий статус вітаміну D порівняно з дітьми старшого віку ($p < 0,05$). При повторному дослідженні рівень вітаміну D у загальній групі хворих становив $27,61 \pm 3,56$ нг/мл, що свідчить про вірогідне його підвищення ($p < 0,05$). Пацієнти чоловічої статі мали більш виражену позитивну динаміку, ніж пацієнти жіночої статі ($p < 0,05$). Рівень вітаміну D у дітей молодшого віку очікувано зростає ($p < 0,05$). Встановлено позитивні зміни статусу вітаміну D у хворих з олігоартикулярним ЮІА ($p < 0,05$) на відміну від хворих з іншими варіантами захворювання. За умов наявності базисної терапії пацієнти краще відповідали на прийом вітаміну D, ніж діти, які не отримували лікування метотрексатом ($p < 0,05$). Також позитивну динаміку спостерігали в дітей із тривалістю лікування метотрексатом до 2 років ($p < 0,05$). Але оптимальний вміст вітаміну D було досягнуто тільки в пацієнтів, які отримували базисну терапію до 6 місяців. Особи, які отримували метотрексат у дозі до $10 \text{ мг/м}^2/\text{тиждень}$, не мали динаміки на відміну від осіб, які отримували метотрексат у дозі $10\text{--}15 \text{ мг/м}^2/\text{тиждень}$ ($p < 0,05$). **Висновки.** Діти, старші від 6 років, з поліартритом і недиференційованим варіантом ЮІА, а також з тривалістю хвороби понад 2 роки й тривалістю терапії метотрексатом понад 6 місяців або в дозі нижче за $10 \text{ мг/м}^2/\text{тиждень}$ мають недостатню відповідь на саплементацію вітаміном D, що потребує перегляду як профілактичних, так і терапевтичних доз препаратів вітаміну D у дітей з ЮІА.

Ключові слова: вітамін D; ювенільний ідіопатичний артрит; холекальциферол; статус вітаміну D; саплементация вітаміну D

Вступ

Відомо, що холекальциферол є передгормональною формою D-гормону, яка повинна надходити в організм з їжею або синтезуватися інтрадермально, коли одне з кілець молекули-попередника (7-дегідрохолестерин) розщеплюється ультрафіолетовим В-світлом (UV-B, сонячне світло). Класичним ефектом вітаміну D є регуляція гомеостазу кальцію і фосфору та забезпечення достатнього рівня мінеральної щільності кісткової тканини.

Крім того, D-гормон має доведені антипроліферативні, антибактеріальні, імуномодуючі й протизапальні властивості [1]. Зазначені ефекти можуть бути досягнуті тільки в тому випадку, якщо сам гормон D (1,25(OH)D) або його агоніст пов'язується з рецепторами вітаміну D (VDR), які локалізуються майже в усіх клітинах організму, що мають ядро. Відкриття того факту, що агоністи рецептора вітаміну D мають імуномодуючі й протипухлинні властивості, спонукало науковців дослідити можливість використання цих агоністів як терапевтичних засобів при різних автоімунних і злоякісних захворюваннях [2, 3]. Серед них останніми роками багато уваги приділяється значущості вітаміну D у розвитку ревматичних захворювань, зокрема хронічних артритів, системного червоного вовчаку тощо. Зазначено, що дефіцит вітаміну D є предиктором дебюту, впливає на характеру перебігу й віддалені наслідки захворювання, у тому числі в дитячому віці [4].

Метою даного дослідження було вивчення динаміки статусу вітаміну D у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) на тлі саплементації препаратами холекальциферолу.

Матеріали та методи

В основну групу увійшли 40 пацієнтів з ЮІА, які відповідали критеріям ILAR. Переважали пацієнти жіночої статі (30 дівчат (74,36 %) і 10 хлопців (25,64 %), $p < 0,05$). Середній вік хворих становив $10,8 \pm 4,6$ року. Пацієнти були розподілені на групи залежно від віку (до 6 років, від 6 до 10 років, від 10 до 14 років і старші від 14 років), варіанта захворювання (оліго-, поліартикулярний варіанти і недиференційований артрит) і характеру базисної терапії (наявність метотрексату або його відсутність). Дослідження вмісту 25(OH)D проводилося двічі (перший раз — до призначення препарату вітаміну D, другий — після 3 місяців саплементації 2000 МО холекальциферолу).

Сироватковий рівень 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) вимірювали за допомогою методу хемілюмінесценції з використанням Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). Рівень, нижчий за 20,0 нг/мл (49,9 нмоль/л), вважався дефіцитом, від 20,0 до 30,0 нг/мл (50,0–74,9 нмоль/л) — недостатністю, від 30,0 до 50,0 нг/мл (75,0–124,9 нмоль/л) — помірним рівнем, вищий за 50 нг/мл (125 нмоль/л) — високим рівнем. Використання біологічного матеріалу людини було затверджено комітетом з етики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН», письмова інформована згода батьків і пацієнтів була отримана згідно з Гельсінською декларацією. Статистична об-

робка даних проводилась з використанням програми SPSS 17 4a s/n 180844250981. При порівнянні значень показників вірогідним вважався рівень менше ніж 0,05 за Стьюдентом.

Результати

Середній рівень вітаміну D у дітей з ЮІА становив $22,26 \pm 2,53$ нг/мл. Залежності концентрації вітаміну D у сироватці крові від варіанта захворювання та статі пацієнтів при першому дослідженні виявлено не було. Встановлено, що діти віком до 6 років мали значно вищий статус вітаміну D порівняно з дітьми більш старшого віку ($p < 0,05$).

Аналіз вмісту вітаміну D при повторному дослідженні показав, що його рівень у загальній групі хворих дорівнював $27,61 \pm 3,56$, що ілюструє його вірогідне підвищення ($p < 0,05$). Пацієнти чоловічої статі мали більш виражену позитивну динаміку порівняно з пацієнтами жіночої статі ($p < 0,05$) (табл. 1). На тлі саплементації холекальциферолом рівень вітаміну D у дітей молодшого віку очікувано зростав ($p < 0,05$), а повторні показники дітей більш старшого віку не виявили вірогідного зростання. Встановлено позитивні зміни статусу вітаміну D у хворих з олігоартікулярним ЮІА ($p < 0,05$) на відміну від хворих з іншими варіантами захворювання. За наявності базисної терапії пацієнти краще відповідали на прийом вітаміну D, ніж діти, які не отримували лікування метотрексатом ($p < 0,05$).

Аналіз змін вмісту вітаміну D виявив їх зв'язок із тривалістю базисної терапії. На тлі саплементації позитивну динаміку спостерігали в дітей із тривалістю лікування метотрексатом до 2 років ($p < 0,05$). Але оптимальний вміст вітаміну D було досягнуто тільки в пацієнтів, які отримували базисну терапію нетривало (до 6 місяців) (табл. 2).

Встановлено, що відповідь на додатковий прийом вітаміну D залежала від режиму призначеної терапії метотрексатом (кількість мг на 1 м^2 поверхні тіла пацієнта на тиждень). Так, особи, які отримували метотрексат у дозі до 10 мг/м^2 /тиждень, не мали динаміки, а особи, які отримували метотрексат у дозі $10\text{--}12,5 \text{ мг/м}^2$ і $12,5\text{--}15 \text{ мг/м}^2$, мали вірогідні позитивні зміни (табл. 3).

Обговорення

Первинне визначення кальциферолу як вітаміну і раніше суттєво впливало на наше професійне сприйняття біологічної функції 1,25(OH)D. Необхідно відрізнити холекальциферол (який зазвичай називають вітаміном D), що є поживною сполукою-попередником, від гормональної форми 1,25(OH)D вітаміну D. Зазначена форма синтезується в результаті складного ендокринно-регульованого біохімічного процесу. У свою чергу, гормон 1,25(OH)D має свій власний ендокринний, паракринний і аутокринний контроль [5]. Дана речовина входить до групи стероїдних молекул (секостероїдів) із загальною кільцевою структурою А, В, С і D, отриманою з циклопентан-пергідрофенантrenoвої кільцевої структури, дуже схожої на холестерин. Базуючись на даних фактах, можна зробити висновок, що вітамін D є стероїдним гормоном, а його дефіцит-

ні стани потребують замісної терапії, як і будь-які інші ендокринні патології.

Відомо, що вітаміни D₂ (ергокальциферол) і D₃ (холекальциферол) функціонують як прогормони (не мають первинної біологічної дії), при цьому єдина відмінність між ними полягає в структурі їх бічних ланцюгів, отже, теоретично вони використовуються організмом ідентичним чином [6]. Перетворення вітамінів D₂ і D₃ в активні сполуки (незалежно від джерела) вимагає двох-етапного процесу ферментативного гідроксильовання. На першому етапі в печінці вітаміни D₂ і D₃ перетворюються в 25-гідроксивітамін D (25(OH)D); на другому етапі, який відбувається в нирці, 25(OH)D перетворюється в активну гормональну форму — 1,25-дигідроксивітамін

D₂ або D₃ (кальцитріол). Однак було доведено, що певна доза вітаміну D₃ призводить до більшого зростання рівня 25(OH)D, ніж така сама доза вітаміну D₂. Крім того, 25(OH)D є необхідним субстратом для перетворення в 1,25(OH)D на клітинному рівні, а вітамін D₂ (ергокальциферол) не має довгострокової активності на відміну від D₃ (холекальциферолу) [7]. Отже, можна зробити висновок, що використання препаратів холекальциферолу (вітаміну D₃) є більш обґрунтованим, ніж призначення препаратів ергокальциферолу (вітаміну D₂).

У свою чергу, препарати кальцитріолу (1,25(OH)D), який є кінцевою гормональною формою D-гормону, мають бути рекомендовані особам із хронічним захворюванням нирок; людям, які приймають протисудомні

Таблиця 1. Динаміка рівня вітаміну D у дітей з ЮІА (нг/мл, M ± m)

Ознаки	Рівень вітаміну D		Вірогідність відмінностей (p)
	I дослідження (n = 40)	II дослідження (n = 40)	
Стать			
Дівчата, n = 30	22,46 ± 3,13	26,30 ± 4,27	> 0,05
Хлопці, n = 10	21,69 ± 4,83	28,89 ± 8,80	< 0,05
Вік			
До 6 років, n = 15	24,51 ± 2,01	31,13 ± 2,87	< 0,05
6–10 років, n = 10	22,46 ± 2,47	26,25 ± 3,52	> 0,05
10–14 років, n = 9	20,27 ± 2,61	25,39 ± 3,71	> 0,05
Понад 14 років, n = 6	18,68 ± 3,50	19,45 ± 4,98	> 0,05
Варіант захворювання			
Олігоарткулярний варіант, n = 19	24,27 ± 1,89	34,47 ± 2,30	< 0,05
Поліарткулярний варіант, n = 11	21,11 ± 2,25	20,59 ± 2,74	> 0,05
Недиференційований артрит, n = 10	20,22 ± 2,46	22,23 ± 3,01	> 0,05
Базисна терапія			
З метотрексатом	21,53 ± 7,16	30,32 ± 9,99	< 0,05
Без метотрексату	22,42 ± 2,86	26,37 ± 3,42	> 0,05

Таблиця 2. Динаміка статусу вітаміну D залежно від тривалості базисної терапії (нг/мл, M ± m)

Ознаки	Тривалість терапії метотрексатом				
	Немає	До 6 місяців	6–12 місяців	1–2 роки	2–5 років
I дослідження	22,67 ± 2,26	22,98 ± 2,71	21,27 ± 3,24	20,50 ± 3,03	19,87 ± 2,71
II дослідження	23,03 ± 6,17	31,86 ± 6,28	28,82 ± 8,34	25,16 ± 10,4	21,53 ± 3,74
Вірогідність відмінностей (p)	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05

Таблиця 3. Динаміка статусу вітаміну D залежно від дози метотрексату (нг/мл, M ± m)

Ознаки	Режими дозування метотрексату			
	Немає	До 10 мг/м ²	10–12,5 мг/м ²	12,5–15 мг/м ²
I дослідження	22,67 ± 2,26	22,37 ± 2,67	22,99 ± 2,78	22,31 ± 3,03
II дослідження	23,03 ± 6,17	22,99 ± 2,45	32,22 ± 3,74	30,71 ± 3,46
Вірогідність відмінностей (p)	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05

препарати або страждають від синдромів мальабсорбції, тому що дані категорії пацієнтів зазвичай не мають здатності до метаболізації холекальциферолу до активної гормональної форми.

Загальноприйнятим принципом лікування ревматичних хворих є обережне призначення допоміжних препаратів, у тому числі вітаміну D. Проте сучасні наукові дослідження доводять необхідність обов'язкового включення його препаратів до протоколів терапії ревматичних захворювань, у тому числі в дітей.

Вітамін D позитивно впливає на кістково-м'язову та імунну системи, регулює кальцієво-фосфорний обмін і покращує порушену функцію T- і B-клітин і реакції вродженого імунітету [8]. Відповідно до цього дефіцит і недостатність вітаміну D цілком можуть бути визначені як одні з причин або факторів розвитку й несприятливого перебігу дитячих ревматичних захворювань.

Кращим методом визначення статусу вітаміну D у людини вважається вимірювання в сироватці крові рівня транспортної прегормональної форми 25(OH)D, яка є основною циркулюючою формою вітаміну D з терміном напіввиведення з кровотоку 2–3 тижні [9, 10]. У той же час в осіб, які мають дефіцит вітаміну D, вміст іншого метаболіту — 1,25(OH)D — у сироватці крові часто є нормальним або навіть підвищеним, як у дітей, так і в дорослих. Це обумовлено його коротким періодом напіввиведення (3–4 години), а також швидкою нормалізацією в крові за допомогою паратиреоїдного гормону, який збільшує нирковий синтез кальцитріолу. Гормональна форма вітаміну D синтезується і значною мірою накопичується в тканинах, але там її вимірювання є неможливим [11]. На особливу увагу заслуговує той факт, що вимірюваний рівень 25(OH)D є відображенням синтезованого інтрадермально або спожитого з їжі кальциферолу і/або додаткового прийому його препаратів. Але необхідно зауважити, що в той же час дефіцит або недостатність вітаміну D може бути результатом підвищеного його використання і свідчити про потребу організму дитини в цьому предгормональному субстраті, особливо в тканинах у стані хронічного запалення (імунна й кістково-м'язова система).

Тривалий час не було єдиної наукової думки щодо оптимальної концентрації 25(OH)D у сироватці крові. Більшість авторів використовували порогові значення 10–15 нг/мл для визначення дефіциту вітаміну D. Однак науковцями Institute of Medicine (IOM) (США, 2010) і Європейським ендокринним товариством (2013) були прийняті єдині методичні рекомендації Practical guidelines for supplementation of vitamin D and treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency [12], згідно з якими рівень, нижчий за 20,0 нг/мл (49,9 нмоль/л), вважається дефіцитом і вимагає медикаментозної терапії; рівень від 20,0 до 30,0 нг/мл (50,0–74,9 нмоль/л) є недостатністю, що вимагає помірного збільшення дози препарату вітаміну D; рівень від 30,0 до 50,0 нг/мл (75,0–124,9 нмоль/л) є нормальним, що відображає оптимальний статус вітаміну D; рівень від 50 до 100 нг/мл (125–250 нмоль/л) є високим, так що дозу препаратів вітаміну D можна не

змінювати при нижньому пороговому рівні й помірно знизити при верхній вказаній межі; рівень, вищий за 100 нг/мл (250 нмоль/л), є небезпечним і вимагає припинення додаткового прийому вітаміну D [13].

С.М. Gordon і співавт. було доведено, що в осіб дорослого віку додавання холекальциферолу в дозі 1000 МО на добу підвищує рівень 25(OH)D на 7–10 нг/мл. Вважається, що кожні 100 МО можуть підвищити рівень 25(OH)D на 2–3 нг/мл при первинному рівні 25(OH)D нижче за 15 нг/мл [14].

Згідно з європейськими методичними рекомендаціями [13] щодо саплементации препарату вітаміну D на сьогодні профілактичні дози для групи ризику є такими: для дітей і підлітків віком 1–18 років — 1200–2000 МО на добу, що приймаються з вересня по квітень, а при недостатньому синтезі вітаміну D — і в літній сезон, тобто можуть прийматися протягом усього року. Терапевтичні дози вітаміну D: для дітей і підлітків віком 1–18 років із рівнем 25(OH)D у сироватці крові, нижчим за 20 нг/мл, — 3000–5000 МО на добу, тривалість лікування — 1–3 місяці.

Зважаючи на те, що дані рекомендації призначені для дітей, які не мають хронічних автозапальних захворювань, їх пряме застосування в дітей з ЮІА або іншими ревматичними захворюваннями може бути недостатньо ефективним або надлишковим, особливо на тлі тривалого використання базисної терапії, глюкокортикостероїдів і високої активності захворювання. Дуже важливо відзначити, що немає ніяких даних про необхідний склад препаратів вітаміну D і рекомендацій щодо доз, які повинні використовуватися дитячими ревматологами. Це може бути частково пов'язано з тим, що немає чітких рекомендацій із цього питання щодо дитячих ревматичних захворювань. Ендокринне товариство рекомендувало підвищення дози препаратів вітаміну D у два-три рази для дорослих, які отримували препарати глюкокортикостероїдів, порівняно із здоровою популяцією [15]. Однак у дитячій практиці подібних рекомендацій не знайдено.

Існує думка, що застосування більш високих доз препаратів вітаміну D може призвести до гіперкальціємії, що викликає токсичні ефекти. Однак низка сучасних досліджень свідчать про їх відсутність на тлі високих доз вітаміну D. Так, новонароджені, які отримували 2000 МО вітаміну D₃ протягом першого року життя, у подальшому мали знижений ризик розвитку діабету 1-го типу за відсутності токсичних ефектів [16]. Також у дослідженні, у якому використовували дворазове болюсне введення 100 000 МО вітаміну D дітям 1–5 років, які були хворі на бронхіальну астму, не було зафіксовано випадків небажаних ефектів вітаміну D [17].

Необхідно наголосити, що окремі повідомлення про випадки інтоксикації вітаміном D у немовлят і дітей раннього віку зазвичай пояснюються отриманням дітьми надзвичайно великих доз — у межах від 240 000 до 4 500 000 МО, або приблизно від 40 000 до 560 000 МО на 1 кг маси тіла [18–23]. Прийом вітаміну D у такому діапазоні приводив до підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові до 250–670 нг/мл, що, у свою чергу, викликало значну гіперкальціємію.

Наведені дані були підставою для додаткового призначення вітаміну D дітям з ЮІА. Було обрано режим саплементції в дозі 2000 МО протягом 3 місяців. Отримані дані показали, що при використанні зазначених доз у дітей, старших за 6 років, а також при тривалості хвороби понад 2 роки, частіше в дівчат, при поліартрикулярному варіанті хвороби й недиференційованому артриті, а також при терапії метотрексатом у дозі нижче за 10 мг/м²/тиждень не відбувається підвищення концентрації 25(ОН)D у крові, але досягається цільовий рівень вітаміну D. Вивчення статусу вітаміну D у динаміці показало необхідність подальших розробок оптимального режиму саплементції і контролю його рівня.

Висновки

1. У дітей з ЮІА спостерігається недостатній рівень вітаміну D.
2. Призначення додаткового прийому вітаміну D повинне здійснюватися згідно з міжнародними рекомендаціями щодо контролю його статусу й оптимального дозування.
3. Діти віком понад 6 років з поліартритом і недиференційованим варіантом ЮІА, а також із тривалістю хвороби понад 2 роки та тривалістю терапії метотрексатом понад 6 місяців або в дозі нижче за 10 мг на 1 м² площі тіла дитини на тиждень дають недостатню відповідь на додатковий прийом вітаміну D, що потребує перегляду як профілактичних, так і терапевтичних доз препаратів вітаміну D у дітей з ЮІА.

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

Список літератури

1. Cutolo M., Pizzorni C., Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011. Vol. 11. P. 84-87. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.08.003>. [PubMed] [Google Scholar].
2. De Luca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80. P. 1689S-1696S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1689S>. [PubMed] [Google Scholar].
3. Vojinovic J. Vitamin D, receptor agonists' anti-inflammatory properties. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014. Vol. 1317. P. 47-56. <https://doi.org/10.1111/nyas.12429>. [PubMed] [Google Scholar].
4. Shevchenko N., Khadzhyanova Y. Juvenile idiopathic arthritis and vitamin D status in Ukrainian patients. *Georgian Med. News.* 2019. Vol. 294. P. 88-91. [PubMed] [Google Scholar].
5. Haussler M.R., Haussler C.A., Whitfield G.K., Hsieh J.-Ch. et al. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the "Fountain of Youth" to mediate healthful aging. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2010. Vol. 121. P. 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.019>. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
6. Ross C.A., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., eds. *Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington, DC: National Academies Press, 2010.* <https://pdfs.semanticscholar.org/fc6d/313979e1da4659fe4e8dfe9e664743b.pdf>.
7. Armas L.A., Hollis B.W., Heaney R.P. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89(11). 5387-91. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0360>.
8. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009. Vol. 19. № 2. P. 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>.
9. Thacher T.D., Clarke B.L. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin. Proc.* 2011. Vol. 86. № 1. P. 50-60. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0567>.
10. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013. Vol. 5. № 7. P. 2502-21. doi: 10.3390/nu5072502. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
11. Holick M.F. Vitamin D, deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007. 357. 266-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
12. Ross C., Taylor Ch.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington DC: National Academies Press, 2011.* 1132 p. <https://doi.org/10.17226/13050>. <https://www.nap.edu/read/13050/chapter/1#ii>.
13. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska.* 2013. Vol. 64. № 4. P. 319-327. <https://doi.org/10.5603/ep.2013.0012>.
14. Gordon C.M., Williams A.L., Feldman H.A., May J., Sinclair L., Vasquez A. Treatment of Hypovitaminosis D in Infants and Toddlers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. 93(7). 2716-21. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2790>.
15. Holick M.F., Binkley C.N., Bischoff-Ferrari A.H., Gordon M.C. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(7). 1911-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
16. Hypponen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001. 358. 1500-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06580-1).
17. Ducharme F.M., Jensen M., Mailhot G., Alos N. et al. Impact of two oral doses of 100,000 IU of vitamin D(3) in preschoolers with viral-induced asthma: a pilot randomised controlled trial. *Trials.* 2019. Vol. 20. № 1. P. 138. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3184-z>.
18. Barrueto F. Jr., Wang-Flores H.H., Howland M.A., Hoffman R.S. et al. Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatrics.* 2005. Vol. 116. P. e453-e456. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2580>.
19. Bereket A., Erdogan T. Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. *Pediatrics.* 2003. Vol. 111. P. 899-901. <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.899>.
20. Chambellan-Tison C., Horen B., Plat-Wilson G., Moulin P. et al. Severe hypercalcemia due to vitamin D intoxication. *Arch. Pediatr.* 2007. Vol. 14. P. 1328-1332. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2007.08.005>.
21. Chatterjee M., Speiser P.W. Pamidronate treatment of hypercalcemia caused by vitamin D toxicity. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 20. P. 1241-1248. <https://doi.org/10.1515/jpem.2007.20.11.1241>.
22. Rajakumar K., Reis E.C., Holick M.F. Dosing error with over-the-counter vitamin D supplement: a risk for vitamin D toxicity in infants. *Clin. Pediatr. (Phila).* 2013. Vol. 52. P. 82-85. <https://doi.org/10.1177/0009922812439245>.
23. Sezer R.G., Guran T., Paketçi C., Seren L.P. et al. Comparison of oral alendronate versus prednisolone in treatment of infants with vitamin D intoxication. *Acta Paediatrica.* 2012. Vol. 101. P. 122-125. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02497.x>.

Отримано/Received 03.09.2020

Рецензовано/Revised 15.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.09.2020 ■

Information about authors

N.S. Shevchenko, MD, PhD, Head of the Department of Pediatrics 2 of Medical faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University; Leading Researcher of cardiorheumatology department "Institute of Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science"; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4407-6050>.

Y.V. Khadzhyanova, PhD student, Department of cardiorheumatology, Institute of Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; assistant professor at the Department of pediatrics 2, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4328-2971>.

Шевченко Н.С.^{1,2}, Хаджинова Ю.В.^{1,2}

¹ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков», г. Харьков, Украина

²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Обоснование способов коррекции витамин-D-дефицитных состояний у детей с ювенильным идиопатическим артритом

Резюме. Актуальность. В современных публикациях обсуждается роль витамина D как иммунного и воспалительного медиатора, участвующего в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе хронических артритов у детей. Кальциферол способен подавлять иммунный ответ, а его дефицит связан с увеличением синтеза противовоспалительных медиаторов и, соответственно, активности аутоиммунных заболеваний. **Цель:** определить статус витамина D у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) в зависимости от возраста пациентов, варианта заболевания и терапии; анализ динамики статуса витамина D на фоне сапплементации его препаратами. **Материалы и методы.** В исследование были включены 40 детей с ЮИА (30 девочек, 10 мальчиков). Пациенты были разделены на группы в зависимости от возраста, варианта заболевания (олиго-, полиартикулярный вариант, недифференцированный артрит) и терапии (наличия метотрексата или его отсутствия). Исследование проводилось дважды (первый раз — без дополнительного приема витамина D, второй — после 3-месячной сапплементации 2000 МЕ). Уровень 25(OH)D в сыворотке крови измерялся методом хемилюминесценции. **Результаты.** Средний уровень витамина D составил $22,26 \pm 2,53$ нг/мл. Зависимости от пола и варианта заболевания при первом исследовании обнаружено не было. Дети в возрасте до 6 лет имели более высокий статус витамина D по сравнению с детьми старшего возраста ($p < 0,05$). При повторном исследовании уровень витамина D в общей груп-

пе больных равнялся $27,61 \pm 3,56$ нг/мл, что свидетельствует о достоверном его повышении ($p < 0,05$). Пациенты мужского пола имели более выраженную позитивную динамику, чем пациенты женского пола ($p < 0,05$). Уровень витамина D у детей младшего возраста ожидаемо повышался ($p < 0,05$). Установлены положительные изменения в статусе витамина D у лиц с олигоартикулярным ЮИА в отличие от пациентов с другими вариантами заболевания. При наличии базисной терапии пациенты отвечали на прием витамина D лучше, чем дети, которые не получали лечение метотрексатом ($p < 0,05$). Также позитивную динамику наблюдали у детей с длительностью лечения до 2 лет ($p < 0,05$). Но оптимальная концентрация витамина D была достигнута только у пациентов, которые получали лечение до 6 месяцев. Лица, которые получали метотрексат в дозе до $10 \text{ мг/м}^2/\text{неделю}$, не имели динамики в отличие от пациентов, которые получали метотрексат в дозе $10\text{--}15 \text{ мг/м}^2/\text{неделю}$ ($p < 0,05$). **Выводы.** Дети старше 6 лет с полиартритом и недифференцированным вариантом ЮИА, а также с длительностью заболевания более 2 лет и продолжительностью терапии метотрексатом более 6 месяцев или в дозе менее $10 \text{ мг/м}^2/\text{неделю}$ дают недостаточный ответ на сапплементацию витамином D, что требует пересмотра как профилактических, так и терапевтических доз препаратов витамина D у детей с ЮИА.

Ключевые слова: витамин D; ювенильный идиопатический артрит; холекальциферол; статус витамина D; сапплементация витамина D

N.S. Shevchenko, Yu.V. Khadzhyanova

State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science", Kharkiv, Ukraine

V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Substantiation of methods for the correction of vitamin D deficiency in children with juvenile idiopathic arthritis

Abstract. Background. Plenty of studies demonstrated the role of vitamin D in the pathogenesis of autoimmune diseases, including chronic childhood arthritis. Calciferol is able to suppress the immune response. Also, its deficiency is associated with increased activity of autoimmune diseases. The purpose of this study was: 1) to determinate vitamin D status in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) depending on the age of patients, variant of disease and therapy; 2) to analyze changes in the vitamin D status after its 3-month supplementation. **Materials and methods.** The study included 40 children with JIA (30 females, 10 males). Patients were divided into groups depending on the age, disease variant (oligo-, polyarticular variant, undifferentiated arthritis) and therapy (presence or absence of methotrexate, duration of therapy and doses). The research was conducted twice (the first — without additional intake of vitamin D, the second — after its 3-month supplementation of 2,000 IU). The serum level of vitamin D was measured through blood test by chemiluminescence method. **Results.** The average level of vitamin D was 22.26 ± 2.53 ng/ml. Dependence on gender and variant of the disease at the first stage of research was not found. Children under 6 years of age had a higher vitamin D status than older individuals ($p < 0.05$). At the second stage of research, the level of vitamin D in the general group of patients was 27.61 ± 3.56 ng/ml that proves a significant

rise ($p < 0.05$). Male patients had a significant positive dynamics in comparison with female patients ($p < 0.05$). Vitamin D levels in little children increased to the optimal level. Positive changes in vitamin D status were found in patients with oligoarticular JIA ($p < 0.05$) in contrast to those with other variants of the disease. Patients who received methotrexate showed the better response to vitamin D intake than children who were not treated ($p < 0.05$). Positive dynamics was also observed in patients who were treated with methotrexate for no more than 2 years ($p < 0.05$). But the optimal status of vitamin D was achieved only in those who received basic therapy for no more than 6 months. The patients whose doses of methotrexate were less than $10 \text{ mg/м}^2/\text{week}$ have not showed the dynamics, in contrast to the subjects who received methotrexate at a dose of $10\text{--}15 \text{ mg/м}^2/\text{week}$ ($p < 0.05$). **Conclusions.** Children with JIA, who are older than 6 years; suffer from polyarthritis and undifferentiated JIA; whose duration of disease is more than 2 years; who receives methotrexate therapy over 6 months or at a dose below $10 \text{ mg/м}^2/\text{week}$, have an insufficient response to vitamin D supplementation. Such patients require increasing the doses of vitamin D supplementation for both prophylactic and therapeutic purposes.

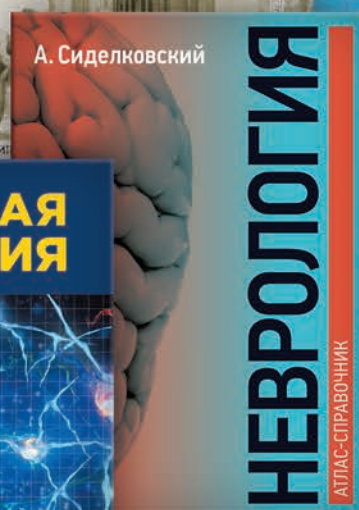
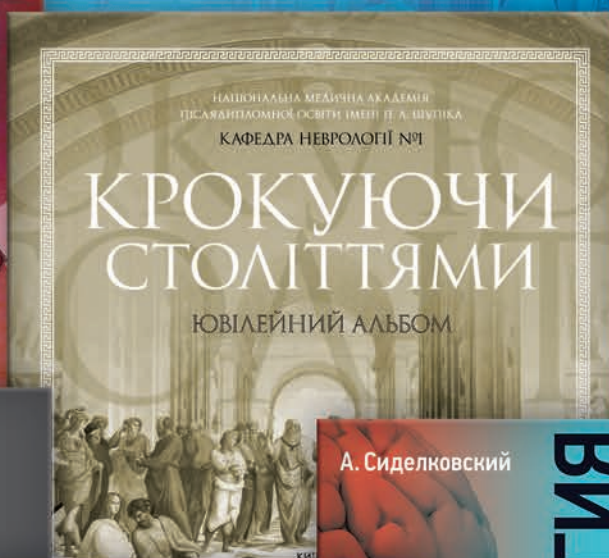
Keywords: vitamin D; juvenile idiopathic arthritis; cholecalciferol; vitamin D status; vitamin D supplementation



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054 від 21.11.2011 р.



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

Лінійка нейроадаптогенів* для гармонізації діяльності нервової системи



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

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Kogivis. Склад: 5 мл сиропу містить: активні речовини: аспарагін 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: ксантанова камедь; консервант: калію сорбат; натуральний ароматизатор: ібанон; антиоксиданти: аскорбінова кислота, лимонна кислота; вода очищена. Упаковка: сироп, 100 мл ± 5%. Показання: компоненти, які входять до складу Kogivis, сприяють легкій адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень, під час якої можуть виникати такі стани, як: остеохондритичний синдром, синдром дефіциту уваги і гіперактивності, когнітивні порушення, затримка розвитку мовлення, затримка розумового та фізичного розвитку. Протипоказання: підвищена чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Спосіб застосування та дози: діти віком від 3 до 6 років: по 2,5 мл 2 рази на добу, діти віком від 6 до 12 років: по 5 мл 2 рази на добу, діти віком від 12 років та дорослі: по 5 мл 2-3 рази на добу. Рекомендований термін споживання 10 днів. Курс прийому можна повторити через 20 днів.

Silenta. Склад: 5 мл сиропу містить: активні речовини: шират м'ягкий - 278,2 мг (мг) (в тому числі м'ягкий - 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 лопуха (Pilea platyphylla Scop.) - 20 мг (мг); допоміжні речовини: фруктоза; стабілізатор: гліцерин; емульгатор: складні ефіри сахарози та жирних кислот; загущувач: ксантанова камедь; консерванти: натрію бензоат, калію сорбат; натуральний ароматизатор: «Вішнія»; вода питна очищена. Упаковка: сироп, 150 мл ± 5%. Показання: компоненти, які входять до складу Silenta, сприяють легкій адаптації дітей та дорослих до емоційних, розумових та фізичних навантажень, під час якої можуть виникати такі прояви, як: невротизм і невротоподібні стани, психомоторне збудження, вегетативні невротизми 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 лікарським засобом. Дієтичні добавки. Без ГМО. Більш детально інформація вказана у листку-вкладці до сиропу Kogivis та сиропу Silenta. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Науково-експертна оцінка (Kogivis) № 53 від 24.05.18; Науково-експертна оцінка (Silenta) № 52 від 24.05.2018.

Найменування та місцезнаходження виробника: Перрері Фармацевтіні С.р.л., Корсо Сан Лоренцо 1, 37026, Пескантина, Верона (VR), Італія / Perrey Farmaceutici S.r.l., Corso San Lorenzo 1 - 37026 Pescontina (VR), Italia; tel.: +390 4523785724. Найменування та місцезнаходження імпортера і прийняття претензій: ТОВ "ЗДРАВО", Україна, 04114, вул. Автозаводська, 54/19, літ. А, одис.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
ГАРЯЧА ЛІНІЯ
БУДНІ: 9:00 - 18:00



0 800-500 1320

zdravo
КОМПАНІЯ ФАРМАКЕТИНГУ



Сучасна нейропротекція в педіатрії

Резюме. У статті наведено основні механізми дії нейропротекторів і сучасні стратегії нейропротекції. Доведено, що в першу чергу ефективність нейропротекторів обумовлена антиексайтотоксичним ефектом, перериванням швидких реакцій глутамат-кальцієвого каскаду, блокадою прозапальних цитокінів і молекул адгезії, гальмуванням прооксидантних ферментів, посиленням трофічного забезпечення, запобіганням апоптозу. Описано нейропротекторні властивості комплексних препаратів Сілента і Когівіс. Висока ефективність у педіатрії обумовлена потенціюванням дії їх компонентів, а безпека — низькими дозами кожного компонента.

Ключові слова: діти; нейропротекція; Когівіс; Сілента

Нейропротекція — це підхід до збереження нейронів в умовах дії шкідливих факторів на головний мозок. Нейропротекція може бути застосована для запобігання впливу факторів ризику на нейрони до початку захворювання або прогресуванню пошкодження нейронів.

Відомо, що компенсаторні можливості головного мозку дітей досить великі, і навіть за наявності структурних змін можна не лише уникнути складних неврологічних розладів, але й досягнути повної компенсації порушених функцій. Результати останніх досліджень пояснюють цей факт явищем синаптичної пластичності, що забезпечує компенсаторно-адаптивну здатність центральної нервової системи (ЦНС) [1].

Вивчення стратегій нейропротекції присвячено велику кількість досліджень за кордоном і в Україні. Нейропротекція застосовується для запобігання і/або мінімізації феномену ексайтотоксичності. Даний феномен пов'язаний із накопиченням в екстрацелюлярному просторі збуджуючих нейротрансмітерів, насамперед глутамату. Надлишкова активація глутаматних рецепторів викликає складний каскад внутрішньоклітинних змін. Спочатку відбувається надмірне входження в нейрони іонів кальцію, що веде до активації протеолітичних процесів, пошкодження й смерті нейронів шляхом апоптозу або некрозу [2]. Як відомо, мітохондрії — ключові регулятори мозкової діяльності. Тригерні фактори порушують мітохондріальну біоенергетику,

що призводить до пошкодження нейрональної передачі й самих нейронів [3]. Основні механізми нейропротекції, направлені на нормалізацію мітохондріальних функцій, подані на рис. 1.

Відповідно, первинна нейропротекція перериває швидкі реакції глутамат-кальцієвого каскаду, а вторинна — направлена на зменшення ступеня вираженості наслідків пошкодження: блокаду прозапальних цитокінів, молекул адгезії, гальмування прооксидантних ферментів, посилення трофічного забезпечення, запобігання апоптозу [4].

Основні стратегії та засоби нейропротекції наведено на рис. 2. Серед немедикаментозних методів нейропротекції одним з найкращих є фізична активність. Як аеробні вправи, так і вправи на опір можуть впливати на метаболізм в організмі й стимулювати вивільнення з м'язів і печінки трофічних факторів (наприклад, міокінів). Також важливим є контроль дієти, забезпечення соціальної активності і якості сну, помірної когнітивної діяльності (наприклад, вивчення другої мови) [5].

Однак основним напрямом нейропротекції в сучасних умовах є застосування лікарських засобів, що захищають нервові клітини від ушкодження різними ендо- й екзогенними факторами і стимулюють діяльність ЦНС [6].

З урахуванням новітніх даних щодо ролі оксидативного стресу, запалення, апоптозу та інших біохімічних механізмів ушкодження головного мозку клінічне ви-

користання нейропротекторів направлено на переривання швидких механізмів загибелі клітин і зменшення проявів віддалених наслідків ішемії: блокаду прозапальних цитокінів, молекул клітинної адгезії, гальмування оксидативного стресу, нормалізацію нейрометаболических процесів, інгібування апоптозу, зменшення когнітивного дефіциту [6].

На роль нейропротекторів було запропоновано велику кількість лікарських засобів із різними механізмами дії. Як показали результати експериментальних досліджень, антагоністи фенциклідинового сайту NMDA-рецептора (декстрорфан, церестат) скорочували розміри інфарктних змін при фокальній ішемії мозку, що підвищувало виживання тварин. Однак застосування даних засобів асоціюється із серйозними побічними ефектами (часто відмічається ністагм, катаплексія, локомоторні порушення, галюцинації тощо) [2]. Деякі антагоністи NMDA-рецепторів, такі як амантадин, рилузол і мемантин, використовуються в дорослих, але заборонені для використання в дітей через відсутність результатів досліджень [2].

До антагоністів NMDA-рецепторів з антиексайтотоксичним ефектом належать препарати магнію. Доведено, що дефіцит магнію спричиняє хронічне низькоінтенсивне запалення [7]. Іони Mg^{2+} блокують

NMDA-асоційовані канали потенціалзалежним способом і, вступаючи з глутаматом у неконкурентний антагонізм, пригнічують вивільнення глутамату. Також магній вступає в антагонізм з іонами кальцію як на рівні його мембранних каналів, блокуючи надходження іонів кальцію в клітину, так і всередині клітини [8]. Підвищений вміст внутрішньоклітинного магнію призводить до збільшення буферизації кальцію в мітохондріях і пригнічує опосередковану ним активацію ферментів, а також перешкоджає виснаженню клітинних запасів АТФ. Магній покращує мозковий кровотік шляхом безпосереднього впливу на тонус судин, а також унаслідок антагонізму до ендотеліну-1. Крім того, він виявляє протисудомну, протизапальну, антиагрегантну, антиоксидантну активність [2].

Результати метааналізу великих клінічних досліджень показують, що застосування препаратів магнію антенатально у вагітних жінок асоціюється зі зменшенням ризику розвитку дитячого церебрального паралічу [9–13].

Цитрат магнію включено до складу комплексного нейроадаптогену Сілента, який також містить L-триптофан, сухі екстракти квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla* L.), листя меліси лікарської (*Melissa officinalis* L.) і суцвіть липи широколистої

(*Tilia platyphyllos* Scop.). Слід зазначити, що кожен компонент робить внесок у нейропротекцію.

Триптофан — це джерело утворення нікотинамідних коферментів, нікотинової кислоти, біогенного моноаміну серотоніну, гормону мелатоніну. Мелатонін — основний гормон епіфіза, він регулює добові ритми, доведено його антиоксидантні властивості [14]. За результатами нашого дослідження встановлено, що введення мелатоніну щурам з експериментальним цукровим діабетом сприяло захисту клітин головного мозку, при цьому зменшувались прояви оксидативного стресу, покращувались когнітивні функції [15, 16].

Ромашка аптечна (*Matricaria chamomilla*) з давніх часів використовувалася в медицині. Ромашка містить флавоноїди лутеолін та апігенін.

Системний огляд результатів вивчення протизапальних властивос-

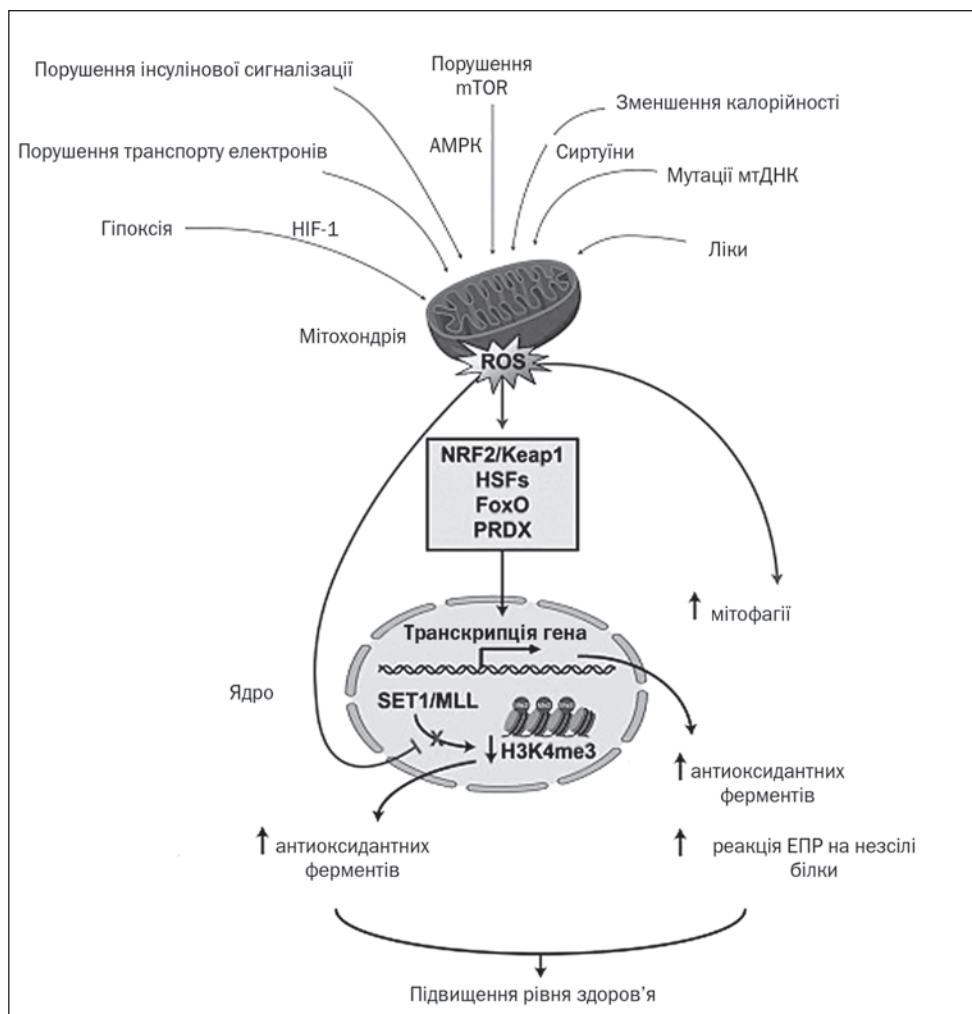


Рисунок 1. Основні клітинні механізми нейропротекції [3]

тей 3',4',5,7-тетрагідрофлавонолу (лютеоліну) з 2009 по 2020 рік *in silico*, *in vitro*, *in vivo* і результатів клінічних досліджень дозволив встановити, що основні фармакологічні ефекти лютеоліну обумовлені протизапальною дією через регуляцію факторів транскрипції, таких як STAT3, NF-κB і AP-1. При цьому доведено безпечність і ефективність лютеоліну при застосуванні в пацієнтів із запальними захворюваннями [18].

Відомо, що при багатьох захворюваннях астроцити виділяють біологічно активні речовини, які викликають запалення в нейронах. Апігенін і лютеолін виявляють нейропротекторні властивості через активацію астроцитів і зниження продукції інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ-31 і ІЛ-33. Так, доведено, що пригнічення апігеніном активації ERK, NF-κB і STAT3 відповідало за інгібування ІЛ-31 і ІЛ-33, тоді як пригнічення лютеоліном активації JNK, p38, ERK, NF-κB і STAT3 — за інгібування ІЛ-31 в астроцитах. Апігенін і лютеолін перешкождали транслокації активованих STAT3 і NF-κB до ядра активованих астроцитів і згодом впливали на їх зв'язування з ДНК [17].

Лютеолін зменшує гіперхолестеринемію і непереносимість глюкози при ожирінні через експресію ABCG1 і SRB1 шляхом активації рецептора печінки X, сигнального шляху LXRα в клітинах HepG2 [19].

Антиоксидантні властивості лютеоліну асоціювались із запобіганням мозочковим пошкодженням (зменшення загальної кількості гранулярних клітин і

клітин Пуркінє, викликаних оксидативним стресом) унаслідок дії електромагнітних хвиль, що застосовуються в мобільних мережах [20]. Лютеолін зменшував нейрональне пошкодження, викликане ацетатом свинцю, шляхом пригнічення оксидативного стресу, нейрозапалення, нейрональної загибелі [21].

Дією флавоноїдів також пояснюють нейроактивні впливи екстракту суцвіть липи широколистої (*Tilia platyphyllos* Scop.).

Основні діючі компоненти меліси — ефірні масла, монотерпенові альдегіди, такі як геранієве, неролієве і цедратне масла, флавоноїди, таніни (розмаринова кислота), тритерпенові кислоти і гіркі субстанції. Меліса має антиоксидантні й протизапальні властивості, використовується при багатьох захворюваннях. Кардіопротекторні ефекти екстракту листя меліси поєднуються із антиаритмічними властивостями при ішемії-реперфузії [22]. Застосування меліси асоціюється зі зниженням рівня загального холестерину й систолічного артеріального тиску [23]. У комбінації з іншими фітозасобами меліса використовується для лікування розладів настрою [24].

Також великий інтерес щодо клінічного застосування в педіатрії з метою нейропротекції викликає комплексний препарат Когівіс, що містить аспарагіну моногідрат, N-ацетил-L-глутамін, DL-фосфосерин і вітамін B₆.

Відомо, що піридоксин (вітамін B₆) відіграє ключову роль у розвитку мозку [25], а нестача піридоксину

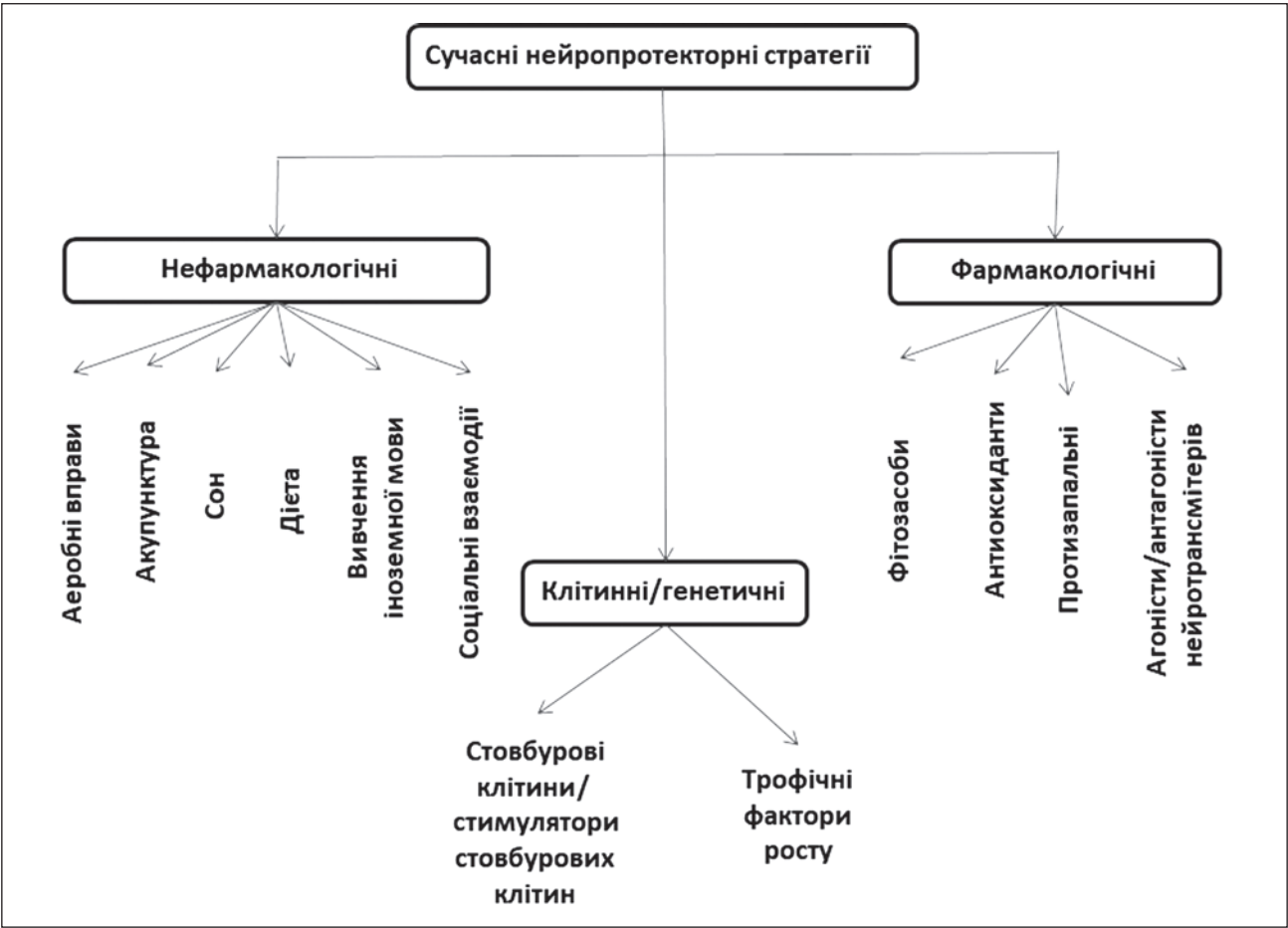


Рисунок 2. Основні сучасні стратегії нейропротекції [5]

асоціюється з несприятливими наслідками з боку ЦНС [26]. Активний метаболіт піридоксину піридоксальфосфат є коферментом у реакціях декарбоксилювання амінокислот, що беруть участь у синтезі всіх нейромедіаторів [27, 28]. Вітамін В₆ також виявляє антиоксидантні властивості, відіграє важливу роль у регуляції клітинного транспорту кальцію, захищає від нейротоксичності, викликані ішемією і глутаматом [28], у тому числі при експериментальному цукровому діабеті [29]. Введення піридоксину підвищує резистентність нігральних дофамінергічних нейронів при токсичних впливах, можливо, через посилення синтезу глутатіону [30].

Глутамін — найпоширеніша заміна вільна амінокислота (її вміст становить близько 20 % від загального вмісту амінокислот) в організмі людини. Глутамін використовують для підвищення активності імунної системи [31, 32]. Результати метааналізу 47 досліджень вказують на здатність додаткового введення глутаміну збільшувати масу тіла і — при застосуванні в дозі 200 мг/кг маси тіла — зменшувати кількість нейтрофілів [33]. Печінковий L-глутамін — важливий засіб транспорту аміаку й посередник метаболізму амінокислот між тканинами, особливо в ситуаціях катаболізму, наприклад при інтенсивних фізичних навантаженнях [34]. Хронічне вживання L-глутаміну забезпечує цитопротекторну дію через вплив на шаперон HSP70 у відповідь на пошкодження й запалення [35].

Аспарагін — амід аспарагінової кислоти, одна з двадцяти амінокислот, що входять до складу білків, бере участь у синтезі сечовини й піримідинових основ, а також у переамінуванні амінокислот. Результати останніх досліджень підкреслюють важливість аспарагіну в стабілізації активних ділянок убіквітин-зв'язаних ферментів [36].

Доведено, що DL-фосфосерин бере участь в активності, регенерації і диференціюванні нейронів, синтезі й вивільненні нейромедіаторів, проведенні біоелектричного струму, а також він знижує вироблення стресового гормону кортизолу в надниркових залозах. Фосфатаза фосфосерину перетворює його на L-серин [37]. Синтез L-серину відіграє важливу роль у розвитку й функціонуванні ЦНС. L-серин виявляє багато метаболічних функцій під час різних етапів розвитку, бере участь у синтезі білків і нуклеотидів, нейромедіаторів і ліпідів [38]. Крім того, L-серин є потужним нейротрофічним фактором і попередником низки важливих сполук, включно з фосфатидилсерином, сфінгомієліном, гліцином і D-серином. Нестача L-серину проявляється тяжкими неврологічними порушеннями [37].

Встановлено, що комплексні препарати Сілента і Когівіс покращують вегетативний тонус, вегетативну реактивність, вегетативне забезпечення діяльності й когнітивні функції в школярів. При цьому не було виявлено побічних ефектів [39].

Перспективним для запобігання нейродегенерації і втраті нейронів є стимулювання проліферації і диференціювання ендогенних стовбурових клітин, застосування індукованих плюрипотентних стовбурових клітин або мезенхімальних стовбурових клітин [5].

Отже, у наш час застосовують немедикаментозні й медикаментозні стратегії нейропротекції. У першу чергу ефективність нейропротекторів обумовлена антиоксидантною і протизапальною дією. Більшість лікарських засобів, які могли б впливати на розвиток феномену ексайтотоксичності, виявилися неефективними або токсичними при використанні в дітей, тому велика увага присвячена вивченню нейропротекторних ефектів важливих нутрієнтів (магнію, вітаміну В₆, амінокислот) і фітозасобів. Висока ефективність комплексних препаратів обумовлена потенціюванням дії їх компонентів, а безпека — низькими дозами компонентів. Це обумовлює ефективність і безпеку застосування в педіатрії комплексних препаратів Сілента і Когівіс.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Кирилова Л.Г., Мірошников О.О. Нейропротекторна терапія при неврологічних ураженнях у дітей раннього віку з пре- та перинатальною патологією. *Український медичний часопис*. 2015. 108(4). 37-42. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2015_4_14.
2. Свістільнік Т.В. Феномен ексайтотоксичності. Механізми виникнення, значення в розвитку нейронального пошкодження та можливості його корекції при патологіях ЦНС. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013. 20. 207-215. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba_2013_20_56.
3. Messina F., Cecconi F., Rodolfo C.D. You Remember Mitochondria? *Front. Physiol.* 2020. 11. 271. doi: 10.3389/fphys.2020.00271. eCollection 2020.
4. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия острых нарушений мозгового кровообращения. *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можасєва*. 2011. 12(3). 112-121. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ujem_2011_12_3_24.
5. Chang R.C.-C., Ho Y.-S. Introductory Chapter: Concept of Neuroprotection — A New Perspective. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.85631.
6. Фролова Н.Ю., Бурякина А.В., Мельникова Т.И. Нейропротекторы в педиатрической практике. *Ремедиум*. 2015. 9. 54-60. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neyroprotektory-v-pediatricheskoy-praktike>.
7. Nielsen F.H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J. Inflamm. Res.* 2018. № 11. P. 25-34. doi: 10.2147/JIR.S136742.
8. *Magnesium in the Central Nervous System*. Edited by R. Vink, M. Nechifor. 2011. URL: <https://www.adelaide.edu.au/press/titles/magnesium/magnesium-ebook.pdf>.
9. Chollat C., Sentilhes L., Marret S. Protection of brain development by antenatal magnesium sulphate for infants born preterm. *Dev. Med. Child Neurol.* 2019. 61(1). 25-30. doi: 10.1111/dmcn.14038.
10. Galinsky R., Dean J.M., Lingam I. et al. A Systematic Review of Magnesium Sulfate for Perinatal Neuroprotection: What Have We Learnt From the Past Decade? *Front. Neurol.* 2020. 11. 449. doi: 10.3389/fneur.2020.00449. eCollection 2020.
11. McNally M.A., Soul J.S. Pharmacologic Prevention and Treatment of Neonatal Brain Injury. *Clin. Perinatol.* 2019. 46(2). 311-325. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.006.
12. Tsakiridis I., Mamopoulos A., Athanasiadis A. et al. Antenatal Corticosteroids and Magnesium Sulfate for Improved Preterm Neonatal

Outcomes: A Review of Guidelines. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2020. 75(5). 298-307. doi: 10.1097/OGX.0000000000000778.

13. Wolf H.T., Huusom L.D., Henriksen T.B. et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG*. 2020. doi: 10.1111/1471-0528.16238.

14. Фіцнер О.А., Хайтович М.В. Квантово-фармакологічне дослідження антиоксидантних властивостей мелатоніну. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. 55(4-5). 89-95. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt_2017_4-5_13.

15. Фіцнер О.А., Хайтович М.В., Ришко І.М., Голопихо Л.І. Вплив мелатоніну та N-ацетилцистеїну на стан орієнтовно-дослідницької активності щурів за умов експериментального цукрового діабету. *Клінічна фармація*. 2018. 3. 38-45. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIPh_2018_22_3_8.

16. Temirova O., Khaitovych M., Burlaka A., Vovk A. Redox-dependent mechanisms of brain neuroprotection of rats with experimental diabetes mellitus. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2018. 5(15). 39-46. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/textfarm_2018_5_8.

17. Che D.N., Cho B.O., Kim J.-S. et al. Luteolin and Apigenin Attenuate LPS-Induced Astrocyte Activation and Cytokine Production by Targeting MAPK, STAT3, and NF- κ B Signaling Pathways. *Inflammation*. 2020. doi: 10.1007/s10753-020-01245-6.

18. Aziz N., Kim M.-Y., Cho J.Y. Anti-inflammatory effects of luteolin: A review of in vitro, in vivo, and in silico studies. *J. Ethnopharmacol.* 2018. 225. 342-358. doi: 10.1016/j.jep.2018.05.019.

19. Park H.-S., Lee K., Kim S.-H et al. Luteolin improves hypercholesterolemia and glucose intolerance through LXR α -dependent pathway in diet-induced obese mice. *J. Food. Biochem.* 2020. e13358. doi: 10.1111/jfbc.13358.

20. Yahyazadeh A., Altunkaynak B.Z. Neuroprotective efficacy of luteolin on a 900-MHz electromagnetic field-induced cerebellar alteration in adult male rat. *Brain Res.* 2020. 1744. 146919. doi: 10.1016/j.brainres.2020.146919.

21. Baty R.S., Hassan K.E., Alsharif K.F. et al. Neuroprotective role of luteolin against lead acetate-induced cortical damage in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2020. 960327120913094. doi: 10.1177/0960327120913094.

22. Sedighi M., Faghihi M., Rafieian-Kopaei M. et al. Cardioprotective Effect of Ethanolic Leaf Extract of *Melissa officinalis* L Against Regional Ischemia-Induced Arrhythmia and Heart Injury after Five Days of Reperfusion in Rats. *Iran. J. Pharm. Res.* 2019. 18(3). 1530-1542. doi: 10.22037/ijpr.2019.1100761.

23. Heshmati J., Morvaridzadeh M., Sepidarkish M. et al. Effects of *Melissa officinalis* (Lemon Balm) on cardio-metabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Phytother. Res.* 2020. doi: 10.1002/ptr.6744.

24. Borgonetti V., Governa P., Biagi M., Galeotti N. Novel Therapeutic Approach for the Management of Mood Disorders: In Vivo and In Vitro Effect of a Combination of L-Theanine, *Melissa officinalis* L. and *Magnolia officinalis* Rehder & E.H. Wilson. *Nutrients*. 2020. 12(6). 1803. doi: 10.3390/nu12061803.

25. Almeida M.R., Mabasa L., Crane C. et al. Maternal vitamin B₆ deficient or supplemented diets on expression of genes related to GABAergic, serotonergic, or glutamatergic pathways in hippocampus of rat dams and their offspring. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016 Jul. 60(7). 1615-24. doi: 10.1002/mnfr.201500950.

26. Kumar N. *Nutrients and Neurology*. Continuum (Minneapolis, Minn). 2017 Jun. 23 (3, Neurology of Systemic Disease). 822-861. doi: 10.1212/01.CON.0000520630.69195.90.

27. Szymańska K., Kuśmierska K., Demkow U. Inherited disorders of brain neurotransmitters: pathogenesis and diagnostic approach. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. 837. 1-8. doi: 10.1007/5584_2014_86.

28. Dakshinamurti S., Dakshinamurti K. Antihypertensive and neuroprotective actions of pyridoxine and its derivatives. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015 Dec. 93(12). 1083-90. doi: 10.1139/cjpp-2015-0098.

29. Abraham P.M., Kuruvilla K.P., Mathew J. et al. Alterations in hippocampal serotonergic and INSR function in streptozotocin induced diabetic rats exposed to stress: neuroprotective role of pyridoxine and Aegle marmelos. *J. Biomed. Sci.* 2010 Sep 25. 17. 78. doi: 10.1186/1423-0127-17-78.

30. Wei Y., Lu M., Mei M. et al. Pyridoxine induces glutathione synthesis via PKM2-mediated Nrf2 transactivation and confers neuroprotection. *Nat. Commun.* 2020. 11(1). 941. doi: 10.1038/s41467-020-14788-x.

31. Coqueiro A.Y., Rogero M.M., Tirapegui J. Glutamine as an Anti-Fatigue Amino Acid in Sports Nutrition. *Nutrients*. 2019. 11(4):863. doi: 10.3390/nu11040863.

32. Shah A.M., Wang Z., Ma J. Glutamine Metabolism and Its Role in Immunity, a Comprehensive Review. *Animals (Basel)*. 2020. 10(2). 326. doi: 10.3390/ani10020326.

33. Ahmadi A.R., Rayyani E., Bahreini M., Mansoori A. The effect of glutamine supplementation on athletic performance, body composition, and immune function: A systematic review and a meta-analysis of clinical trials. *Clin. Nutr.* 2019. 38(3). 1076-1091. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.001.

34. Petry E.-R., Cruzat V.F., Heck T.G. et al. L-glutamine supplementations enhance liver glutamine-glutathione axis and heat shock factor-1 expression in endurance-exercise trained rats. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2015. 25(2). 188-197. doi: 10.1123/ijsnem.2014-0131.

35. Raizel R., Leite J.S.M., Hypólito T.M. et al. Determination of the anti-inflammatory and cytoprotective effects of l-glutamine and l-alanine, or dipeptide, supplementation in rats submitted to resistance exercise. *Br. J. Nutr.* 2016. 116(3). 470-479. doi: 10.1017/S0007114516001999.

36. Berndsen C.E., Wiener R., Yu I.W. et al. A conserved asparagine has a structural role in ubiquitin-conjugating enzymes. *Nat. Chem. Biol.* 2013. 9(3). 154-156. doi: 10.1038/nchembio.1159.

37. El-Hattab A.W. Serine biosynthesis and transport defects. *Mol. Genet. Metab.* 2016 Jul. 118(3). 153-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.04.010.

38. Tabatabaie L., Klomp L.W., Berger R., de Koning T.J. L-serine synthesis in the central nervous system: a review on serine deficiency disorders. *Mol. Genet. Metab.* 2010 Mar. 99(3). 256-62. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.10.012.

39. Квашіна Л.В., Майдан І.С., Ігнатова Т.Б. Можливі шляхи корекції порушень вегетативного гомеостазу в дітей молодшого шкільного віку. *Здоров'я ребенка*. 2019. 14(2). 2-7. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/48328>.

Отримано/Received 17.07.2020

Рецензовано/Revised 29.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.08.2020 ■

Information about author

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

Хайтович Н.В.

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

Современная нейропротекция в педиатрии

Резюме. В статье представлены основные механизмы действия нейропротекторов и современные стратегии нейропротекции. Доказано, что в первую очередь эффективность нейропротекторов обусловлена антиэксайтотоксичным эффектом, прерыванием быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, блокадой провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, торможением прооксидантных ферментов,

усилением трофического обеспечения, предупреждением апоптоза. Описаны нейропротекторные свойства комплексных препаратов Силента и Когивис. Высокая эффективность в педиатрии обусловлена потенцированием действия их компонентов, а безопасность — низкими дозами каждого компонента.

Ключевые слова: дети; нейропротекция

M.V. Khaitovych

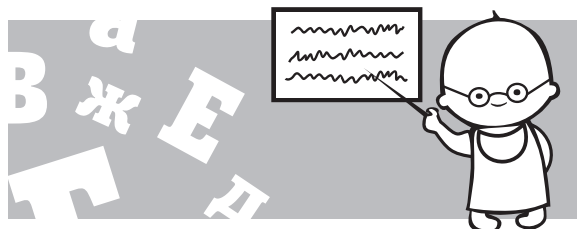
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Modern neuroprotection in pediatrics

Abstract. The article deals with the main mechanisms of neuroprotectors action and modern strategies of neuroprotection. It is proved that the effectiveness of neuroprotectors is primarily due to the anti-excitotoxic effect, interruption of rapid reactions of the glutamate-calcium cascade, blockade of pro-inflammatory cytokines and adhesion molecules, inhibition of pro-oxidant en-

zymes, increased trophic supply, prevention of apoptosis. The neuroprotective properties of complex drugs Silenta and Kogivis are described. Their high efficiency in pediatrics is due to the potentiation of the action of their components, and safety is due to the low doses of each of the components.

Keywords: children; neuroprotection; Kogivis; Silenta



УДК 612.216-112

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.6.2020.215532>

Чернишова Л.І.

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

Вторинні імунodefіцити (імунокомпрометований пацієнт) Лекція

Резюме. У лекції узагальнено сучасні світові дані щодо визначення вторинного імунodefіциту, підходів до діагностики та лікування. Подано основний перелік імунокомпрометуючих факторів. Наголошується на зростанні чисельності імунокомпрометованих пацієнтів у зв'язку з поширенням проведення трансплантацій органів і тканин, коли призначається масивна імуносупресивна терапія. При описанні клініки дається характеристика збудників інфекційного синдрому при різних видах вторинного імунodefіциту, звертається увага на схильність до опортуністичних інфекцій. У розділі про лікування підкреслено, що основним у лікуванні вторинного імунodefіциту є адекватно підібрані антибіотики та противірусні препарати, що дають змогу пацієнтам пережити період імуносупресії. З імуноотропних препаратів при деяких вторинних імунodefіцитах застосовується внутрішньовенний імуноглобулін. Важливим елементом у веденні пацієнтів із вторинним імунodefіцитом є імунопрофілактика інфекцій.

Ключові слова: вторинний імунodefіцит; імунокомпрометовані пацієнти; імунопрофілактика

Визначення

Імунodefіцити бувають первинні (вроджені, генетично детерміновані) та вторинні (набуті). Вторинні імунodefіцити — це порушення функціонування імунітету, що виникає на тлі нормально сформованої імунної системи в процесі життя і не пов'язане з генетичними дефектами. Вторинний імунodefіцит зустрічається частіше, ніж первинний імунodefіцит. Вторинні імунodefіцити не є самостійною нозологією, не можуть бути самостійним діагнозом, код у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду відсутній. В англomовній літературі для констатації вторинного (набутого) імунodefіциту все частіше вживається термін «пацієнт із компрометованою імунною системою, або імунокомпрометований пацієнт». Вторинні імунodefіцити є транзиторними і минають при виключенні імунокомпрометуючих факторів.

Компрометуючі фактори. Визнаними компрометуючими факторами є:

- вік (недоношені та новонароджені діти, люди віком понад 65 років);
- вірус імунodefіциту людини (ВІЛ);

- імуносупресивні терапевтичні агенти;
- онкологічні, онкогематологічні хвороби;
- операції та травми;
- специфічні дисфункції органів та систем.

Зі збільшенням проведення трансплантації органів, кісткового мозку, коли проводиться масивна імуносупресивна терапія, збільшилась кількість імунокомпрометованих пацієнтів.

Імунокомпрометація за віком

Для новонароджених дітей і дітей раннього віку характерний функціональний імунodefіцит дозрівання. Недоношені діти мають низький рівень антитіл, тому що IgG передається від матері через плаценту переважно в останні місяці гестації. У людей після 65 років функція імунітету поступово знижується.

Вірус імунodefіциту — найчастіша причина вторинного імунodefіциту, він вражає CD4 T-лімфоцити (хелпери) і може призвести до тяжкого синдрому набутого імунodefіциту (СНІД).

Імуносупресивні агенти, що використовуються для лікування онкологічних захворювань, переважно

впливають на клітинний імунітет. Зі збільшенням проведення трансплантації органів, кісткового мозку, коли здійснюється масивна імуносупресивна терапія, збільшилась кількість імуносупресивних пацієнтів. Після отримання трансплантата твердого органа, такого як нирка, печінка, серце або підшлункова залоза, довгочасне лікування імуносупресантами необхідно для зниження ризику відторгнення органа, що підтримує стан вторинного імунodefіциту.

Останнім часом як імуносупресивна терапія використовуються моноклональні антитіла з більш точковим впливом на імунітет. Наприклад, ритуксимаб (Mabthera) проти В-лімфоцитів (пре-В) та зрілих В-лімфоцитів застосовується для лікування неходжкінської лімфоми, ревматоїдного артриту та хронічного лімфолейкозу. Відновлення кількості В-клітин відбувається протягом 6 місяців після лікування, повертаючись до нормальних рівнів зазвичай протягом 12 місяців після завершення терапії; у деяких пацієнтів тривалість періоду відновлення кількості В-клітин може бути довша (в середньому 23 місяці).

Кортикостероїди проявляють імуносупресивну дію за умов їх системного використання, причому в дозі понад 2 мг/кг і більше ніж 2 тижні. Місцеве застосування кортикостероїдів при дерматитах, у вигляді інгаляцій та спреїв не призводить до імуносупресії.

Онкологія сама може бути причиною імунodefіциту. Багато видів раку можуть викликати порушення імунodefіциту. Наприклад, будь-який рак, що вражає кістковий мозок (лейкоз і лімфома), може перешкоджати виробленню кістковим мозком нормальних лейкоцитів: В-клітин і Т-клітин.

Такі **медико-хірургічні процедури**, як видалення селезінки, також призводять до імуносупресії, переважно клітинної ланки імунітету. Є дані, що травма пов'язана з пригніченим фенотипом імунної системи Th1 і експансією CD4⁺ Tregs, які відіграють вирішальну роль у підтримці імунологічної стійкості, збереженні балансу між про- і протизапальними імунними реакціями.

Радіаційна терапія. Опромінення іноді використовується для лікування раку або для підготовки до певних процедур, таких як пересадка кісткового мозку. Променева терапія може бути націлена на певні ділянки тіла, тому вона не завжди призводить до імуносупресії. Однак опромінення, спрямоване на кістковий мозок, призводить до імуносупресії. Доведено, що малі дози радіації після аварії на Чорнобильській АЕС не викликали вторинного імунodefіциту.

Причинами більш легкої імуносупресії визнають такі фактори, як недоїдання, алкоголізм, діабет, ниркова недостатність, хронічний гемодіаліз. Коли недостатнє харчування призводить до зниження маси тіла менше 80 % від рекомендованої ваги, імунна система часто порушується. Зменшення до 70 % зазвичай викликає серйозні порушення. Білково-калорійне недоїдання є основною глобальною причиною вторинного імунodefіциту, що може торкнутися майже 50 % населення в деяких громадах країн, що розвиваються.

Кількість і функція Т-клітин зменшуються пропорційно рівням дефіциту білка, що робить пацієнта осо-

бливо сприйнятливим до діареї та інфекцій дихальних шляхів. Ця форма імунodefіциту зазвичай зникає при лікуванні недоїдання.

Діабет може призвести до виникнення імунodefіциту, тому що лейкоцити не функціонують добре, коли рівень цукру в крові високий.

Є деякі рідкісні, спадкові проблеми зі здоров'ям, такі як дефіцит транскабаламіну і кишкова лімфангіектазія, що не належать до первинного імунodefіциту, але викликають збій виробництва антитіл або втрату антитіл із кишечника. Втрата імунoglobulinів може бути при нефротичному синдромі. Є дані про вплив на імунну функцію дефіциту вітаміну А (потрібен для розвитку майже всіх імунних клітин — В, Т, НК, нейтрофілів, дендритних клітин), дефіциту цинку, що входить до складу тимоліну, потрібен Т-лімфоцитам та для функції фагоцитів.

Зміни в імунітеті при вторинному імунodefіциті минають із зникненням компрометуючих факторів.

Більшість дітей, які мають часті, доброякісні, самообмежувальні, в основному вірусні респіраторні інфекції (так звані часто хворіючі діти), імунологічно здорові. Рекурентні респіраторні інфекції не призводять до вторинного імунodefіциту і переважно не є проявом його.

Клінічні прояви

Клінічні прояви вторинного імунodefіциту такі самі, як і при первинному імунodefіциті; тобто часті, тривалі або незвичайні інфекції.

Пацієнти з ослабленим імунітетом схильні до бактеріальних, грибкових, вірусних і паразитарних інфекцій, які зазвичай долають здорові імунні системи. Інфекції нерідко викликаються збудниками, які не є причиною захворювань в імуносупресивного пацієнта, або мають більш легкі прояви, так звані опортуністичні інфекції. Так, збудниками інфекцій можуть бути мікроорганізми, які живуть в організмі людини і про існування яких часто ніхто не здогадується, як, наприклад, представник грибів *Pneumocystis jirovecii*. Цей грибок зазвичай виявляється в легенях здорових людей, однак викликає запальний процес — смертельну пневмонію тільки в осіб з імунodefіцитом.

Пліснявий грибок *Aspergillus*, який існує в навколишньому середовищі, живе у приміщенні (кімнатні рослини являють собою природне середовище для росту цих грибів), більшість людей вдихають спори *Aspergillus* щодня, не хворіючи. Вдихання спор *A. fumigatus* (конідій) у легені імуносупресивного пацієнта може викликати множинні захворювання. Ці захворювання включають інвазивний аспергілез легенів, аспергілому (пухлиноподібне неінвазивне новоутворення шароподібної форми) і різні форми гіперчутливості, такі як алергічна астма, гіперчутливість, пневмоніт, алергічний бронхолегеневий аспергілез. Так само поліомавіруси, які можуть персистувати у людини і про них мало хто чув, викликають нерідко при імуносупресії серйозні інфекції ЦНС і нирок. При вираженій імуносупресії починають активізуватися персистуючі віруси VZV, HSV, CMV, EBV, HHV8, HHV6, викликаючи тяжкі захворювання, нерідко з поліорган-

ним ураженням за типом сепсису. Гриби *Candida*, які є представниками нормальної мікрофлори кишечника, можуть викликати інфекції в різних органах із тяжким перебігом.

У новонароджених часто виникає необхідність застосування агресивних заходів догляду за ними, що сприяє виникненню інфекцій, які рідко зустрічаються в імунокомпетентних дітей. Наприклад, стрептококи групи В (*Streptococcus agalactiae*), *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*. Новонароджені також більш схильні до ускладнень від поширених звичайних інфекцій.

Терапія кортикостероїдами збільшує схильність пацієнтів до інфекцій з багатьма організмами, включаючи *St. aureus*, *St. pneumoniae*, види *Legionella*, *P. jirovecii*, *Nocardia* і VZV. Інгаляційна терапія кортикостероїдами підвищує сприйнятливості пацієнтів до молочниці.

Прогресування ВІЛ до СНІДу характеризується тяжким імунодефіцитом. Як тільки інфекція досягає стадії СНІДу, у людини можуть розвинутися опортуністичні інфекції, включаючи кандидоз, кокцидіоїдомікоз, криптококоз, цитомегаловірусну хворобу, простий герпес, саркому Капоші (тип раку HHV8), туберкульоз, інфекцію мікобактеріями AVIUM-intracellulare комплексу, пневмоцистну пневмонію, токсоплазмоз головного мозку.

Трансплантація твердого органу також схиляє до інфекцій із безліччю організмів. Період до приживлення являє найвищий ризик бактеріальних інфекцій кровотоку. Серед патогенів, що викликають інфекцію після трансплантації кісткового мозку або стовбурових клітин, органів, можна виділити такі:

- грампозитивні організми зі шкіри або шлунково-кишкового тракту: коагулазонегативні стафілококи, стрептококи, *St. aureus*, *C. difficile*;
- грамнегативні кишкові палички при транслокації зі шлунково-кишкового тракту;
- *Candida*, *Aspergillus*;
- *P. jirovecii*, *T. gondii*, види мікобактерій;
- респіраторні та кишкові віруси, CMV, VZV, HSV, EBV, HHV-6 або -7, парвовірус B19, поліомавіруси, ротавірус, аденовірус.

Протягом перших декількох місяців після пересадки органа можуть розвинутися інфекції, пов'язані із самою операцією. Поширені інфекції в цей період включають інфекції сечовивідних шляхів, шкірні та ранові інфекції, а також реактивацію вірусу герпесу або інших прихованих персистуючих інфекцій. Через шість місяців після пересадки реципієнти найбільш сприйнятливі до інфекцій, які поширені у спільноті, наприклад, до інкапсульованих організмів, таких як *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*.

В-клітинні дефекти, втрата імуноглобулінів можуть викликати схильність пацієнтів до частих синопульмональних інфекцій, які спричиняють *St. pneumoniae*, *H. influenzae*, *St. aureus*, *P. aeruginosa*, *M. pneumoniae*. Пацієнти схильні до інфікування парвовірусом B19, а також до інфекцій, що викликаються звичайними кишковими патогенами, такими як ротавірус, *Giardia lamblia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*.

Моноклональне антитіло проти В-лімфоцитів — ритуксимаб може бути пов'язаний із рідкісними захворюваннями, такими як прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, що викликається поліомавірусом JC, апластична анемія з апластичними кризами, пов'язана з парвовірусною інфекцією. Крім того, імуносупресія після введення ритуксимабу може привести до реактивації інфекції гепатиту В.

Лейкемія та лімфома збільшують схильність пацієнтів до інфекцій, викликаних *St. aureus*, коагулазонегативними стафілококами, *Pseudomonas aeruginosa*, кишковими організмами, грибами, *St. pneumoniae*, *H. influenzae*, мікобактеріями і вірусами.

Люди з аспленією піддаються підвищеному ризику зараження інкапсульованими організмами, такими як *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* і деякими формами *Neisseria meningitides*. Для аспленій особливо характерні епізоди короткочасної пневмококової бактеріємії, яка може дати блискавичний перебіг, що призводить до смерті за кілька годин. Ці інфекції частіше зустрічаються протягом перших кількох років після розвитку аспленії або після спленектомії.

Недоїдання — білково-калорійна недостатність (квашіоркор, маразм) є серйозним захворюванням, яке призводить до імунокомпрометації і знижує здатність постраждалих управляти інфекціями. Інфекційні процеси, що викликають діарею, пневмонію, туберкульоз, кір, малярію, сальмонельоз та інфекцію *P. jirovecii*, є частими причинами смерті серед виснажених дітей грудного та раннього віку.

При більш легкій імуносупресії, що може бути при діабеті, хронічних захворюваннях серця, легенів, нирок або печінки, пацієнти хворіють на звичайні інфекції, але перебіг їх більш тяжкий і може призвести до летального наслідку. Несприятливі наслідки під час пандемії грипу та SARS-CoV-19 спостерігалися саме в цій групі пацієнтів. Такі пацієнти є групою ризику щодо пневмококової інфекції з тяжким перебігом. Із дефіцитом вітаміну А пов'язують схильність до тяжкого перебігу вірусних інфекцій, кору, з дефіцитом цинку — тяжкі пневмонії і діареї.

При клініці імунодефіциту і відсутності імунокомпрометуючих факторів, зазначених вище, необхідно виключати вроджений імунодефіцит, для чого потрібно залучати спеціаліста — дитячого імунолога.

Лабораторна діагностика. Повний аналіз крові, визначення основних імуноглобулінів та субпопуляцій лімфоцитів можуть допомогти у визначенні типу імунологічних порушень.

Лікування пацієнтів із вторинним імунодефіцитом

Ліквідація причини та/або лікування основного захворювання, наприклад ВІЛ-інфекції, сприяє поступовому відновленню імунної системи. Успішне лікування раку зазвичай відновлює функцію імунної системи, якщо не потрібно продовжувати приймати імунодепресанти. Добрий контроль рівня цукру в крові при діабеті може допомогти лейкоцитам функціонувати краще і таким чином запобігти інфекції.

Якщо вважається, що причиною є тривале лікування, то воно по можливості може бути змінено або зупинено. Під час імуносупресії лікування спрямоване на боротьбу з інфекціями. Зважаючи на великий спектр збудників, часто незвичайних, важливим є адекватний вибір антибактеріальних та противірусних препаратів. Лікування опортуністичних інфекцій потребує призначення препаратів, які зазвичай не застосовуються в імунокомпетентних пацієнтів. Наприклад, пневмоцистна пневмонія лікується бісептолом, цитомегаловірусна — ганцикловіром. Проводиться не тільки терапія, але й антибактеріальна та противірусна профілактика найбільш частих збудників інфекцій. Наприклад, профілактика інфекційного синдрому при вторинному імунодефіциті, зумовленому трансплантацією стовбурових клітин, найчастіше проводиться так:

- флуконазол 3–6 мг/кг/добу до приживлення трансплантата (нейтрофіли $> 500/\text{мм}^3$, тромбоцити $> 20 \text{ тис}/\text{мм}^3$ протягом 3 днів);

- ганцикловір 5 мг/кг в/в 2 р/добу упродовж 5–7 днів, далі — 1 раз/добу протягом 5 днів/тиждень до 100 днів після трансплантації;

- ацикловір за 1 день до трансплантації, 250 мг/м² в/в 3 р/добу до приживлення трансплантата;

- ТМП/СМК 150 мг/м² по ТМП на добу 3 р/тиждень.

Протимікробна профілактика для дітей з аспленією або дисфункцією селезінки рекомендується до віку 5 років і протягом не менше 1 року після хірургічної спленектомії. Деякі експерти рекомендують продовжувати профілактику в зрілому віці, особливо для пацієнтів з високим ризиком. Продовжуються суперечки стосовно того, коли слід припинити антибіотикопрофілактику. Аргументи на користь припинення — погана прихильність пацієнтів і розвиток резистентних бактеріальних штамів. Ті, хто виступає за довільну профілактику, наводять повідомлення про випадки сепсису після спленектомії, які відбуваються через роки після видалення селезінки. На цей час більшість протоколів залишають відкритою можливість продовження профілактики протягом усього життя залежно від клінічних обставин конкретного пацієнта.

При рівні IgG $< 4 \text{ г/л}$ призначають нормальний імуноглобулін людини для внутрішньовенного введення (IVIG) 400 мг/кг/міс до відновлення власного синтезу. Використання препаратів нормального імуноглобуліну людини для внутрішньовенного введення при сепсисі є дискусійним. Рутинне застосування імуноглобуліну всім недоношеним новонародженим не рекомендується. Контрольовані дослідження не показали зменшення захворюваності та смертності новонароджених при призначенні імуноглобуліну. Показано, що IVIG зменшує тяжкість гострого захворювання «трансплантат проти господаря» у реципієнтів алогенних трансплантатів кісткового мозку. Дозування становить 250 або 500 мг/кг/тиждень. Запобігання гострому захворюванню «трансплантат проти господаря» за допомогою IVIG може бути опосередковано індукцією апоптозу активованих алореактивних CD4 + CD134 + донорських Т-клітин. Гіперімунний імуноглобулін

іноді застосовується для профілактики цитомегаловірусної (ЦМВ) інфекції у реципієнта, якому пересаджують орган з персистуючим ЦМВ.

Згідно з рекомендаціями Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA), більшість пацієнтів з ослабленим імунітетом повинні бути вакциновані. По можливості, вакцини вводять до планованої імуносупресії. Живі вакцини слід вводити як мінімум за 4 тижні до імуносупресії, і їх слід уникати протягом двох тижнів після початку імуносупресії. Інактивовані вакцини слід вводити як мінімум за 2 тижні до початку імуносупресії.

Більшість пацієнтів з ослабленим імунітетом віком 6 місяців і старше повинні проходити щорічну вакцинацію проти грипу. Вакцина проти грипу навряд чи буде корисна для людей, які отримують інтенсивну хіміотерапію або які отримували анти-В-клітинні антитіла в попередні 6 місяців.

Вакцинація проти капсульних бактерій є обов'язковою в медичному супроводі дітей з аспленією. Діти віком 2 роки і старше, яким планується спленектомія, повинні отримати одну або обидві пневмококові вакцини (кон'юговану та полісахаридну) і менінгококову вакцину принаймні за 2 тижні до операції. Діти віком до 2 років повинні отримати кон'юговану вакцину до планової спленектомії. Діти старше 2 років із груп ризику мають отримувати пневмо-23 не раніше 8 тижнів після завершення всіх рекомендованих доз протипневмококової кон'югованої вакцини. Необхідно переконатися, що серія вакцинації проти Hib завершена. Якщо щеплення не були зроблені до операції, рекомендується імунізація через 14–21 день після операції. Пацієнти з аспленією повинні отримати повторну вакцинацію пневмо-23 через 5 років.

Вакцинація проти пневмококу показана дітям, молодшим 2 років, пацієнтам із ВІЛ-інфекцією, діабетом, нефротичним синдромом, хронічними захворюваннями серця, легенів, нирок або печінки, людям віком понад 65 років, які становлять групу ризику щодо пневмококової інфекції.

Дефіцит вітаміну А зустрічається в Африці. ВООЗ рекомендує для дітей країн Африки призначати вітамін А разом із вакцинацією та ревакцинацією проти кору.

При затяжному та хронічному перебігу інфекційних хвороб прийнято вважати, що в таких випадках для активації протиінфекційного імунітету та елімінації патогена потрібна імуностимуляція. Однак, як показують дослідження останніх років, пригнічення специфічної імунної відповіді може бути наслідком активації клітин-супресорів, і загальна стимуляція імунітету може лише підсилити імуносупресію. Останнє десятиріччя ознаменувалося активним вивченням клітин-регуляторів, які мають супресивну активність щодо клітин, які відповідають і на автоантигени, і на антигени, що експресуються інфекційними агентами. Найважливішою серед цих регуляторних Т-клітин є унікальна лінія CD4 + CD25 + Foxp3 + Т-клітин тимусного походження, які належать до натуральних регуляторних Т-клітин (Treg).

Втручання в імунітет — дуже відповідальний процес, воно має бути добре обґрунтованим. Отже, вторинний імунodefіцит — це набутий імунodefіцит внаслідок впливу відомих компрометуючих факторів. Вторинний імунodefіцит не є самостійним нозологічним діагнозом. При ліквідації компрометуючого фактора вторинний імунodefіцит може минати. Лікування спрямоване на зменшення інфекцій, які можуть бути різними залежно від ушкодженої ланки імунітету. Характерними є опортуністичні інфекції, що зовсім не бувають в імунокomпетентних пацієнтів, або їх перебіг відрізняється в них тяжкістю. Відтак від вибору адекватної антибактеріальної або противірусної терапії залежить виживаність пацієнта під час вторинного імунodefіциту. З імунотропних препаратів при деяких вторинних імунodefіцитах застосовується внутрішньовенний імуноглобулін. Важливим елементом у веденні таких пацієнтів є імунoproфілактика інфекцій.

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

Список літератури

1. Arne Ohlsson, Janet B. Lacy. *Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants*, Cochrane Systematic Review — Intervention Version published: 29 January 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000361.pub4>.
2. Naveed Saleh. *Medically reviewed by Richard N. Fogoros. Immunosuppression: Causes and Risk Factors, Medications, disease, and surgical procedures can suppress the immune system, Updated on March 26, 2020.*

3. Friederike Hefele, Alexander Ditsch, Niels Krysiak, Charles C. Caldwell, Peter Biberthaler, Martijn van Griensven, Stefan Huber-Wagner, and Marc Hanschen. *Trauma Induces Interleukin-17A Expression on Th17 Cells and CD4+ Regulatory T Cells as Well as Platelet Dysfunction* *Front Immunol.* 2019. 10. 2389. Published online 2019 Oct 11. doi: 10.3389/fimmu.2019.02389.
4. Corthay A. *Does the immune system naturally protect against cancer?* *Front Immunol.* 2014. 5. 197. doi: 10.3389/fimmu.2014.00197.
5. Waljee A.K., Rogers M.A., Lin P. et al. *Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study.* *BMJ.* 2017. 357. j1415. doi: 10.1136/bmj.j1415.
6. *Highlights of Prescribing Information: Rituxan (rituximab).* US Food & Drug Administration.
7. Lim H., Lee S.H., Lee H.T. et al. *Structural Biology of the TNF Antagonists Used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis.* *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19(3). doi: 10.3390/ijms19030768.
8. *HIV and Opportunistic Infections, Coinfections, and Conditions.* US Department of Health & Human Services. 2019.
9. *AIDS and Opportunistic Infections.* Centers for Disease Control and Prevention. 2019.
10. *Splenectomy.* Cleveland Clinic. 2016.
11. Black C.K., Termanini K.M., Aguirre O., Hawksworth J.S., Sosin M. *Solid organ transplantation in the 21 century.* *Ann. Transl. Med.* 2018. 6(20). 409. doi: 10.21037/atm.2018.09.6.
12. Eckerle I., Rosenberger K.D., Zwahlen M., Junghanss T. *Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review.* *PLoS One.* 2013. 8(2). e56974. doi: 10.1371/journal.pone.0056974.
13. *Preventing Infection after Bone and Marrow Transplant.* Cleveland Clinic.
14. Odetola O., Ananthanarayanan V. *Gastrointestinal Presentations of Common Variable Immunodeficiency: Hiding in Plain Sight.* *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019. 143(4). 525-530. doi: 10.5858/arpa.2017-0372-RS.

Отримано/Received 04.08.2020

Рецензовано/Revised 02.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 13.09.2020 ■

Information about author

L.I. Chernyshova, MD, PhD, Professor, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9980-250X>

Чернышова Л.И.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.А. Шупика, г. Киев, Украина

Вторичный иммунодефицит (иммунокомпрометированный пациент)

Лекция

Резюме. В лекции обобщены современные мировые данные по определению вторичного иммунодефицита, подходов к диагностике и лечению. Представлен основной перечень иммунокомпрометирующих факторов. Отмечается рост количества иммунокомпрометированных пациентов в связи с распространением проведения трансплантаций органов и тканей, когда назначается массивная иммуносупрессивная терапия. При описании клиники дается характеристика возбудителей инфекционного синдрома при различных видах вторичного иммунодефицита, обращается внимание на склонность к оп-

портунистическим инфекциям. В разделе лечения подчеркнuto, что основным в лечении вторичного иммунодефицита являются адекватно подобранные антибиотики и противовирусные препараты, которые позволяют пациентам пережить период иммуносупрессии. Из иммуноотропных препаратов при некоторых вторичных иммунодефицитах применяется в/в иммуноглобулин. Важным элементом в ведении пациентов с вторичным иммунодефицитом является иммунопрофилактика инфекций.

Ключевые слова: вторичный иммунодефицит; иммунокомпрометированные пациенты; иммунопрофилактика

L.I. Chernyshova

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Secondary immunodeficiency (immunocompromised patient)

Lecture

Abstract. The lecture summarizes modern world data on the determination of secondary immunodeficiency (SID), approaches to diagnosis and treatment. The main immunocompromising factors are listed. There has been an increase in the number of immunocompromised patients due to the growth of organ and tissue transplantations, where massive immunosuppressive therapy is prescribed. When describing the clinical picture, a characteristic of the pathogens of the infectious syndrome in various types of SID is given, attention is drawn to the susceptibility for opportunistic

infections. In the treatment section, it is emphasized that the main thing in the treatment of SID is adequately selected antibiotics and antiviral drugs that allow patients to survive the period of immunosuppression. Of the immunotropic drugs in some secondary immunodeficiencies, intravenous immunoglobulin is used. An important element in the management of patients with SID is immunoprophylaxis of infections.

Keywords: secondary immunodeficiency; immunocompromised patients; immunoprophylaxis

Значення вроджених лімфоїдних клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні

Резюме. У літературному огляді подані сучасні уявлення стосовно ролі вроджених лімфоїдних клітин у розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні, яке останнім часом набуло епідемічного характеру, особливо в підлітковій віковій групі. У статті наведені дані стосовно організації популяції вроджених лімфоїдних клітин (ILC), що за спектром своїх субпопуляцій являють собою немов вроджений клітинний аналог CD4⁺ Т-хелперних клітин, але не експресують рецептори антигену і не здатні до клональної експансії. Подані основні типи ILC, а саме ILC1, які є аналогом Th₁-клітин, ILC2 — Th₂-клітин, а ILC3 — Th₁₇- і Th₂₂-клітин, а також їх основні функціональні властивості та структурні особливості. Розвиток ожиріння супроводжується збільшенням представництва NK-клітин, ILC1 і зниженням кількості ILC2 в епідидимальній жировій тканині. Наведені дані свідчать, що основною функцією групи ILC1 є високий рівень експресії IFN-γ і TNF-α, що відіграє визначальну роль захисту проти внутрішньоклітинних патогенів, а використання специфічних маркерів CD49a, CD127 (IL-7Rα) і Eomes дозволяє відрізнити ILC1 від NK-клітин. У той же час відносно високий вміст ILC2 у фізіологічній жировій тканині є необхідним клітинним механізмом, що підтримує протизапальний стан жирової тканини як органа з високим вмістом прозапальних молекулярних тригерів. Збільшення популяцій NK-клітин і ILC1 сприяє акумуляції та активації як M₁ Мф, так і Th₁-клітин. Зниження рівня ILC2 супроводжується зменшенням пулів M₂ Мф та еозинофілів. Як ключовий фактор транскрипції розвитку і функціонування ILC2 виступає GATA3. Популяція ILC3 представлена клітинами, що експресують фактор транскрипції RORγt і продукують IL-22. Популяція ILC3 відіграє дуальну роль: за рахунок продукції IL-22 перешкоджає процесу запалення, а за рахунок продукції IL-17 сприяє розвитку метазапалення. Таким чином, можна вважати, що популяція вроджених лімфоїдних клітин бере участь у тонкій регуляції функціонування ефекторних клітин імунної системи. При фізіологічному стані популяції ILC підтримує «стан спокою», а при розвитку ожиріння — механізми елімінації гіпертрофованих адипоцитів.

Ключові слова: ожиріння; діти; метазапалення; жирова тканина; вроджені лімфоїдні клітини; огляд

Скорочення

ВЖТ — вісцеральна біла жирова тканина; **ПЖТ** — підшкірна біла жирова тканина; **AP-1** — активатор протеїну 1 (activator protein 1); **ARG1** — аргіназа 1 (arginase 1); **CCL2** — ліганд 2 С-С мотиву (С-С motif ligand 2) або MCP-1 моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 (monocyte chemoattractant protein 1); **CLP** — загальний лімфоїдний попередник (common lymphoid precursor); **CSF-2** — колонієстимулюючий фактор 2 (colony stimulating factor 2); **CSFR1** — рецептор колонієстимулюючого фактора 1 (colony stimulating factor 1 receptor);

DC — дендритна клітина; **GATA** — GATA-зв'язуючий протеїн (GATA binding protein); **HFD** — дієта з високим вмістом жиру (high-fat diet); **ID2** — інгібітор ДНК-зв'язуючого протеїну 2 (inhibitor of DNA-binding 2); **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); **IRF** — інтерферон-регуляторний фактор (interferon regulatory factor); **Мф** — макрофаги; **NFIL3** — ядерний фактор, регульований інтерлейкіном 3 (nuclear factor,

interleukin 3 regulated); **NF-κB** — ядерний фактор-кап-па-енхансер легкого ланцюга активованих В-клітин (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **NK-клітини** — натуральні кілери; **PAMP** — патоген-асоційовані молекулярні структури (pathogen-associated molecular patterns); **RORγt** — транскрипційний фактор, пов'язаний з рецептором ретиноєвої кислоти (retinoic acid receptor-related orphan receptor γt); **STAT** — сигнальний трансдуктор та активатор транскрипції (signal transducer and activator of transcription); **TCR** — Т-клітинний рецептор (T-cell receptor); **TLR** — toll-подібний рецептор (toll like receptor); **TNF** — фактор некрозу пухлини (tumor necrosis factor); **TSLP** — тимусний стромальний лімфопоетин (thymic stromal lymphopoietin).

Вступ

Останнім десятиліттям частота поширеності ожиріння у дітей і дорослих індивідуумів у розвинених і країнах, що розвиваються, значно збільшилась, досягнувши епідемічного рівня. Популяційні дослідження показують, що зі зростанням поширеності ожиріння збільшується й частка важкого перебігу. Особливо високий приріст поширеності ускладненого ожиріння відзначений у дітей віком 12–19 років [23, 36, 45]. Результати численних наукових досліджень свідчать про те, що чим вище рівень надлишкової маси тіла у індивідуума, тим вище ризик розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, дисліпідемії, інсуліно-резистентності та цукрового діабету 2-го типу [1, 2, 36].

Розвиток ожиріння та метаболічних розладів асоційований з хронічним метазапаленням жирової тканини, в розвитку якого беруть участь численні клітини вродженої та адаптивної імунної системи. Гіперплазія і гіпертрофія жирової тканини супроводжуються рекрутуванням й активацією ефektorних і регуляторних

імуніцитів [8, 10]. Серед широкого спектра резидентних і рекрутованих клітин вродженої імунної системи, що беруть участь в розвитку метазапалення жирової тканини, особливе місце займають вроджені лімфоїдні клітини. У даний час показано, що ILC відіграють ключову роль в розвитку запального процесу [44]. У даному огляді будуть розглянуті сучасні уявлення стосовно ролі і значення різних субпопуляцій вроджених лімфоїдних клітин жирової тканини в розвитку низькорівневого запалення, індукованого ожирінням.

1. Коротка характеристика популяції вроджених лімфоїдних клітин

Вроджені лімфоїдні клітини являють собою імуніцити вродженої імунної системи, які мають лімфоїдну морфологію і реагують на фактори клітинного походження: цитокіни, ейкозаноїди [22, 43].

Клітини ILC можуть локалізуватись в численних сайтах організму (крові, кістковому мозку, легенях, мигдалинах, тимусі, шкірі, печінці, кишечнику, матці, жировій тканині). Особливо високе представництво ILC відзначено в ділянці слизових оболонок. Клітини ILC є типом клітин, що відносно рідко зустрічаються, пул їх становить близько 0,1–13 % субпопуляції CD45⁺-лейкоцитів [50].

Клітини ILC розвиваються від загального лімфоїдного попередника CLP під впливом сигналів IL-2R-асоційованого молекулярного шляху та експресії гена ID2 (рис. 1) [53].

У даний час виділені 3 субтипи ILC: ILC1, які активуються IL-12, IL-15 і IL-18 та секретують IFN-γ і TNF-α; ILC2, які збуджуються IL-25, IL-33 та продукують IL-4, IL-5 і IL-13; ILC3, які індукуються IL-1β і IL-23 та вивільняють IL-17 і IL-22 [19, 48, 53].

Вроджені лімфоїдні клітини організовують популяцію імуніцитів, які за спектром своїх субпопуляцій яв-

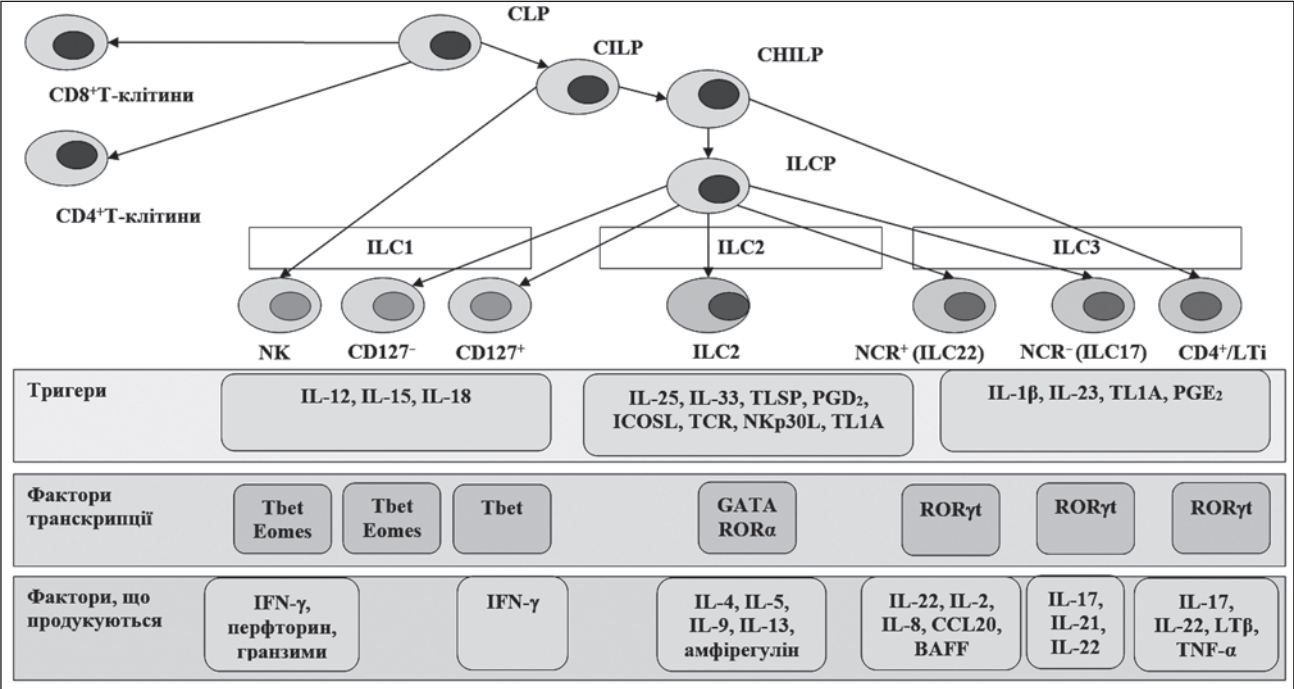


Рисунок 1. Диференціація вроджених лімфоїдних клітин

ляють собою немов вроджений клітинний аналог CD4⁺ Т-хелперних клітин; проте ILC не експресують рецептори антигену і не здатні до клональної експансії. Так, ILC1 представляють аналог Th₁-клітин, ILC2 — Th₂-клітин, а ILC3 — Th₁₇- і Th₂₂-клітин [22, 33, 49].

2. Роль ILC1 в розвитку метазапалення жирової тканини

Жирова тканина містить фенотипово та функціонально різні субпопуляції NFIL3-залежних резидентних ILC1-клітин. Встановлено, що NFIL3 є основним фактором транскрипції, що регулює розвиток усіх відомих субпопуляцій ILC-клітин [4].

Популяція ILC1, клітини якої продукують IFN- γ , поділяється на дві субпопуляції, що представлені: 1) конвенціональними натуральними кілерами — NK-клітинами; 2) власне ILC1-клітинами [15, 16].

Клітини NK рециркулюють між кровоносним руслом і тканинами, мають високу перфорин-опосередковану цитотоксичну здатність, у той час як ILC1 є резидентними NK-подібними лімфоцитами, що зазвичай локалізуються в нелімфоїдних органах, мають обмежену TRAIL-опосередковану цитотоксичність і продукують кілька типів запальних Th₁-асоційованих цитокінів [15, 21, 24].

Визначальною відмінністю конвенціональних NK-клітин від хелпероподібних ILC1 є експресія транскрипційних факторів T-box та еомесодерміну (Eomes): NK-клітини є Tbet⁺Eomes⁺-клітинами, а ILC1 — Tbet⁺Eomes⁻-клітинами [15, 20].

2.1. NK-клітини

Натуральні кілери є популяцією вродженої імунної системи, клітини якої виконують дві основні функції: цитолітичну і регуляторну. NK-клітини здійснюють за допомогою перфорин/гранзимного механізму цитолізінфікованих і пухлинних клітин, а за рахунок продукції про- чи протизапальних цитокінів (наприклад, TNF- α , IFN- γ і IL-10) беруть участь в регуляції активності інших імунних клітин [28].

На підставі рівня експресії CD56 і рецептора Fc γ CD16 NK-клітини поділяють на дві основні субпопуляції: CD56^{dim}CD16^{bright}NK-клітини та CD56^{bright}CD16^{dim/neg}NK-клітини. Субпопуляція CD56^{dim}CD16^{bright}NK-клітин становить близько 90 % усіх NK-клітин і переважно локалізується в периферичній крові. Ключовими функціями CD56^{dim}CD16^{bright}NK-клітин є цитоліз клітин-мішеней і продукція прозапальних цитокінів і хемокинів. CD56^{bright}CD16^{dim/neg}NK-клітини локалізуються в лімфатичних вузлах і переважно виконують імунорегуляторну функцію. У крові NK-клітини становлять 1–6 % усіх лейкоцитів і до 15 % мононуклеарних клітин периферичної крові людини, у ВЖТ — близько 13 % усіх лейкоцитів. Питома вага CD56^{bright}CD16^{dim/neg}NK-клітин у структурі субпопуляцій NK-клітин у жировій тканині в 3 рази більше, ніж у периферичній крові [5].

При розвитку ожиріння Мф збільшують продукцію хемокинів CCL3, CCL4 і CXCL10, які сприяють рекрутуванню NK-клітин у жирову тканину. Також Мф, продукуючи IL-15, сприяють локальній проліферації NK-

клітин [28]. Byung-Cheol Lee та співавт. вважають, що CCL3, CCL4, CXCL10 і IL-15 секретуються Мф жирової тканини, збільшують як кількість NK-клітин у жировій тканині, так і рівень їх регуляторної активності.

Продемонстровано, що в епідидимальній (перигонадальній) жировій тканині CD3-NK1.1⁺NKp46⁺-клітини високо експресують CD49b і CD11b. З огляду на те, що CD49b і CD11b є специфічними для NK-клітин маркерами, вважають, що більшість CD3-NK1.1⁺NKp46⁺-клітин у жировій тканині є NK-клітинами, а не ILC1 [56].

Розвиток ожиріння у мишей і людей супроводжується збільшенням кількості NK-клітин у жировій тканині, при відсутності змін вмісту NK-клітин у периферичному руслі крові, тканині печінки у мишей з ожирінням і мишей дикого типу [51]. Приріст пулу NK-клітин відбувається виключно в метаболічно активній жировій тканині. Felix M. Wensveen та співавт. [56] показали, що розвиток ожиріння супроводжується збільшенням субпопуляції CD11b⁺/CD27⁻-клітин і зменшенням субпопуляції CD11b/CD27⁺-клітин у ВЖТ. У ПЖТ загальне представництво NK-клітин практично не змінюється незалежно від ступеня ожиріння. Однак змінюється їх субпопуляційна структура. Так, у людей, які страждають від ожиріння, у ПЖТ спостерігається зменшення субпопуляції цитотоксичних CD56^{dim}CD16^{bright}NK-клітин і збільшення субпопуляції цитокін-секретуючих CD56^{bright}CD16^{dim/neg}NK-клітин [5].

Вважають, що підвищена кількість NK-клітин у жировій тканині більшою мірою обумовлена високим рівнем проліферації резидентних NK-клітин, що спостерігається при розвитку ожиріння [5].

Згідно з даними Byung-Cheol Lee та співавт., запальні ефекти, пов'язані з NK-клітинами, спостерігаються переважно в епідидимальній жировій тканині. Виснаження пулу NK-клітин супроводжується покращенням чутливості тканин печінки і м'язів до дії інсуліну. Автори вважають, що саме епідидимальні NK-клітини є ключовими регуляторами як імунологічного, так і метаболічного гомеостазу в даному депо жирової тканини.

Збільшення представництва NK-клітин, що спостерігається у експериментальних тварин при HFD-індукованому ожирінні, супроводжується зниженням експресії NK-клітинних активуючих рецепторів NKp46 і NKG2D у селезінковій тканині і NKp30 у тканині печінки. NK-клітини експериментальних тварин з HFD-індукованим ожирінням проявляють знижену цитотоксичність щодо пухлинних клітин. Цікаво, що дослідження з використанням адаптивного перенесення NK-клітин продемонструвало, що функціональність NK-клітин залежить від навколишнього метаболічного середовища, оскільки порушений фенотип NK-клітин у мишей з ожирінням може бути відновлений за рахунок трансферу NK-клітин мишей з фізіологічною масою тіла [5].

У жировій тканині під впливом макрофагальних IL-15 або IL-12 виконується IL-активація NK-клітин, і вони починають активно секретувати цитокіни (TNF- α , IFN- γ , GM-CSF) та хемокини (CCL2), сприяючи залученню в сайт запалення й активації інших імунних клітин [3, 40].

Ожиріння супроводжується збільшенням експресії маркерів активації, зокрема CD69, на NK-клітинах в поєднанні з низьким рівнем експресії NKp30 і NKp44 та продукції CCL3 і IFN- γ . Вважають, що дані зміни пов'язані з посиленням ефектів дії лептину, оскільки на NK-клітинах людей з ожирінням вірогідно збільшено представництво його рецепторів [38]. Lydia A. Lynch та співавт. [31] продемонстрували, що хворі з метаболічно нездоровим ожирінням характеризуються зниженою кількістю циркулюючих у периферичному руслі крові NK-клітин і зміненим фенотипом NK-клітин. Зокрема, NK-клітинам даних хворих був притаманний вищий рівень експресії як маркера активації CD69, так і маркерів інгібування NKb1 і CD158b.

Особливу роль у розвитку метазапалення відіграє специфічна субпопуляція NK-клітин, що експресують IL-6Ra і CSFR1, кількість яких значно збільшено як у мишей, так і людей з ожирінням. Абляція NK-клітин, що експресують *Csf1r*, запобігає розвитку ожиріння й інсулінорезистентності. Sebastian Theurich та співавт. [51] продемонстрували, що в умовах ожиріння у ВЖТ збільшується обсяг пулу NK-клітин, що експресують α -субодиницю рецептора IL-6 і рецептор колонієстимулюючого фактора 1 (IL6Ra⁺Csf1r⁺). Абляція IL6Ra⁺Csf1r⁺NK-клітин, або інактивація IL6Ra, або делеція гена *Stat3* в NK-клітинах супроводжується зменшенням ступеня ожиріння, розмірів адипоцитів, рівня інфільтрації ВЖТ Мф і кількості короноподібних структур у ВЖТ експериментальних тварин. У людей представництво IL-6Ra⁺NK-клітин корелює з активністю метазапалення, і профіль експресії їх генів подібний спектру експресії генів NK-клітин у ми-

шей з ожирінням. На думку авторів, ожиріння пов'язане з посиленням IL-6/Stat3-залежної експансії окремих IL6Ra- і CSF1R-експресуючих NK-клітин як у мишей, так і у людей.

NK-клітини беруть участь в регуляції функціонування Мф жирової тканини. Системна абляція NK-клітин призводить до зниження рівня акумуляції M₁ Мф в жировій тканині й підвищення чутливості тканин до дії інсуліну [37]. Також виснаження пулу NK-клітин супроводжується пригніченням експресії прозапальних генів (*Tnf* і *Igax*) і посиленням експресії протизапальних генів (*Il10* і *Arg1*) у Мф жирової тканини [28].

Ожиріння супроводжується незначним збільшенням представництва IFN- γ -продукуючих епідидимальних NK-клітин, але без посилення продукції IFN- γ окремими NK-клітинами. Цікавим є те, що HFD не індукувала експресію гена *Ifng* в NK-клітинах експериментальних тварин ні в епідидимальній жировій тканині, ні в інших тканинах. Однак ожиріння сприяє вираженому посиленню продукції TNF- α в цілому і значному кількісному приросту пулу TNF- α -продукуючих NK-клітин (60 % TNF- α -продукуючих проти 4 % IFN- γ -продукуючих NK-клітин) в епідидимальній жировій тканині [28]. Згідно з отриманими результатами, автори вважають, що саме TNF- α , а не IFN- γ , які продукуються NK-клітинами, є основним молекулярним активатором M₁ Мф жирової тканини.

Цікаво, що зниження маси тіла й маси жиру тіла шляхом обмеження калорійності асоційоване зі зменшенням кількості NK-клітин у паховій жировій тканині в мишей із HFD-індукованим ожирінням [55].

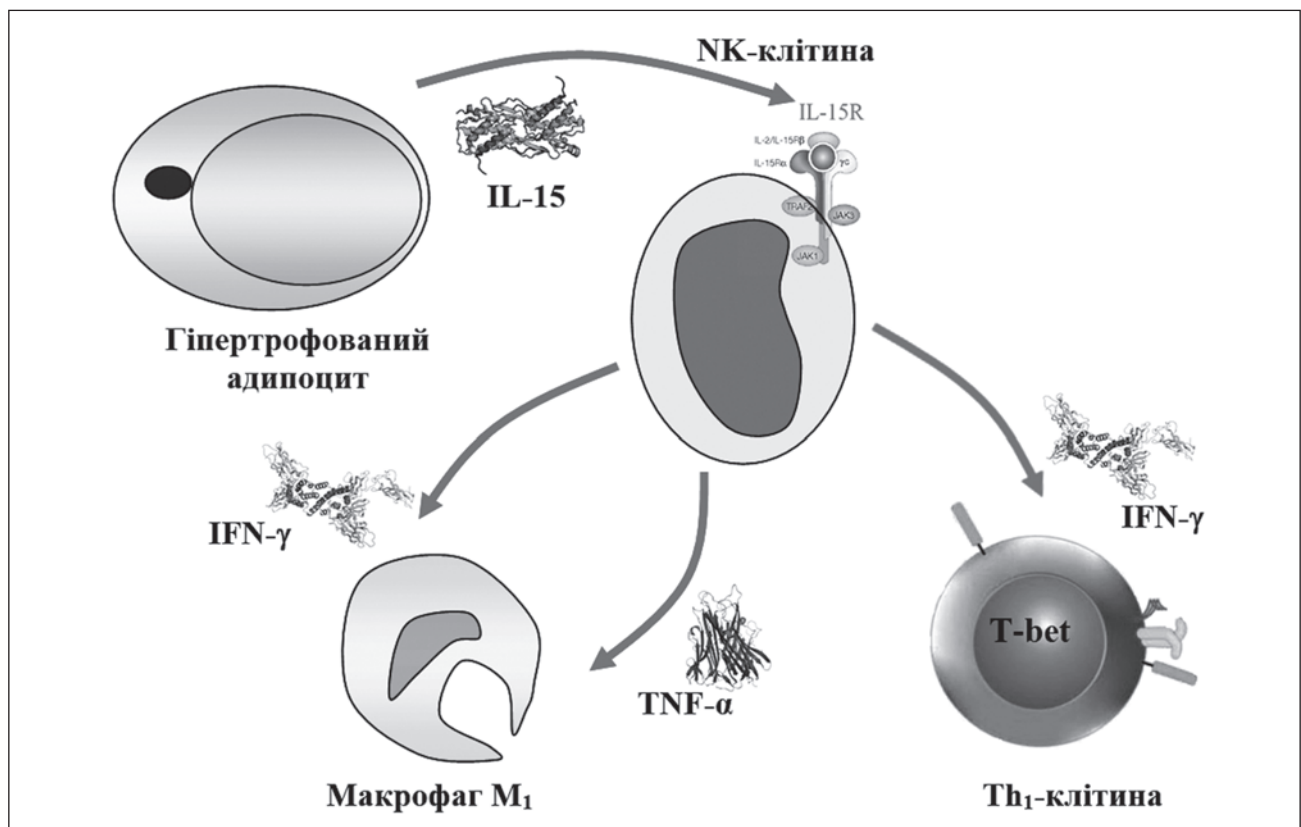


Рисунок 2. Роль NK-клітин у розвитку метазапалення жирової тканини

Таким чином, NK-клітини сприяють розвитку метазапалення жирової тканини. При ожирінні NK-клітини, секретиючи цитокіни TNF- α , IFN- γ , сприяють поляризації M ϕ і T-клітин з набуттям прозапального фенотипу: M $_1$ і Th $_1$ відповідно. Збільшення жирової тканини супроводжується втратою цитотоксичного потенціалу NK-клітинами, в тому числі спрямованого і проти M $_1$ M ϕ . Збільшення кількості M $_1$ M ϕ та активація факторів транскрипції NF- κ B й AP-1 в M $_1$ M ϕ індукує експресію прозапальних генів, таких як TNF- α і IL-6, що сприяють розвитку інсулінорезистентності (рис. 2) [32].

2.2. Власне ILC1

Власне ILC1-клітини характеризуються експресією CD49a (інтегрину α 1 β 1) і відсутністю експресії генів *EOMES* і *CD49b*. Основною функцією групи ILC1 є високий рівень експресії IFN- γ , який відіграє визначальну роль захисту проти внутрішньоклітинних патогенів. У даний час передбачається, що ILC1 є основним джерелом IFN- γ і TNF- α . Використання специфічних маркерів CD49a, CD127 (IL-7R α) і *Eomes* дозволяє відрізнити ILC1 від NK-клітин [15]. За рівнем презентації рецептора IL-2 розрізняють дві субпопуляції ILC1-клітин: з низькою або відсутньою експресією CD127 (CD127 lo) і з високою експресією CD127 (CD127 hi). Клітини CD127 lo ILC1 характеризуються сигнатурами CD3-CD56 $^{+}$ NKp44 $^{+}$ CD103 $^{+}$ та CD3-CD56 $^{+}$ NKp44-CD103 $^{-}$. Для CD127 hi ILC1 характерний фенотип Lin $^{-}$ CD127 $^{+}$ CRTH2 $^{+}$ CD117 $^{-}$ NKp44 $^{-}$. Дані клітини експресують T-bet, але не експресують хемокінові рецептори CCR6, CD103 або CD25 [9, 15].

У мишей на тлі HFD відбувається рання продукція IL-12, яка призводить до швидкої і селективної проліферації ILC1 у жировій тканині. Розвиток HFD-індукованого ожиріння супроводжується вірогідним збільшенням популяції ILC1 у жировій тканині експериментальних тварин [39].

У найбільш ранній період годування HFD резидентні ILC1 жирової тканини реагують продукцією найбільших кількостей IFN- γ . За продукції IFN- γ ILC1 перевершують усі інші відомі лімфоцитарні IFN- γ -продуценти жирової тканини. Продукція IFN- γ клітинами ILC1 визначає поляризацію моноцитарних M ϕ в прозапальні M $_1$ M ϕ , особливо у ВЖТ, і сприяє розвитку інсулінорезистентності [39]. Основною реакцією активованих ILC1 є IL-12-індукована продукція IFN- γ [39], який пригнічує ILC2 [35]. Цілком імовірно, що дія IFN- γ , синтезованого ILC1, відповідальна за виснаження популяції ILC2 в жировій тканині під час розвитку ожиріння (рис. 3) [30].

3. Роль ILC2 в розвитку метазапалення жирової тканини

У білій жировій тканині при фізіологічних умовах з усієї сукупності вроджених лімфоїдних клітин переважають ILC2, які відрізняються протизапальною спрямованістю функціонування [6]. Клітини ILC2 експресують фактор транскрипції GATA3, рецептори до TSLP, продукують IL-25, IL-33, Th $_2$ -асоційовані цитокіни (IL-4, IL-5 і IL-13) і тканинний репаративний фактор амфірегулін. Також клітини ILC2 жирової тканини, експресуючи на поверхні своєї мембрани

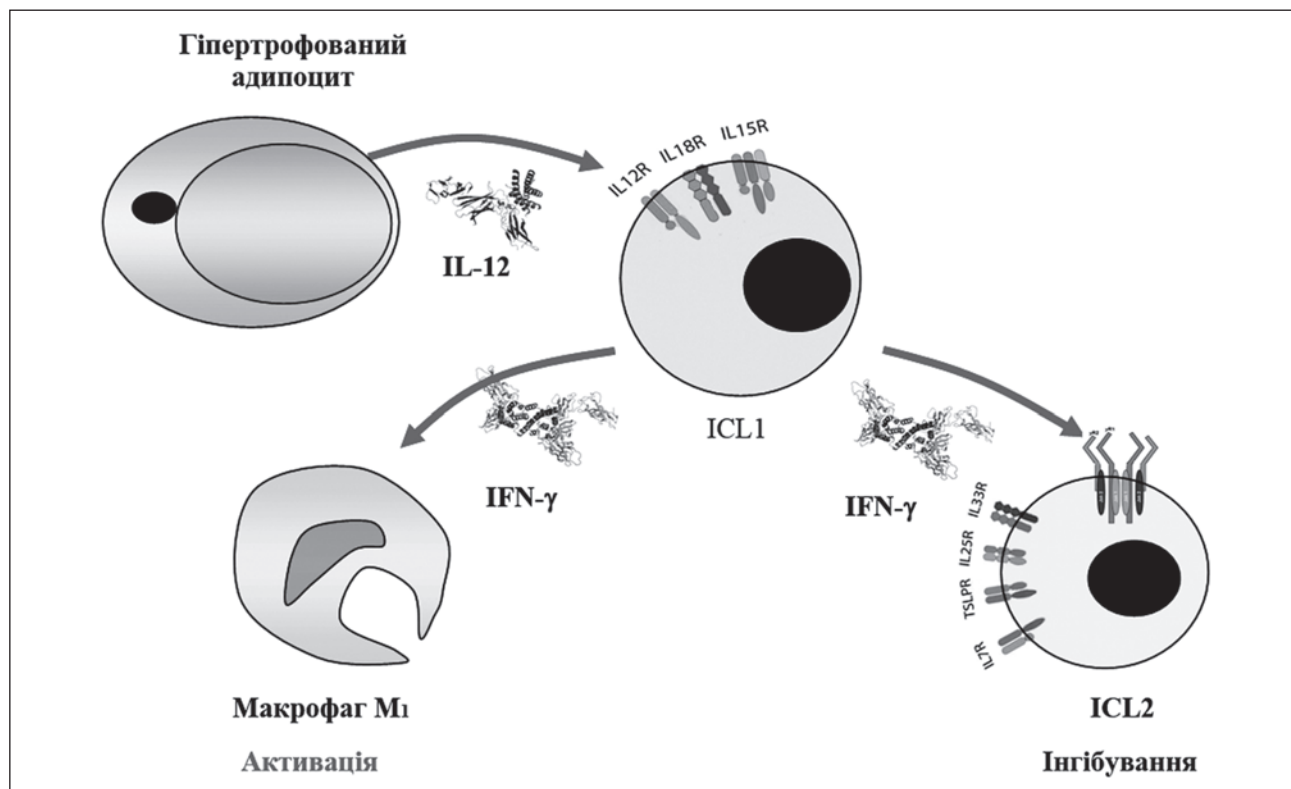


Рисунок 3. Роль ILC1 у розвитку метазапалення жирової тканини

костимулюючу молекулу X40L після дії IL-33, активують Трег-клітини в епідидимальній жировій тканині [19, 25].

Необхідно підкреслити, що ILC2 є основними ініціаторами адипогенеза бежевої жирової тканини, стимулюючи експансію і диференціювання PDGFR α ⁺-клітин-попередників у жировій тканині [19]. Клітини ILC2 активують бежевий адипогенез за рахунок продукції метіонін-енкефалінових пептидів, які безпосередньо стимулюють експресію UCP-1 в адипоцитах [19]. Необхідно підкреслити, що продуковані IL-4 і IL-13 ILC2 також індукують і диференціювання преадипоцитів у бежеві адипоцити [12].

Як ключовий фактор транскрипції розвитку та функціонування ILC2 виступає GATA3. Переважно ILC2 локалізуються у ВЖТ, де вони є основними продуцентами IL-5 і IL-13, за рахунок яких рекрутуються в жирову тканину й активуються еозинофіли [34]. Викликане ожирінням зменшення пулу ILC2 в жировій тканині знижує рівень продукції IL-5, що, в свою чергу, реструктурує рекрутинг еозинофілів і сприяє накопиченню надлишкового жиру [11, 34].

Клітини ILC2 ВЖТ людини експресують рецептори (IL-33R) до IL-33 [12], в зв'язку з чим основним

індуктором резидентних ILC2 є IL-33 [13]. Джерело IL-33 в жировій тканині залежить від контексту. Встановлено, що високі рівні IL-33 експресують стромальні клітини Gr38⁺-лімфоїдних кластерів, асоційованих з жировою тканиною, Gr38⁺-фіброblastи, катгерин-11⁺-мезенхімальні клітини й ендотеліальні клітини стромальної судинної фракції жирової тканини [6]. Також ILC2 ВЖТ людини експресують рецептори до TSLP, IL-25 [12]. У відповідь на дію IL-33 ILC2 в білій жировій тканині продукують метіонін-енкефаліновий пептид (MetEnk), IL-13 та IL-5. Інтерлейкіни IL-13 та IL-5 індукують рекрутування, активацію еозинофілів і поляризацію M₁ Мф в M₂ Мф. Пептид MetEnk в поєднанні з M₂ Мф і еозинофілами забезпечує захист від розвитку запалення при ожирінні.

Лімфоцити ILC2 переважно продукують Th₂-асоційовані цитокіни (IL-4, IL-5 та IL-13) (рис. 4) [42] і IL-9, який підтримує накопичення тучних клітин [26].

Продемонстровано, що кількість та активність ILC2 у ВЖТ людини під час ожиріння вірогідно знижуються [12].

З огляду на те, що при фізіологічній масі тіла активність запалення пригнічується секретованими ILC2 IL-5 і IL-13, які сприяють активації M₂ Мф, еозино-

філів і Th₂-клітин, зниження представництва ILC2 сприяє розвитку метазапалення жирової тканини.

IL-33-стимульовані ILC2 в підшлунковій залозі можуть стимулювати DC до секреції ретинової кислоти, яка сприяє секреції інсуліну β -клітинами [18].

4. Роль ILC3 в розвитку метазапалення жирової тканини

Популяція ILC3 представлена клітинами, експресуючими фактор транскрипції ROR γ t і продукує IL-22. Питома вага популяції ILC3 серед лімфоцитів власної пластинки становить менше 5 %, але даний тип клітин є основним джерелом IL-22, який відіграє ключову роль в імунному захисті слизових оболонок організму. У даний час виділено дві субпопуляції ILC3: індуктори лімфоїдної тканини (LTi) CCR6⁺ILC3 і CCR6⁺ILC3, які у людини, в свою чергу, діляться на дві групи — NKp44⁺ та NKp44⁻. CCR6⁺ILC3, окрім IL-22, продукують і IL-17 [14, 21].

Основними активаторами ILC3 є IL-1 β , IL-2, IL-23 [46, 47].

Продемонстровано, що IL-17 і IL-22, які продукують

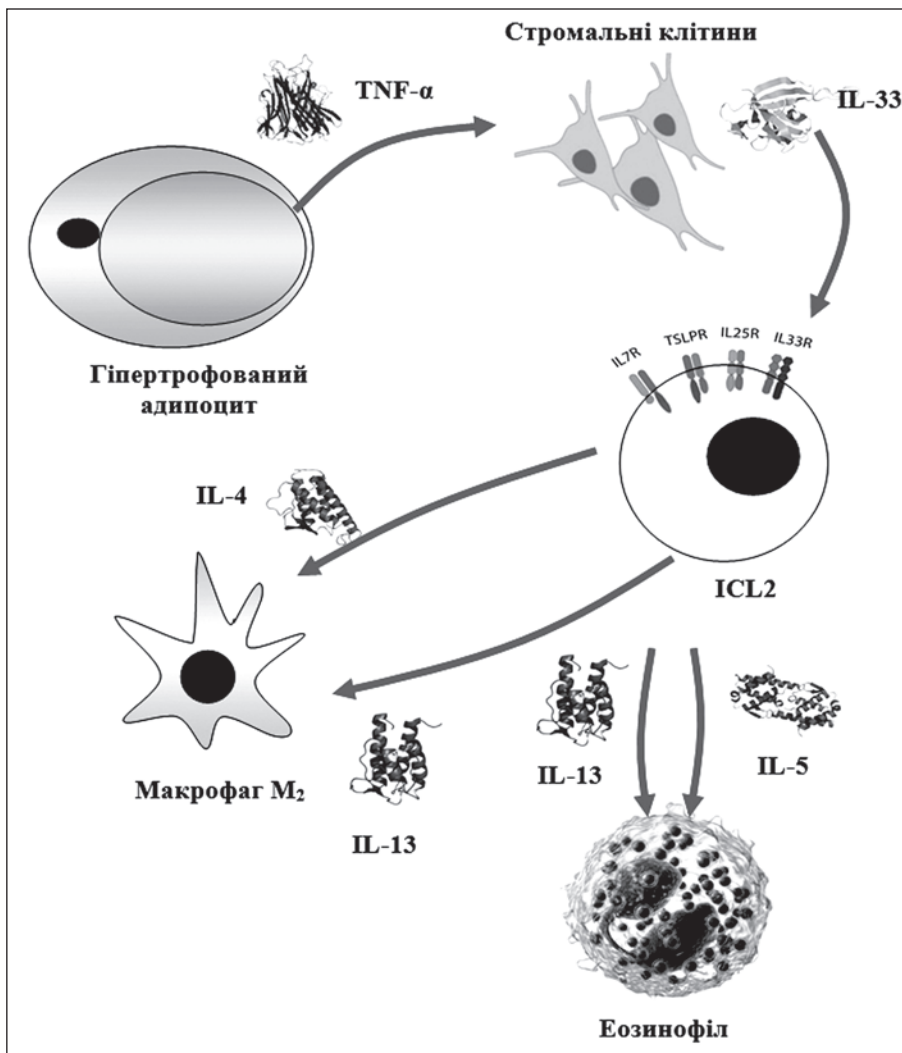


Рисунок 4. Протизапальна роль ILC2 в жировій тканині

Таблиця 1. Клітини імунної системи, які продукують IL-17 [7, 17, 41, 52]

Тип клітин	Індукуючий ліганд та його рецептор	Ефекторний цитокін	Локалізація клітин	Фактори транскрипції
CD3 ⁺ CD27 ⁻ γδT-клітини	IL-23–IL-23R; IL-1–IL-1R; RAE1 або MICA–KLRK1; β-глюкан–дектин 1; PAMP–TLR	IL-17	Слизові, шкіра	RORγt, RUNX1, AHR і IRF4?
CD1d ⁺ CD3 ⁺ KLRB1 ⁻ iNKT-клітини	IL-23–IL-23R; гліколіпід–CD1d	IL-17	Печінка, легені, шкіра	RORγt
CD3 ⁻ NKp46 ⁺ -клітини	IL-23–IL-23R; RAE1 або MICA– KLRK1; IL-15–IL-15R	IL-17	Слизові, шкіра	RORγt, AHR, IRF4 і ID2
CD3 ⁻ CD4 ⁺ KIT ⁺ THY1 ⁺ LTi- подібні клітини	IL-23–IL-23R; IL-7–IL-7R; PAMP–TLR	IL-17 та IL-23	Власна пластинка слизових оболонок, селезінка	RORγt, ID2, AHR і STAT3
THY1 ⁺ SCA1 ⁺ CD3 ⁻ CD4 ⁻ KIT ⁻ -клітини	IL-23–IL-23R; IL-7–IL-7R	IL-17, IL-23, IFN-γ	Власна пластинка слизових оболонок	RORγt і T-bet (AHR–)
GR1 ⁺ CD11b ⁺ -клітини	PAMP–TLR	IL-17	Легені та нирки	?

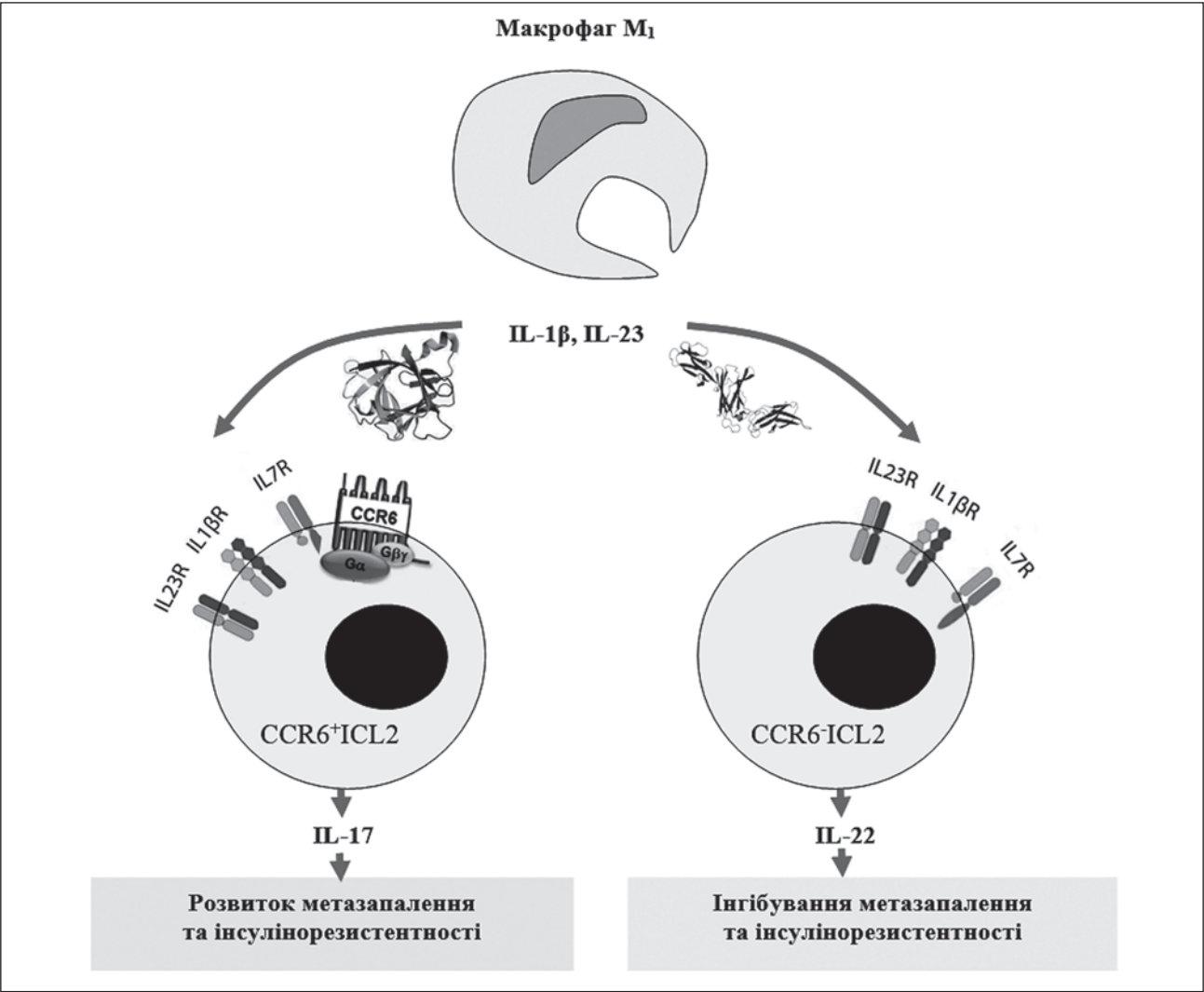


Рисунок 5. Дуальна роль ICL3 в розвитку метазапалення жирової тканини і метаболічних порушень

ILC3, надають різноспрямовану дію на розвиток метазапалення: IL-17 сприяє запальному процесу, а IL-22 пригнічує активність запалення і збільшує ступінь сенситивності до дії інсуліну (рис. 5).

Так, у мишей на тлі HFD, що проводилась протягом 12 тижнів, розвивалися ожиріння й гіперреактивність дихальних шляхів, залежні від продукції IL-17A і активності NLRP3-інфламасоми. В огрядних мишей з нокаутом гена *Il17a*^{-/-} або *Nlrp3*^{-/-} не виникало гіперреактивності дихальних шляхів і підвищення активності запального процесу. Показано, що запальний процес був пов'язаний з експансією CCR6⁺ILC3, кількість яких залежала від продукуемого Мф IL-1β й адипоцитами IL-2 [27, 46].

Інтерлейкін IL-17, крім ILC3, продукують й інші імуніцити (табл. 1).

Клітини CCR6⁺ILC3 є ключовими продуцентами IL-22, який знижує ступінь метаболічних порушень, у тому числі інсулінорезистентності та гіперглікемії. Продемонстровано, що миші з нокаутним геном *Il22r*^{-/-} характеризуються високим ризиком розвитку HFD-індукованого ожиріння й інсулінорезистентності [54].

Висновки

На даний час кількості дослідницьких робіт, присвячених вивченню ролі НК-клітин і ILC в розвитку запалення жирової тканини при ожирінні та інсулінорезистентності, вкрай недостатньо. Цілком імовірно, що відносно високий вміст ILC2 у фізіологічній жировій тканині є необхідним клітинним механізмом, який підтримує протизапальний стан жирової тканини як органу з високим вмістом прозапальних молекулярних тригерів. Розвиток ожиріння супроводжується збільшенням представництва НК-клітин, ILC1 і зниженням кількості ILC2 в епідидимальній жировій тканині. Збільшення популяцій НК-клітин і ILC1 сприяє акумуляції та активації як M₁ Мф, так і Th₁-клітин. Зниження рівня ILC2 супроводжується зменшенням пулів M₂ Мф та еозинофілів. Також відбуваються пов'язані з ожирінням зміни рівня активності рецепторів NKG2D, NKp46 НК-клітин і функціональної активності клітин усіх субпопуляцій вроджених лімфоїдних клітин. Популяція ILC3 відіграє дуальну роль: за рахунок продукції IL-22 перешкоджає процесу запалення, а за рахунок продукції IL-17 сприяє розвитку метазапалення. Можна вважати, що популяція вроджених лімфоїдних клітин бере участь у тонкій регуляції функціонування ефекторних клітин імунної системи. При фізіологічному стані популяції ILC підтримує «стан спокою», а при розвитку ожиріння — механізми елімінації гіпертрофованих адипоцитів.

Розробка медикаментозних підходів регуляції активності ILC може відкрити нові можливості лікування ожиріння й попередження розвитку метаболічних порушень.

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. Al-Attar A., Presnell S.R., Clasey J.L. et al. Human Body Composition and Immunity: Visceral Adipose Tissue Produces IL-15 and Muscle Strength Inversely Correlates with NK Cell Function in Elderly Humans. Front. Immunol. 2018. 9. 440. Published 2018 Mar 6. doi: 10.3389/fimmu.2018.00440.
4. Artis D., Spits H. The biology of innate lymphoid cells. Nature. 2015. 517(7534). 293-301. doi: 10.1038/nature14189.
5. Bähr I., Spielmann J., Quandt D., Kielstein H. Obesity-Associated Alterations of Natural Killer Cells and Immunosurveillance of Cancer. Front. Immunol. 2020. 11. 245. Published 2020 Mar 13. doi: 10.3389/fimmu.2020.00245.
6. Bénézech C., Jackson-Jones L.H. ILC2 Orchestration of Local Immune Function in Adipose Tissue. Front. Immunol. 2019. 10. 171. Published 2019 Feb 7. doi: 10.3389/fimmu.2019.00171.
7. Beringer A., Miossec P. IL-17 and IL-17-producing cells and liver diseases, with focus on autoimmune liver diseases. Autoimmun. Rev. 2018. 17(12). 1176-1185. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.008.
8. Biobaku F., Ghanim H., Batra M., Dandona P. Macronutrient-Mediated Inflammation and Oxidative Stress: Relevance to Insulin Resistance, Obesity, and Atherogenesis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2019. 104(12). 6118-6128. doi: 10.1210/je.2018-01833.
9. Björklund Å.K., Forkel M., Picelli S. et al. The heterogeneity of human CD127(+) innate lymphoid cells revealed by single-cell RNA sequencing. Nat. Immunol. 2016. 17(4). 451-460. doi: 10.1038/ni.3368.
10. Bolus W.R., Hasty A.H. Contributions of innate type 2 inflammation to adipose function. J. Lipid Res. 2019. 60(10). 1698-1709. doi: 10.1194/jlr.R085993.
11. Bonamichi B.D.S.F., Lee J. Unusual Suspects in the Development of Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance: NK cells, iNKT cells, and ILCs. Diabetes Metab. J. 2017. 41(4). 229-250. doi: 10.4093/dmj.2017.41.4.229.
12. Brestoff J.R., Kim B.S., Saenz S.A. et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. Nature. 2015. 519(7542). 242-246. doi: 10.1038/nature14115.
13. Cayrol C., Girard J.P. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. Immunol. Rev. 2018. 281(1). 154-168. doi: 10.1111/imr.12619.
14. Cella M., Fuchs A., Vermi W. et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. Nature. 2009. 457(7230). 722-725. doi: 10.1038/nature07537.
15. Cortez V.S., Colonna M. Diversity and function of group 1 innate lymphoid cells. Immunol. Lett. 2016. 179. 19-24. doi: 10.1016/j.imlet.2016.07.005.
16. Cortez V.S., Robinette M.L., Colonna M. Innate lymphoid cells: new insights into function and development. Curr. Opin. Immunol. 2015. 32. 71-77. doi: 10.1016/j.coi.2015.01.004.
17. Cua D.J., Tato C.M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. Nat. Rev. Immunol. 2010. 10(7). 479-489. doi: 10.1038/nri2800.
18. Dalmas E., Lehmann F.M., Dror E. et al. Interleukin-33-Activated Islet-Resident Innate Lymphoid Cells Promote Insulin Secretion through Myeloid Cell Retinoic Acid Production. Immunity. 2017. 47(5). 928-942. E7. doi: 10.1016/j.immuni.2017.10.015.
19. Eberl G., Colonna M., Di Santo J.P., McKenzie A.N. Innate lymphoid cells. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology. Science. 2015. 348(6237). aaa6566. doi: 10.1126/science.aaa6566.

20. Ebihara T., Taniuchi I. Transcription Factors in the Development and Function of Group 2 Innate Lymphoid Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20(6). 1377. Published 2019 Mar 19. doi: 10.3390/ijms20061377.
21. Ebihara T. Dichotomous Regulation of Acquired Immunity by Innate Lymphoid Cells. *Cells.* 2020. 9(5). 1193. Published 2020 May 11. doi: 10.3390/cells9051193.
22. Elemam N.M., Hannawi S., Maghazachi A.A. Innate Lymphoid Cells (ILCs) as Mediators of Inflammation, Release of Cytokines and Lytic Molecules. *Toxins (Basel).* 2017. 9(12). 398. Published 2017 Dec 10. doi: 10.3390/toxins9120398.
23. Fox C.K., Gross A.C., Bomberg E.M. et al. Severe Obesity in the Pediatric Population: Current Concepts in Clinical Care. *Curr. Obes. Rep.* 2019. 8(3). 201–209. doi: 10.1007/s13679-019-00347-z.
24. Fuchs A. ILCs in Tissue Inflammation and Infection. *Front. Immunol.* 2016. 7. 104. Published 2016 Mar 22. doi: 10.3389/fimmu.2016.00104.
25. Halim T.Y.F., Rana B.M.J., Walker J.A. et al. Tissue-Restricted Adaptive Type 2 Immunity Is Orchestrated by Expression of the Costimulatory Molecule OX40L on Group 2 Innate Lymphoid Cells. *Immunity.* 2018. 48(6). 1195–1207. E6. doi: 10.1016/j.immuni.2018.05.003.
26. Kabata H., Moro K., Koyasu S. The group 2 innate lymphoid cell (ILC2) regulatory network and its underlying mechanisms. *Immunol. Rev.* 2018. 286(1). 37–52. doi: 10.1111/imr.12706.
27. Kim H.Y., Lee H.J., Chang Y.J. et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat. Med.* 2014. 20(1). 54–61. doi: 10.1038/nm.3423.
28. Lee B.C., Kim M.S., Pae M. et al. Adipose Natural Killer Cells Regulate Adipose Tissue Macrophages to Promote Insulin Resistance in Obesity. *Cell Metab.* 2016. 23(4). 685–698. doi: 10.1016/j.cmet.2016.03.002.
29. Lee M.W., Odegaard J.I., Mukundan L. et al. Activated type 2 innate lymphoid cells regulate beige fat biogenesis. *Cell.* 2015. 160(1–2). 74–87. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.011.
30. Lim A.I., Menegatti S., Bustamante J. et al. IL-12 drives functional plasticity of human group 2 innate lymphoid cells. *J. Exp. Med.* 2016. 213(4). 569–583. doi: 10.1084/jem.20151750.
31. Lynch L.A., O'Connell J.M., Kwasnik A.K., Cawood T.J., O'Farrelly C., O'Shea D.B. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring).* 2009. 17(3). 601–605. doi: 10.1038/oby.2008.565.
32. McNelis J.C., Olefsky J.M. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity.* 2014. 41(1). 36–48. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.010.
33. Mjösberg J., Spits H. Human innate lymphoid cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. 138(5). 1265–1276. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.009.
34. 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.
35. Molofsky A.B., Van Gool F., Liang H.E. et al. Interleukin-33 and Interferon- γ Counter-Regulate Group 2 Innate Lymphoid Cell Activation during Immune Perturbation. *Immunity.* 2015. 43(1). 161–174. doi: 10.1016/j.immuni.2015.05.019.
36. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA.* 2014. 311(8). 806–814. doi: 10.1001/jama.2014.732.
37. O'Rourke R.W., Meyer K.A., Neeley C.K. et al. Systemic NK cell ablation attenuates intra-abdominal adipose tissue macrophage infiltration in murine obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2014. 22(10). 2109–2114. doi: 10.1002/oby.20823.
38. O'Shea D., Hogan A.E. Dysregulation of Natural Killer Cells in Obesity. *Cancers (Basel).* 2019. 11(4). 573. Published 2019 Apr 23. doi: 10.3390/cancers11040573.
39. O'Sullivan T.E., Rapp M., Fan X. et al. Adipose-Resident Group 1 Innate Lymphoid Cells Promote Obesity-Associated Insulin Resistance. *Immunity.* 2016. 45(2). 428–441. doi: 10.1016/j.immuni.2016.06.016.
40. O'Sullivan T.E., Sun J.C., Lanier L.L. Natural Killer Cell Memory. *Immunity.* 2015. 43(4). 634–645. doi: 10.1016/j.immuni.2015.09.013.
41. Papotto P.H., Ribot J.C., Silva-Santos B. IL-17+ $\gamma\delta$ T cells as kick-starters of inflammation. *Nat. Immunol.* 2017. 18(6). 604–611. doi: 10.1038/ni.3726.
42. Price A.E., Liang H.E., Sullivan B.M. et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. 107(25). 11489–11494. doi: 10.1073/pnas.1003988107.
43. Rolot M., O'Sullivan T.E. Living with Yourself: Innate Lymphoid Cell Immunometabolism. *Cells.* 2020. 9(2). 334. Published 2020 Feb 1. doi: 10.3390/cells9020334.
44. Ruiz-Sánchez B.P., Cruz-Zárate D., Estrada-García I., Wong-Baeza I. Las células linfoides innatas y su papel en la regulación de la respuesta inmune [Innate lymphoid cells and their role in immune response regulation]. *Rev. Alerg. Mex.* 2017. 64(3). 347–363. doi: 10.29262/ram.v64i3.284.
45. Ryder J.R., Fox C.K., Kelly A.S. Treatment Options for Severe Obesity in the Pediatric Population: Current Limitations and Future Opportunities. *Obesity (Silver Spring).* 2018. 26(6). 951–960. doi: 10.1002/oby.22196.
46. Sasaki T., Moro K., Kubota T. et al. Innate Lymphoid Cells in the Induction of Obesity. *Cell Rep.* 2019. 28(1). 202–217. E7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.06.016.
47. Satoh-Takayama N. Heterogeneity and diversity of group 3 innate lymphoid cells: new cells on the block. *Int. Immunol.* 2016. 28(1). 29–34. doi: 10.1093/intimm/dxv054.
48. Sonnenberg G.F., Hepworth M.R. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2019. 19(10). 599–613. doi: 10.1038/s41577-019-0194-8.
49. Spits H., Artis D., Colonna M. et al. Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature. *Nat. Rev. Immunol.* 2013. 13(2). 145–149. doi: 10.1038/nri3365.
50. Tait Wojno E.D., Artis D. Emerging concepts and future challenges in innate lymphoid cell biology. *J. Exp. Med.* 2016. 213(11). 2229–2248. doi: 10.1084/jem.20160525.
51. Theurich S., Tsaousidou E., Hanssen R. et al. IL-6/Stat3-Dependent Induction of a Distinct, Obesity-Associated NK Cell Subpopulation Deteriorates Energy and Glucose Homeostasis. *Cell Metab.* 2017. 26(1). 171–184. E6. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.018.
52. Valeri M., Raffatellu M. Cytokines IL-17 and IL-22 in the host response to infection. *Pathog. Dis.* 2016. 74(9). ffw111. doi: 10.1093/femspd/ffw111.
53. Vivier E., Artis D., Colonna M. et al. Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell.* 2018. 174(5). 1054–1066. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.017.
54. Wang X., Ota N., Manzanillo P. et al. Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature.* 2014. 514(7521). 237–241. doi: 10.1038/nature13564.
55. Wasinski F., Bacurau R.F., Moraes M.R. et al. Exercise and caloric restriction alter the immune system of mice submitted to a high-fat diet. *Mediators Inflamm.* 2013. 2013. 395672. doi: 10.1155/2013/395672.
56. Wensveen F.M., Jelenčić V., Valentić S. et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat. Immunol.* 2015. 16(4). 376–385. doi: 10.1038/ni.3120.

Отримано/Received 06.07.2020

Рецензовано/Revised 18.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.07.2020 ■

Information about authors

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

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

Абатуров А.Е., Никулина А.А.

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

Значение врожденных лимфоидных клеток в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении

Резюме. В литературном обзоре приведены современные представления о роли врожденных лимфоидных клеток в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении, которое в последнее время приобрело эпидемический характер, особенно в подростковой возрастной группе. В статье представлены данные по организации популяции врожденных лимфоидных клеток (ILC), которые по спектру своих субпопуляций представляют собой как бы врожденный клеточный аналог CD4⁺ Т-лимфоцитов клеток, но не экспрессируют рецепторы антигена и не способны к клональной экспансии. Приведены основные типы ILC, а именно ILC1, представляющие собой аналог Th₁-клеток, ILC2 — Th₂-клеток, а ILC3 — Th₁₇- и Th₂₂-клеток, а также их основные функциональные свойства и структурные особенности. Развитие ожирения сопровождается увеличением представительства NK-клеток, ILC1 и снижением количества ILC2 в эпидидимальной жировой ткани. Представленные данные свидетельствуют, что основной функцией группы ILC1 является высокий уровень экспрессии IFN-γ и TNF-α, что играет определяющую роль защиты против внутриклеточных патогенов, а использование специфических маркеров CD49a, CD127 (IL-7Rα) и Eomes позволяет отличить ILC1 от NK-клеток. В то же время относительно высокое содер-

жание ILC2 в физиологической жировой ткани является необходимым клеточным механизмом, который поддерживает противовоспалительное состояние жировой ткани как органа с высоким содержанием провоспалительных молекулярных триггеров. Увеличение популяций NK-клеток и ILC1 способствует аккумуляции и активации как M₁ Мф, так и Th₁-клеток. Снижение уровня ILC2 сопровождается уменьшением пулов M₂ Мф и эозинофилов. В качестве ключевого фактора транскрипции развития и функционирования ILC2 выступает GATA3. Популяция ILC3 представлена клетками, экспрессирующими фактор транскрипции RORγt и продуцирующими IL-22. Популяция ILC3 играет дуальную роль: за счет продукции IL-22 препятствует процессу воспаления, а за счет продукции IL-17 способствует развитию метавоспаления. Таким образом, можно считать, что популяция врожденных лимфоидных клеток участвует в тонкой регуляции функционирования эффекторных клеток иммунной системы. При физиологическом состоянии популяции ILC поддерживает «состояние покоя», а при развитии ожирения — механизмы элиминации гипертрофированных адипоцитов.

Ключевые слова: ожирение; дети; метавоспаление; жировая ткань; врожденные лимфоидные клетки; обзор

A.E. Abaturov, A.A. Nikulina

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

The importance of innate lymphoid cells in the development of meta-inflammation of adipose tissue in obesity

Abstract. The literature review presents modern ideas about the role of innate lymphoid cells in the development of meta-inflammation of adipose tissue in obesity, which has recently become epidemic, especially in the adolescent group. The article presents the data on the organization of the population of innate lymphoid cells (ILC), which, according to the spectrum of their subpopulations, represent, as it were, an innate cellular analogue of CD4⁺ T-lymphocytes cells but do not express antigen receptors and are not capable of clonal expansion. The main types of ILCs are presented, namely ILC1, which are analogous to Th₁ cells, ILC2 — Th₂ cells, and ILC3 — Th₁₇ and Th₂₂ cells, as well as their main functional properties and structural features. The development of obesity is accompanied by an increase in the representation of NK cells, ILC1, and a decrease in the amount of ILC2 in the epididymal adipose tissue. The presented data indicate that the main function of the ILC1 group is a high level of expression of IFN-γ and TNF-α, which has a defining role of protection against intracellular pathogens, and the use of specific markers CD49a, CD127 (IL-7Rα), and Eomes makes it possible to distinguish ILC1 from NK cells. At the same time, the relatively high content of ILC2

in physiological adipose tissue is a necessary cellular mechanism that maintains the anti-inflammatory state of adipose tissue as an organ with a high content of pro-inflammatory molecular triggers. An increase in the populations of NK cells and ILC1 promotes the accumulation and activation of both M₁ Mφ and Th₁ cells. The decrease in the ILC2 level is accompanied by a decrease in the M₂ Mφ and eosinophil pools. GATA3 acts as a key transcription factor for the development and functioning of ILC2. The ILC3 population is represented by cells expressing the transcription factor RORγt and producing IL-22. The ILC3 population plays a dual role: due to the production of IL-22, it prevents the process of inflammation, and due to the production of IL-17, it promotes the development of meta-inflammation. Thus, it can be assumed that the population of innate lymphoid cells is involved in the fine regulation of the functioning of the effector cells of the immune system. In the physiological state of the population, the ILC maintains a "state of rest", and in the development of obesity, the mechanisms of elimination of hypertrophied adipocytes.

Keywords: obesity; children; meta-inflammation; adipose tissue; innate lymphoid cells; review



УДК 616.155.32-053.31-07(477)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.6.2020.215534>

Боярчук О.Р.

ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»,
м. Тернопіль, Україна

Неонатальний скринінг тяжких комбінованих імунодефіцитів: доцільність, можливості й перспективи

Резюме. Неонатальний скринінг виправданий для рідкісних станів, які викликають серйозні проблеми зі здоров'ям, що не визначаються стандартним клінічним обстеженням, але мають ефективні методи корекції, і для яких рання діагностика та лікування мають важливе значення для досягнення позитивного результату. Тяжкі комбіновані імунодефіцити (ТКІД) — група первинних імунодефіцитів (ПІД), що характеризуються вираженою Т- і/або В-лімфопенією. Пацієнти з ТКІД зазвичай народжуються без клінічних ознак хвороби, але вже на першому році життя, найчастіше в перші місяці, захворювання маніфестує тяжкими інфекціями. Без вчасної діагностики й адекватного лікування діти не виживають. На сьогодні розроблений і впроваджений метод виявлення ТКІД за допомогою TREC (T-cell receptor excision circle), який визначає Т-клітинну лімфопенію. Останніми роками для виявлення В-клітинної лімфопенії використовують метод KREC (каппа-deleting recombination excision circle). У статті проведено аналіз досліджень, що відображають дані як про повномасштабні популяційні програми неонатального скринінгу ТКІД, так і пілотні проекти. На основі літературних даних визначено й інші ПІД, а також окремі стани, які перебігають з Т- і/або В-лімфопенією та які можна діагностувати за допомогою TREC/KREC методу. Розглянуто питання економічної ефективності неонатального скринінгу ТКІД, можливості його впровадження в Україні, перспективні методи ранньої діагностики ПІД. Визначено, що неонатальний скринінг ТКІД з використанням TREC чи TREC/KREC методу визначення Т- і В-лімфопенії дозволяє вчасно виявляти комбіновані первинні імунодефіцити, перш за все тяжкі, що дасть змогу вчасно проводити превентивні заходи попередження інфекцій, їх адекватне лікування та зберегти життя дітей і покращити якість їх життя. Проведення пілотного дослідження дозволить обґрунтувати клінічну та економічну доцільність впровадження повномасштабного неонатального скринінгу ТКІД в Україні.

Ключові слова: тяжкі комбіновані імунодефіцити; неонатальний скринінг; TREC; KREC; огляд

Вступ

Тяжкі комбіновані імунодефіцити (ТКІД) — група первинних імунодефіцитів (ПІД), що характеризуються вираженою Т- і/або В-лімфопенією. Це одні з найтяжчих ПІД, при яких виявляють лише до 20 % CD3 Т-клітин (< 300/мкл) [1].

Хоча пацієнти з ТКІД зазвичай народжуються без клінічних ознак хвороби, вже на першому році життя, найчастіше в перші місяці — при дефіциті Т-лімфоцитів, та у другому півріччі — при тяжких де-

фектах антитілоутворення, захворювання маніфестує тяжкими інфекціями. Без вчасної діагностики й адекватного лікування діти не виживають, хоча на сьогодні ТКІД не є вироком, оскільки існують ефективні методи лікування, що дозволяють не тільки зберегти життя, але й забезпечити його якість [2, 3].

Добре відомим прикладом пацієнта з ТКІД був Девід Веттер (1971–1984), або «хлопчик у бульбашці», у якого після народження було діагностовано ТКІД. Він був поміщений у закрите середовище у госпіталі в Те-

© «Здоров'я дитини» / «Здоровье ребенка» / «Child's Health» («Zdorov'ie rebenka»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Боярчук Оксана Романівна, доктор медичних наук, професор кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46000, Україна; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua, контактний телефон: +38 (068) 621-82-48.

For correspondence: Oksana Boyarchuk, MD, PhD, Professor at the Department of pediatric diseases and pediatric surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua; phone: +38 (068) 621-82-48.

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

хасі, яке забезпечувало йому стерильні умови проживання й оберігало від інфекцій, що загрожували його життю. На жаль, не було донора для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), і хлопчик помер у 13 років від лімфоми, асоційованої з Епштейна — Барр вірусною інфекцією [4].

Раннє проведення алогенної ТГСК, до розвитку активних інфекцій, має значно кращі наслідки щодо виживання й подальшої якості життя дітей (94 % виживання при трансплантації стовбурових клітин до 3,5 місяця проти 50 % після 3,5 місяця) [5].

Таким чином, раннє виявлення, діагностика та вчасне втручання можуть запобігти смерті та дадуть можливість дітям досягти свого повного потенціалу [4, 6].

Метою даного огляду було визначити можливості, доцільність та перспективи впровадження неонатального скринінгу Т- і В-лімфопенії для діагностики ТКІД та інших суміжних станів в Україні.

В огляді проведений аналіз наукових публікацій наукометричної бази Scopus та MedLine, використовували для пошуку ключові слова «неонатальний скринінг», «тяжкі комбіновані імунodefіцити», «TREC», «KREC», «рання діагностика».

Історія неонатального скринінгу ТКІД

Скринінг новонароджених уперше був здійснений у США в 1961 році для діагностики фенілкетонурії [7]. Основні принципи ранньої діагностики захворювань з використанням неонатального скринінгу були сформульовані ще в 1968 році Wilson і Jungner [8]. Скринінг може бути виправданим для рідкісних станів, які викликають серйозні проблеми зі здоров'ям, не визначаються стандартним клінічним обстеженням, але піддаються лікуванню, і для яких рання діагностика та лікування мають важливе значення для досягнення позитивного результату [8, 9]. Окрім того, тести для скринінгу повинні бути прийнятними для населення, вартість обстеження (включаючи діагностику та лікування пацієнтів) повинна бути економічно збалансованою стосовно можливих витрат на медичну допомогу в цілому [4, 8].

У подальшому неонатальний скринінг був впроваджений у більшості країн світу не тільки для виявлення та раннього лікування фенілкетонурії, а й для інших ендокринних і метаболічних захворювань [10]. Найчастіше для скринінгів використовують суху краплю крові новонароджених, а основним методом виявлення захворювань є тандемна мас-спектрометрія.

Оскільки ТКІД належать до рідкісних захворювань, викликають життєвозагрозливі проблеми зі здоров'ям, не визначаються стандартним клінічним обстеженням, не є на сьогодні вироком, а мають радикальні методи лікування, ефективність яких залежить від періоду встановлення діагнозу, до появи тяжких інфекцій, закономірним є необхідність і доцільність їх скринінгу.

Для скринінгу ТКІД розроблялась і пропонувалась низка тестів і стратегій. Враховуючи виражену Т-лімфопенію у пацієнтів з ТКІД, найперше було запропоновано використовувати загальний аналіз крові

для діагностики лімфопенії у новонароджених [4], проте даний метод продемонстрував низьку чутливість, хоча виявлення лімфопенії даним методом для діагностики імунodefіцитів є актуальним і сьогодні, особливо у країнах, в яких поки не проводиться неонатальний скринінг ТКІД за допомогою інших методів. Пізніше було запропоновано дослідження пуповинної крові методом проточної цитометрії для визначення популяції Т-лімфоцитів [11]. Указані діагностичні методики повинні проводитись відразу після забору крові, можливі різні похибки інтерпретації залежно від лабораторії, і їх не виправдано дорого використовувати для кожного немовляти [12]. Таким чином, дороговизна та трудомісткість методик не дала їм можливості подальшого широкого впровадження для скринінгу ТКІД.

Серед пропонованих методів скринінгової діагностики ТКІД було обрано метод, який базується на ДНК-тестуванні [10, 12]. В його основі — молекулярно-генетичний метод кількісного виявлення TREC (T-cell excision circle), які є побічним продуктом Т-клітинної диференціації в тимусі і які визначають Т-лімфопенію. TREC — це невеликі кільцеві частинки епісомальної ДНК, які утворюються на кінцевому етапі диференціації Т-клітин. Вони є стабільними і не реплікуються під час мітозу, що дозволяє їх використовувати як маркер проліферації Т-лімфоцитів [12, 13].

Аналіз TREC був розроблений Douek та співавт., які продемонстрували, що TREC є специфічними для наївних Т-клітин, та описали їх вікове зниження у здорових людей та при ВІЛ-інфекції [14]. У 2005 році Jennifer Puck та Kee Chan запропонували використання даної методики для популяційного скринінгу ТКІД [15].

Методика передбачає виділення ДНК з сухої плями крові і подальше визначення кількості копій TREC за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу. Кількість копій TREC відображає кількість наївних Т-клітин, які вийшли з тимуса у кровотік [13, 15]. У новонароджених з ТКІД кількість копій TREC дуже низька або взагалі не визначається, що дає можливість діагностувати захворювання, а також інші стани, при яких визначається Т-лімфопенія [4, 12, 15].

У 2008 році програма неонатального скринінгу ТКІД вперше була впроваджена у штаті Вісконсин (США). На сьогодні неонатальний скринінг ТКІД впроваджений у всіх штатах Америки, Тайвані, Ізраїлі, Новій Зеландії, деяких провінціях Канади, Катарі [4, 10].

Метод TREC дозволяє виявляти лише Т-лімфопенії. Проте існує й інша група тяжких ПІД, які пов'язані з дефіцитом В-лімфоцитів, до яких належить Х-зчеплена агаммаглобулінемія (хвороба Брутона) та автосомно-рецесивні гіпогаммаглобулінемії, які також призводять до розвитку життєвозагрозливих станів. У 2007 році van Zelm та ін. розробили методику, що базується на виявленні KREC (kappa-deleting recombination excision circle), використовуючи метод ПЛР [16]. KREC є аналогом TREC, але утворюється в процесі дозрівання В-клітин у кістковому мозку.

Як і Т-клітини, В-клітини також піддаються рекомбінації під час розвитку з метою отримання унікальних

В-клітинних антигенових рецепторів. У цьому процесі також утворюється епісомальна кільцева ДНК, яку називають KREC. Кодуюча частина залишається у геномі, тоді як KREC вирізається, замикається в кільце і виключається [16]. Це є стабільний кільцевий фрагмент ДНК, за допомогою якого визначають В-лімфопенію.

У 2011 році вперше було продемонстровано ефективність визначення KREC для діагностики В-лімфопенії в сухій краплі крові у пацієнта з Х-зчепленою агаммаглобулінемією [17].

Використання одночасно TREC/KREC аналізу має низку переваг порівняно з використанням лише TREC. Поєднання методик дозволяє виявляти не лише вроджені дефекти В-клітин, але й інші форми ПІД, які можуть бути пропущені аналізом на TREC, зокрема, пізній початок дефіциту аденосиндезамінази (АДА), синдром Ніймегена та інші стани [18]. Проте питання відповідності діагностики ПІД методом KREC загальним принципам неонатального скринінгу потребує ще вивчення.

Результати впровадження скринінгових програм TREC/KREC

Доступні у науковій літературі результати впровадження скринінгових програм виявлення ТКІД методом TREC або TREC/KREC наведені в табл. 1.

У більшості країн популяційна програма скринінгу ТКІД використовує метод ТREC. Відповідно до опублікованих даних, кількість виявлених Т- і В-лімфопеній коливається від 1 на 920 обстежених [24] до 1 на 7300 обстежених [19], а поширеність ТКІД становила від 1 на 22 374 в Ізраїлі [21] до 1 на 130 900 в Іспанії (Каталонія) [10]. Дослідники зазначають, що поширеність ТКІД за результатами скринінгу виявляється значно вищою, ніж вважали раніше [4, 13]. Так, у США поширеність ТКІД до введення скринінгу становила 1 на 100 000 новонароджених, а аналіз впровадження скринінгових програм в 11 штатах показав середню поширеність ТКІД майже в два рази вищу (1 на 58 000 новонароджених) [19].

Окрім того, у низці країн проведені пілотні проекти неонатального скринінгу ТКІД (табл. 2). Серед інших країн, де проведені чи тривають на даний час пілотні проекти, слід зазначити Італію, Німеччину, Японію, Норвегію, Туреччину, Словенію, Ісландію, Данію, Польщу, Чехію та Бразилію [4, 35].

Дизайн пілотних досліджень різний, тому наявні великі коливання кількості обстежених у пілотних дослідженнях — від 117 обстежень (Росія, Свердловська область) [34] до 106 391 обстеження (Тайвань) [27].

Таблиця 1. Результати впровадження скринінгових програм

Дослідження	Країна	Роки до- сліджен- ня	Метод	К-ть об- стежених новона- роджених	К-ть ви- явлених випадків Т-/В- лімфопенії	К-ть ви- явлених ТКІД	Пошире- ність, 1 на к-ть новона- роджених
Verbsky J.W. та ін., 2012 [13]	США	2008– 2011	TREC	207 696	33 (1 на 6300)	5	1 на 41 539
Kwan A. та ін., 2014 [19]	США, 11 штатів	2009– 2013	TREC	3 030 083	1265 (1 на 7300)	52	1 на 58 000
Amatuni G.S. та ін., 2018 [20]	США, Калі- форнія	2010– 2017	TREC	3 252 156	562 (1 на 5800)	50	1 на 65 000
Argudo- Ramírez A. та ін., 2019 [10]	Іспанія, Ката- лонія	2017– 2018	TREC	130 903	30 (1 на 4360)	1	1 на 130 900
Rechavi E. та ін., 2017 [21]	Ізраїль	2015– 2017	TREC	290 864	50 (1 на 5817)	13	1 на 22 374
Chien Y.H. та ін., 2017 [22]	Тайвань	2010– 2017	TREC	920 398	136 (1 на 6768)	7	1 на 131 485
Thomas C. та ін., 2019 [23]	Франція	2014– 2018	TREC	190 517	62 (1 на 3074)	2	1 на 95 259
Barbaro M. та ін., 2017 [24]*	Швеція (округ Стокгольм)	2013– 2016	TREC/ KREC	58 834	64 (1 на 920)	2	1 на 29 417
Zetterström R. та ін., 2017 [25]*	Швеція (округ Стокгольм)	2013– 2016	TREC/ KREC	89 462	93 (1 на 962)	2 + 3 ПІД	1 на 45 000
Blom M. та ін., 2018 [26]*	Нідерланди, три провінції SONNET до- слідження	2018 (не- має даних щодо за- кінчення)	TRECs	Близько 70 000	НД	НД	НД

Примітки: * — вказані дослідження проводились у рамках пілотних досліджень, але кількість обстежених хворих дозволяє внести їх у популяційні дослідження; НД — немає даних.

Одні пілотні проекти використовували архівні картки сухої краплі крові, які були зібрані для проведення скринінгу на інші захворювання, інші проводили проспективне дослідження з дотриманням усіх вимог програми скринінгу. Адже, як неодноразово зазначає Jennifer Puck, неонатальний скринінг на ТКІД — це не лише обстеження з визначенням TREC чи TREC/KREC, а програма, яка забезпечує виявлення, лікування, спостереження за дітьми з ТКІД та адекватний супровід.

Основною метою пілотних проектів є визначення референтних значень (cutoff) TREC і KREC, які дозволяють виявляти ТКІД та інші захворювання з Т-лімфопенією, адже при використанні різних методик ці значення можуть бути різними. Для цього кожне пілотне дослідження передбачає обстеження сухих крапель крові певної кількості пацієнтів з діагностованими ТКІД як контроль [4, 9, 16].

Результати скринінгових програм з використанням TREC/KREC аналізу

Основною метою неонатального скринінгу ПІД методом TREC є виявлення ТКІД, рання діагностика яких і вчасне лікування, до розвитку інфекцій, будуть мати суттєві наслідки для подальшого життя дитини. Запобігання розвитку інфекцій до проведення радикального лікування є вирішальним у виживанні дітей з ТКІД, що зумовлює важливість як швидкого тестування, так і зворотної відповіді при позитивному результаті TREC та якнайшвидшої діагностики ТКІД [4, 10, 12].

Проте, як показали результати проведених скринінгових програм, низькі рівні TREC/KREC визнача-

ються не тільки при ТКІД, але й при інших імунodefіцитах та захворюваннях, які перебігають з низьким рівнем Т- чи В-клітин (табл. 3). Окрім того, такі стани, як недоношеність, певні захворювання матері при вагітності, прийом імуносупресивних препаратів тощо, також можуть супроводжуватись Т-лімфопенією, при цьому будуть визначатись низькі рівні TREC (табл. 4). Обмеженням методу TREC є неспроможність діагностувати окремі ТКІД (а саме: пізній початок АДА; дефіцит Zap70; дефіцит МНС Class II; дефекти функції Т-лімфоцитів), що спонукає науковців до пошуку методів, які охоплювали б діагностику ширшої палітри ПІД. Так, при пілотному дослідженні в Італії для діагностики ТКІД використовували методіку визначення TREC та мас-спектрометрію для визначення дефіциту АДА [37].

Економічна ефективність скринінгу методом TREC/KREC

Поряд з очевидними клінічними вигодами, неонатальний скринінг повинен бути економічно збалансованим і обґрунтованим. Економічна ефективність і доцільність неонатального скринінгу ТКІД визначались у низці досліджень [37–41]. Розроблені інструменти розрахунку витрат і вигод від скринінгових програм ТКІД, які включають народжуваність, захворюваність та витрати на тести [37, 38]. Дослідження Jeffrey Modell Foundation показало, що при народжуваності 100 тисяч на рік та захворюваності 1 ТКІД на 33 тисячі новонароджених та при собівартості 4,25 долара за тест використання програми неонатального скринінгу ТКІД зменшує загальні витрати на охорону здоров'я з 6 до 1,4 млн доларів щороку [38].

Таблиця 2. Пілотні скринінгові проекти ТКІД, дані про які доступні в літературних джерелах

Дослідження	Країна	Роки дослідження	Метод	К-ть обстежених новонароджених	К-ть виявлених випадків Т-/В-лімфопенії	К-ть виявлених ТКІД	Поширеність, 1 на к-ть новонароджених
Chien Y.H. та ін., 2016 [27]	Тайвань	2010–2011	TREC	106 391	18 (1 на 11821)	2	1 на 53 196
De Felipe B. та ін., 2016 [28]	Іспанія, Севілья	2014–2015	TREC/KREC	5160	5 (1 на 1032)	НД	НД
Adams S.P. та ін., 2014 [29]	Велика Британія	НД	TREC	5081	НД	НД	НД
Nourizadeh M. та ін., 2018 [30]	Іран	2014–2016	TREC/KREC	2160	3 (1 на 720)	НД	НД
Audrain M. та ін., 2012 [31]	Франція	НД	TREC	5028	НД	НД	НД
Blom M. та ін., 2017 [32]	Нідерланди	НД	TREC	1295	НД	НД	НД
Al-Mousa H. та ін., 2018 [33]	Саудівська Аравія	2015–2016 (1 рік)	TREC	8718	16 (1 на 545)	3	1 на 2906
Дерябіна С.С. та ін., 2017 [34]	Росія, Свердловська обл.	2014–2016	TREC/KREC	117	–	–	–

Примітка: НД — немає даних.

Економічну ефективність скринінгу було проаналізовано в США у 2011 р., коли тільки впроваджувалась програма скринінгу ТКІД [40]. Оцінювали вартість, роки життя та якісні роки життя у пацієнтів з діагностованими ТКІД в результаті скринінгу порівняно з пацієнтами з діагностованими ТКІД на основі розпізнавання симптомів та ознак захворювання. Моделі враховували витрати на скринінг і догляд, включаючи трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин у діагностованих осіб.

Модель прогнозувала, що універсальний скринінг у США буде коштувати приблизно 22,4 мільйона доларів на рік з вирашем у 880 років життя та 802 роки якісного життя [40]. Специфічність скринінгового тесту та частота захворювань найбільше впливали на коефіцієнт економічної ефективності. При частоті ТКІД 1 на 75 000 новонароджених і специфічності та чутливості тестів 0,99 скринінг залишався економічно вигідним до максимальної вартості 15 доларів на обстеження новонародженого.

Таблиця 4. Інші стани, які супроводжуються низьким рівнем TREC при народженні

Інші стани з Т-лімфопенією
Недоношеність Двійня/трійня Вроджені вади серця Автоімунні захворювання у матері Імуносупресивна терапія у матері ВІЛ-інфекція у матері Транзиторна лімфопенія Хілоторакс Тератома тимуса Множинні вроджені аномалії Неонатальна лейкемія Гастроінтестинальні захворювання: — гастрошизис — атрезія кишки — меконіальний ілеус Втрата рідини в «третій простір»: — водянка плода — синдром капілярного витоку

Таблиця 3. Захворювання, які можна виявити за допомогою TREC/KREC методу

TREC аналіз	KREC аналіз
ТКІД (IL2RG, IL7RA, ADA, RAG1, RAG2, JAK3, CD3D, BCL11B, RMRP, DCLRE1C, LIG4 syndrome, AK2, MTHFD, MHC2 deficiency/RFX5)	ТКІД (Т-В-) Х-зчеплена агаммаглобулінемія (ХЗА) ХЗА-подібні захворювання Синдром Ніймегена
Інші імунодефіцити з низьким рівнем Т-клітин Синдром Ді-Джорджі (синдром делеції 22q11) Атаксія-телеангіектазія Дефіцит DOCK8 Синдром Кабукі Ектодермальна дисплазія, асоційована з імунодефіцитом (EDA-ID) Синдром Ніймегена CHARGE синдром Імунокісткова дисплазія Шимке Гіпоплазія хрящів і волосся CLOVES Дефект Rac2 Синдром ектодермальної дисплазії, ектодактилії та розщілини піднебіння й губи (ECC)	
Захворювання з низьким рівнем TREC, які виявляються при скринінгу Синдром Нунан Синдром Якобсена Синдром Фринса Синдром Ренпеннінга TAR синдром Діабетична ембріопатія Трисомія 21 Трисомія 18 Інші цитогенетичні аномалії: — делеція 6p — кільцева хромосома 14 — кільцева хромосома 17 — дублювання хромосоми 17p — мікроделеція 14q	

Примітка: DOCK8, *dedicator of cytokinesis 8*; CHARGE, *coloboma, heart defects, atresia choanae, growth retardation, genital abnormalities, ear abnormalities*; CLOVES, *congenital, lipomatous, overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, spinal/skeletal anomalies, and/or scoliosis*; TAR синдром, *thrombocytopenia and absent radius* — синдром тромбоцитопенії і відсутності променевих кісток.

Інше дослідження також демонструє економічну вигоду скринінгу, враховуючи, що суспільство готове заплатити 50 000 доларів за кожен збережений рік якісного повноцінного життя, затрати та тест з коефіцієнтом хибнонегативних та хибнопозитивних результатів. Вартість виявлення 1 випадку ТКІД мала б становити 485 000 доларів [40].

У дослідженні, проведеному у Франції, порівнювали групу зі 190 517 новонароджених, яким проводився скринінг, і когорту 1,4 мільйона немовлят, у яких скринінг не проводився [23]. У першій когорті ТКІД було виявлено у 3 дітей, у другій когорті за клінічними ознаками — у 28 дітей. Вартість скринінгового тесту коливалась від 4,7 до 8,15 €. Середня вартість за 18 місяців становила 257 574 євро проти 204 697 євро у контрольній групі. Автори роблять висновок про доцільність та ефективність скринінгових програм ТКІД.

Підрахунки проведення скринінгу ТКІД у Нідерландах також показують його ймовірні економічні переваги [27].

Незважаючи на різні підходи до оцінки економічної ефективності скринінгу, практично всі дослідження вказують на його економічну ефективність у певних популяціях.

При підрахунку економічної ефективності необхідно також враховувати, що скринінг ТКІД вимагає певного обладнання, його налаштування в скринінговій лабораторії, навчання персоналу, змін у лабораторній інформаційній системі, визначення тактики при низьких показниках TREC.

Можливості впровадження скринінгу ТКІД в Україні

Скринінг ТКІД відповідає всім принципам, яких вимагає неонатальний скринінг. На сьогодні доведена клінічна та економічна ефективність скринінгу на ТКІД методом TREC низкою досліджень. Хоча важко говорити про витрати й вигоди, коли йдеться про врятоване і повноцінне людське життя.

Розвиток трансплантології, зокрема аlogenної ТГСК, у тому числі від неродинного донора, за останній рік в Україні відкриває повноцінні можливості впровадження програми неонатального скринінгу ТКІД в Україні, бо основним методом лікування ТКІД є ТГСК.

Проте повномасштабне впровадження скринінгу потребує проведення пілотного дослідження, яке дозволить апробувати методику на теренах України, визначить референтні значення рівнів TREC і KREC для діагностики ТКІД та інших захворювань, асоційованих з Т- і В-лімфопенією. На основі результатів дослідження потрібно розробити протокол виявлення первинних імунodefіцитів методом TREC і KREC та визначити подальшу тактику попередження розвитку інфекцій, лікування та спостереження за дітьми з ТКІД. Результати пілотного дослідження дадуть змогу визначити реальну захворюваність на ТКІД в Україні та обґрунтувати клінічну та економічну доцільність впровадження повномасштабного неонатального скринінгу ТКІД в Україні.

Таким чином, пілотний проєкт покаже, яким чином можна реалізувати TREC/KREC метод у поточній програмі скринінгу новонароджених в Україні, дасть змогу визначити реальні витрати на впровадження скринінгу ТКІД в межах країни та його значення для системи охорони здоров'я. Тісне партнерство генетиків, імунологів, фахівців з трансплантації в кожному регіоні й обмін досвідом на національному та міжнародному рівнях будуть сприяти стандартизації медичної допомоги та впровадженню найкращих практик [42].

Перспективи неонатального скринінгу ПІД

Інші ПІД, такі як порушення системи комплементу, порушення фагоцитозу, дефекти вродженого імунитету, також можуть характеризуватися інфекційними ускладненнями, що мають тяжкий, життєвоzagрозливий перебіг. Нетиповий перебіг часто призводить до пізньої діагностики [43], що спонукає науковців до пошуку методів ранньої діагностики цих захворювань. Використання інших методів скринінгу, на основі визначення білків, пропонується як метод ідентифікації новонароджених із порушеннями комплементу та гранулоцитів, що дасть змогу проводити ранні втручання з метою профілактики потенційно небезпечних наслідків [44].

Швидкий розвиток генетики призвів до збільшення доступності та зниження витрат на секвенування цілого екзома (WES) та секвенування генома (WGS), що відіграє важливу роль в діагностиці генетичних захворювань, у тому числі ПІД, яких сьогодні нараховується більше 400 захворювань, та їх кількість щороку зростає [4]. Зменшення часу на дослідження у критично хворих немовлят відділення інтенсивної терапії до 26 годин дозволило виявити захворювання, що вплинуло на тактику ведення пацієнтів [45, 46]. У більшості дітей (20 з 35) були діагностовані генетичні захворювання за допомогою швидкого секвенування генома, а у 13 з них були виявлені мутації *de novo*, і діагноз безпосередньо впливав на тактику ведення дітей у 10 випадках [46]. Тому на сьогодні перспективним виглядає майбутнє використання секвенування генома чи екзома у скринінгу новонароджених, у тому числі для ідентифікації ПІД. Хоча використання даних методів для скринінгу потребує вирішення як економічних, так і етичних аспектів.

Висновки

Неонатальний скринінг ТКІД з використанням TREC чи TREC/KREC методу визначення Т- і В-лімфопенії дозволяє вчасно виявляти комбіновані первинні імунodefіцити, перш за все тяжкі, що дасть змогу вчасно проводити превентивні заходи попередження інфекцій, їх адекватне лікування та зберегти життя дітей і покращити якість їх життя.

Проведення пілотного дослідження дозволить обґрунтувати клінічну та економічну доцільність впровадження повномасштабного неонатального скринінгу ТКІД в Україні.

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

Подяки. Дослідження фінансувалося Міністерством охорони здоров'я України за кошти державного бюджету, назва проєкту «Пілотне дослідження з неонатального скринінгу первинних імунodefіцитів методом TRECs і KRECs визначення Т- і В-лімфопеній», термін виконання — 2020–2022 рр.

Список літератури

1. Дитяча імунологія: підручник. Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко та ін. К.: ВСВ «Медицина», 2013. 720 с.
2. Picard C., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., Conley M.E. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for primary immunodeficiency 2015. *J. Clin. Immunol.* 2015. Vol. 35(8). P. 696–726. doi: 10.1007/s10875-015-0201-1.
3. Boyarchuk O., Volokha A., Hariyan T. et al. The impact of combining educational program with the improving of infrastructure to diagnose on early detection of primary immunodeficiencies in children. *Immunol. Res.* 2019. Vol. 67. № 4–5. P. 390–397. DOI: 10.1007/s12026-019-09103-w.
4. King J., Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice. *J. Clin. Immunol.* 2018. № 38. P. 56–66.
5. Gennery A.R., Slatter M.A., Grandin L., Taupin P., Cant A.J., Veys P. et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. № 126. P. 602–610. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.015.
6. Boyarchuk O., Balatska N., Chornomydz I. Evaluation of warning signs of primary immunodeficiencies. *Pediatrica Polska — Polish Journal of Paediatrics.* 2019. Vol. 94. № 6. P. 337–341. doi: 10.5114/polp.2019.92824.
7. Guthrie R. Blood screening for phenylketonuria. *JAMA.* 1961. № 178. P. 863. doi: 10.1001/jama.1961.03040470079019.
8. Wilson J., Jungner G. The principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization, 1968.
9. Puck J.M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol. Rev.* 2019. Vol. 287. № 1. P. 241–252. doi: 10.1111/imr.12729.
10. Argudo-Ramírez A., Marín-Nalda A., Marín-Soria J.L. et al. First Universal Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-Years' Experience in Catalonia (Spain). *Front. Immunol.* 2019. № 10. P. 2406. doi: 10.3389/fimmu.2019.02406.
11. Collier F., Tang M., Ponsonby A.L., Vuillermin P. Flow cytometric assessment of cord blood as an alternative strategy for population-based screening of severe combined immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131(4). P. 1251–1252. doi: 10.1016/j.jaci.2012.09.039.
12. Puck J.M. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012. Vol. 129. № 3. P. 607–616. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.032.
13. Verbsky J.W., Baker M.W., Grossman W.J., Hintermeyer M., Dasu T., Bonacci B. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008–2011). *J. Clin. Immunol.* 2012. № 32. P. 82–88. doi: 10.1007/s10875-011-9609-4.
14. Douek D.C., McFarland R.D., Keiser P.H., Gage E.A., Massey J.M., Haynes B.F. et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature.* 1998. Vol. 396. № 6712. P. 690–695. doi: 10.1038/25374.
15. Chan K., Puck J.M. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol. 115. № 2. P. 391–398. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.012.
16. Van Zelm M.C., Szczepanski T., van der Burg M., van Dongen J.J. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigen-induced B cell expansion. *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204. № 3. P. 645–655. doi: 10.1084/jem.20060964.
17. Nakagawa N., Imai K., Kanegane H., Sato H., Yamada M., Kondoh K. et al. Quantification of kappa-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. № 1. P. 223–225. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.052.
18. Borte S., von Döbeln U., Fasth A., Wang N., Janzi M., Winiarski J. et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood.* 2012. Vol. 119. № 11. P. 2552–2555. doi: 10.1182/blood-2011-08-371021.
19. Kwan A., Abraham R.S., Currier R., Brower A., Andruszewski K., Abbott J.K. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014. Vol. 312. № 7. P. 729–738. doi: 10.1001/jama.2014.9132.
20. Amatuni G.S., Currier R.J., Church J.A. et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010–2017. *Pediatrics.* 2019. Vol. 143. № 2. E20182300. doi: 10.1542/peds.2018-2300.
21. Rechavi E., Lev A., Saraf-Levy T., Etzioni A., Almashanu S., Somech R. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in Israel. *Int. J. Neonatal Screen.* 2017. Vol. 3. № 2. P. 13. <https://doi.org/10.3390/ijns3020013>.
22. Chien Y.-H., Yu H.-H., Lee N.-C., Ho H.-C., Kao S.-M., Lu M.-Y. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in Taiwan. *Int. J. Neonatal Screen.* 2017. Vol. 3. № 3. P. 16.
23. Thomas C., Durand-Zaleski I., Frenkiel J. et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. *Clin. Immunol.* 2019. № 202. P. 33–39. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.012.
24. Barbaro M., Ohlsson A., Borte S. et al. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden—a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J. Clin. Immunol.* 2017. Vol. 37. № 1. P. 51–60. doi: 10.1007/s10875-016-0347-5.
25. Zetterström R., Barbaro M., Ohlsson A., Borte S., Jonsson S., Winiarski J. et al. Newborn screening for primary immune deficiencies with a TREC/KREC/ACTB triplex assay — a three-year pilot study in Sweden. *Int. J. Neonatal Screen.* 2017. Vol. 3(2). P. 11.
26. Blom M., Bredius R.G.B., Weijman G., Dekkers E.H.B.M., Kemper E.A., van de -Akker M.E. et al. Introducing newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) in the Dutch neonatal screening program. *Int. J. Neonatal Screen.* 2018. № 4. P. 1–10. <https://doi.org/10.3390/ijns4040040>.
27. Chien Y.H., Chiang S.C., Chang K.L., Yu H.H., Lee W.I., Tsai L.P. et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *J. Formos Med. Assoc.* 2015. Vol. 114. № 1. P. 12–16. doi: 10.1016/j.jfma.2012.10.020.
28. De Felipe B., Olbrich P., Lucenas J.M., Delgado-Pecellin C., Pavon-Delgado A., Marquez J. et al. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 27. № 1. P. 70–77. doi: 10.1111/pai.12501.
29. Adams S.P., Rashid S., Premachandra T., Harvey K., Ifeduru A., Wilson M.C. et al. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *J. Clin. Immunol.* 2014. № 34. P. 323–330. doi: 10.1007/s10875-014-0007-6.

30. Nourizadeh M., Shakerian L., Borte S., Fazlollahi M., Badalzadeh M., Houshmand M. et al. Newborn screening using TREC/KREC assay for severe T and B cell lymphopenia in Iran. *Scand. J. Immunol.* 2018. № 88. E12699. doi: 10.1111/sji.12699.
31. Audrain M., Thomas C., Mirallie S., Bourgeois N., Seville V., Rabetrano H. et al. Evaluation of the T-cell receptor excision circle assay performances for severe combined immunodeficiency neonatal screening on Guthrie cards in a French single centre study. *Clin. Immunol.* 2014. № 150. P. 137-139. doi: 10.1016/j.clim.2013.11.012.
32. Blom M., Pico-Knijnenburg I., Sijne-van Veen M., Boelen A., Bredius R.G.M., van der Brug M., Schielen P.J.C.I. An evaluation of the TREC assay with regard to the integration of SCID screening into the Dutch newborn screening program. *Clin. Immunol.* 2017. № 180. P. 106-110.
33. Al-Mousa H., Al-Dakheel G., Jabr A., Elbadaoui F., Abouelhoda M., Baig M. et al. High incidence of severe combined immunodeficiency disease in Saudi Arabia detected through combined T cell receptor excision circle and next generation sequencing of newborn dried blood spots. *Front. Immunol.* 2018. № 9. P. 782.
34. Дерябина С.С., Тузанкина И.А., Власова Е.В., Болков М.А., Шершнев В.Н. Неонатальный скрининг на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность в России: прекрасное далеко или завтрашняя реальность? *Вопросы современной педиатрии.* 2017. Т. 16. № 1. С. 59-66. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1696).
35. King J., Ludvigsson J., Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: the past, the present and the future. *Int. J. Neonatal Screening.* 2017. Vol. 3(3). P. 19. doi: 10.3390/ijns3030019.
36. La Marca G., Giocaliere E., Malvagia S., Funghini S., Ombro-ne D., Della Bona M.L. et al. The inclusion of ADA-SCID in expanded newborn screening by tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2014. № 88. P. 201-206. doi: 10.1016/j.jpba.2013.08.044.
37. Van der Spek J., Groenwold R.H., van der Burg M., van Montfrans J.M. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J. Clin. Immunol.* 2015. Vol. 35. № 4. P. 416-430. doi: 10.1007/s10875-015-0152-6.
38. Modell V., Knaus M., Modell F. An analysis and decision tool to measure cost benefit of newborn screening for severe combined immuno-deficiency (SCID) and related T-cell lymphopenia. *Immunol. Res.* 2014. № 60. P. 145-152. doi: 10.1007/s12026-014-8485-4.
39. Chan K., Davis J., Pai S.Y., Bonilla F.A., Puck J.M., Apkon M. A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Mol. Genet. Metab.* 2011. № 104. P. 383-389. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.07.007.
40. McGhee S.A., Stiehm E.R., McCabe E.R. Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J. Pediatr.* 2005. Vol. 147(5). P. 603-608. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.06.001.
41. Ding Y., Thompson J.D., Kobrynski L., Ojodu J., Zarbalian G., Grosse S.D. Cost-Effectiveness/Cost-Benefit Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Washington State. *J. Pediatr.* 2016. Vol. 172. P. 127-135. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.029.
42. Van der Burg M., Mahlaoui N., Gaspar H.B., Pai S.-Y. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front. Pediatr.* 2019. № 7. P. 373. doi: 10.3389/fped.2019.00373.
43. Boyarchuk O., Dmytrash L. Clinical Manifestations in the Patients with Primary Immunodeficiencies: Data from One Regional Center. *Turkish Journal of Immunology.* 2019. Vol. 7(3). P. 113-119.
44. Janzi M., Sjöberg R., Wan J., Fischler B., von Döbeln U., Isaac L. et al. Screening for C3 deficiency in newborns using microarrays. *PLoS One.* 2009. Vol. 4(4). E5321. doi: 10.1371/journal.pone.0005321.
45. Kingsmore S.F. Newborn testing and screening by whole-genome sequencing. *Genet. Med.* 2016. Vol. 18(3). P. 214-216. doi: 10.1038/gim.2015.172.
46. Willig L.K., Petrikin J.E., Smith L.D., Saunders C.J., Thiffault I., Miller N.A. et al. Whole-genome sequencing for identification of Mendelian disorders in critically ill infants: a retrospective analysis of diagnostic and clinical findings. *Lancet. Respir. Med.* 2015. Vol. 3(5). P. 377-387. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00139-3.

Отримано/Received 06.09.2020

Рецензовано/Revised 18.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 22.09.2020 ■

Information about author

Oksana Boyarchuk, MD, PhD, Professor at the Department of pediatric diseases and pediatric surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua; phone: +38 (068) 621-82-48; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>

Боярчук О.Р.

ГВУЗ «Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»,

г. Тернополь, Украина

Неонатальный скрининг тяжелых комбинированных иммунодефицитов: целесообразность, возможности и перспективы

Резюме. Неонатальный скрининг оправдан для редких состояний, которые вызывают серьезные проблемы со здоровьем, не определяются стандартным клиническим обследованием, но имеют методы коррекции, и для которых ранняя диагностика и лечение имеют важное значение для достижения положительного результата. Тяжелые комбинированные иммунодефициты (ТКИД) — группа первичных иммунодефицитов (ПИД), которые характеризуются выраженной Т- и/или В-лимфопенией. Пациенты с ТКИД обычно рождаются без клинических признаков болезни, но уже на первом году жизни, чаще всего в первые месяцы, заболевание манифестирует тяжелыми инфекциями. Без своевременной диагностики и адекватного лечения дети не выживают.

На сегодняшний день разработан и внедрен метод выявления ТКИД с помощью TREC (T-cell receptor excision circle), который определяет Т-клеточную лимфопению. В последние годы для выявления В-клеточной лимфопении используют метод KREC (каппа-deleting recombination excision circle). В статье проведен анализ исследований, которые отражают данные как о полномасштабных популяционных программах неонатального скрининга ТКИД, так и пилотные проекты. На основе литературных данных определены и другие ПИД, а также отдельные состояния, которые протекают с Т- и/или В-лимфопенией и которые можно диагностировать с помощью TREC/KREC метода. Рассмотрены вопросы экономической эффективности неонатального скрининга ТКИД,

возможности его внедрения в Украине, перспективные методы ранней диагностики ПИД. Определено, что неонатальный скрининг ТКИД с использованием TREC или TREC/KREC метода определения Т- и В-лимфопении позволяет своевременно выявлять комбинированные первичные иммунодефициты, прежде всего тяжелые, что позволит вовремя проводить превентивные меры предупреждения инфекций,

их адекватное лечение и сохранить жизни детей и улучшить качество их жизни. Проведение пилотного исследования позволит обосновать клиническую и экономическую целесообразность внедрения полномасштабного неонатального скрининга ТКИД в Украине.

Ключевые слова: тяжелые комбинированные иммунодефициты; неонатальный скрининг; TREC; KREC; обзор

O.R. Boyarchuk

State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine

Newborn screening for severe combined immunodeficiency: feasibility, opportunities, and perspectives

Abstract. Newborn screening is reasonable for rare conditions that cause serious health problems that are not defined by standard clinical examination but have effective methods of correction, and for which early diagnosis and treatment are important to achieve a positive result. Severe combined immunodeficiency (SCID) is a group of primary immunodeficiencies (PID) characterized by severe T- and/or B-lymphopenia. Patients with SCID are usually born without clinical signs of the disease, but in the first year of life, most often in the first months, the disease manifests itself in severe infections. Without timely diagnosis and adequate treatment, the disease is fatal. T-cell receptor excision circle (TREC) assay has been developed and implemented for detecting T-cell lymphopenia and screening for SCID. In recent years, the kappa-deleting recombination excision circle (KREC) assay has been used to detect B-cell lymphopenia. The article analyzes studies that reflect data on both population-based programs of newborn screening for

SCID and pilot studies. Based on the literature data, other PIDs, as well as other conditions with T- and/or B-lymphopenia have been identified that can be diagnosed using the TREC/KREC assay. The issues of cost-effectiveness/benefits of newborn screening for SCID, possibilities of its implementation in Ukraine, perspective methods of early PID diagnosis were considered. It was determined that newborn screening for SCID based on TREC or TREC/KREC assay for determination of T- and B-lymphopenia allows early identification of combined primary immunodeficiencies, especially severe ones, to use protective measures to prevent infections, their adequate treatment, save children's lives and improve their quality of life. A pilot study will justify the clinical and economic feasibility for the implementation of population-based newborn screening for SCID in Ukraine.

Keywords: severe combined immunodeficiencies; newborn screening; TREC; KREC; review

Відбулись XXII Сідельниковські читання

XXII щорічна Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання педіатрії», присвячена пам'яті члена-кореспондента НАН, НАМН України, професора В.М. Сідельникова відбулась 16–17 вересня 2020 року. З урахуванням сучасних викликів коронавірусної інфекції, з відповідальною турботою про безпеку кожного з учасників уперше за більше ніж двадцятирічну історію читань цього річчя конференція була проведена у форматі онлайн.

Цьогорічна конференція в дистанційному форматі навчання зібрала понад 1000 дитячих і сімейних лікарів, спеціалістів інших педіатричних спеціальностей, організаторів охорони здоров'я, освітян і науковців. На ній були представлені педіатричні кафедри провідних закладів вищої освіти МОЗ України та академій післядипломної медичної освіти, ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» та ін.

Протягом 4 пленарних засідань була заслухана 71 усна наукова доповідь. Були обговорені: питання клінічного перебігу, лікування й профілактики COVID-19 у дітей; стан здоров'я дітей в Україні та сучасні виклики, що постають перед медициною дитинства; вакцинопрофілактика як першочергове завдання педіатра й сімейного лікаря; проблемно-орієнтований підхід у педіатрії: міждисциплінарна інтеграція; доказова медицина при наданні медичної допомоги дітям різного віку; роль клінічної генетики в педіатрії; інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів у дітей: сучасні рекомендації; діагностика й лікування захворювань органів травлення в дітей; превентивні й терапевтичні стратегії в сучасній алергології дитячого віку; амбулаторні й стаціонарні аспекти антимікробної терапії в дітей; практичні шляхи

стримування росту антибіотикорезистентності; фітотерапія (у фокусі уваги — доказовість та міжнародний досвід); запобігання поліпрагмазії при наданні медичної допомоги дітям; міждисциплінарні аспекти дитячої неврології тощо. Крім того, була подана низка стендових презентацій від численних авторських колективів. Доповідачі дали відповіді на понад 200 запитань лікарів — учасників конференції.

У межах конференції відбулась щорічна науково-методична нарада «Актуальні питання викладання педіатрії у вищих закладах освіти та закладах післядипломної освіти» з проведенням круглого столу з актуальних питань викладання педіатрії.

Учасники конференції особливо відзначили сьогоденні труднощі надання медичної допомоги, пов'язані з пандемією COVID-19, та особливості до- і післядипломної освіти лікарів в цих умовах; погіршення стану здоров'я дитячого населення країни та зменшення народжуваності; вкрай недостатні обсяги охоплення вакцинопрофілактикою; недостатні обсяги підготовки студентів у закладах вищої освіти за спеціальністю «Педіатрія» (148 осіб), що не відповідають потребам галузі; суттєвий кадровий дефіцит у галузі.

Враховуючи вищевикладене та необхідність постійної уваги до педіатричної охорони здоров'я, учасники XXII Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, НАМН України, професора В.М. Сідельникова, вважають за необхідне **звернутись до всіх зацікавлених сторін стосовно наступних заходів і пропозицій:**

— Упровадити тимчасові стандарти надання медичної допомоги дітям в умовах пандемії COVID-19, забезпечивши нормативно-правову базу дистанційного консультування.

— Створити та впровадити національні стандарти надання медичної допомоги дітям, що ґрунтуються на кращих міжнародних практиках і відомостях доказової медицини, надавши наукове обґрунтування впровадження ефективних стратегій профілактики, діагностики й лікування захворювань дитячого віку.

— Посилити заходи щодо вакцинації населення із визначенням питань забезпечення й реалізації програми імунопрофілактики як пріоритетної.

— Відновити систему невідкладної педіатричної допомоги.

— Надати наукове обґрунтування впровадженню ефективних стратегій стримування розвитку антибіотикорезистентності.

— Збільшити державне замовлення на підготовку дитячих лікарів у закладах вищої освіти МОЗ і МОН України зі встановленням фіксованого плану до 1000 осіб, із них не менше ніж 500 місць передбачити для вступників із сільської місцевості на умовах договорів з місцевими громадами щодо наступного

обов'язкового відпрацювання в державних і комунальних закладах охорони здоров'я.

— Звернутись до МОЗ України та МОН України щодо встановлення прохідного балу із результатів ЗНО на спеціальність «Педіатрія» на рівні 130 балів.

— Розглянути стандарти педіатричної освіти на післядипломному етапі підготовки лікарів і безперервного професійного розвитку лікаря з урахуванням сучасних викликів пандемії COVID-19, національних традицій і міжнародного досвіду із забезпеченням належних соціальних гарантій усім учасникам освітнього процесу — як лікарям, так і викладачам закладів вищої медичної освіти.

— Зосередити увагу на створенні якісного контенту онлайн навчальних матеріалів, посібників з педіатрії, що ґрунтується на досвіді кращих міжнародних практик для до-, післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку лікаря.

Оргкомітет конференції ■



Постреліз

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

Безпечно. Активно. Традиційно плідно й продуктивно 16–18 вересня в Києві відбувся Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» — головна медична подія України!

Уперше в Україні за карантинних умов групі компаній LMT вдалося провести виставковий захід одночасно offline та online, залучивши до участі загалом понад 12 000 спеціалістів!

Зважаючи на перешкоди, зумовлені пандемією COVID-19, організатор створив усі необхідні умови для безпечної комунікації учасників, відвідувачів і гостей Форуму. Обов'язкове перебування в масці, проходження температурного скринінгу та дезінфектори для рук, що були розміщені на території виставкового центру ACCO International, не завадили знайомствам, спілкуванню й підтриманню бізнес-зв'язків.

Як реалізується медична реформа? Які інноваційні технології впроваджуються в медичних закладах? Наскільки суттєво зміниться система безперервної медичної освіти? Ці та інші питання обговорювали фахівці, діяльність яких безпосередньо пов'язана з медициною. До обговорення були запрошені вчені й лікарі різних спеціальностей, керівники закладів охорони здоров'я різних форм власності, медичні директори і їх заступники, розробники нових технологій і IT-програм, виробники й постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медзакладів.

Захід проводився за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги й медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, група компаній LMT. **Співорганізатор:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця.

До підготовки й інформаційного наповнення заходу також долучилися профільні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади, ЗМІ України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму — CANON.

Офіційний партнер Форуму — Український медичний клуб.

Посол IMF — Іван Миколайович Сорока.

Партнери-учасники: Protech Solution Ukraine, RH, Philips, «Амбулаторія.com», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «Віола Медтехніка», «Ксенко», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «Модем 1», «УКРОРГСИНТЕЗ», «Медапаратура» та інші.

Почути, побачити, випробувати

Під час Міжнародного медичного форуму відбулася **Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO**, на якій компанії на своїх стендах презентували повний спектр медичного обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення тощо. Як кажуть самі учасники, зона експозиції — це гіпермаркет медичного обладнання, де можна швидко й безпомилково обрати для себе найкращий варіант.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO — майданчик, де були представлені лікарські препарати, парафармацевтична продукція, медичні вироби. Також відвідувачі отримали можли-

вість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Традиційно під час Форуму налагоджуються бізнес-зв'язки, формуються спільноти за інтересами, проводяться експертні консультації щодо використання обладнання в практиці.

Серед учасників виставок — провідні вітчизняні виробники, постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медичних закладів різного профілю: 3DDevice, «4Life Україна», CHEROKEE UKRAINE, crutch.tips, Dana Medical, «DEKA Лазер», EUROMED, Inherent Simplicity Baltic, Likarni.com, «ІНТЕРНЕТНІ МЕДИКАЛ ЕКВІПМЕНТ» (OMRON), RH, «АСАП ГРЕЙД», «АТІС Фарма», «ВЕГА МЕДИКА», «ВЕСТМЕД», «ДЕЙЛІ-ТРЕЙД», «Доппельгерц», «ЕКСІМ», «ЕКСКЛЮЗИВ», «ІМЕСК», «Каммед», «КАРДІО», «КАСКАД МЕДИКАЛ РЕГІОНИ», «КОЛПЕКС», «ЛАЙФМЕДИКА», «Масантра», «Мед Ексім», «МЕД ТЕХНОЛОДЖІ», «МЕДАКАДЕМІЯ», «МЕДАПАРАТУРА», «МЕДИНОВА», «Медістор», «Медітерра», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «МІЗ-МА», корпорація «МІРС», «МК Сономедика», «Модем 1», «МРІЯ-МЕДИКАЛ», «МУКОС Фарма», «Нафталан Фарм Груп», «Нектар», «Нікатор», «Ортомед», «ОСД Східна Європа», «Партнер Декор», «Провіденс Медика», «Протек Солюшнз Україна», «Ред-Мед», «Роял Інтеграція», «Салютіс Прінт», «Сінево», «Спентіс», «Спец-Ком-Сервіс», «СПІКАРД», «Спілка Автоматизаторів Бізнесу», «ТІ ДЖІ ХЕЛС», «Топлайн», «УКРОРГСИНТЕЗ», «УКРТЕХМЕД ІННОВЕЙШН», «Ультрасайн», «ФАРМЛІНК», «Хелсвей» та багато інших.

Ідеї. Інновації. Рішення

Науково-практична програма Форуму реалізується в рамках **IX Міжнародного медичного конгресу** «Упровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України». Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році».

Відвідувачам виставки була надана можливість поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, шкіл, майстер-класів, що вперше проводилися online та offline.

Щоразу гості Форуму отримують яскраві враження, генерують оригінальні ідеї, знайомляться з технологічними інноваціями та, головне, спільно знаходять рішення гострих проблем.

У рамках IX Міжнародного медичного конгресу відбулися понад 25 науково-практичних заходів і 20 майстер-класів за напрямками «Організація і управління охороною здоров'я», «Приватна медицина», «Радіологія: ультразвукова діагностика, конвенційна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека», «Загальна практика — сімейна медицина», «Терапія,

гастроентерологія», «Медицина невідкладних станів і медицина катастроф», «Хірургія, нейрохірургія», «Травматологія та ортопедія», «Функціональна діагностика», «Онкологія», «Акушерство і гінекологія, репродуктологія», «Сестринська справа».

Під час науково-практичної конференції «Інноваційні моделі управління та оптимізації діяльності органів, підприємств та закладів охорони здоров'я», організованої кафедрою управління охороною здоров'я НМАПО імені П.Л. Шупика, відбувся діалог між медичними директорами та їх заступниками, керівниками структурних підрозділів лікувальних закладів різного медичного профілю. Спілкувалися учасники про особливості підготовки керівників закладів охорони здоров'я, особливості контролю знань при підвищенні кваліфікації лікарів за очно-заочною формою з елементами дистанційного навчання, обговорювали особливості організації вторинної стаціонарної медичної допомоги в період реформування галузі охорони здоров'я.

З успіхом пройшов семінар-практикум «Актуальні організаційно-правові питання медичної практики в умовах реформ: завдання та відповідальність керівника» (організатор — журнал «Практика управління медичним закладом»). На семінарі розглянули останні зміни нормативних актів, які регламентують провадження медичної практики; умови й порядок отримання ліцензії для юридичних осіб; актуальні організаційні, кадрові та інші питання у закладах охорони здоров'я у зв'язку із пандемією COVID-19; планові й позапланові перевірки закладів охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19 та інші не менш важливі питання.

Глобальні стандарти забезпечення процесів якості в закладах охорони здоров'я було розглянуто на семінарі, організованому ТОВ «Навчально-методичний центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю» (ISTL). Учасники семінару зосередилися на розв'язанні актуальних тем, таких як акредитація лабораторій медичних закладів відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015, нові підходи до управління якістю надання медичної допомоги на національному рівні, практика впровадження міжнародних стандартів у медичному закладі, ризик-менеджмент у медичному закладі та ін.

З успіхом пройшла науково-практична конференція «Можливості високотехнологічних мультимодальних методів діагностики», організована кафедрою радіології НМАПО ім. П.Л. Шупика. Цього року конференція відбулася online та offline, що дозволило приєднатися до обговорення понад 700 спеціалістам із різних куточків України.

Лікарів ультразвукової діагностики, радіологів, рентгенологів, онкологів зібрала науково-практична конференція «Актуальні проблеми променевої діагностики», організована ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Не менш цікавою для спеціалістів була науково-практична конференція з міжнародною участю «Інтенсивна терапія в онкорадіології» від ДУ «Інститут

медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики: краще один раз побачити, ніж сто разів почути. Спонсором школи стала медична лабораторія «Сінево Україна».

Школа проходила online та offline. Учасники дводенної школи, а це понад 5500 спеціалістів з України та зарубіжжя, дізналися про поточний стан ультразвукової діагностики в Україні та світі, отримали інформацію про ультразвукове дослідження легень в епоху COVID, розглянули особливості ремоделювання магістральних артерій у хворих на гепатocereбральну дистрофію, УЗД післяопераційних і післяпроменевих змін у молочних залозах і практичне використання доплерометрії в акушерстві. Завдяки online-трансляції своїми знаннями поділилися провідні фахівці з інших країн світу.

Компанії бізнесу продемонстрували слухачам школи своє сучасне обладнання в дії.

Організаторами школи стали: Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, кафедра радіології НМАПО імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, компанії ринку.

Уперше було організовано **Всеукраїнську школу ультразвукової і функціональної діагностики для сімейних лікарів**, у рамках якої експерти розповідали про УЗД у практиці сімейного лікаря, розглянули портативні УЗД-апарати, ультразвукові системи штучного інтелекту. Організатори: Інститут сімейної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика, кафедра радіології НМАПО імені П.Л. Шупика, Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», група компаній LMT, компанії ринку.

Шостий рік поспіль терапевтів і сімейних лікарів збирає **VI терапевтична школа** «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів», яку організовує кафедра терапії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Проблеми діагностики й лікування хвороб органів травлення розглянули на симпозіумі від ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Фахівців служби екстреної медичної допомоги, медичних працівників бригад швидкої та невідкладної медичної допомоги, приймальних відділень лікарень зібрав симпозіум «Актуальні питання екстреної медицини та медицини катастроф», що цього року проходив у форматі online та offline. Організаторами заходу стали: НМАПО імені П.Л. Шупика (кафедра медицини невідкладних станів, кафедра медицини катастроф і військової підготовки); Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва; Харківська медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); Запорізька медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); ВГО «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»; Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги.

У рамках **школи екстреної медичної допомоги** відбулася низка майстер-класів, було розглянуто й продемонстровано на прикладах використання ультразвуку при невідкладних станах і в інтенсивній терапії дорослих, дітей (протоколи POCUS, BLUE, FAST), особливості протоколів TCCC і TECC, базову та спеціалізовану підтримку життя.

За напрямом **«Хірургія, нейрохірургія»** відбулася низка насичених заходів — науково-практична конференція «Інтервенційне лікування болю 2020» (організатори: ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Pain Medicine Journal, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, ДУ «Інститут урології НАМН України», ГО «Український інститут дослідження болю», Медичне товариство «DoctorThinking» («ДокторДумає») і науково-практична конференція «Діагностика та лікування захворювань стравоходу та стравохідно-шлункового переходу» від ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України». Слухачі заходів отримали вичерпну інформацію про сучасні можливості хірургічного лікування раку стравоходу, особливості анестезіологічного забезпечення операцій на стравоході, розглянули проблемні питання в хірургічному лікуванні гриж стравохідного отвору діафрагми, сучасні аспекти лікування ахалазії кардії, також обговорили такі питання, як стероїдні ін'єкції в лікуванні вертеброгенного болю, перирадикулярні ін'єкції під КТ-навігацією, нейромодуляція при хронічному болі: можливості та перспективи, ультразвукова навігація в медицині болю, і багато інших питань.

Нові технології в ортопедії та травматології було розглянуто на конференції спеціалістами ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

На науково-практичній конференції «Хірургічне лікування ушкоджень у ділянці ліктьового суглоба. Актуальні питання діагностики та лікування наслідків ушкоджень у ділянці гомілковостопного суглоба» ділилися своїми знаннями представники ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Безліч питань, жваві дискусії, цікаві доповіді, сучасні методи лікування обговорювалися на науково-практичній конференції до 100-річчя Національного інституту раку «Сучасна стратегія променевої діагностики та оцінки ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин» (організатор — науково-дослідне відділення променевої діагностики Національного інституту раку).

Актуальні та важливі питання розглянули на своїй науково-практичній конференції «Сучасні тенденції в лікуванні онкозахворювань» експерти Національного інституту раку.

Привернули увагу й залучили до жвавої дискусії акушерів і гінекологів представники ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» на науково-практичній конференції «Інноваційні підходи до збереження репродуктивного здоров'я жінок». Не менш цікавою була науково-практична конференція «Вагітність і пологи високого ри-

зику» від кафедри акушерства і гінекології № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, де було розглянуто низку актуальних питань.

Як завжди, з успіхом відбулася **школа медсестринства**, яку організували Асоціація медичних сестер України та група компаній LMT.

Що потрібно знати медичній сестрі, особливості підготовки спеціалістів з невідкладної медичної допомоги в медсестринстві, принципи надання домедичної допомоги травмованим при надзвичайних ситуаціях, практика гігієни рук в умовах пандемії — системні помилки, виявлення, наслідки та методи їх усунення, мінімізація ризиків передачі інфекцій при наданні медичної допомоги, COVID-19 як внутрішньолікарняна інфекція: ефективні методи профілактики — усі ці та безліч інших питань розглядалися в рамках школи. Також було проведено низку майстер-класів з надання домедичної допомоги травмованим і при раптовій зупинці серця.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримали СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації,

які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Міжнародний медичний форум 2020 у цифрах:

- **3000 м²** виставкової площі;
- **75** компаній-учасниць;
- відвідали й долучилися online понад **12 000** фахівців;
- **25** науково-практичних заходів (online та offline);
- **20** майстер-класів (online та offline).

Три насичені дні. Три дні виступів, обміну досвідом, нових знайомств і зустрічей зі старими друзями, сотні фото, особлива атмосфера, піднесений настрій. Висновки, що базуються на попередніх спостереженнях, та окреслені плани на майбутнє.

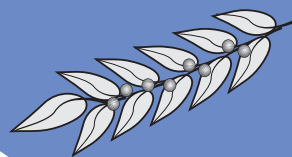
Міжнародному медичному форуму вкотре вдалося об'єднати під одним дахом експертів різних напрямів, які ділилися своєю таємною силою — знаннями й унікальним досвідом — і залишили незабутні спогади.

До зустрічі на XII Міжнародному медичному форумі

20–22 квітня 2021 року!

Дізнайтеся про все цікаве у світі медицини!

WWW.MEDFORUM.IN.UA ■



Пам'яті професора Віталія Григоровича Майданника

У день золотої осінньої пори на 63-му році життя перестало битися серце видатного вченого, педагога, лікаря-педіатра, керівника кафедри педіатрії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академіка НАМН України, професора Віталія Григоровича Майданника.

Його науковий шлях почався зі студентських років. Як згадував Віталій Григорович, до наукової роботи його привів академік В.П. Широбоков, під керівництвом якого він підготував й опублікував свою першу наукову роботу. Завжди з повагою і любов'ю В.Г. Майданник розповідав про свою головну вчительку — професорку В.Д. Чеботарьову, колишню завідувачку кафедри. Тепло згадував професора



В.Г. Бурлая, під керівництвом якого на третьому курсі займався вивченням патології нирок, професорку І.В. Багдасарову, під впливом якої він сформувався як дитячий нефролог.

Із перших кроків навчання в Київському медичному інституті імені О.О. Богомольця юного Віталія Григоровича відрізняли від інших студентів дисциплінованість, потяг до знань, наполеглива праця. Віталій Григорович поставив собі за мету не тільки оволодіти азами своєї улюбленої професії — педіатрії, але й зробити внесок у розвиток педіатрії.

Уся наукова трудова діяльність Віталія Григоровича пов'язана з alma mater, де він пройшов довгий шлях від клінічної ординатури до завідувача кафедри педіатрії № 4.

Він поспішав жити, наче свіча, згорав на роботі. Постійна наполеглива, кропітка праця допомогла йому, нехтуючи своїм здоров'ям, успішно досягти своєї мети.

У 26 років Віталій Григорович успішно захистив кандидатську дисертацію «Клинико-функциональное состояние почек и показатели клеточно-гумо-

рального иммунитета при пиелонефрите у детей», у 32 роки — докторську дисертацію на тему «Клинико-экспериментальное изучение развития пиелонефрита и комплексное лечение его у детей», під керівництвом професорки В.Д. Чеботарьової. Віталій Григорович завжди з повагою ставився до своїх вчителів, які виховували його й допомагали на професійному шляху.

У 43 роки В.Г. Майданник за конкурсом був обраний на посаду завідувача кафедри пропедевтики дитячих хвороб (нині — кафедра педіатрії № 4), якою керував усі ці роки, 1991 року йому було присвоєно вчене звання професора. У 53 роки став дійсним членом (академіком) НАМН України. У 1994—2000 рр. виконував

обов'язки проректора з лікувальної роботи, у 2005—2010 рр. був деканом медичного факультету № 3.

Кожного вражає багатогранна наукова й педагогічна діяльність В.Г. Майданника. Його фундаментальні труди присвячені розробкам основних розділів педіатрії: нефрології, гастроентерології, серцево-судинної, дихальної, ендокринної патології та ін. Складно навіть перерахувати всі праці Віталія Григоровича.

Відомий учений-педіатр, фахівець у галузі нефрології дитячого віку, який зробив суттєвий внесок у вивчення механізмів розвитку та розробку нових методів діагностики й лікування мікробно-запальних захворювань сечової системи у дітей. Встановив провідну роль структурно-функціональних порушень мембран і біоенергетики імункомпетентних клітин у формуванні імунodefіциту при піелонефриті. Вперше детально вивчив роль фібрoneктину, простагландинів, імунних комплексів, їх склад та фізико-хімічні властивості при мікробно-запальному ураженні паренхіми нирок, що дозволило запропонувати оригінальну концепцію патогенезу піелонефриту в дітей. Обґрунтував та роз-

робив нові методи діагностики й лікування пієлонефриту, що широко впроваджені в клінічну практику. На підставі проведених досліджень суттєво доповнена класифікація пієлонефриту, яка була затверджена на XI з'їзді педіатрів України (2005). Результати цих досліджень узагальнені в монографіях «Иммунопатология и иммунотерапия пиелонефрита у детей» (співавтор: Чеботарева В.Д.; М., 1988), «Диагностика и лечение заболеваний мочевой системы у детей» (К., 1993), «Тубулоинтерстициальные болезни почек у детей» (К., 2002), «Гломерулярные болезни почек у детей» (К., 2002) та «Основы нефрологии детского возраста» (співавтори: Возіанов О.Ф., Бідний В.Г., Багдасарова І.В.; К., 2002). За його ініціативою в 1998 році створене перше в Україні дитяче відділення хронічного гемодіалізу, в якому під його керівництвом вперше на основі фрактального аналізу розроблені критерії адекватності гемодіалізу, що дозволило суттєво покращити надання медичної допомоги хворим з хронічною нирковою недостатністю. У 2009 році у складі групи провідних вчених-нефрологів В.Г. Майданнику присуджена Державна премія України в галузі науки і техніки за розробку та впровадження системи методів діагностики, профілактики й лікування хвороб нирок.

Особливе місце в науковій роботі Віталія Григоровича займають дослідження порушень вегетативної нервової системи. Вперше були вивчені особливості вегетативного і гормонального гомеостазу, варіабельності серцевого ритму й артеріального тиску, порушення центральної, мозкової і периферичної гемодинаміки та мікроциркуляції у дітей з різними клінічними формами вегетативних дисфункцій, що дало змогу запропонувати принципово нову класифікацію захворювання і затвердити на X з'їзді педіатрів України (1999), розробити нові методи та критерії діагностики, апробувати сучасні підходи до лікування. Під його керівництвом було створено школу дитячих вегетологів та Центр діагностики й лікування вегетативних дисфункцій у дітей, який успішно функціонує з 1990 року на клінічній базі кафедри педіатрії № 4 НМУ імені О.О. Богомольця. Видані зі співавторами монографії «Первинна артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків» (2007), «Вегетативні дисфункції у дітей» (2014), «Болезнь Кавасаки в детском возрасте» (2015) і «Вегетативні дисфункції у дітей. Пароксизмальна вегетативна недостатність» (2017).

За його участю разом із співробітниками Інституту гідромеханіки НАН України розроблені високочутливий електронний стетофонендоскоп і комп'ютерна система аналізу звуків, які не мають аналогів у світовій практиці, що дало можливість візуалізувати аускультативні дані за допомогою поліхромних респіросонограм, вивчити особливості частотно-часових спектральних характеристик дихання у дітей з різними патологічними станами та оптимізувати їх діагностику. Важливе місце в науковій роботі В.Г. Майданника займає вивчення різних аспектів захворювань органів дихання та ендокринної системи. З позицій доказової медицини розроблені сучасні алгоритми діагностики й лікування патології органів дихання, що узагальнені в

монографіях «Диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний органов дыхания у детей» (2006) и «Внебольничная пневмония у детей» (М., 2011).

Під керівництвом В.Г. Майданника виконаний цикл робіт з проблеми вдосконалення діагностики та лікування гастроєзофагеального рефлюксу та інших хронічних захворювань травної системи у дітей, результати яких узагальнені в монографіях «Болезни органов пищеварения у детей» (2010), «Антибиотико-ассоциированная диарея у детей» (2011), «Гельминтозы у детей» (2012) тощо. Особливу увагу В.Г. Майданник приділяв проблемі фармакотерапії в педіатрії, якій присвячено монографії «Современные макролиды (фармакодинамика, фармакокинетика и клиническое применение)» (2002, 2012), та «Справочник современных лекарственных средств» обсягом 1024 сторінки, який вийшов у видавництві «АСТ» (М., 2005). За наукові розробки він отримав Golden OTIS International Trust Award (2013).

Наукові інтереси В.Г. Майданника охоплювали також історію педіатрії та соціальні проблеми медицини. Ним написані змістовні роботи з історії розвитку української педіатрії та нариси про життя і діяльність видатних вчених-педіатрів. Зокрема, видав книгу «В.Д. Чеботарьова: Жизнь та діяльність» (2002), в якій висвітлив життєвий і творчий шлях свого вчителя, монографію «В.Е. Чернов: Биография и судьба» (2017), «І.В. Троїцький — основоположник вітчизняної педіатрії» (2018). В.Г. Майданник — автор 740 наукових робіт, у тому числі в зарубіжних виданнях; 36 монографій, 9 підручників. Має 59 авторських свідоцтв і патентів на винаходи. Понад 40 наукових робіт опубліковані в таких авторитетних зарубіжних журналах, як «Pediatric Nephrology», «Kidney International», «Acta Paediatrica», «Pediatric Infectious Disease Journal» та ін. Ним були створені наукові школи з нефрології, вегетології та кардіоревматології дитячого віку. Під його безпосереднім керівництвом підготовлені та захищені 4 докторські та 38 кандидатських дисертацій.

Значний внесок В.Г. Майданник зробив у вдосконалення викладання педіатрії. Очолюючи опорну кафедру з навчально-методичної роботи, він розробив програму з педіатрії для вищих медичних закладів освіти, систему комп'ютерного тестування, видав 9 підручників («Пропедевтична педіатрія», «Педиатрия» та ін.) та 17 навчально-методичних посібників, що надзвичайно популярні не тільки серед студентів, але й практичних лікарів-педіатрів.

В.Г. Майданник проводив велику науково-організаційну роботу. Виконував обов'язки члена вченої ради університету та вченої медичної ради МОЗ України (з 2013 р.), голови спеціалізованої вченої ради (з 1999 р.), головного редактора «Міжнародного журналу педіатрії, акушерства та гінекології» (з 1996 р.), члена правління Асоціації педіатрів України (з 1993 р.), віцепрезидента Асоціації педіатрів України (з 2005 р.), президента Федерації педіатрів країн СНД (2008–2013 рр.), члена Проблемних комісій з педіатрії та нефрології МОЗ та НАМН України (з 2010 р.). Крім того, він був членом

Міжнародних асоціацій педіатрів та дитячих нефрологів (з 2008 р.). Протягом 2004–2011 рр. виконував обов'язки головного педіатра Головного управління охорони здоров'я Київської міської держадміністрації. В.Г. Майданник був членом редакційних колегій журналів «Перинатологія і педіатрія», «Український журнал нефрології та діалізу», «Міжнародний ендокринологічний журнал», «Consilium Medicum Ukraina», «Therapia», «Серце та судини», «Вопросы практической педиатрии» (Москва), «Нефрология и диализ» (Москва), газети «Здоров'я України», заступником відповідального редактора збірника наукових праць «Актуальні питання нефрології» та ін. Був активним організатором та учасником багатьох наукових форумів — з'їздів, конгресів, конференцій, симпозіумів як в Україні, так і за її межами (Торонто, 1997; Лондон, 1998; Москва, 1998, 2002–2012; Прага, 1999; Амстердам, 2004, 2010; Афіни, 2007; Стамбул, 2008; Флоренція, 2009; Відень, 2011; Мельбурн, 2011; Тайвань, 2012; Глазго, 2013; та ін.).

Його багаторічна лікарська, науково-педагогічна та громадська діяльність відзначена Указом Президента України орденом князя Ярослава Мудрого V ступеня (2016). У 2001 році В.Г. Майданнику присвоєне почесне звання «Заслужений лікар України». Його відзначено

подякою голови Київської міської держадміністрації (1999), подякою (2007) та Почесною грамотою (2007) МОЗ України та відзнакою «За отличие в труде» (1987).

Фундаментальні труди Віталія Григоровича стали видатним внеском у розвиток не тільки вітчизняної, але й світової науки. Професора В.Г. Майданника добре знали й поважали лікарі-педіатри в багатьох куточках нашої рідної батьківщини й за її межами. Доброзичливість, талант організатора, принциповість, висока відповідальність і вимогливість до себе та до інших, ерудиція, професіоналізм, що поєднувалися із інтелігентністю та природною скромністю, — усі ці риси здобули Віталію Григоровичу авторитет серед вчених і лікарів України та світу.

Віталій Григорович Майданник залишиться в пам'яті сучасників як видатний педагог, учений і громадський діяч. Впевнені, що його життєвий шлях стане прекрасним прикладом високого професіоналізму, яким буде пишатися майбутнє покоління.

Редакція журналу «Здоров'я дитини», друзі, співробітники, колеги та учні Віталія Григоровича висловлюють найщиріші співчуття з приводу неоправної втрати нашого педіатричного співтовариства.

Вічна пам'ять... ■

Антибиопленочные эффекты муколитических лекарственных средств

Резюме. Муколитические лекарственные средства обладают способностью нарушать структуру матрикса и разрушать сформированные бактериальные биопленки. Наиболее изученным является *N*-ацетилцистеин. Впервые антибиопленочная активность *N*-ацетилцистеина была продемонстрирована *Ciro Pérez-Giraldo* и соавт. в 1997 году. Они показали, что вещество оказывает ингибирующее действие на рост бактерий и способствует диспергированию биопленок, образованных бактериями *Staphylococcus epidermidis*. В настоящее время установлено, что *N*-ацетилцистеин обладает выраженной активностью, направленной против биопленок, сформированных различными грамположительными и грамотрицательными бактериями, в том числе и антибиотикорезистентными бактериальными штаммами метициллинрезистентного золотистого стафилококка и хинолонрезистентных синегнойных палочек. *N*-ацетилцистеин способствует проникновению пенициллинов, полимиксинов, фторхинолонов в самые глубокие слои биопленки, преодолевая антибиотикорезистентность причинно-значимых бактериальных агентов. *N*-ацетилцистеин может применяться как антибиопленочное лекарственное средство при хронических бактериально-ассоциированных заболеваниях, в частности при эпизодах респираторных инфекций у больных муковисцидозом, хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких. Полагают, что *N*-ацетилцистеин обладает превосходным профилем безопасности и эффективности при лечении заболеваний, которые сопровождаются образованием бактериальных биопленок. *N*-ацетилцистеин и нанотехнологические лекарственные средства, в которых его молекулы скомбинированы с частицами галлия или серебра, могут стать средствами выбора, диспергирующими биопленки и усиливающими эффективность антибактериальной терапии, особенно при заболеваниях, вызванных антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов.

Ключевые слова: бактериальные биопленки; диспергирование; *N*-ацетилцистеин

Введение

В настоящее время муколитические средства считают важнейшим компонентом антибиопленочной терапии. В многочисленных научных работах продемонстрировано наличие антибиопленочной активности у различных муколитических препаратов. Так, установлено, что муколитические лекарственные средства обладают способностью нарушать структуру матрикса и разрушать сформированные бактериальные биопленки. Наиболее изучен антибиопленочный эффект *N*-ацетилцистеина (*N*-acetylcysteine — NAC), который является предшественником глутатиона и в естественных условиях встречается в луке (*Allium* *sepa*) 45 мг/кг

[9, 11, 14, 15, 52]. Муколитический препарат NAC также является антидотом парацетамола [17, 47], прямым антиоксидантом, иммуномодулятором, противовоспалительным агентом [1, 2, 7, 16, 42], модулятором активности глутаматергических, дофаминергических сигнальных путей [34], ингибитором пролиферации фибробластов и кератиноцитов [4].

Впервые антибиопленочная активность NAC была продемонстрирована *Ciro Pérez-Giraldo* и соавт. в 1997 году [43]. Они показали, что данное муколитическое лекарственное средство оказывает ингибирующее действие на рост бактерий и способствует диспергированию биопленок, образованных бактериями

Staphylococcus epidermidis. В последующем было установлено, что NAC оказывает деструктивное влияние на биопленки, сформированные как грамположительными, грамотрицательными бактериями, так и грибами [11, 48, 59].

Антибиопленочные механизмы действия N-ацетилцистеина

N-ацетилцистеин вызывает антибиопленочный эффект, оказывая бактерицидное действие, ингибирующее действие на синтез полисахаридов матрикса и диспергирующее действие.

Binu Kundukad и соавт. [29] продемонстрировали, что NAC обладает бактерицидным действием и способен проникать на всю глубину микроколоний биопленок в течение 7 минут и вызывать гибель 100 % бактерий. В 1977 году M.F. Parry и H.C. Neu [41] показали, что NAC ингибирует рост колоний как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, включая *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacae*. Наиболее восприимчивыми к действию NAC являются бактерии *Pseudomonas aeruginosa* (минимальная ингибирующая концентрация — MIC 2–20 мкг/мл). Механизм антибактериального действия NAC, вероятно, обусловлен или тем, что он конкурентно ингибирует использование цистеина, или наличием сульфгидрильной группы, которая реагирует с протеинами бактериальных клеток и матрикса, вызывая их деградацию [6, 39, 58].

N-ацетилцистеин модулирует антибактериальную активность антибиотиков. Так, установлено, что низкие концентрации NAC усиливают антибактериальную активность карбенициллина, ципрофлоксацина [39, 58] и колистина [18]. В то же время, согласно результатам исследования, доказано влияние высоких концентраций NAC (10 и 50 мМ) на активность антибиотиков в отношении 40 штаммов респираторных грамположительных и грамотрицательных патогенов. NAC подавляет антибактериальные эффекты карбапенемов (в основном имипенема и, в меньшей степени, меропенема и эртапенема), цефтриаксона и аминогликозидов [31].

N-ацетилцистеин оказывает ингибирующее действие на адгезию бактерий [24]. Установлено, что NAC эффективно подавляет бактериальную адгезию большинства штаммов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [38, 51, 60].

Препарат NAC ингибирует продукцию внеклеточного полисахарида, одновременно способствуя разрушению зрелой биопленки [38]. Продуцирование внеклеточного полисахаридного вещества (extracellular polysaccharide substance — EPS) бактериями *Pseudomonas aeruginosa* PAO-1 снижается на 27 и 44 % при концентрациях NAC 0,5 и 1 мг/мл соответственно [58].

Считают, что NAC может вызывать диспергирование сформированных биопленок, дестабилизируя устойчивость структуры матрикса биопленки за счет хелатирования ионов кальция и магния или за счет взаимодействия с компонентами матрикса [38].

Антибиопленочная активность N-ацетилцистеина по отношению к биопленкам, сформированным различными микроорганизмами

Согласно результатам многочисленных исследований, NAC обладает выраженной активностью, направленной против биопленок, сформированных различными микроорганизмами, в том числе и антибиотикорезистентными бактериальными штаммами метициллинрезистентного золотистого стафилококка (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA) и хинолонрезистентных синегнойных палочек (quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* — QRPA) [28] (табл. 1).

Mirian Domenech и Ernesto García [21] продемонстрировали высокую антибиопленочную эффективность терапии NAC и цистеамином по отношению к смешанным биопленкам, образованным бактериями *Streptococcus pneumoniae* и нетипичными *Haemophilus influenzae*, при лечении отитов. Авторы считают, что данные лекарственные средства не только эффективны, но и безопасны при клиническом использовании.

Эффективность N-ацетилцистеина как антибиопленочного лекарственного средства

Применение N-ацетилцистеина одобрено при респираторных заболеваниях, которые сопровождаются образованием вязкой мокроты, в частности таких, как муковисцидоз, пневмония, бронхит, трахеобронхит [25]. Эффективность N-ацетилцистеина как антибиопленочного лекарственного средства исследована при лечении разнообразных заболеваний, протекающих с формированием бактериальных биопленок, таких как муковисцидоз, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рецидивирующий отит.

Муковисцидоз

Более 50 лет назад было установлено, что применение NAC у больных с муковисцидозом является эффективным и безопасным мероприятием. Однако до настоящего времени не решен вопрос об абсолютной необходимости использования NAC у больных с муковисцидозом [10, 13].

Грамотрицательные бактерии группы проблемных неферментаторов *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia complex* и *Stenotrophomonas maltophilia* являются частыми возбудителями острых респираторных инфекций у детей, больных муковисцидозом. Эти микроорганизмы формируют биопленки и ассоциированы с неблагоприятным течением заболевания [3, 32, 49, 55, 58]. Бактерии *Burkholderia cepacia complex* представляют собой универсальную группу, состоящую из 21 вида. У больных с муковисцидозом из группы *Burkholderia cepacia complex* наиболее распространенными являются бактерии *Burkholderia cenocepacia* и *Burkholderia multivorans*. Инфицированность бактериями *Burkholderia cenocepacia* оказывает такое значитель-

ное влияние на риск летального исхода, что является противопоказанием для трансплантации легких [54].

В последнее время для терапии трудно поддающихся лечению инфекций респираторного тракта у больных с муковисцидозом часто используется антибиотик полимиксиновой группы колистин. Данный антибиотик является одним из препаратов выбора для этиологической терапии хронических инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug-resistant — MDR). Однако на протяжении нескольких лет отмечается снижение уровня эффективности терапии колистином [56].

Применение комбинации колистин/НАС характеризуется более высокой антибактериальной эффективностью, чем монотерапия колистином, за счет антимикробной и антибиопленочной синергии против бактерий *Acinetobacter baumannii* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Установлено, что НАС в концентрациях, которые достижимы при ингаляционном введении препарата, оказывает два независимых друг от друга эффекта: индуцирует изменение колистинрезистентного на колистинчувствительный фенотип бактерий и способствует диспергированию биопленок, сформированных *Acinetobacter baumannii* [44].

Впервые в 2018 году Simona Pollini и соавт. [45] продемонстрировали, что НАС проявляет антимикробную активность в концентрациях, достижимых при местном применении, против бактерий *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia complex* как в планктонной, так и в биопленочной форме.

N-ацетилцистеин значительно повышает антибактериальную активность колистина против биофле-

нок, сформированных бактериями *Stenotrophomonas maltophilia* [18].

Хронический бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких

Применение НАС при лечении обострений хронического бронхита и ХОБЛ снижает риск обострений. В случаях обструкции дыхательных путей для предотвращения обострений необходимы более высокие дозы (≥ 1200 мг в день), в то время как регулярные дозы (600 мг в день) достаточны для пациентов с хроническим бронхитом [11, 26, 46]. Несмотря на отсутствие данных о прямой корреляции между наличием биопленок и развитием обострений ХОБЛ, полагают, что биопленки поддерживают порочный круг «патоген — воспаление», который лежит в основе рецидивирования и прогрессирования заболевания [12]. Протекторный эффект НАС обусловлен не только его хорошо документированной муколитической активностью, но и антиоксидантным, противовоспалительным и антибактериальным действием [53].

Нетипируемые бактерии *Haemophilus influenzae* (non-typeable *Haemophilus influenzae* — NTHi), *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* являются наиболее распространенными причинно-значимыми патогенами, которые инфицируют нижние дыхательные пути у взрослых с ХОБЛ. Одним из механизмов персистенции бактерий NTHi является формирование биопленки [5, 30].

Продemonстрировано, что применение НАС при лечении обострений хронического бронхита сопровождается снижением бактериальной нагрузки слизистой

Таблица 1. Антибиопленочная активность N-ацетилцистеина

Бактерии	Эффективная концентрация N-ацетилцистеина (мг/мл)	Источники
<i>Грамположительные бактерии</i>		
<i>Actinomyces naeslundii</i>	1,56–25	[38]
<i>Enterococcus faecalis</i>	12,5–50	[42]
<i>Lactobacillus salivarius</i>	1,56–25	[38]
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	[36]
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 и 40	[34]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25–0,54	[20]
<i>Грамотрицательные бактерии</i>		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,25–2	[39]
<i>Enterobacter cloacae</i>	80	[8]
<i>Escherichia coli</i>	2–4	[24]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,5	[36]
<i>Prevotella intermedia</i>	0,375–3	[37]
<i>Proteus spp.</i>	2,5	[36]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5	[36]
<i>Pseudomonas mendocina</i>	0,25–2	[39]
<i>Грибы</i>		
<i>Candida albicans</i>	0,312–40	[23]

оболочки респираторного тракта микроорганизмами *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* [50]. N-ацетилцистеин повышает эффективность действия антибиотиков в отношении бактерий *Streptococcus pneumoniae*, ассоциированных с биопленкой [19].

Клиническая эффективность применения NAC при лечении бактериально-ассоциированных заболеваний, которые протекают с формированием бактериальных биопленок, подчеркивает необходимость применения данного препарата в широкой клинической практике.

Новые лекарственные средства, созданные на основе N-ацетилцистеина

Быстрое развитие нанотехнологий позволило создать NAC-ассоциированные лекарственные средства с превосходящими антибактериальными и антибиопленочными свойствами. Mikael Young и соавт. [57] разработали препарат Ga-NAC, основой которого являются наночастицы галлия (Ga), покрытые NAC. Продemonстрировано, что препарат Ga-NAC обладает выраженной антимикробной эффективностью по отношению к бактериям *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, MIC Ga-NAC составляет 1 мкг/мл. Выраженная антибактериальная и антибиопленочная активность препарата Ga-NAC сочетается с низким уровнем токсичности. Поскольку препарат Ga-NAC не нарушал целостность клеточной мембраны бактерий, авторы считают, что антимикробный механизм действия связан с интернализацией Ga в бактерию с последующим нарушением метаболизма железа. Препарат Ga-NAC ингибирует и разрушает целостность биопленки. Полагают, что препарат Ga-NAC может использоваться для лечения кожных инфекций, вызванных бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, обладающими антибиотикорезистентностью.

Продemonстрировано, что наночастицы серебра (AgNP) в сочетании с NAC обладают высоким уровнем антибактериальной активности против штаммов ATCC *Staphylococcus aureus* (ATCC 9144), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (O157: H7). Синергизм действия AgNPs и NAC был подтвержден при помощи анализа шахматной доски. Наночастицы AgNPs подавляют активность дегидрогеназы дыхательной цепи микроорганизмов и способствуют высвобождению мураминовой кислоты из бактерий *Staphylococcus aureus*. Исследование при помощи просвечивающего электронного микроскопа (Transmission Electron Microscope — TEM) показало, что наночастицы AgNP вызывают разрушение клеточной стенки как у бактерий, так и у грибов. Полагают, что создание препаратов на основе комбинации AgNP и NAC обеспечит новый, безопасный, эффективный и недорогой терапевтический подход к лечению инфекций, вызванных MDR-инфектами [27].

Выводы

N-ацетилцистеин оказывает выраженное антибактериальное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, способен препятствовать образованию биопленок и вызывает дисперги-

рование биопленки. Препараты NAC способствуют проникновению антибактериальных средств (пенициллинов, полимиксинов, фторхинолонов) в самые глубокие слои биопленки, преодолевая антибиотикорезистентность причинно-значимых бактериальных агентов. N-ацетилцистеин может применяться как антибиопленочное лекарственное средство при хронических бактериально-ассоциированных заболеваниях, в частности при эпизодах респираторных инфекций у больных муковисцидозом, хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких. Simona Dinicola и соавт. [20] на основании систематического обзора литературы о клинических испытаниях с использованием NAC в качестве вспомогательного средства для деградации сформированных зрелых биопленок и для ингибирования образования новых биопленок утверждают, что NAC обладает превосходным профилем безопасности и эффективности при лечении заболеваний, сопровождающихся образованием бактериальных биопленок. N-ацетилцистеин и лекарственные средства, разработанные на его основе, могут стать препаратами выбора, диспергирующими биопленки и усиливающими эффективность антибактериальной терапии, особенно при заболеваниях, вызванных антибиотикорезистентными инфектами.

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

Список литературы

1. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Борисова Т.П. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 3). *Здоровье ребенка*. 2018. № 5 (13). С. 197-202. DOI: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141574.
2. Иващев М.Н., Сергиенко А.В. Клиническая фармакология ацетилцистеина. *Успехи современного естествознания*. 2013. № 5. С. 116-117.
3. Adegoke A.A., Stenström T.A., Okoh A. *Stenotrophomonas maltophilia* as an Emerging Ubiquitous Pathogen: Looking Beyond Contemporary Antibiotic Therapy. *Front. Microbiol.* 2017 Nov 30. 8. 2276. doi: 10.3389/fmicb.2017.02276.
4. Adil M., Amin S.S., Mohtashim M. N-acetylcysteine in dermatology. *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2018 Nov-Dec. 84 (6). 652-659. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_33_18.
5. Ahearn C.P., Gallo M.C., Murphy T.F. Insights on persistent airway infection by non-typeable *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Pathog. Dis.* 2017 Jun 1. 75 (4). doi: 10.1093/femspd/ftx042.
6. Albini E., Belluco G., Berton M., Schioppacassi G., Ungheri D. In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung*. 1999 Jun. 49 (6). 533-7. PMID: 10417871.
7. Aldini G., Altomare A., Baron G., Vistoli G., Carini M., Borsani L., Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic. Res.* 2018 Jul. 52 (7). 751-762. doi: 10.1080/10715762.2018.1468564.

8. Aslam S., Darouiche R.O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections. *Int. J. Artif. Organs*. 2011 Sep. 34 (9). 752-8. doi: 10.5301/ijao.5000024.
9. Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs. *Eur. Respir. Rev.* 2010 Jun. 19 (116). 127-33. doi: 10.1183/09059180.00003510.
10. Bear C.E. 50 years ago in the *Journal of Pediatrics*: the effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheobronchial secretions in cystic fibrosis of the pancreas. *J. Pediatr.* 2013 Jan. 162 (1). 85. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.006.
11. Blasi F., Page C., Rossolini G.M., Palleschi L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016 Aug. 117. 190-7. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
12. Calzetta L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. Multifaceted activity of N-acetyl-L-cysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018 Aug. 12 (8). 693-708. doi: 10.1080/17476348.2018.1495562.
13. Cantu-Gonzalez G. 50 years ago in *The Journal of Pediatrics*: The use of N-acetylcysteine in the treatment of cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2014 Oct. 165 (4). 721. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.04.028.
14. Cataldi M., Sblendorio V., Leo A., Piazza O. Biofilm-dependent airway infections: a role for ambroxol? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014 Aug. 28 (2). 98-108. doi: 10.1016/j.pupt.2013.11.002.
15. Cazan D., Klimek L., Sperl A., Plomer M., Kölsch S. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. *Expert Opin. Drug Saf.* 2018 Dec. 17 (12). 1211-1224. doi: 10.1080/14740338.2018.1533954.
16. Chertoff J. N-Acetylcysteine's Role in Sepsis and Potential Benefit in Patients With Microcirculatory Derangements. *J. Intensive Care Med.* 2018 Feb. 33 (2). 87-96. doi: 10.1177/0885066617696850.
17. Chughlay M.F., Kramer N., Spearman C.W., Werfalli M., Cohen K. N-acetylcysteine for non-paracetamol drug-induced liver injury: a systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016 Jun. 81 (6). 1021-9. doi: 10.1111/bcp.12880.
18. Ciacci N., Boncompagni S., Valzano F., Cariani L., Aliberti S., Blasi F., Pollini S., Rossolini G.M., Palleschi L. In Vitro Synergism of Colistin and N-acetylcysteine against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Jul 25. 8 (3). pii: E101. doi: 10.3390/antibiotics8030101.
19. Del Prado G., Ruiz V., Naves P., Rodríguez-Cerrato V., Soriano F., del Carmen Ponte M. Biofilm formation by *Streptococcus pneumoniae* strains and effects of human serum albumin, ibuprofen, N-acetyl-L-cysteine, amoxicillin, erythromycin, and levofloxacin. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2010 Aug. 67 (4). 311-8. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.03.016.
20. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014 Oct. 18 (19). 2942-8. PMID: 25339490.
21. Domenech M., García E. N-Acetyl-L-Cysteine and Cysteamine as New Strategies against Mixed Biofilms of Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* and Nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017 Jan 24. 61 (2). pii: e01992-16. doi: 10.1128/AAC.01992-16.
22. El-Baky R.M.A., El Ela D.M.M.A., Gad G.F.M. N-acetylcysteine inhibits and eradicates *Candida albicans* biofilms. *J. Infect. Dis. Microbiol.* 2014. 2 (5). 122e130. doi: 10.12691/ajidm-2-5-5.
23. El-Feky M.A., El-Rehewy M.S., Hassan M.A., Abolella H.A., Abd El-Baky R.M., Gad G.F. Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces. *Pol. J. Microbiol.* 2009. 58 (3). 261-7. PMID: 19899620.
24. Eroshenko D., Polyudova T., Korobov V. N-acetylcysteine inhibits growth, adhesion and biofilm formation of Gram-positive skin pathogens. *Microb. Pathog.* 2017 Apr. 105. 145-152. doi: 10.1016/j.micpath.2017.02.030.
25. Ershad M., Vearrier D. N-acetylcysteine. *Stat. Pearls [Internet]*. Treasure Island (FL): Stat. Pearls Publishing. 2019.
26. Fowdar K., Chen H., He Z., Zhang J., Zhong X., Zhang J., Li M., Bai J. The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. *Heart Lung*. 2017 Mar-Apr. 46 (2). 120-128. doi: 10.1016/j.hrtlng.2016.12.004.
27. Hamed S., Emara M., Shawky R.M., El-Domany R.A., Youssef T. Silver nanoparticles: Antimicrobial activity, cytotoxicity, and synergism with N-acetyl cysteine. *J. Basic. Microbiol.* 2017 Aug. 57 (8). 659-668. doi: 10.1002/jobm.201700087.
28. Jun Y., Youn C.K., Jo E.R., Cho S.I. In vitro inhibitory activity of N-acetylcysteine on tympanostomy tube biofilms from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2019 Nov. 126. 109622. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109622.
29. Kundukad B., Schussman M., Yang K., Seviour T., Yang L., Rice S.A., Kjelleberg S., Doyle P.S. Mechanistic action of weak acid drugs on biofilms. *Sci Rep.* 2017 Jul 6. 7 (1). 4783. doi: 10.1038/s41598-017-05178-3.
30. Kyd J.M., McGrath J., Krishnamurthy A. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics in infections of COPD patients. *Curr. Drug Targets.* 2011 Apr. 12 (4). 521-30. DOI: 10.2174/138945011794751519.
31. Landini G., Di Maggio T., Sergio F., Docquier J.D., Rossolini G.M., Palleschi L. Effect of High N-Acetylcysteine Concentrations on Antibiotic Activity against a Large Collection of Respiratory Pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016 Nov 21. 60 (12). 7513-7517.
32. Lee C.R., Lee J.H., Park M., Park K.S., Bae I.K., Kim Y.B., Cha C.J., Jeong B.C., Lee S.H. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017 Mar 13. 7. 55. doi: 10.3389/fcimb.2017.00055.
33. Leite B., Gomes F., Teixeira P. et al. Combined effect of linezolid and N-acetylcysteine against *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* 2013 Dec. 31 (10). 655-9. doi: 10.1016/j.eimc.2012.11.011.
34. Minarini A., Ferrari S., Galletti M., Giambalvo N., Perone D., Rioli G., Galeazzi G.M. N-acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: current status and future prospects. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017 Mar. 13 (3). 279-292. doi: 10.1080/17425255.2017.1251580.
35. Mohsen A., Goma A., Mohamed F. et al. Antibacterial, anti-biofilm activity of some non-steroidal anti-inflammatory drugs and N-acetyl cysteine against some biofilm producing uropathogens. *Am. J. Epidemiol. Infect. Dis.* 2015. 3. 1-9. doi: 10.12691/ajeid-3-1-1.
36. Moon J.H., Jang E.Y., Shim K.S., Lee J.Y. In vitro effects of N-acetyl cysteine alone and in combination with antibiotics on *Prevotella intermedia*. *J. Microbiol.* 2015 May. 53 (5). 321-9. doi: 10.1007/s12275-015-4500-2.
37. Moon J.H., Choi Y.S., Lee H.W., Heo J.S., Chang S.W., Lee J.Y. Antibacterial effects of N-acetylcysteine against endodontic pathogens. *J. Microbiol.* 2016 Apr. 54 (4). 322-9. doi: 10.1007/s12275-016-5534-9.
38. Olofsson A.C., Hermansson M., Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial

biofilm formation on solid surfaces. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003 Aug. 69 (8). 4814-22. doi: 10.1128/AEM.69.8.4814-4822.2003.

39. Onger M.E., Gocer H., Emir D., Kaplan S. N-acetylcysteine eradicates *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in bone cement. *Scanning.* 2016 Nov. 38 (6). 766-770. doi: 10.1002/sca.21326.

40. Palaniswamy U., Lakkam S.R., Arya S., Aravelli S. Effectiveness of N-acetyl cysteine, 2 % chlorhexidine, and their combination as intracanal medicaments on *Enterococcus faecalis* biofilm. *J. Conserv. Dent.* 2016 Jan-Feb. 19 (1). 17-20. doi: 10.4103/0972-0707.173186.

41. Parry M.F., Neu H.C. Effect of N-acetylcysteine on antibiotic activity and bacterial growth in vitro. *J. Clin. Microbiol.* 1977 Jan. 5 (1). 58-61. PMID: 401831.

42. Pei Y., Liu H., Yang Y., Yang Y., Jiao Y., Tay F.R., Chen J. Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018 Apr 22. 2018. 2835787. doi: 10.1155/2018/2835787.

43. Pérez-Giraldo C., Rodríguez-Benito A., Morán F.J., Hurtado C., Blanco M.T., Gómez-García A.C. Influence of N-acetylcysteine on the formation of biofilm by *Staphylococcus epidermidis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997 May. 39 (5). 643-6. DOI: 10.1093/jac/39.5.643.

44. Pollini S., Boncompagni S., Di Maggio T., Di Pilato V., Spanu T., Fiori B., Blasi F., Aliberti S., Sergio F., Rossolini G.M., Pallecchi L. In vitro synergism of colistin in combination with N-acetylcysteine against *Acinetobacter baumannii* grown in planktonic phase and in biofilms. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018 Sep 1. 73 (9). 2388-2395. doi: 10.1093/jac/dky185.

45. Pollini S., Di Pilato V., Landini G., Di Maggio T., Cannatelli A., Sottotetti S., Cariani L., Aliberti S., Blasi F., Sergio F., Rossolini G.M., Pallecchi L. In vitro activity of N-acetylcysteine against *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* complex grown in planktonic phase and biofilm. *PLoS One.* 2018 Oct 1. 13 (10). e0203941. doi: 10.1371/journal.pone.0203941.

46. Poole P., Sathananthan K., Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019 May 20. 5. CD001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub6.

47. Ramachandran A., Jaeschke H. Acetaminophen Toxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Future Perspectives. *Gene Expr.* 2018 Mar 21. 18 (1). 19-30. doi: 10.3727/105221617X15084371374138.

48. Rasmussen K., Nikrad J., Reilly C., Li Y., Jones R.S. N-Acetyl-L-cysteine effects on multi-species oral biofilm formation and bacterial ecology. *Lett. Appl. Microbiol.* 2016 Jan. 62 (1). 30-8. doi: 10.1111/lam.12513.

49. Rhodes K.A., Schweizer H.P. Antibiotic resistance in *Burkholderia* species. *Drug Resist. Updat.* 2016 Sep. 28. 82-90. doi: 10.1016/j.drug.2016.07.003.

50. Riise G.C., Larsson S., Larsson P., Jeansson S., Andersson B.A. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy? *Eur. Respir. J.* 1994 Jan. 7 (1). 94-101. DOI: 10.1183/09031936.94.07010094.

51. Riise G.C., Qvarfordt I., Larsson S., Eliasson V., Andersson B.A. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells in vitro. *Respiration.* 2000. 67 (5). 552-8. DOI: 10.1159/000067473.

52. Šalamon Š., Kramar B., Marolt T.P., Poljšak B., Milisav I. Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. *Antioxidants (Basel).* 2019 Apr 28. 8 (5). pii: E111. doi: 10.3390/antiox8050111.

53. Sanguinetti C.M. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidiscip. Respir. Med.* 2016 Feb 3. 11. 8. doi: 10.1186/s40248-016-0039-2.

54. Snell G., Reed A., Stern M., Hadjiladis D. The evolution of lung transplantation for cystic fibrosis: A 2017 update. *J. Cyst. Fibros.* 2017 Sep. 16 (5). 553-564. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.008.

55. Trifonova A., Strateva T. *Stenotrophomonas maltophilia* — a low-grade pathogen with numerous virulence factors. *Infect Dis (Lond).* 2019 Mar. 51 (3). 168-178. doi: 10.1080/23744235.2018.1531145.

56. Vardakas K.Z., Voulgaris G.L., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2018 Jan. 51 (1). 1-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.016.

57. Young M., Ozcan A., Lee B., Maxwell T., Andl T., Rajasekaran P., Beazley M.J., Tetard L., Santra S. N-acetylcysteine Coated Gallium Particles Demonstrate High Potency against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Pathogens.* 2019 Aug 1. 8 (3). pii: E120. doi: 10.3390/pathogens8030120.

58. Zhan S.H., French L. Sequence similarity searches for morphine biosynthesis enzymes in bacteria yield putative targets for understanding associations between infection and opiate administration. *J. Med. Microbiol.* 2019 Jun. 68 (6). 952-956. doi: 10.1099/jmm.0.001001.

59. Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol.* 2010 May 12. 10. 140. doi: 10.1186/1471-2180-10-140.

60. Zheng C.H., Ahmed K., Rikitomi N., Martinez G., Nagatake T. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells. *Microbiol. Immunol.* 1999. 43 (2). 107-13. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1999.tb02381.x.

Получено/Received 15.05.2020

Рецензовано/Revised 29.05.2020

Принято в печать/Accepted 03.06.2020 ■

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

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

Абатур О.Є., Русакова О.О.

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

Антибіоплівкові ефекти муколітичних лікарських засобів

Резюме. Муколітичні лікарські засоби мають здатність порушувати структуру матриксу й руйнувати сформовані бактеріальні біоплівки. Найбільш вивченим є N-ацетилцистеїн. Уперше антибіоплівкова активність N-ацетилцистеїну була

продемонстрована Сіро Pérez-Giraldo і співавт. у 1997 році. Вони показали, що речовина інгібує ріст бактерій і сприяє диспергуванню біоплівок, утворених бактеріями *Staphylococcus epidermidis*. Сьогодні встановлено, що N-ацетилцистеїн

має виражену активність, спрямовану проти біоплівки, сформованих різними грампозитивними та грамнегативними бактеріями, у тому числі й антибіотикорезистентними бактеріальними штамами метицилінрезистентного золотистого стафілокока і хінолонрезистентних синьогнійних паличок. N-ацетилцистеїн сприяє проникненню пеніцилінів, поліміксинів, фторхінолонів у найглибші шари біоплівки, долаючи антибіотикорезистентність причинно-значущих бактеріальних агентів. N-ацетилцистеїн може застосовуватися як антибіоплівковий лікарський засіб при хронічних бактеріально-асоційованих захворюваннях, зокрема при епізодах респіраторних інфекцій у хворих на муковісцидоз,

хронічному бронхіті, хронічній обструктивній хворобі легень. Вважають, що N-ацетилцистеїн має чудовий профіль безпеки та ефективності при лікуванні захворювань, що супроводжуються утворенням бактеріальних біоплівок. N-ацетилцистеїн і нанотехнологічні лікарські засоби, в яких його молекули скомбіновані з частинками галію або срібла, можуть стати препаратами вибору, що диспергують біоплівки і підсилюють ефективність антибактеріальної терапії, особливо при захворюваннях, викликаних антибіотикорезистентними штамами мікроорганізмів.

Ключові слова: бактеріальні біоплівки; диспергування; N-ацетилцистеїн

A.E. Abaturov, O.O. Rusakova

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

Antibiofilm effects of mucolytic drugs

Abstract. Mucolytic drugs have the ability to disrupt the structure of the matrix and destroy the formed bacterial biofilms. The most studied is N-acetylcysteine. Ciro Pérez-Giraldo et al. first demonstrated the antibiofilm activity of N-acetylcysteine in 1997, which showed that it has an inhibitory effect on bacterial growth and induces the dispersion of biofilms formed by bacteria *Staphylococcus epidermidis*. N-acetylcysteine has been established to have a pronounced activity against biofilms formed by various gram-positive and gram-negative bacteria, including antibiotic-resistant bacterial strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. N-acetylcysteine promotes penetration of penicillins, polymyxins, fluoroquinolones into the deepest layers of the biofilm, overcoming the antibiotic re-

sistance of causative bacterial agents. N-acetylcysteine can be used as an antibiotic drug for chronic bacterial-associated diseases, in particular, episodes of respiratory infections in patients with cystic fibrosis, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. N-acetylcysteine is believed to be a drug with an excellent safety and efficacy profile in the treatment of diseases that are accompanied by the formation of bacterial biofilms. N-acetylcysteine and nanotechnological drugs, in which its molecules are combined with gallium or silver particles, are medicines that can become the drugs of choice that disperse biofilms and enhance the effectiveness of antibiotic therapy, especially for diseases caused by antibiotic-resistant strains of microorganisms.

Keywords: bacterial biofilms; dispersion; N-acetylcysteine

Здоров'я дитини у дзеркалі нумізматики. Повідомлення 1. Історія педіатрії

Резюме. Метою роботи був аналіз історії розвитку педіатрії за нумізматичними матеріалами. Галузь історичної науки нумізматики (від лат. *numisma* — «монета») зародилася в XIX столітті й стала тісно пов'язаною з економікою, політикою, культурою і правом, включає в себе тематичне вивчення монет, медалей і плакет. Найкраще історію педіатрії ілюструють різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія або паранумізматики), а медаль стала прообразом пам'ятної (меморіальної) монети. У даній роботі наведено каталог 116 нумізматичних матеріалів (97 медалей, 11 плакет, 8 монет), у тому числі деяких унікальних, уперше наведених. Є зображення на монетах і медалях міжнародних загальнознаних символів педіатрії — Гор-на-херда, або Гарпократ (хлопчика, який тримає палець руки біля рота), і більш пізніх (пелікана, який годує кров'ю з розірваних грудей своїх пташенят, та флорентійського сповитого немовляти). У роботі за матеріалами нумізматики відображено етапи вивчення використання лікувальних чинників, є посилання на значні історичні події, згадуються короткі біографії медиків (46 персон), які зробили неоціненний внесок у формування педіатричної науки. На медалях можна зустріти портрети організаторів служби надання медичної допомоги дітям, видних педіатрів і представників вузьких спеціальностей. На превеликий жаль, поки пам'ять про знаменитих лікарів-педіатрів минулого недостатньо відзначено випуском нумізматичної продукції, тому в майбутньому сподіваємося на планомірний підхід до цієї справи, на цілеспрямовану пропаганду досягнень педіатрії засобами нумізматики, яка подає наочний приклад для вивчення історії медицини, сприяє підвищенню рівня освіченості лікарів. Автори розраховують на появу нових цікавих матеріалів таких малих форм образотворчого мистецтва.

Ключові слова: медицина; педіатрія; історія; нумізматики

Вступ

Педіатрія має свою довгу історію розвитку [1, 2]. Ще за часів правління династії Сун у Китаї (960–1279) були лікарі з діагностики захворювань у дітей шляхом огляду та пальпації артеріального пульсу [3]. У Стародавній Індії нібито дітей лікували особливими прийомами [4]. Разом з тим вважається, що поява лікарів, які спеціально займалися медичними проблемами дітей, стала повсюдно спостерігатися в цивілізованих країнах на початку XIX століття [5]. Спочатку було вивчення історії загальної педіатрії, що не включала окремі спеціальності, а вже потім ди-

тячі хвороби сформувались як міждисциплінарна наука [6, 7]. У літературі освітлено історичний розвиток дитячої кардіології [8], ревматології [9], гастроентерології [10], нефрології [11], ендокринології [12, 13], неврології [14, 15], генетики [16].

Однією з форм вивчення історії медицини загалом і зокрема педіатрії є нумізматики. Дефініція слова «нумізматики» походить від латинського *numisma* — «монета», що означає «звичай, що встановився, громадський порядок, традиція, правова норма». У зв'язку з цим «монета» (одиниця вартості, металевий грошовий знак) стала похідним поняття

«повної міри, законної норми». Нумізмати́ка, яка зародилася в XIX столітті, є галуззю історичної науки, пов'язаною з економікою, політикою, культурою і правом [17]. До нумізматичних матеріалів належать монети, медалі й плакети (від франц. «плакета» — «пластинка», «плак» — «тонкий шматочок металу»). Якнайкраще ілюструють історію педіатрії різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзону́мія або паранумізмати́ка) [18]. Медаль є прообразом пам'ятної (меморіальної) монети [19].

Окремою складовою наукової нумізматики став її медичний розділ [20, 21], в якому монети, медалі й плакети поділяються за тематикою медичних професій, у тому числі педіатрії [22]. Нумізматичні матеріали вважаються одним із найбільш стійких «архівів історії медицини», які, окрім іншого, зображують сторінки життя і професіональну діяльність видатних медиків минулого [23].

Мета роботи: оцінити розвиток світової педіатрії, відображеної на нумізматичних матеріалах. Вперше проаналізовано 116 монет, медалей і плакет, які за багато років склали певний каталог з коротким описом історичних подій. Умовними позначками в даній роботі стали: [●] — монета, [●*] — медаль, [●*] — медаль з підвіскою, [■] — плакета.

Результати

Першим символом педіатрії став хлопчик, який тримає палець у рота. Це персонаж єгипетських міфів, пов'язаний з *Гор-па-хердом* — однією з іпостасей Гора (сина богині родючості Ісіди і верховного царя Осіріса), який відрізнявся вмінням зцілювати дітей. Стародавні греки називали такого хлопчика *Гарпократом*, а його жест (палець у рота) тлумачили як знак мовчання (рис. 1–4; рис. 1–2 — давньогрецькі монети, рис. 2 — Гарпократ сидить на колінах матері, рис. 4 — символ Гарпократа). Емблемою дитячих притулків вважається *пелікан*, який годує пташенят своєю кров'ю із розірваних грудей [24] (рис. 5–12). Як емблема педіатрії на сьогодні використовується зображення сповитої до пояса дитини (*флорентійського немовляти*). Уперше це зображення було виконано в 1463–1466 рр. придворним скульптором французьких королів *Роббіа Делла Андреа* (1435–1525) на фаянсових медальйонах, що прикрашали будинки для дітей-сиріт в італійській Флоренції (рис. 13–18).

Багато в чому піонером розвитку сучасної педіатрії стала Швеція. Так, випускник університету Упсали, засновник сучасної педіатрії *Нільс Розен-Розенштейн* (1706–1773) (рис. 19, 20) в 1764 році опублікував свою знамениту книгу «Хвороби дітей та їх ліки». Він став автором першого підручника з педіатрії «Керівництво до пізнання й лікування дитячих хвороб». Першим «професором педіатрії» в світі в 1845 році виявився також швед, уродженець Гьотеборга, випускник Лундського університету *Фредерік Берг* (1806–1887) (рис. 21), який в 1842 році був призначений головним лікарем дитячого клінічного притулку, де проводив навчання педіатрії [25]. Однак є відомості, що першим професором-педіатром від 1802

року в Пізанському університеті став уродженець італійського Мантеваркі *Гаєтано Паллоні* (1776–1830) (рис. 22) [26].

За пропозиції уродженця села Флоровського Володимирської губернії Російської імперії, випускника Імператорської військово-медичної академії (Санкт-Петербург), фундатора вітчизняної педіатрії *Василя Марковича Флоринського* (1834–1899) (рис. 23) в 1869 році статутом Академії вперше педіатрію виділено від акушерства й гінекології як окремий предмет «Дитячі хвороби з практичними заняттями в клініці». Основоположниками педіатрії в Угорщині були *Август Шьонф-Мерей* (1804–1858) (рис. 24, 25), який народився в Раабі, закінчив університет в італійській Павії, створив в Пешті першу дитячу лікарню, де з успіхом вивчав рахіт; уродженці Будапешту і випускники місцевого університету *Фалуді Геза* (1840–1885) (рис. 26), який організував відкриття інфекційної дитячої лікарні, та головний лікар дитячого закладу Секлерланд, національний комісар з охорони материнства й дитинства, а від 1918 року професор педіатричного факультету Братиславського університету у Словаччині *Хейм Пал* (1875–1929) (рис. 27). До засновників шкільної гігієни належить французький вчений, уродженець Лор-Атлантика *Сурділь Жильбер* (1867–1962) (рис. 28), керівником першої клінічної педіатричної лабораторії був португальський лікар *Гарретт Антоніо Альмейда* (1884–1961) (рис. 29), який народився, навчався і працював у Порту, а фундатором фінської педіатрії став уродженець Акаа Тавастгуської губернії Російської імперії, випускник Петербурзького університету *Юльпінго Арвінд* (1887–1992) (рис. 30).

В аргентинському Буенос-Айресі народився, навчався та працював знаменитий педіатр *Рікардо Гутієррес* (рис. 31, 32), в уругвайському Монтевідео — дитячий лікар *Альберто Берро* (1886–1956) (рис. 33), у французькому Парижі — *П'єр Андре Александер Нобекюр* (1871–1943) (рис. 34, 35), в Алжирі — французький педіатр *Шарль Сарой* (1895–1984) (рис. 36). У Хейбері (Лондон) народився, а в Кембріджі закінчив університет «батько англійської педіатрії» *Джордж Фредерік Стілл* (1868–1941) (рис. 37, 38), який описав в 1902 році у дітей особливу форму артрити (ювенільного ідіопатичного), що супроводжувався лихоманкою, ураженням шкіри і внутрішніх органів (пізніше він представив дітей з артритом, які були агресивні, мали на тлі нормального інтелекту значні проблеми із саморегуляцією) [27, 28]. Чималий внесок у розвиток педіатрії у США зробив уродженець Нью-Хейвена (штат Коннектикут), випускник Колумбійського університету *Бенжамін Маклейн Спок* (1903–1998) (рис. 39). Угорський вчений *Михайл Сомодь* (1883–1971) (рис. 40, 41), який народився в Жаманді, закінчив хімічний факультет Будапештського університету, першим використав інсулін для лікування дітей, які страждають від цукрового діабету.

Засновником Міжнародної педіатричної організації став відомий французький вчений, уродженець Шатійон-сюр-Сена (Бургундія), випускник

університету Нансі *Віктор Анрі Ютінель* (1849–1933) (рис. 42–44), який 1919 року вперше отримав проти-дизентерійний бактеріофаг, що з успіхом використав у педіатричній практиці. Слід зазначити роль українських лікарів і вчених у розвитку сучасної педіатрії. У першу чергу треба згадати ім'я *Олександра Андрійовича Кисіля* (1859–1938) (рис. 45) — уродженця Києва, який закінчив медичний факультет Київського університету Св. Володимира, організував перше наукове студентське товариство («Клінічне товариство студентів-медиків»), від 1890 року працював у Москві, став одним з основоположників Всесоюзного антивірусного комітету, організатором першої дитячої ревматологічної клініки, де описав 5 осно-

вних («абсолютних або великих») ознак ревматизму у дітей. У Харкові навчався і працював уродженець Ростова-на-Дону *Володимир Любимович Пендріс* (1885–1974) (рис. 46), який потім став фундатором педіатрії на Далекому Сході Радянського Союзу. У тому ж Харкові працювали відомі дитячі вчені та лікарі, батько й син *Білоусови*. Перший з них, *Володимир Олександрович* (1895–1971) (рис. 47), народився у Курську, а другий, *Юрій Володимирович* (1936–2012) (рис. 48), був корінним харків'янином. На медалі є зображення ще одного українського вченого, засновника педіатричної алергології *Івана Михайловича Руднева* (1910–1970) (рис. 49), який закінчив Дніпропетровський медичний інститут, працював у *alma*



mater, потім у Львові (Інститути переливання крові та охорони здоров'я материнства й дитинства) і, нарешті, у Києві (обіймав посаду керівника кафедри госпітальної педіатрії медичного інституту).

Історія пам'ятає професійну діяльність трьох відомих французьких дитячих фтизіатрів, які детально описали ювенільний туберкульозний бронхоаденіт: *Джорджа Д'Еспіна* (1846–1930) (рис. 50), уродженця *Ліона Поля Бертоя* (1889–1973) (рис. 51) і випускника Ліонського університету, уродженця *Бофор-сюр-Жервана Жоржа Мурикванди* (1880–1966) (рис. 52).

Появі дитячої нефрології в XIX столітті сприяло вивчення всього лише двох захворювань — діарейної

дегідратації новонароджених та ідіопатичного нефротичного синдрому [29]. У першій половині XX століття інтереси дитячої нефрології замикалися рамками вивчення водно-електролітного обміну, кислотно-лужної рівноваги й парентеральної рідинної терапії, а в другій половині почалися дослідження з проблем лікування хворих глюкокортикоїдними гормонами, застосування нефробіопсії та імунологічних методів діагностики, використання замісної ниркової терапії й трансплантації нирки [30]. Розвитку дитячої нефрології сприяло проведення великого міжнародного дослідження з хвороб нирок у дітей (1965 р.), після чого були створені перші наукові товариства дитячих



31 [●*]



32 [●]



33 [■]



34 [●]



35 [●]



36 [●]



37 [●]



38 [●]



39 [●]



40 [■]



41 [■]



42 [●]



43 [●]



44 [●]



45 [●]



46 [●]



47 [●]



48 [●]



49 [●]



50 [■]



51 [●]



52 [●]



53 [●]



54 [●]



55 [●]



56 [●]



57 [●]

нефрологів — Європейське (1967 р.) та Американське (1969 р.) [31].

Ще у XVIII столітті знаменитий італієць, уродженець Форлі, випускник Болонського університету, «батько сучасної патологічної анатомії» *Джованні Баттіста Морганьї* (1682–1771) (рис. 53–63; рис. 63 — праворуч) уперше при розтині трупів описав зміни нирок у дітей, померлих від уремії. Значну роль у розвитку дитячої нефрології відіграв французький вчений, уродженець Бордо, випускник Паризького університету *Едмонд Лесне* (1871–1962) (рис. 64), а ще один француз *Роберт Дебре* (1882–1978) (рис. 65), який народився в Седані (Ардени),

теж закінчив Паризький університет, вперше описав форму ювенільного тубулоінтерстиціального нефриту. Таку саме ниркову патологію, а також окремі форми муковісцидозу й кишкових інфекцій спостерігав швейцарський педіатр, уродженець Поск'яво, випускник Цюрихського університету *Гвідо Фанконі* (1892–1979) (рис. 66). Німецький педіатр, який народився, навчався і працював у Берліні, *Едуард Генріх Генох* (1820–1910) (рис. 67) надав опис змін нирок у дітей з геморагічним васкулітом («генохівський нефрит»). Серед російських дитячих нефрологів, які відображені на нумізматичних матеріалах, слід згадати уродження Тульської області, випускника й спів-



58 [●]



59 [●]



60 [●]



61 [●]



62 [●]



63 [●]



64 [■]



65 [●]



66 [■]



67 [●]



68 [●]



69 [●]



70 [●]



71 [●]



72 [●]



73 [●]



74 [●]



75 [●]



76 [●]



77 [●]



78 [●]



79 [●]



80 [●*]



81 [●]



82 [●]



83 [●]



84 [●]



85 [●]



86 [●]



87 [●]

робітника Московського інституту *Юрія Євгеновича Вельтищева* (1930–2010) (рис. 68). Дерматомікози у дітей вивчав відомий російський вчений *Абрам Михайлович Арієвич* (1896–1988) (рис. 69, праворуч), який народився, навчався і працював у Москві.

Досить широко на нумізматичних матеріалах подано дитячих неврологів. Почнемо від знаменитого лікаря, «батька англійської медицини» (як казали, «англійського Гіппократа») *Томаса Сіденгама* (1624–1689) (рис. 70–76), який народився в графстві Дорсет, закінчив Оксфордський університет, в 1686 році описав у дітей варіанти хорей, що з'явилась в XVII столітті з назви «танець святого Вітта» (за переказами, такі

хворі зцілялися після відвідин каплиці, присвяченій святому Вітту). Дитячу хорею, яка вважалася проявом істерії, досліджував відомий французький психіатр *Жорж Нойер* (рис. 77, 78). Уродженець села Михайлівка під Пензою, випускник Московського університету, керівник першої самостійної кафедри дитячих хвороб в *alma mater*, знаменитий російський лікар-педіатр *Нил Федорович Філатов* (1847–1902) (рис. 79, 80) у книзі «Семіотика та діагностика дитячих хвороб» (1890 р.) подав оригінальну методику обстеження нервової системи у хворих на ревматизм дітей. Він називав хорею ревматичним енцефалітом, який перебігає у вигляді дифузних дистрофічних змін у гангліїчних



88 [■]



89 [●]



90 [○]



91 [○]



92 [●]



93 [■]



94 [●]



95 [●]



96 [●]



97 [○]



98 [●]



99 [■]



100 [●]



101 [●]



102 [●]



103 [●]



104 [○]



105 [●]



106 [●]



107 [●]



108 [●]



109 [●]



110 [●]



111 [●]



112 [●]



113 [○]



114 [■]



115 [●]



116 [●]

клітинах і кровоносних судинах неостріатума і зубчастого ядра, проявляється некрозом судинних стінок з вазотромбозом, а також поліенцефалітом з періваскулярною круглоклітинною інфільтрацією.

Знаменитим шведським дитячим неврологом в університеті Упсали став *Андерс Петрен Карл* (1868–1927) (рис. 81), який зробив чималий внесок у вивчення дитячого церебрального паралічу. Перше повідомлення з лікування цього захворювання гальванічним струмом зробив німецький учений, лейб-медик прусського короля Фрідріха Вільгельма III, уродженець Бад-Лангелзаца, випускник Гьоттінгенського університету *Крістоф Вільгельм Гуфеланд* (1762–1836) (рис. 82–86). Фундатором розробок з переднього оперкулярного синдрому у дітей став французький педіатр *Марі Жюльєн* (1899–1987) (рис. 87).

В 1899 році французький педіатр з Інституту Пастера в Парижі *Анрі Тісс'є* (1866–1926) (рис. 88, 89) ізолював бактерію, що характеризується Y-образною морфологією («біфідо») у кишкової мікробіоти немовлят, які вигодовуються груддю, і назвав її «біфідус». Австрійський педіатр, уродженець Віденя *Клеменс Петер Пірке* (1874–1929) (рис. 90–92) запропонував у дітей діагностичний тест на туберкульоз, а також увів поняття «дитяча алергія». Одним із розробників першої вакцини проти поліомієліту у дітей був американський імунолог, уродженець Нью-Йорку *Джонас Солк* (1914–1995) (рис. 93–97; рис. 96 — праворуч). Португальський вчений *Де Соуза Салазар Хайме* (рис. 98), який народився (1934 р.), навчався і працював у Ліссабоні, у результаті масового застосування вакцини проти поліомієліту серед дітей, схильних до цієї інфекції, захворюваність знизив на 96 %. В 1913 році відомий спосіб оцінки імунітету дітей до дифтерії розробив та впровадив у практику уродженець Боглара (Угорщина) *Шик Бела* (1877–1967) (рис. 99), який закінчив університет Карла Франца в австрійському Граці, працював в Австрії та США.

На меморіальних медалях є зображення засновників дитячої фізіокурортології — уродженця португальського Порту *Алвеша Жоакіма Феррейри* (1883–1944) (рис. 100–102), який в 1926 році організував відому «Клініку геліант» («Новий санаторій») для використання у дітей геліотерапії (сонячних методів лікування) легеневого й кістково-суглобового туберкульозу, та організатора дитячого протитуберкульозного санаторію Петіт-Роше (поблизу Гренобля), французького педіатра *Данієля Дуаді* (1904–1982) (рис. 103).

Наш уклін і світла пам'ять двом педіатрам — в'язням концентраційних таборів, німцю, корінному берлінцю *Бенжаміну Георгу* (1895–1942) (рис. 104), та польському єврею, уродженцю Варшави, де закінчив місцевий університет, *Гольдшмідту Ершу Генріху* (*Янушу Корчаку*) (1878–1942) (рис. 105–116), які в 1942 році були страчені фашистами, відповідно, в Маутхаузені та Треблінці.

Висновки

На закінчення відзначимо, що першочерговим завданням, яке стоїть перед істориками медицини, є увічнення пам'яті видатних медиків. Вивчення пе-

діатрії обов'язково включає поглиблене знайомство з її історією. На превеликий жаль, поки що пам'ять про знаменитих лікарів минулого недостатньо відзначена випуском нумізматичної продукції, тому в майбутньому сподіваємося на планомірний підхід до цієї справи, на цілеспрямовану пропаганду досягнень педіатрії засобами нумізматики, яка подає наочний приклад для вивчення історії дитячих хвороб, сприяє підвищенню рівня освіченості лікарів. Ми розраховуємо на появу нових цікавих матеріалів таких малих форм образотворчого мистецтва.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, при цьому автори не отримували від окремих осіб та організацій фінансової підтримки дослідження, гонорарів й інших форм винагород.

Інформація про внесок кожного співавтора: *Синяченко О.В.* — збір нумізматичного матеріалу й написання тексту; *Єрмолаєва М.В.* — дизайн і концепція дослідження; *Верзілов С.М.* — аналіз даних літератури за проблемою; *Лівенцова Л.В.* — підготовка ілюстрацій, комп'ютерна графіка; *Герасименко В.В.* — збір нумізматичного матеріалу; *Полесова Т.Р.* — збір нумізматичного матеріалу.

Список літератури

1. Schaad U.B. History of pediatrics — a brief summary. *Ther. Umsch.* 1998. 55(1). 6–7. PMID: 9492610.
2. Cataldi L. History of pediatrics, contribution to the pediatric renewal. *Minerva Pediatr.* 2009. 61(6). 589–91. PMID: 19935500.
3. Liu B.H., Liu J.F. Brief introduction to the development of ancient history of paediatric diagnosis of traditional Chinese medicine. *Zhonghua Yi Shi Za Zhi.* 2017. 47(6). 348–50. PMID: 29374947.
4. Tullu M.S., Kamat J.R. Paediatrics in India. *J. Postgrad. Med.* 2000. 46(3). 233–5. PMID: 11298481.
5. Mahnke C.B. The growth and development of a specialty: the history of pediatrics. *Clin. Pediatr.* 2000. 39(12). 705–14. DOI: 10.1177/000992280003901204.
6. Tulassay Z. Editorial comment: Pediatrics as a multidisciplinary discipline. *Orv. Hetil.* 2013. 154(38). 1487. DOI: 10.1556/OH.2013.29711.
7. Gunasekera H., Kilham H. In the beginning, there was general paediatrics. *J. Paediatr. Child Health.* 2015. 51(1). 48–53. DOI: 10.1111/jpc.12816.
8. Karl T.R., Martin G.R., Jacobs J.P., Wernovsky G. Key events in the history of cardiac surgery and paediatric cardiology. *Cardiol. Young.* 2017. 27(10). 2029–62. DOI: 10.1017/S1047951117002256.
9. Bywaters E.G. The history of pediatric rheumatology. *Arthritis Rheum.* 1977. 20(2). 145–52. PMID: 400829.
10. Alvarez Carrasco R.I. Notes for the history of pediatric gastroenterology in Peru. *Rev. Gastroenterol. Peru.* 2015. 35(3). 265–73. PMID: 26397286.
11. Chesney R.W. The development of pediatric nephrology. *Pediatr. Res.* 2002. 52(5). 770–8. DOI: 10.1203/00006450-200211000-00026.
12. Fisher D.A. A short history of pediatric endocrinology in North America. *Pediatr. Res.* 2004. 55(4). 716–26. DOI: 10.1203/01.PDR.0000113824.18487.9B.

13. Cianfarani S. *Endocrine history. Horm. Res. Paediatr.* 2018. 89(4). 211-2. DOI: 10.1159/000487425.
14. Arroyo H.A., Moreno Flagge N. *Updates in pediatric neurology. Introduction. Medicina Aires.* 2007. 67(6). 529-30. DOI: 10.1111/jpc.13286.
15. Millichap J.J., Millichap J.G. *Child neurology: Past, present, and future: part 1: history. Neurology.* 2009. 73(7). 31-3. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b2a6df.
16. Brucknerova I., Holomanova A., Mach M., Ujhazy E. *From pediatric history. Important personalities in relation to some genetic defects — “trisomies”. Neuro Endocrinol. Lett.* 2012. 33(7). 661-4. PMID: 23391875.
17. Kunzmann R. *The Saint Eligius, his life and work and his traces in numismatics. Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2014. 156(1). 13-6. DOI: 10.1024/0036-7281/a000541.
18. Syniachenko O.V., Golovach I.Yu., Iermolaieva M.V. et al. *Revmatolohiya v oblychchakh: numizmatychno-biografichnyy katalog [Rheumatology in the face: numismatic and biographical catalog]. Kramators'k: Drukars'kyi dim.* 2019. 180 p. (In Ukrainian).
19. Syniachenko O.V., Smilian S.I., Iermolaieva M.V., Duman-sky Yu.V. *Medytsyna. Ukrayina. Numizmatyka [Medicine. Ukraine. Numismatics]. Ternopil': Pidruchnyky i posibnyky,* 2019. 192 p. (In Ukrainian).
20. Allen C.R. *A survey of medical numismatics. Medicina in num-mis. JAMA.* 1981. 246(20). 2347-9. PMID: 7029013.
21. Kay M. *Medical numismatics. Adler Mus. Bull.* 1996. 22(2). 3-6. PMID: 11613550.
22. Tiser H. *Themes in our profession on coins and medals. Cesk. Gynekol.* 1986. 51(3). 195-9. PMID: 3521905.
23. Pearn J. *Enduring biographic heritage — medical numismatics. J. Med. Biogr.* 2019. 27(2). 108-15. doi: 10.1177/0967772016676784.
24. Kahn L. *The “Ospedale degli Innocenti” and the “bambino” of the American academy of pediatrics. Pediatrics.* 2002. 110(1). 175-80. DOI: 10.1542/peds.110.1.175.
25. Rabo E. *The Swedish Pediatric Associations 1900–1970. Sven. Med. Tidskr.* 1999. 3(1). 197-212. PMID: 11625673.
26. Farnetani I., Farnetani F. *Pediatric history in Pisa and the birth of world pediatrics. Minerva Pediatr.* 2009. 61(5). 571-85. PMID: 19794385.
27. Sanghera R.S. *Sir George Frederic Still (1868-1941): A “father” to many children. J. Med. Biogr.* 2016. 24(4). 474-7. DOI: 10.1177/0967772014537739.
28. Ellis H. *Sir Frederic Still: first professor of paediatrics in the UK. Br. J. Hosp. Med.* 2018. 79(3). 175. DOI: 10.12968/hmed.2018.79.3.175.
29. Eknayan G. *On the evolution of pediatrics and the emergence of pediatric nephrology. Adv. Chronic Kidney Dis.* 2005. 12(4). 406-11. DOI: 10.1053/j.ackd.2005.07.003.
30. Chesney R.W. *The development of pediatric nephrology. Pe-diatr. Res.* 2002. 52(5). 770-8. DOI: 10.1203/00006450-200211000-00026.
31. Kausman J.Y., Powell H.R. *Paediatric nephrology: the last 50 years. J. Paediatr. Child Health.* 2015. 51(1). 94-7. DOI: 10.1111/jpc.12812.

Отримано/Received 03.09.2020

Рецензовано/Revised 10.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 14.09.2020 ■

Information about authors

O.V. Syniachenko, MD, PhD, Professor, Corresponding member of NAMS of Ukraine, Honorary Scientist and Technician of Ukraine, Lyman, Head of Department of Internal medicine 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman, Ukraine
 M.V. Iermolaieva, MD, PhD, Professor, Department of Internal medicine 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman, Ukraine
 S.M. Verzilov, PhD, Associate Professor, Donetsk National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Lyman, Ukraine
 K.V. Liventsova, PhD, Associate Professor, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman, Ukraine
 V.V. Gerasymenko, PhD, Associate Professor, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman, Ukraine
 T.R. Polesova, PhD, Associate Professor, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman, Ukraine

Синяченко О.В., Ермолаева М.В., Верзилов С.Н., Ливенцова Е.В., Герасименко В.В., Полесова Т.Р.
 Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Здоровье ребенка в зеркале нумизматики. Сообщение 1. История педиатрии

Резюме. Целью работы был анализ истории развития педиатрии по нумизматическим материалам. Отрасль исторической науки нумизматика (от лат. *numisma* — «монета») зародилась в XIX веке и стала тесно связанной с экономикой, политикой, культурой и правом, включает в себя тематическое изучение монет, медалей и плакет. Лучше всего историю педиатрии иллюстрируют различные формы медальерного изобразительного искусства (экзонумия или паранумизматика), а медаль стала прообразом памятной (мемориальной) монеты. В данной работе представлен каталог 116 нумизматических материалов (97 медалей, 11 плакет, 8 монет), в том числе некоторых уникальных, впервые приведенных. Имеются изображения на монетах и медалях международных общепринятых символов педиатрии — Гор-па-херда, или Гарпократ (мальчика, держащего палец руки у рта), и более поздних (пеликана, кормящего кровью из разорванной груди своих птенцов, и флорентийского запеленатого младенца). В работе по материалам нумизматики отражены этапы

изучения использования лечебных факторов, есть ссылки на значительные исторические события, упоминаются краткие биографии медиков (46 персон), внесших неоценимый вклад в формирование педиатрической науки. На медалях можно встретить портреты организаторов службы оказания медицинской помощи детям, видных педиатров и представителей узких специальностей. К большому сожалению, пока память о знаменитых врачах-педиатрах прошлого недостаточно отмечена выпуском нумизматической продукции, поэтому в будущем надеемся на планомерный подход к этому делу, на целенаправленную пропаганду достижений педиатрии средствами нумизматики, которая подает наглядный пример для изучения истории медицины, способствует повышению уровня образованности врачей. Авторы рассчитывают на появление новых интересных материалов таких малых форм изобразительного искусства.

Ключевые слова: медицина; педиатрия; история; нумизматика

O.V. Syniachenko, M.V. Yermolaeva, S.M. Verzilov, K.V. Liventsova, V.V. Gerasymenko, T.R. Polesova
Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Child's health in the mirror of numismatics.

Report 1. The history of pediatrics

Abstract. The purpose of the work was to analyze the history of pediatrics development based on numismatic materials. Numismatics (from the Latin *numisma* — coin), the branch of historical science, originated in the 19th century and became closely related to economics, politics, culture and law, it includes the thematic study of coins, medals and plaques. The history of pediatrics is best illustrated by various forms of medal art (exonomia, or paranumismatics), and the medal became the prototype of a commemorative (memorial) coin. This work presents a catalogue of 116 numismatic materials (97 medals, 11 plaques, 8 coins), including some unique ones that were presented for the first time. There are images on coins and medals of common international symbols of pediatrics — Har-pa-khered, or Harpocrates (a boy holding a finger to his mouth), and later ones (a pelican feeding its chicks by the blood from the torn breast, and a Florentine swaddled baby). The stages of development of the study of using therapeutic fac-

tors were reflected in the work on the materials of numismatics, there are references to significant historical events; brief biographies of physicians (46 persons) were mentioned, who made an invaluable contribution to the formation of pediatric science. On the medals, it can be found the portraits of the organizers of the service of providing medical care for children, prominent pediatricians and representatives of narrow specialists. Unfortunately, for now the memory of famous pediatricians of the past is not sufficiently marked by release of numismatic products, therefore, we hope for a systematic approach to this matter in the future, for the purposeful promotion of the achievements of pediatrics by means of numismatics, which provides an visual example for studying the history of medicine, contributes to an increase in the level of doctor's education. The authors expect to emerge of new interesting materials of such small forms of art.

Keywords: medicine; pediatrics; history; numismatics

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файла, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність

конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не 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»; «Висновки» — 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, PИНЦ 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 на одного. В англійському тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносок і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).

Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://childshealth.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародно-

му науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англійськомовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора (Абатуров Олександр Євгенович):
alexabatur@i.ua,

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

або через форму надсилання рукопису на сайті

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

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

Книги можна придбати у фірмовому магазині медичної літератури «БУКВАМЕД»:

Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика
Телефони: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

НЕМЕДИЧНА ЛІТЕРАТУРА		
ПО2278	Особенности переходного возраста. Книга для родителей в двух томах. Т. 1 / Берсенева В. — 152 с.	200,00
ПО2279	Особенности переходного возраста. Книга для родителей в двух томах. Т. 2 / Берсенева В. — 183 с.	200,00
ПЕДІАТРІЯ		
ПО2001	Питание здорового и больного ребенка первого года жизни / Е.И. Юлиш. — 130 с.	180,00
ПО2003	Осторожно: родители! или Руководство по партнерской дисциплине ребенка. Книга вторая / Д. Рассказов. — 184 с.	70,00
ПО2007	Хламидиоз у детей / Юлиш Е.И., Волосовец А.П., Абатуров А.Е. — 192 с.	60,00
ПО2012	Осторожно: дети! или Руководство по партнерской дисциплине ребенка. Книга первая. — 3-е изд. / Д.Рассказов. — 288 с.	280,00
ПО2016	Уход за здоровым и больным ребенком / Под ред. В.В. Юрьева, Н.Н. Воронович.	220,00
ПО2017	Психопатология детского возраста (3-е изд.) / Д.Н. Исаев.	185,00
ПО2022	Сон и дыхание детей раннего возраста. — 392 с.	88,00
ПО2033	Родителям о болях в животе у детей.	50,00
ПО2034	Родителям об отравлениях у детей.	50,00
ПО2035	Амбулаторно-поликлиническая педиатрия, гриф УМО. — 464 с.	209,00
ПО2039	Педиатрия по Нельсону: в 5 т. — Т.3 / Р.Э. Берман. — 1184 с.	809,00
ПО2048	Болезнь Крона у детей / Л.Н. Мазанкова.	64,00
ПО2055	Кандидоз новорожденных и детей первых месяцев жизни / Г.А. Самсыгина. — 112 с.	70,00
ПО2064	Педиатрия: учебник / Н.А. Геппе, И.Е. Шахбазян, Н.А. Белоусова, Ф.И. Кирдаков и др. Под ред. Н.А. Геппе. — 432 с.	304,00
ПО2065	Педиатрия. Избранные лекции: учебное пособие / А.М. Бекарова, Т.А. Бимбасова, Г.Н. Буслаева и др. Под ред. Г.А. Самсыгиной. — 656 с.	380,00
ПО2066	Поликлиническая педиатрия: учебник (2-е изд., перераб. и доп.) Гриф УМО / Под ред. А.С. Калмыковой. — 720 с.	624,00
ПО2067	Пропедевтика детских болезней: учебник (книга + CD-диск). Гриф УМО / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой. — 464 с.	420,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
на сайті: www.bookvamed.com.ua**