

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 15, № 7–8, 2020

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

Том 15, № 7–8, 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 гериатрії** 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.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

Для замовлення книг цієї серії звертайтеся у фірмовий магазин медичної книги

БУКВАМЕД
медичинська література

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.

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, № 7-8, 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, № 7-8, 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

З питань передплати

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

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

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

На обкладинці: Казарян Давід, 1 рік 10 міс.
Фото надане: Казарян Арміне

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 26.11.2020 р., протокол № 4

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

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 13,25
Зам. 2020-childrenshealth-109-110. 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://childrenshealth.zaslavsky.com.ua

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

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

Головний редактор
Абатуров О.Є.

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)
Больбот Ю.К. (Дніпро)
Волосовець О.П. — заступник головного редактора (Київ)
Гнатейко О.З. (Львів)
Дегтяр В.А. (Дніпро)
Іванов Д.Д. (Київ)
Крамарьов С.О. (Київ)
Кривопустов С.П. (Київ)
Крючко Т.О. (Полтава)
Леженко Г.О. (Запоріжжя)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)
Омельченко Л.І. (Київ)
Сукало О.В. (Республіка Білорусь)
Хайтович М.В. (Київ)
Чернишова О.Є. (Лиман)
Guggenbichler J. Peter (Німеччина)
Landrigan Philip J. (США)
Valenta Rudolf — заступник головного редактора (Австрія)
Vasylyeva Tetyana L. (США)
Yulish Yevgeniy I. — заступник головного редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ)
Аряєв М.Л. (Одеса)
Бережний В.В. (Київ)
Бондаренко І.М. (Дніпро)
Майданник В.Г. (Київ)

Відповідальний секретар
Борисова Т.П. (Дніпро)

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

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



Zdorov'e rebenka

Child's Health

Specialized Reviewed Practical Scientific Journal

Volume 15, № 7-8, 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: David Kazaryan, 1 y. 10 m.o.

Provided by: Armine Kazaryan

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 26/11/2020, Protocol № 4

In Ukrainian, Russian and English

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

Folio 60x84/8. Printer's sheet 13.25.

Order 2020-childshealth-109-110. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:

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

E-mail: medredactor@i.ua

yulish.yevgeniy@gmail.com

alexabaturov@i.ua

(Subject: Child's Health Journal)

www.mif-ua.com

http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.

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

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskyykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv)

Bolbot Yu.K. (Dnipro)

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

Gnateiko O.Z. (Lviv)

Digtyar V.A. (Dnipro)

Ivanov D.D. (Kyiv)

Kramarov S.O. (Kyiv)

Krivopustov S.P. (Kyiv)

Kryuchko T.A. (Poltava)

Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia)

Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia)

Omelchenko L.I. (Kyiv)

Sukalo O.V. (the Republic of Belarus)

Khaitovych M.V. (Kyiv)

Chernyshova O.Ye. (Lyman)

Guggenbichler J. Peter (Germany)

Landrigan Philip J. (USA)

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

Vasylyeva Tetyana L. (USA)

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

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv)

Aryayev M.L. (Odesa)

Berezhny V.V. (Kyiv)

Bondarenko I.M. (Dnipro)

Maidannyk V.H. (Kyiv)

Executive Secretary

Borysova T.P. (Dnipro)

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

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

© Donetsk National Medical University, 2020

© Zaslavsky O.Yu., 2020

На допомогу педіатру**To Help the Pediatrician***Шадрін О.Г., Дюкарева С.В.**O.G. Shadrin, S.V. Dyukareva*

Сучасні напрямки
досліджень мікробіому
при кишкових
кольках у дітей раннього віку
та шляхи його корекції 43

Modern directions
of microbiome research
in intestinal colic
in young children
and ways of its correction 43

*Чистик Т.**T. Chistyuk*

Ацетонуричний синдром у дітей:
метаболічні підходи до терапії
і профілактики 49

Acetonuric syndrome in children:
metabolic approaches to therapy
and prevention 49

*Добрянський Д.О.**D.O. Dobryansky*

Недостатність харчування
й сповільнений фізичний розвиток
у ранньому дитинстві: сучасні
визначення, класифікація, харчова
профілактика й корекція 55

Malnutrition and faltering
growth in early childhood:
current definitions, classification,
nutritional prevention
and treatment 55

Інфекції в дітей**Infections in Children***Мищенко О.Я.**O.Ya. Mishchenko*

Современные аспекты
безопасности альбендазола 69

Modern aspects
of albendazole safety 69

Випадок із практики**Case Report**

*Речкіна О.О., Кравцова О.М.,
Промська Н.В., Опанасенко М.С.,
Терешкович О.В., Шпак О.І.,
Леванда Л.І.*

*O.O. Rechkina, O.M. Kravtsova,
N.V. Promska, M.S. Opanasenko,
O.V. Tereshkovych, O.I. Shpak,
L.I. Levanda*

Випадок пізньої діагностики
стороннього тіла бронха
у дитини 76

A case of late diagnosis
of a foreign body in bronchus
in a child 76

Огляд літератури**Review of Literature***Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.**A.E. Abaturon, A.A. Nikulina*

Значення Т-клітин вродженої
імунної системи в розвитку
метазапалення жирової тканини
при ожирінні 83

The importance of T cells of the innate
immune system in the development
of meta-inflammation
of adipose tissue in obesity 83

Теоретична медицина		Theoretical Medicine	
Абатуров А.Е.		A.E. Abaturov	
Антибиопленочная активность антиматриксных молекул 96		Anti-biofilm activity of anti-matrix molecules 96	
Історія медицини		History of the Medicine	
Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В., Верзілов С.М., Лівенцова К.В., Герасименко В.В., Полесова Т.Р.		O.V. Syniachenko, M.V. Iermolaeva, S.M. Verzilov, K.V. Liventsova, V.V. Gerasymenko, T.R. Polesova	
Здоров'я дитини в дзеркалі нумізматики. Повідомлення 2. Історія дитячої хірургії 104		Child's health in the mirror of numismatics. Report 2. The history of pediatric surgery 104	
Іванько О.Г.		O.H. Ivanko	
Людина, яка перемогла дві епідемії (до 160-річчя з дня народження епідеміолога В.А. Хавкіна) 110		The man who overcame two epidemics (to the 160 th anniversary of the birth of V.A. Haffkine) 110	
Медична книга 114		Medical Book 114	

Вітаємо Миколу Леонідовича Аряєва з ювілеєм!



Двадцять шостого листопада 2020 року виповнилося 70 років відомому вченому, члену-кореспонденту Національної академії медичних наук України, доктору медичних наук, завідувачу кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету, професору Миколі Леонідовичу Аряєву.

Микола Леонідович Аряєв закінчив із відзнакою Одеський медичний інститут ім. М.І. Пирогова у 1973 році. З 1973 по 1976 рік працював науковим співробітником лабораторії клінічної фармакології Інституту очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова. Почав працювати в Одеському медичному інституті ім. М.І. Пирогова у 1976 році, де пройшов путь від асистента до професора. З 1997 року й до сьогодні очолює кафедру педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету, яка увійшла до Міжнародної асоціації педіатричних кафедр світу та за дорученням МОЗ України була багато років опорною з викладання педіатрії англійською мовою, а також біоетики і біобезпеки.

Галузі наукових інтересів Миколи Леонідовича різноманітні і включають актуальні питання педіатрії, неонатології, перинатології, медичної генетики, ендокринології, біоетики, біопсихосоціальної педіатрії. Міжнародне визнання отримали роботи з профілактики трансмісії ВІЛ від матері до дитини, мультидисциплінарного ведення ВІЛ-інфікованих матерів та народжених ними дітей (конкурсне фінансування МОЗ України, проекти UNICEF, MSF, Tacis LIEN, USAID, AINA).

М.Л. Аряєв — автор перинатального застосування анти-Rh-D-імуноглобуліну з урахуванням об'єму фетоматеринської трансфузії (конкурсне фінансування МОЗ і ДКНТ України), методів профілактики та терапії внутрішньошлункових крововиливів, гіпоксично-ішемічних уражень центральної нервової системи в новонароджених дітей, затримки внутрішньоутробного розвитку плода за допомогою біологічно активних та метаболічних препаратів. Він засновник нового наукового напрямку — педіатричної клінічної мембранології. Праці з вивчення молекулярно-біохімічних механізмів мембранопатологічних процесів у пульмонології дитячого віку є основоположними в педіатричній клінічній мембранології та фармакології метаболічних і мембранопротекторних препаратів.

Результати першорядного значення досягнуті в галузі біопсихосоціальної педіатрії. У наукових дослідженнях на моделі ВІЛ-інфекції (конкурсне фінансування МОЗ України) ідентифіковані біоетичні проблеми хронічно хворих дітей. Науково обґрунтована стратегія інтегрованого ведення дітей зі спадковими хворобами обміну речовин — муковісцидозом, дефіцитом альфа-1-антитрипсину, гіперамоніємією (проекти Tacis LIEN). Розроблені концепції профілактики синдрому раптової смерті в дітей (проекти ECAS, ICCPS), протидії жорсткому поводженню з дитиною (проект Carint), психологічної підтримки дітей у кризових станах (проекти

«Відродження», IOS). Як координатор українсько-американського проєкту AINA та шести українсько-нідерландських проєктів Matra, сприяв розробці регіональної моделі первинної медико-санітарної допомоги дітям.

М.Л. Аряєв — член науково-методичної підкомісії з вищої освіти МОН України, із 1994 по 2017 рік — проректор із науково-педагогічної роботи Одеського національного медичного університету, консультант багатопрофільної обласної педіатричної клініки, регіонального центру з навчання первинній реанімації новонароджених, автор глав навчального посібника «Медицина дитинства» (2000), посібника «Дитячі хвороби» (2001), монографій «Основи інфузійної терапії дітей раннього віку» (1990), «ВІЛ-інфекція і СНІД» (2004), «Діагностика та лікування гемолітичної хвороби плода та новонародженого» (2005), «Принципи діагностики та лікування ЗВУР та гіпотрофії» (2005), «Дитяча пульмонологія» (2005), національних підручників «Неонатологія» (2013), «Біоетика та біобезпека» (2013), підручників «Перинатологія» (2000), «Неонатологія» (2003, 2006), першого в Україні підручника «Біоетика» українською, російською та англійською мовами (2005, 2006, 2008), практичного poradника «Біобезпека» (2018), «Дитяча гінекологія» (2013), навчального посібника «Педіатрія» у трьох томах (2014, 2017), співавтор підручника у трьох томах «Неонатологія» (2020), низки монографій англійською мовою («The perinatal risk factors of SIDS», 2002; «Mother and Child Health Care», 2006) та ін.

Загальна кількість наукових праць Миколи Леонідовича — понад 600, із них 24 — монографії, 36 — підручники, навчальні посібники, понад 50 зарубіжних публікацій у виданнях, що цитуються та індексуються в Scopus, Index Medicus, Current Contents-Life Sciences, Science Citation Index, PubMed/Medline, Embase, RefSeek, Hamdard University, EBSCO A-Z, Google Scholar, PubMed Central, DOAJ, Summon by Proquest, ESCI, IFIS, OCLC, ProQuest/ExLibris, TDNet, Yewno, Index Copernicus, BASE, Cite Factor, World Cat (журнали Acta Paediatrica, Pediatrics, Perinatology, European Journal of Pediatrics, Prenatal and Neonatal Medicine, Pediatric Research, Journal of Pediatrics and Mother Care, Early Human Development, Ginecologia Polska, Medical Research Archives, Journal of Education, Health and Sport). М.Л. Аряєв — автор типових навчальних програм МОЗ України з педіатрії, біоетики та біобезпеки.

Микола Леонідович — координатор та керівник більше ніж 20 конкурсних вітчизняних та міжнародних дослідницьких програм та грантів МОЗ, ДКНТ України, «Відродження», Matra, Tacis LIEN, AINA, IOS, UNICEF, WHO, MSF, ECAS, ICCPS та ін. Неодноразово презентував усні та стендові доповіді на міжнародних конгресах із педіатрії та неонатології, у тому числі як запрошений доповідач і доповідач із програмно доповіддю.

М.Л. Аряєв створив провідну школу педіатрів та неонатологів, підготував 2 докторів медичних наук, 25 кандидатів медичних наук. Він очолює Одеську асоціацію лікарів-педіатрів та неонатологів, член правління Української асоціації неонатологів, президії Всеукраїнської громадської

організації «Асоціація дослідників України». Визнаний лікар-педіатр та неонатолог, неперевершений лектор, Микола Леонідович усе життя працює на ниві освіти, щиро передає свої знання молодому поколінню, лікарям. Його виступи на клінічних, патологоанатомічних конференціях, конгресах, з'їздах — перлини в нитці навчання спеціалістів. Ерудиція Миколи Леонідовича безмежна, він не тільки глибоко розбирається в питаннях педіатрії та неонатології, вільно володіє англійською мовою, але і легко цитує класиків літератури — поетів та прозаїків.

Вдячний учень, М.Л. Аряєв організував і підтримує проведення щорічної науково-практичної конференції «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченої пам'яті його вчителя — видатного педіатра, академіка АМН України Б.Я. Резника.

Микола Леонідович Аряєв — голова профільної робочої групи з розробки розділу 14 «Неонатологія. Лікарські засоби» Державного формуляра лікарських засобів, науковий консультант консультативно-експертної комісії «Неонатологія. Лікарські засоби» Державного експертного центру МОЗ України, член редакційних рад та колегій багатьох медичних наукових журналів. Тривалий час він працював експертом ВАК, виконував обов'язки члена Центральної виборчої комісії Верховної Ради України.

М.Л. Аряєв — дійсний член Польської медичної академії, Міжнародної медичної академії ім. А. Швейцера (Польща), Ради Європейського Союзу психосоматичної медицини (Швейцарія), Академії наук вищої школи України, лауреат рейтингової премії Уряду України та Інституту відкритого суспільства (США) за програмою «Вчені та викладачі (Соросовський професор)», лауреат премії Міжнародного фонду ім. О.М. Косигіна (Росія). Ювіляр нагороджений Олімпійською медаллю Гіппократа (Греція), Золотою медаллю Польської медичної академії, медаллю Міжнародної медичної академії ім. А. Швейцера (Польща), медаллю ім. В.В. Підвисоцького, Орденом Української православної церкви Агапіта Печерського II ступеня, прославою Ордена святого Пантелеймона, трьома почесними грамотами МОЗ України. Удостоєний звання «Відмінник охорони здоров'я».

Колектив Одеського національного медичного університету, кафедри педіатрії № 1 Одеського національного медичного університету, Одеська асоціація лікарів-педіатрів та неонатологів, колеги та вдячні учні, пацієнти щиро вітають Вас, Миколо Леонідовичу, із ювілеєм! Від усієї душі бажають Вам міцного здоров'я, щастя, творчої наснаги, багато років плідної сумлінної праці на благо медичної науки і практичної медицини, нових звершень і перемог, достойних нащадків!

**Співробітники кафедри педіатрії № 1
Одеського національного
медичного університету,
редакція журналу «Здоров'я дитини» ■**





Показники регіонарного кровотоку в черевному стовбурі дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки

Резюме. Актуальність. Проблема виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХДПК) в дітей має медико-соціальне значення, що визначається значним її поширенням у найбільш значущі періоди росту і розвитку дитини. **Мета** дослідження — оцінити показники регіонального кровотоку в черевному стовбурі дітей, хворих на ВХДПК. **Матеріали та методи.** Комплексно обстежено 45 дітей, хворих на ВХДПК, віком 7–18 років (основна група) та 50 дітей відповідного віку без патології травної системи (група порівняння). Дослідження проводилося за загальноприйнятими в клініці методиками. Ультразвукове дослідження регіонарного кровотоку (внутрішній діаметр судини, лінійні швидкості кровотоку, пікова систолічна швидкість кровотоку, кінцева діастолічна швидкість кровотоку, об'ємні швидкості кровотоку (V_{ob}), розраховувався індекс резистентності (IP)) проводилося дітям із виразкою в гостру фазу, стадіях червоного та білого рубця, через 6 місяців після рубцювання виразки. **Результати.** Встановлено, що у здорових дітей після прийому їжі діаметр черевного стовбура змінюється незначно — ± 8 – 14 % від вихідних значень. Зміни показників лінійної швидкості кровотоку після прийому їжі у здорових дітей відрізняються високою варіабельністю і різноспрямованою динамікою. Коливання IP не перевищують ± 10 %, і у більшості (86,1 %) пацієнтів його значення знижуються. У постпрандальний період V_{ob} зростає. Через 30 хв після стандартного сніданку у здорових дітей спостерігається збільшення діаметра черевного стовбура. У фазу білого рубця реєструвалося статистично вірогідне ($t = 2,97$, $p < 0,01$) зменшення діаметра черевного стовбура, зниження об'ємного кровотоку ($t = 3,19$, $p < 0,05$) на 20,6 %, одночасно реєструвалося збільшення IP ($t = 2,89$, $p < 0,01$). **Висновки.** Зміни гемодинаміки в ділянці черевного стовбура можуть слугувати предикторами як розвитку виразки, так і можливого загострення захворювання, в зв'язку з чим у план обстеження пацієнтів, які страждають від ВХДПК, необхідно включати динамічне гемодинамічне дослідження судин черевної порожнини, які живлять гастроуденальну зону.

Ключові слова: діти; виразка ДПК; кровотік у черевному стовбурі

Вступ

Проблема вивчення виразкової хвороби (ВХ) на сьогодні залишається актуальною як у теоретичному, так і в практичному сенсі [1, 2]. ВХ відноситься до найбільш поширених захворювань органів травлення, від якого страждає практично кожен 10-й дорослий житель нашої планети [3]. Проблема ВХ в дітей має медико-соціальне значення, що визначається значним її поширенням у найбільш значущі періоди росту і

розвитку дитини, яким є шкільний вік, формування ускладнених форм та інвалідизацією в майбутньому. Незважаючи на велику кількість вітчизняних і зарубіжних досліджень із даної теми, багато ключових питань патогенезу залишаються спірними і не до кінця з'ясованими. Згідно з класичними уявленнями, виразка утворюється в результаті порушення рівноваги між агресивними і захисними механізмами слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) [4].

Останні десятиріччя відзначаються значними успіхами у вивченні різних аспектів патогенезу, клінічного перебігу, діагностики та лікування ВХ. Відкриття бактерії *Helicobacter pylori* (Hр) фундаментально змінило концепцію етіопатогенезу ВХ. Однак, незважаючи на незаперечні успіхи, впровадження в клінічну практику різних схем ерадикаційної терапії Hр [5], виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (ВХДПК) не покидає лідируючу групу найтяжчих захворювань травної системи у дітей [6, 7]. Процеси ульцерогенезу, хронізація виразок і їх рецидиви тісно пов'язані з недостатністю кровопостачання гастродуоденальної зони, порушеннями гемодинаміки судин черевної порожнини, мікроциркуляції в стінці шлунка і дванадцятипалої кишки, а отже, трофіки уражених тканин. Усі енергоємні процеси в слизовій оболонці, включаючи її відновлення, фізіологічну і репаративну регенерацію епітеліальних і залозистих клітин, може забезпечити адекватне потреба регіональне кровопостачання. При ВХДПК різної локалізації закономірно порушуються не тільки мікроциркуляція, але й регіонарний кровотік, тому вивчення кровопостачання верхніх відділів дигестивного тракту в процесі лікування цікаво з наукової та практичної точки зору. Зокрема, знайшли своє відображення результати комплексних досліджень, присвячених аналізу патогенетичного значення судинних змін. На сьогодні досягнення ультразвукової апаратури радикально підвищили можливості діагностики судинних порушень, що супроводжують захворювання гастродуоденальної зони [8–12].

Мета дослідження — оцінити показники регіонального кровотоку в черевному стовбурі дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки.

Матеріали та методи

Більш детально вивчено поширеність хвороб органів травлення, зокрема ВХДПК, серед дітей шкільного віку в м. Чернівцях та Чернівецькій області. Комплексно обстежено 45 дітей, хворих на ВХДПК, віком 7–18 років (основна група) та 50 дітей відповідного віку без патології травної системи (група порівняння). Дослідження проводилося методом простої рандомізації. Критерії включення в дослідження: вік (7–18 років), стать (рівномірна кількість хлопчиків і дівчаток), однотипність клінічного діагнозу та порушень функції шлунка, єдина діагностична програма. Критерії не-включення в дослідження: наявність декомпенсованої супутньої патології, вік до 7 років, вживання антибактеріальної терапії впродовж одного місяця, куріння, наявність захворювань ротової порожнини та зубів, відсутність згоди батьків дитини на участь у дослідженні.

Усім дітям, які були під спостереженням, проводилось ретельне параклінічне дослідження за загальноприйнятими в клініці методиками: загальний аналіз крові, біохімічні показники крові, аналіз крові на глюкозу, загальний аналіз сечі, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів, копрограм, дослідження мікрофлори кишечника.

Для верифікації виразок слизової оболонки, виявлення рефлюксів та супутньої патології викорис-

товувалися такі інструментальні методи обстеження: фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС) за допомогою фіброгастродуоденоскопа «Pentax FG-24P» з визначенням ендоскопічних критеріїв *Helicobacter pylori*, проведення щиткової біопсії слизової оболонки шлунка (анtrum і тіло шлунка) та ДПК за загальноприйнятими правилами забору з наступним приготуванням мазка-відбитка, забарвленням і бактеріоскопією з метою діагностики Hр. Інфікування *Helicobacter pylori* підтверджували твердофазним імуноферментним тестом шляхом якісного та кількісного визначення IgG-антитіл до Hр у сироватці крові (Ubi Mayiwell™, США). Позитивним вважали рівень більше 40 Eu/мл. Одночасно з ФЕГДС проводили інтрагастральну рН-метрію апаратом «ІКШ-2» (Чернобровий В.М., 1990). Ультразвукове дослідження (УЗД) регіонарного кровотоку проводилося дітям із виразкою в гостру фазу, стадіях червоного і білого рубця, через 6 місяців після рубцювання виразки. УЗД виконувалося натще, після попередньої підготовки, на сучасному ультразвуковому приладі з використанням конвексного датчика частотою 3,5 МГц і частотного фільтра 100 Гц, доплерівський кут сканування становив менше 60°. У частини дітей (20 осіб основної і 20 осіб групи порівняння) обстеження проводилося до та після прийому їжі.

Після стандартного обстеження печінки, жовчного міхура, підшлункової залози і селезінки приступали до вивчення гемодинамічних показників у черевному стовбурі: внутрішній діаметр судини, лінійні швидкості кровотоку, пікова систолічна швидкість кровотоку (ПСШК), кінцева діастолічна швидкість кровотоку (КДШК), розраховувався індекс резистентності (ІР), визначалися об'ємні швидкості кровотоку: максимальна (V_{макс}), мінімальна (V_{мін}) і середня (V_{серед}), а також показник об'ємної швидкості кровотоку (V_{об}), який дає більш точну характеристику регіонарної гемодинаміки. Візуалізація черевного стовбура проводилася при отриманні поперечних зрізів із епігастрію. Датчик переміщався каудально від мечоподібного відростка до появи характерної ознаки «крил чайок», які утворюються загальною печінковою і селезінковою артеріями, що відходять від черевного стовбура. Для отримання спектра кровотоку контрольний обсяг розташовувався в просвіті судини, займаючи приблизно його центральні дві третини.

Одержані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів програм Statistica 6.0 StatSoft Inc. та Excel XP для Windows з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення.

Результати та обговорення

Дизайн дослідження сформований як відкрите проспективне рандомізоване дослідження в паралельних групах. Групи дослідження репрезентативні відповідно до віку та частоти патології в дитячій популяції Чернівецької області (табл. 1).

Слід зазначити, що впродовж 2013–2017 рр. показник поширеності хвороб органів травлення по Чер-

нівецькій області вищий за такий по Україні (середнє значення — 132,58 ‰) з тенденцією до поступового зростання від 120,32 ‰ у 2013 р. до 163,26 ‰ у 2017 р. За результатами ретроспективного аналізу встановлено, що серед дітей віком 7–18 років у різні роки показник захворюваності на ВХДПК характеризувався значними коливаннями від найнижчого у Путильському (2016 р. — 1,5 на 1000 дітей, 2017 р. — 1,7, 2018 р. — 2,8) до найвищого у Хотинському (2016 р. — 5,5 на 1000 дітей, 2017 р. — 5,7, 2018 р. — 5,8) районах. Пояснити таку різницю показників можна різним рівнем звернень дітей за медичною допомогою та забезпеченістю медичними кадрами, особливостями соціально-економічного статусу, матеріального та нутритивного забезпечення сімей.

Відомо, що нутритивне навантаження викликає інтенсифікацію кровотоку в шлунково-кишковому тракті, ступінь якого визначається вихідним функціональним станом органів шлунково-кишкового тракту, а також раціоном харчування. Визначення постпрандіальної реакції судин черевної порожнини дозволяє оцінити роль трофічної складової в патогенезі гастроуденальних захворювань. Встановлено, що у здорових дітей після прийому їжі діаметр черевного стовбура змінюється незначно — ± 8 –14 % від вихідних значень. Зміни показників лінійної швидкості кровотоку після прийому їжі у здорових дітей відрізняються високою варіабельністю і різноспрямованою динамікою. Коливання ІР не перевищують ± 10 %, і у більшості (86,1 %) пацієнтів його значення знижуються (рис. 1). У постпрандіальний період показник об'ємної швидкості кровотоку зростає. Через 30 хв після стандартного сніданку у здорових дітей спостерігається збільшення

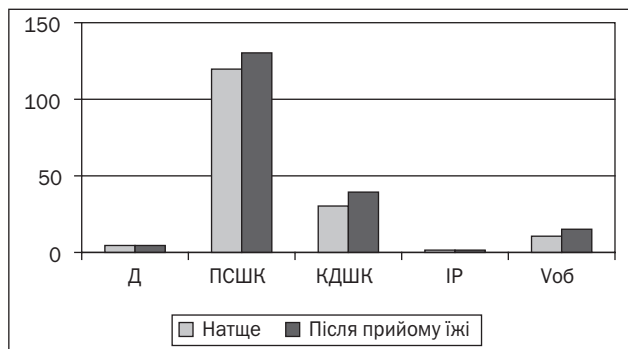


Рисунок 1. Гемодинамічні показники у дітей групи порівняння до та після прийому їжі

Примітки: Д — діаметр, мм; ПСШК — пікова систолічна швидкість кровотоку, см/с; КДШК — кінцева діастолічна швидкість, см/с; Vоб — об'ємна швидкість, мл/с; ІР — індекс резистентності.

Таблиця 1. Кількісний розподіл дітей за віком

Група	Вік, роки			
	7–11		12–18	
	Абс.	%	Абс.	%
Основна група (n = 45)	10	22,2	35	77,3
Група порівняння (n = 50)	14	28,0	36	72,0
Разом	24	25,3	71	74,7

діаметра черевного стовбура. Нами не встановлено залежності змін показників від віку та статі обстежених дітей. На рис. 2 наведені результати гемодинамічного дослідження, що відображають інтенсифікацію кровообігу органів черевної порожнини залежно від фази дихання.

У дітей із ВХДПК показники гемодинаміки змінювалися залежно від стадії хвороби (рис. 3). У фазу білого рубця реєструвалося статистично вірогідне ($t = 2,97$, $p < 0,01$) зменшення діаметра черевного стовбура, зниження об'ємного кровотоку ($t = 3,19$, $p < 0,05$) на 20,6 %, одночасно реєструвалося збільшення ІР ($t = 2,89$, $p < 0,01$).

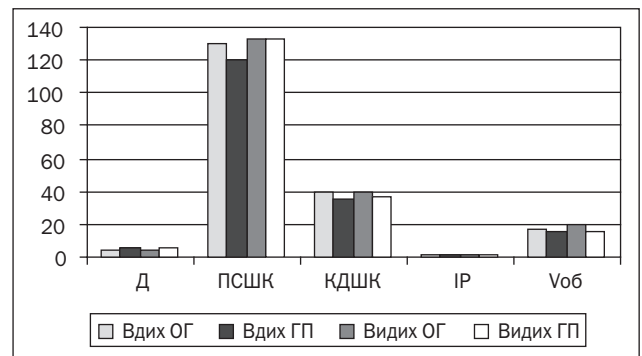


Рисунок 2. Гемодинамічні показники дітей залежно від фази дихання

Примітки: ОГ — основна група; ГП — група порівняння; Д — діаметр, мм; ПСШК — пікова систолічна швидкість кровотоку, см/с; КДШК — кінцева діастолічна швидкість, см/с; Vоб — об'ємна швидкість, мл/с; ІР — індекс резистентності.

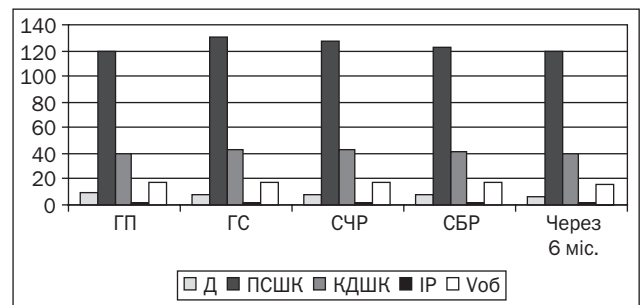


Рисунок 3. Гемодинамічні показники у дітей основної групи залежно від стадії перебігу захворювання

Примітки: ГП — група порівняння; ГС — гостра стадія; СЧР — стадія червоного рубця; СБР — стадія білого рубця; Д — діаметр, мм; ПСШК — пікова систолічна швидкість кровотоку, см/с; КДШК — кінцева діастолічна швидкість, см/с; Vоб — об'ємна швидкість, мл/с; ІР — індекс резистентності.

Найбільш інформативними гемодинамічними показниками, що характеризують процеси виразкоутворення та рубцювання виразкового дефекту, є збільшення діаметра і об'ємного кровотоку в черевному стовбурі. У гострій стадії ВХДПК має місце збільшення діаметра та об'ємної швидкості кровотоку, а у стадії утворення рубця діаметр черевного стовбура зменшується при незначному збільшенні ІР.

Висновки

Зміни гемодинаміки в ділянці черевного стовбура можуть слугувати предикторами як розвитку виразки, так і можливого загострення захворювання, в зв'язку з чим у план обстеження пацієнтів, які страждають від ВХДПК, необхідно включати динамічне гемодинамічне дослідження судин черевної порожнини, які живлять гастродуоденальну зону.

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

Список літератури

1. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Характеристика гастродуоденальної патології у дітей з отягощеним сімейним анамнезом по язвенній хворобі. *Ефективна фармакотерапія*. 2019. 15(28). 28-31. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-28-31.
2. Асатуров А.В., Варзин С.А., Строев Ю.И. и др. Роль аутоиммуннологической реактивности в патогенезе осложненных форм язвенной болезни у детей и взрослых. *Педиатрия*. 2018. 9(6). 93-99. doi: 10.17816/PED96.
3. Rau W., Hohaus Ch., Jessen E. A Differential Approach to Form and Site of Peptic Ulcer. *Sci. Rep.* 2019. 9. 8683. doi: 10.1038/s41598-019-44893-x.
4. Kim D.U., Moon J.H., Lee Y.H. et al. Analysis of Somatostatin-Secreting Gastric Delta Cells according to Upper Abdominal Symptoms and *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2020. 23(3). 243-250. doi: 10.5223/pghn.2020.23.3.243.
5. Khien V.V., Thang D.M., Hai T.M. et al. Management of Antibiotic-Resistant *Helicobacter pylori* Infection: Perspectives from Vietnam. *Gut Liver*. 2019. 13(5). 483-497. doi: 10.5009/gnl1813.
6. Mehrabani S. *Helicobacter pylori* Infection in Children: a Comprehensive Review. *Maedica (Bucur)*. 2019. 14(3). 292-297. doi: 10.26574/maedica.2019.14.3.292.
7. Mbarushimana S., Stiff G.M., Thomas G. Atypical presentation of perforated peptic ulcer disease in a 12-year-old boy. *BMJ*. 2014. 204716. doi: 10.1136/bcr-2014-204716.
8. Rafailidis V., Partovi S., Dikkes A. et al. Volving clinical applications of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the abdominal aorta. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018 Apr. 8(Suppl. 1). S118-S130. doi: 10.21037/cdt.2017.09.09.
9. Gupta P., Lyons S., Hedgire S. Ultrasound imaging of the arterial system. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2019. 1. 2-13. doi: 10.21037/cdt.2019.02.05.
10. Федотов И.Г., Митьков В.В. Значение доплерографии сосудов чревного русла на фоне пищевой нагрузки в диагностике диффузных заболеваний печени. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2001. 2. 19-24.
11. Lee E.J., Lee Y.J., Hong J. Usefulness of Ultrasonography in the Diagnosis of Peptic Ulcer Disease in Children. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019. 22(1). 57-62.
12. Sakata Y., Yasudo H., Uchida M. et al. Diagnostic Utility of Ultrasonography for Duodenal Ulcers in Pediatric Cases in Japan. *Front Pediatr*. 2019. 7. 547. doi: 10.3389/fped.2019.00547.

Отримано/Received 08.11.2020

Рецензовано/Revised 10.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.11.2020 ■

Information about authors

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

N. Cherney, PhD student at the Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Сорокман Т.В., Черней Н.Я.

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

Показатели регионарного кровотока в брюшном стволе детей с язвой двенадцатиперстной кишки

Резюме. Актуальность. Проблема язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) у детей имеет медико-социальное значение, что определяется высоким ее распространением в наиболее значимые периоды роста и развития ребенка. **Цель исследования** — оценить показатели регионарного кровотока в брюшном стволе детей с ЯБДПК. **Материалы и методы.** Комплексно обследовано 45 детей с ЯБДПК в возрасте 7—18 лет (основная группа) и 50 детей соответствующего возраста без патологии пищеварительной системы (группа сравнения). Исследование проводилось по общепринятым в клинике методикам. Ультразвуковое исследование регионарного кровотока (внутренний диаметр сосуда, линейные скорости кровотока, пиковая систолическая скорость кровотока, конечная диастолическая скорость кровотока, объемные скорости кровотока (Vоб), рассчитывался

индекс резистентности (ИР)) проводилось детям с язвой в острую фазу, стадиях красного и белого рубца, через 6 месяцев после рубцевания язвы. **Результаты.** Установлено, что у здоровых детей после приема пищи диаметр брюшного ствола изменяется незначительно — $\pm 8-14\%$ от исходных значений. Изменения показателей линейной скорости кровотока после приема пищи у здоровых детей отличаются высокой вариабельностью и разнонаправленной динамикой. Колебания ИР не превышают $\pm 10\%$, и у большинства (86,1 %) пациентов его значения снижаются. В постпрандиальный период Vоб повышается. Через 30 мин после стандартного завтрака у здоровых детей наблюдается увеличение диаметра брюшного ствола. В фазу белого рубца регистрировалось статистически достоверное ($t = 2,97$, $p < 0,01$) уменьшение диаметра брюшного ствола, снижение объемного кровотока

($t = 3,19$, $p < 0,05$) на 20,6 %, одночасно реєструвалось збільшення ІР ($t = 2,89$, $p < 0,01$). **Висновки.** Змінення гемодинаміки в області брюшного стовпа можуть служити предикторами як розвитку язви, так і можливого обострення захворювання, в зв'язі з чим в план обстеження пацієнтів,

страждаючих ЯБДПК, необхідно включати динамічне гемодинамічне дослідження судин брюшної порожнини, які живлять гастродуоденальну зону.

Ключові слова: діти; язва ДПК; кровоток в брюшному стовпі

T.V. Sorokman, N.Ya. Cherney

HSEIU "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Indicators of regional blood flow in the abdominal trunk of children with duodenal ulcer

Abstract. Background. The problem of peptic ulcer disease (PUD) in children has a medical and social significance, which is determined by its considerable prevalence in the most important periods of growth and development of the child. The purpose of the study was to evaluate the rates of regional bleeding in the abdominal trunk of children with PUD. **Materials and methods.** The study enrolled 45 children with PUD aged 7–18 years (basic group) and 50 children of the relative age without gastrointestinal pathology (comparison group). The study was conducted according to generally accepted methods in the clinic. Ultrasound of regional bleeding (internal diameter of the vessel, linear blood flow velocities, peak systolic blood flow velocity, final diastolic blood flow velocity, volumetric bleeding velocities (Vbv), calculated resistance index (RI)) was performed in children with ulcers in the acute phase, red and white scars stages, and in 6 months after ulcer scarring. **Results.** It was found that in healthy children after eating the diameter of the abdominal trunk changes slightly — ± 8 –14 % from baseline.

Changes in the linear velocity of blood flow after meals in healthy children are characterized by high variability and multidirectional dynamics. IR fluctuations do not exceed ± 10 %, and in most (86.1 %) patients its values decrease. In the postprandial period Vbv increases. In 30 minutes after a standard breakfast, healthy children experienced an increase in the diameter of an abdominal trunk. In the white scar phase, a statistically significant ($t = 2.97$, $p < 0.01$) decrease in the diameter of the abdominal trunk, a decrease in volumetric blood flow ($t = 3.19$, $p < 0.05$) by 20.6 %, and a simultaneous increase in IR ($t = 2.89$, $p < 0.01$) were determined. **Conclusions.** The changes in the hemodynamics of the abdominal trunk can be a predictor of both ulcer development and possible exacerbation of the disease, and therefore the scheme of examination of patients with PUD should include a dynamic hemodynamic examination of the abdominal vessels that feed the gastroduodenal area.

Keywords: children; duodenal ulcer; blood flow in the abdominal trunk

Кальцикер

Препарат для корекції аліментарного дефіциту кальцію та лікування його проявів



**Будуємо кістки та зуби
...з дитинства**



Склад Кальцикер Форте: 5 мл суспензії містять: молочного кальцію 1000 мг, що еквівалентно: елементарному кальцію 250 мг, фосфору 125 мг, холекальциферолу (вітаміну D₃) 200 МО (5 мкг)



Знову в Україні!

Склад: 5 мл суспензії містять:

- кальцію карбонату 625 мг еквівалентно елементарному кальцію 250 мг
- вітамін D₃ еквівалентно холекальциферолу 125 МО

При порушенні становлення мікробіому порушуються процеси засвоєння кальцію та заліза, синтезу багатьох вітамінів (нікотинової та фолієвої кислот, тіаміну, біотину, ціанокобаламіну, вітамінів K, C), засвоєння вітамінів D та E

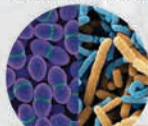
ЄВРО-БІОТИК

Щоб все складалося **ЯК ТРЕБА!**

Symbiosis
Amyolytic bacteria



Symbiosis
Lactic acid bacteria



Symbiosis
Butyric acid bacteria



Small and
large intestine

**Аміолітична
бактерія**

сприяє росту
лактобактерій
та продукції
молочної
кислоти

Лактобактерії

сприяють росту
маслянокислої
бактерії
та продукції
бутирату –
коротко-
ланцюгової
жирної
кислоти

Коротколанцюгові жирні кислоти

Покращують перетравлення
клітковини

Пригнічують процеси бродіння

Зменшують закиснення
середовища кишківника

**Саме кислотність кишківника впливає на
процес засвоєння мікроелементів***

*Perspective: Physiologic importance of Short-Chain Fatty Acids from Nondigestible Carbohydrate Fermentation. Celeste Alexander, Kelly S Swanson, George C Fahey, Jr, and Keith A Garleb.
*Division of Nutritional Sciences, *Department of Animal Sciences, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL; and *Abbott Nutrition, Columbus, OH.

К

оліт

І

нфекція

Д

исбіоз

С

ПК



Кальцикер – РПН UA/2515/01/01; Кальцикер Форте, Евробіотик Кілдс – дієтичні добавки, не є лікарськими засобами. Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціальних семінарах, конференціях з медичної тематики або для розміщення в наукових фахових виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Повна інформація про застосування та повний перелік протипоказань і побічних реакцій містяться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

**euro
Lifecare**
Caring for your Life
www.eurolifecare.com.ua

Модуляція активності β -дефензинового захисту в дітей

Резюме. Актуальність. На сучасному етапі серед дитячого населення набуває глобального характеру недостатність вітаміну D і кальцію, а також підвищення ризику розвитку інфекційних захворювань. **Мета роботи:** вивчити вплив поєднаного застосування вітаміну D та препаратів кальцію на рівень DEFB4A в ротоглотковому секреті і стан здоров'я дітей раннього віку. **Матеріали та методи.** Нами було проведено дослідження впливу препарату Кальцикер у дітей раннього віку на рівень DEFB4A в ротоглотковому секреті, статус вітаміну D, рівень кальцію в сироватці крові. Основну групу становили 30 клінічно здорових дітей раннього віку, які протягом 2 місяців отримували препарат Кальцикер 2,5 мл 3 рази на добу. **Результати.** У дітей раннього віку після курсу застосування препарату Кальцикер спостерігалось вірогідне підвищення рівня кальцію в сироватці крові (t-критерій Стьюдента = 2,01; $p = 0,05$) та тенденція до підвищення рівня вітаміну D з $32,4 \pm 1,9$ нг/мл до $37,4 \pm 1,7$ нг/мл (t-критерій Стьюдента = 1,96; $p = 0,0658$). Уміст DEFB4A в ротоглотковому секреті у дітей раннього віку вірогідно збільшився з $28,9 \pm 2,3$ нг/мл до $58,9 \pm 4,7$ нг/мл (t-критерій Стьюдента = 5,73; $p = 0,000001$). На основі катamnестичного дослідження (через 6 місяців) встановлено, що у дітей старше одного року вірогідно знизилася кількість гострих респіраторних інфекцій (з 4,5 до 2,3 випадку на рік) та значно зменшився відсоток ускладнень на тлі захворювань дихальної системи. **Висновки.** Поєднання вітаміну D і кальцію карбонату має високу ефективність у процесі підтримки і відновлення необхідного рівня кальцію у дітей раннього віку і не супроводжується ризиком розвитку гіперкальціємії. Застосування препарату Кальцикер протягом 2 місяців сприяє вірогідному підвищенню концентрації DEFB4A в ротоглотковому секреті і запобіганню розвитку гострих респіраторних інфекцій.

Ключові слова: вітамін D; кальцій; β -дефензини; діти

Вступ

Нутритивна дотація добових потреб вітаміну D і кальцію є невід'ємною складовою здорового способу життя дорослих та особливо дітей [1, 13, 21, 25, 37]. Недостатність вітаміну D і кальцію серед дитячого населення сьогодні набула глобального характеру, адже спостерігається практично у 60 % людей [4, 6, 17]. Недостатність вітаміну D супроводжується підвищенням ризику розвитку інфекційних захворювань, а відновлення рівня вітаміну D, навпаки, запобігає їх виникненню [15, 24, 38].

Останнім часом продемонстровано, що вітамін D, модулюючи імунну відповідь на вірусну інвазію [28], може запобігати розвитку COVID-19 у дорослих та ді-

тей, у той час як дефіцит вітаміну D пов'язаний з його несприятливим перебігом [12, 35].

Вітамін D бере участь у регуляції функціонування вродженої системи імунітету, у тому числі безпосередньо індукуючи синтез антимікробних пептидів кателіцидину і дефензину, рівень яких знаходиться в обернено пропорційному зв'язку з ймовірністю розвитку гострих інфекційних захворювань [3, 22, 25]. Молекулярне сімейство дефензину, ефекторних пептидів вродженої ланки імунітету, організовано трьома субродинами: α -, β - і θ -дефензинами, які беруть участь у ранньому неспецифічному захисті організму від патогенних бактерій, вірусів і грибів [2, 11]. Молекули β -дефензину (DEFB) — це катіонні амфіфільні пеп-

но збільшився з $28,9 \pm 2,3$ пг/мл до $58,9 \pm 4,7$ пг/мл (t-критерій Стьюдента = 5,73; $p = 0,000001$) (табл. 2).

Цікавим є факт, що збільшення концентрації DEFB4A в ротоглотковому секреті спостерігалось у всіх дітей основної групи, але рівень DEFB4A після курсового застосування препарату Кальцикер чітко корелював із його початковим рівнем (рис. 1).

На основі катamnестичного дослідження (через 6 місяців після закінчення прийому препарату Кальцикер) встановлено, що у дітей старше одного року не лише вірогідно знизилася кількість гострих респіраторних інфекцій (з 4,5 до 2,3 випадку на рік), але й значно зменшився відсоток ускладнень на тлі захворювань дихальної системи.

Важливо зауважити, що в жодної дитини основної групи не було зафіксовано ніяких побічних реакцій на фоні прийому препарату.

Обговорення

З огляду на глобальність проблеми дефіциту вітаміну D і кальцію серед дитячого населення не викликає сумніву необхідність як індивідуальної, так і популяційної медикаментозної корекції вмісту цих мікронутрієнтів в організмі. Стратегія щодо впливу дотацій-

ної терапії вітаміном D і препаратами кальцію на стан кісткової системи дітей широко представлена в науковій літературі [14]. Вітамін D справляє багатогранний вплив на різні органи і системи, у тому числі на імунну систему [10]. Численні клінічні дослідження продемонстрували сильну асоціацію між ступенем дефіциту вітаміну D і підвищеним ризиком розвитку різних інфекційних захворювань, особливо респіраторного тракту [7, 8, 32].

Необхідно відзначити, що насправді невелика кількість наукових робіт демонструє вплив поєднаного застосування вітаміну D та препаратів кальцію на стан здоров'я дитини. Так, Л.В. Квашніна [5] показала, що застосування препарату Кальцикер у дітей 7–10 років сприяє вірогідному підвищенню загального вмісту кальцію в сироватці крові, без ризику розвитку гіперкальціємії. Ми отримали аналогічні результати, які демонструють, що застосування препарату Кальцикер сприяє вірогідному підвищенню рівня кальцію в сироватці крові у дітей раннього віку, без тенденції розвитку гіперкальціємії.

Згідно з даними наших досліджень, на відміну від результатів роботи Л.В. Квашніної [5], застосування препарату Кальцикер протягом 2 місяців не призводить до вірогідного підвищення рівня вітаміну D у сироватці крові. Але його курсовий прийом протягом 2 місяців супроводжується вірогідним підвищенням вмісту DEFB4A в ротоглотковому секреті. Ми вважаємо, що цей ефект пов'язаний з дією вітаміну D на тлі поповнення пулу іонів кальцію в організмі дитини. Підвищення рівня DEFB4A в ротоглотковому секреті, цілком ймовірно, лежить і в основі зниження частоти гострих респіраторних інфекцій, які були зареєстровані нами в процесі катamnестичного спостереження після застосування препарату Кальцикер.

Під час проведеного дослідження Л.В. Квашніна [5] підкреслює як клінічну ефективність, так і безпечність застосування препарату Кальцикер у дітей. Нами також продемонстрований високий профіль безпеки у дітей раннього віку на фоні терапії препаратом Кальцикер. Установлено, що застосування його суспензійної форми протягом 2 місяців не супроводжувалося порушенням обміну білірубину, ознаками гепатотоксичності, дисбалансом ліпідного або електролітного статусу.

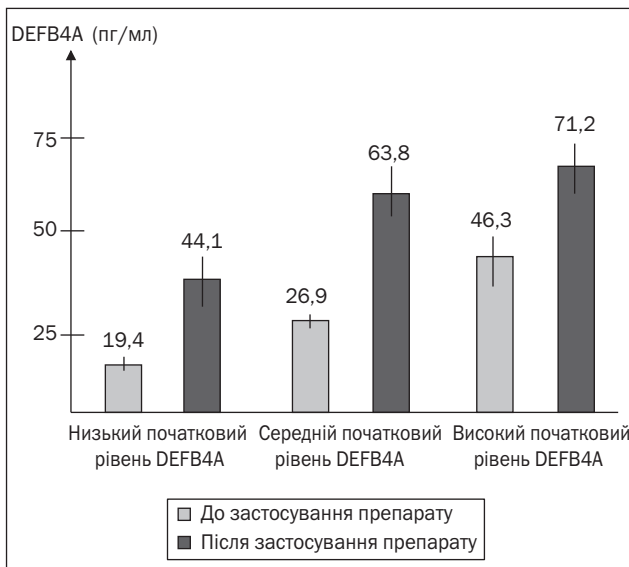


Рисунок 1. Зміна вмісту DEFB4A в ротоглотковому секреті залежно від його вихідного рівня на тлі застосування препарату Кальцикер

Таблиця 2. Вплив застосування препарату Кальцикер у дітей раннього віку на статус вітаміну D і вміст DEFB4A в ротоглотковому секреті

Показники	Основна група		Контрольна група
	До застосування препарату	Після застосування препарату	
Рівень вітаміну D у сироватці крові, нг/мл	$32,4 \pm 1,9$	$37,4 \pm 1,7$	$34,2 \pm 2,3$
DEFB4A в ротоглотковому секреті, пг/мл	$28,9 \pm 2,3$	$58,9 \pm 4,7$	$27,0 \pm 2,4^*$

Примітка: * — відмінності вірогідно значущі.

Висновки

Отже, поєднання вітаміну D і кальцію карбонату має високу ефективність у процесі підтримки і відновлення необхідного рівня кальцію у дітей раннього віку і не супроводжується ризиком розвитку гіперкальціємії. Застосування препарату Кальцикер протягом 2 місяців сприяє вірогідному підвищенню концентрації DEFB4A в ротоглотковому секреті й запобіганню розвитку гострих респіраторних інфекцій. Препарат Кальцикер характеризується високим профілем безпеки і може бути рекомендований дітям раннього віку.

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

Список літератури

1. Абатуров А.Е., Борисова Т.П., Кривуша Е.Л. Лечение и профилактика недостаточности и дефицита витамина D у детей и подростков. *Здоровье ребенка*. 2015. № 3(62). С. 73-78.
2. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., Завгородняя Н.Ю. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания. *Одесса: Изд-во ВМБ*, 2011. 265 с.
3. Абатуров А.Е., Завгородняя Н.Ю. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов. *Здоровье ребенка*. 2012. № 1(36). С. 112-144.
4. Абатуров А.Е., Крючко Т.А., Кривуша Е.Л., Ткаченко О.Я. Нутритивная и медикаментозная коррекция дефицита кальция и витамина D у детей. *Здоровье ребенка*. 2018. № 7(13). С. 92-101. DOI: 10.22141/2224-0551.13.7.2018.148922.
5. Квашина Л.В. Особливості кальцієвого гомеостазу в дітей шкільного віку. *Здоровье ребенка*. 2018. Т. 13. № 1.
6. Поворознюк В.В., Балацкая Н.И., Григорьева Н.В. Коррекция дефицита витамина D высокими дозами холекальциферола. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2016. № 3(23). С. 32-41. doi: 10.22141/2224-1507.3.23.2016.85004.
7. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J. Laryngol. Otol.* 2010 May. Vol. 124(5). P. 465-9. doi: 10.1017/S0022215109992684. Epub 2010 Jan 13. PMID: 20067648.
8. Bartley J. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2010 Dec. Vol. 8(12). P. 1359-69. doi: 10.1586/eri.10.102. PMID: 21133662.
9. Blyth G.A.D., Connors L., Fodor C., Cobo E.R. The Network of Colonic Host Defense Peptides as an Innate Immune Defense Against Enteropathogenic Bacteria. *Front. Immunol.* 2020 May 20. Vol. 11. P. 965. doi: 10.3389/fimmu.2020.00965. PMID: 32508838; PMCID: PMC7251035.
10. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B., Lips P., Munns C.F., Lazaretti-Castro M., Giustina A., Bilezikian J. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr. Rev.* 2019 Aug 1. Vol. 40(4). P. 1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126. PMID: 30321335; PMCID: PMC6626501.
11. Brice D.C., Diamond G. Antiviral Activities of Human Host Defense Peptides. *Curr. Med. Chem.* 2020. Vol. 27(9). P. 1420-1443. doi: 10.2174/0929867326666190805151654. PMID: 31385762.
12. Carpagnano G.E., Di Lecce V., Quaranta V.N., Zito A., Buonamico E., Capozza E., Palumbo A., Di Gioia G., Valerio V.N., Resta O. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J. Endocrinol. Invest.* 2020 Aug 9. P. 1-7. doi: 10.1007/s40618-020-01370-x. Epub ahead of print. PMID: 32772324; PMCID: PMC7415009.
13. Cediell G., Pacheco-Acosta J., CastiUo-Durdn C. Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch. Argent. Pediatr.* 2018 Feb 1. Vol. 116(1). P. e75-e81. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2018.eng.e75. PMID: 29333826.
14. Chang S.W., Lee H.C. Vitamin D and health — The missing vitamin in humans. *Pediatr. Neonatol.* 2019 Jun. Vol. 60(3). P. 237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31101452.
15. Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020 Jul 15. Vol. 12(7). P. 2097. doi: 10.3390/nu12072097. PMID: 32679784; PMCID: PMC7400911.
16. Donnarumma G., Paoletti I., Fusco A., Perfetto B., Buomino E., de Gregorio V., Baroni A. β -Defensins: Work in Progress. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. № 901. P. 59-76. doi: 10.1007/5584_2015_5016. PMID: 26864271.
17. Elsofi D.H., Hammoud M.S. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018 Jan. № 175. P. 195-199. doi: 10.1016/j.jsmb.2017.01.023. Epub 2017 Feb 5. PMID: 28179126.
18. Esfandiary R., Halabian R., Behzadi E., Sedighian H., Jafari R., Imani Fooladi A.A. Performance evaluation of antimicrobial peptide Il-37 and hepcidin and β -defensin-2 secreted by mesenchymal stem cells. *Heliyon*. 2019 Oct 23. Vol. 5(10). P. e02652. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02652. PMID: 31687504; PMCID: PMC6820248.
19. Fan J., Luo Y., Qin Y., Wu C., Han X., Ouyang H., Zhang L., Cai P., Li N. The expression of β -Defensin-2, IL-22, IL-22R1 and IL-10R2 in rat model of *Klebsiella pneumonia* and their correlation with histological grades. *Exp. Lung Res.* 2020 May-Jun. Vol. 46(5). P. 109-116. doi: 10.1080/01902148.2020.1725690.
20. Heaney R.P. Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008 Aug. Vol. 88(2). P. 541S-544S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.541S. PMID: 18689398.
21. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017 Jun. Vol. 18(2). P. 153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1. PMID: 28516265.
22. Holly M.K., Diaz K., Smith J.G. Defensins in Viral Infection and Pathogenesis. *Annu. Rev. Virol.* 2017 Sep 29. Vol. 4(1). P. 369-391. doi: 10.1146/annurev-virology-101416-041734. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28715972.
23. Leiva-Juárez M.M., Kolls J.K., Evans S.E. Lung epithelial cells: therapeutically inducible effectors of antimicrobial defense. *Mucosal. Immunol.* 2018 Jan. Vol. 11(1). P. 21-34. doi: 10.1038/mi.2017.71. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28812547; PMCID: PMC5738267.
24. Maes K., Serré J., Mathyssen C., Janssens W., Gayan-Ramirez G. Targeting Vitamin D Deficiency to Limit Exacerbations in Respiratory Diseases: Utopia or Strategy With Potential? *Calcif. Tissue Int.* 2020 Jan. Vol. 106(1). P. 76-87. doi: 10.1007/s00223-019-00591-4. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31350569.
25. Mailhot G., White J.H. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients*. 2020 Apr 27. Vol. 12(5). P. 1233. doi: 10.3390/nu12051233. PMID: 32349265; PMCID: PMC7282029.
26. Meade K.G., O'Farrelly C. β -Defensins: Farming the Microbiome for Homeostasis and Health. *Front. Immunol.* 2019 Jan 25. № 9. P. 3072. doi: 10.3389/fimmu.2018.03072. PMID: 30761155; PMCID: PMC6362941.
27. Otte J.M., Werner I., Brand S., Chromik A.M., Schmitz F., Kleine M., Schmidt W.E. Human beta defensin 2 promotes intestinal wound healing in vitro. *J. Cell. Biochem.* 2008 Aug 15. Vol. 104(6). P. 2286-97. doi: 10.1002/jcb.21787. PMID: 18449938.
28. Panfili F.M., Roversi M., D'Argenio P., Rossi P., Cappa M., Fintini D. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric

population. *J. Endocrinol. Invest.* 2020 Jun 15. P. 1-9. doi: 10.1007/s40618-020-01327-0. Epub ahead of print. PMID: 32557271; PMCID: PMC7299247.

29. Pazgier M., Hoover D.M., Yang D., Lu W., Lubkowski J. Human beta-defensins. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006 Jun. Vol. 63(11). P. 1294-313. doi: 10.1007/s00018-005-5540-2. PMID: 16710608.

30. Sharma L., Feng J., Britto C.J., Dela Cruz C.S. Mechanisms of Epithelial Immunity Evasion by Respiratory Bacterial Pathogens. *Front. Immunol.* 2020 Feb 11. № 11. P. 91. doi: 10.3389/fimmu.2020.00091. PMID: 32117248; PMCID: PMC7027138.

31. Van Cleemput J., Poelaert K.C.K., Laval K., Vanderheijden N., Dhaenens M., Daled S., Boyen F., Pasmans F., Nauwynck H.J. An Alpha-herpesvirus Exploits Antimicrobial β -Defensins To Initiate Respiratory Tract Infection. *J. Virol.* 2020 Mar 31. Vol. 94(8). P. e01676-19. doi: 10.1128/JVI.01676-19. PMID: 31996426; PMCID: PMC7108845.

32. White J.H. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect. Immun.* 2008 Sep. Vol. 76(9). P. 3837-43. doi: 10.1128/IAI.00353-08. Epub 2008 May 27. PMID: 18505808; PMCID: PMC2519414.

33. Xu D., Lu W. Defensins: A Double-Edged Sword in Host Immunity. *Front. Immunol.* 2020 May 7. № 11. P. 764. doi: 10.3389/fimmu.2020.00764. PMID: 32457744; PMCID: PMC7224315.

34. Yang X., Cheng Y.T., Tan M.F., Zhang H.W., Liu W.Q., Zou G., Zhang L.S., Zhang C.Y., Deng S.M., Yu L., Hu X.Y., Li L., Zhou R. Overexpression of Porcine Beta-Defensin 2 Enhances Resistance to *Actinobacillus pleuropneumoniae* Infection in Pigs. *Infect. Immun.* 2015 Jul.

Vol. 83(7). P. 2836-43. doi: 10.1128/IAI.03101-14. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25916992; PMCID: PMC4468565.

35. Zemb P., Bergman P., Camargo C.A. Jr, Cavalier E., Cormier C., Courbebaisse M., Hollis B., Joulia F., Minisola S., Pilz S., Pludowski P., Schmitt F., Zdrenghea M., Souberbielle J.C. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020 Sep. № 22. P. 133-134. doi: 10.1016/j.jgar.2020.05.006. Epub 2020 May 29. PMID: 32474141; PMCID: PMC7256612.

36. Zhang K., Zhang H., Gao C., Chen R., Li C. Antimicrobial Mechanism of pBD2 against *Staphylococcus aureus*. *Molecules.* 2020 Jul 31. Vol. 25(15). P. 3513. doi: 10.3390/molecules25153513. PMID: 32752087; PMCID: PMC7435708.

37. Zhang X., Liu Z., Xia L., Gao J., Xu F., Chen H., Du Y., Wang W. Clinical features of vitamin D deficiency in children: A retrospective analysis. *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020 Feb. № 196. P. 105491. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105491. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31586638.

38. Zisi D., Challa A., Makis A. The association between vitamin D status and infectious diseases of the respiratory system in infancy and childhood. *Hormones (Athens).* 2019 Dec. Vol. 18(4). P. 353-363. doi: 10.1007/s42000-019-00155-z. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31768940; PMCID: PMC7092025.

Отримано/Received 04.11.2020

Рецензовано/Revised 16.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2020 ■

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; <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

T.A. Kruchko, MD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; e-mail: drkruchko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

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

O.Ya. Tkachenko, Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

V.L. Babych, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: babich.veronica84@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-9261-9051>

K.V. Myakota, Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Абатуров А.Е.¹, Крючко Т.А.², Кривуша Е.Л.¹, Ткаченко О.Я.², Бабич В.Л.¹, Мякота К.В.²

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

²Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Модуляция активности β -дефензиновой защиты у детей

Резюме. Актуальность. На современном этапе среди детского населения приобретает глобальный характер недостаточность витамина D и кальция, а также повышение риска развития инфекционных заболеваний. **Цель работы:** изучить влияние сочетанного применения витамина D и препаратов кальция на уровень DEFB4A в ротоглоточном секрете и состояние здоровья детей раннего возраста. **Материалы и методы.** Нами было проведено исследование влияния препарата Кальцикер у детей раннего возраста на уровень DEFB4A в ротоглоточном секрете, статус витамина D, уровень кальция в сыворотке крови. Основную группу составили 30 клинически здоровых детей раннего возраста, которые в течение 2 месяцев получали препарат Кальцикер 2,5 мл 3 раза в сутки. **Результаты.** У детей раннего возраста после курса применения препарата Кальцикер наблюдалось достоверное повышение концентрации кальция в сыворотке крови (t-критерий Стьюдента = 2,01; p = 0,05) и тенденция к повышению уровня витамина D с $32,4 \pm 1,9$ нг/мл до $37,4 \pm 1,7$ нг/мл

(t-критерий Стьюдента = 1,96; p = 0,0658). Содержание DEFB4A в ротоглоточном секрете у детей раннего возраста достоверно увеличилось с $28,9 \pm 2,3$ пг/мл до $58,9 \pm 4,7$ пг/мл (t-критерий Стьюдента = 5,73; p = 0,000001). На основе ка-тамнестического исследования (через 6 месяцев) установлено, что у детей старше одного года достоверно снизилось количество острых респираторных инфекций (с 4,5 до 2,3 случая в год) и значительно уменьшился процент осложнений на фоне заболеваний дыхательной системы. **Выводы.** Сочетание витамина D и кальция карбоната имеет высокую эффективность в процессе поддержания и восстановления необходимого уровня кальция у детей раннего возраста и не сопровождается риском развития гиперкальциемии. Применение препарата Кальцикер в течение 2 месяцев способствует достоверному повышению концентрации DEFB4A в ротоглоточном секрете и предупреждению развития острых респираторных инфекций.

Ключевые слова: витамин D; кальций; β -дефензины; дети

A.E. Abaturov¹, T.A. Kryuchko², O.L. Krivusha¹, O.Ya. Tkachenko², V.L. Babych¹, K.V. Myakota²

¹SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Modulation of β -defensin protection activity in children

Abstract. Background. At the present stage, vitamin D and calcium deficiency among children becomes global as well as the risk of infectious diseases caused by this pathology. Purpose: to study the effect of the combined use of vitamin D and calcium supplements on the level of DEFB4A in the oropharyngeal secretion and the health of young children. **Materials and methods.** We conducted a study of the effect of the drug Kalcyker in young children on the level of DEFB4A in the oropharyngeal secretion, the status of vitamin D, the serum level of calcium. The basic group consisted of 30 clinically healthy young children, who received Kalcyker 2.5 ml 3 times a day for 2 months. **Results.** After a course of Kalcyker, young children experienced a significant increase in the serum concentration of calcium (Student's t-test = 2.01; $p = 0.05$) and a tendency to increase the level of vitamin D from 32.4 ± 1.9 ng/ml to 37.4 ± 1.7 ng/ml (Student's

t-test = 1.96; $p = 0.0658$). The content of DEFB4A in the oropharyngeal secretion in young children significantly increased from 28.9 ± 2.3 pg/ml to 58.9 ± 4.7 pg/ml (Student's t-test = 5.73; $p = 0.000001$). Based on the follow-up findings (after 6 months), it was found that in children older than one year the number of acute respiratory infections decreased significantly (from 4.5 to 2.3 cases per year) and the percentage of complications due to respiratory diseases significantly reduced. **Conclusions.** The combination of vitamin D and calcium carbonate is highly effective in maintaining and restoring the required level of calcium in young children and is not accompanied by a risk of developing hypercalcemia. The two-month use of Kalcyker contributes to a significant increase in the concentration of defensin DEFB4A in the oropharyngeal secretion and prevents the development of acute respiratory infections.

Keywords: vitamin D; calcium; β -defensin; children



Особенности гемостаза у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в неонатальном периоде

Резюме. Актуальность. Среди причин высокой смертности у недоношенных новорожденных преобладают внутрижелудочковые кровоизлияния. **Целью исследования** стало выявление особенностей клинических проявлений нарушений гемостаза и показателей коагулограммы у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и различной массой тела в неонатальном периоде. **Материалы и методы.** В зависимости от срока гестации и массы тела проведено обследование системы гемостаза и клинических проявлений геморрагических расстройств у 227 новорожденных. Метод исследования — проспективное клиническое исследование. **Результаты.** У недоношенных новорожденных всех групп по сравнению с группой контроля на первой неделе жизни регистрировалась гипокоагуляция во всех фазах свертывания крови и повышенный фибринолиз с увеличением степени выраженности нарушений по мере снижения гестационного возраста, массы тела и присоединения инфекционной патологии. К концу неонатального периода у недоношенных с низкой массой тела и врожденной пневмонией отмечалась гипокоагуляция во второй и третьей фазах свертывания крови; у младенцев с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией сохранялась гипокоагуляция во всех фазах свертывания крови и повышенный фибринолиз. Доля внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных обеих исследуемых групп была статистически значимо больше (отношение шансов — $OR = 5,69 (4,15-7,80)$, $OR = 23,91 (16,81-34,00)$), чем в группе условно здоровых недоношенных детей, а частота внутрижелудочковых кровоизлияний III–IV степени у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией была статистически значимо выше ($OR = 5,24 (3,79-7,24)$), чем у младенцев с низкой массой тела и врожденной пневмонией. **Выводы.** Вышеперечисленное указывает на необходимость контроля гемостаза и профилактической антигеморрагической терапии у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в течение неонатального периода.

Ключевые слова: новорожденные; недоношенные; врожденная пневмония; гемостаз; коагулограмма

Введение

Среди причин ранней заболеваемости и высокой инвалидизации среди недоношенных новорожденных преобладают геморрагические расстройства и внутрижелудочковые кровоизлияния. По данным разных авторов, геморрагические нарушения у недоношенных младенцев встречаются в 60–90 % случаев. Степень тяжести внутричерепных геморрагий и, в соответствии с ней, частота инвалидности и смерти у недоношенных возрастает по мере снижения срока

гестации и массы тела. Так, если среди детей с очень низкой массой тела при рождении при отсутствии внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) летальность составляет 6,5 %, то при тяжелых кровоизлияниях — 70 % [1–4].

Цель исследования: выявить особенности клинических проявлений нарушения гемостаза и показателей коагулограммы у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и различной массой тела в неонатальном периоде.

Матеріали і методи

Проведено обстеження 227 новороджених, нахворілих в родильному фізіологічному відділенні, відділенні анестезіології та реанімації (с палатами для новороджених дітей) і педіатричному відділенні для недоношених новороджених ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Діти поступали на лікування і вихаживання з 22 роддомів і відділень анестезіології та реанімації установ здоров'я Республіки Беларусь в період з 2017 по 2019 рр.

Метод дослідження — проспективне клінічне дослідження.

Критерії постановки діагнозу «врожденная пневмония»: клінічні та лабораторні дані, наявність інфільтративних теней на рентгенограмі легких в перші 72 години життя. Критеріями виключення були: антенатально виявлені пороки розвитку, наявність генетичних захворювань і хромосомної патології, народження в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Проведено дослідження системи гемостазу в пробах венозної крові на 1–2, 5–7 і 19–21-і дні життя.

Всі новорожденні були розділені на чотири групи.

Першу досліджувану групу склали 55 новороджених з низькою масою тіла (1500–2499 г) при народженні, синдромом дихальних розладів і вродженою пневмонією, народившись в строку вагітності M_e (медіана) = 35,0 (33,0–36,0) тижнів, з масою тіла M_e = 2080,0 (1870,0–2420,0) г, довжиною тіла M_e = 45,0 (42,0–46,0) см, окружністю голови M_e = 31,0 (31,0–33,0) см, окружністю грудей M_e = 30,0 (28,0–31,0) см.

В групу порівняння увійшли 53 умовно здорових недоношених з низькою масою тіла (1500–2499 г) при народженні і синдромом дихальних розладів, народившись в строку вагітності M_e = 35,0 (35,0–36,0) тижнів, з масою тіла M_e = 2300,0 (2140,0–2400,0) г, довжиною тіла M_e = 45,0 (45,0–47,0) см, окружністю голови M_e = 32,0 (31,0–33,0) см, окружністю грудей M_e = 30,0 (29,0–32,0) см.

При оцінці показників фізичного розвитку і строку вагітності недоношених новороджених обох груп з низькою масою тіла — 1500–2499 г статистично значимих відмінностей не виявлено.

Во другій досліджуваній групі спостерігалися 56 новороджених з масою тіла 500–1499 г, синдромом дихальних розладів і вродженою пневмонією, народившись в строку вагітності M_e = 28,0 (27,0–30,5) тижнів, з масою тіла M_e = 1115,0 (945,0–1400,0) г, довжиною тіла M_e = 37,0 (34,0–40,0) см, окружністю голови M_e = 26,0 (25,0–28,0) см, окружністю грудей M_e = 23,0 (21,5–25,5) см.

Контрольну групу склали 63 здорових доношених новороджених, народившись в строку вагітності M_e = 39,0 (39,0–40,0) тижнів, з масою тіла M_e = 3370,0 (3250,0–3620,0) г, довжиною тіла M_e = 52,0 (52,0–53,0) см, окружністю голови M_e = 35,0 (34,0–36,0) см, окружністю грудей M_e = 34,0 (33,0–34,0) см.

Гемостазіограма виконувалася на чотирьохканальному автоматичному коагулометрі ACL-10000,

Instrumentation Laboratory (США). Дослідження показників гемостазу в плазмі крові проводилося реагентами Hemosil Normal Control Assayed (США). Для визначення D-димера в сироватці крові використовувався напівавтоматичний біохімічний аналізатор Clima MC-15 (Іспанія) турбидиметричним методом реагентами виробника «P.Z. Cormay S.A.» (Польща). В гемостазіограмі оцінювалися показники активованого частинного тромбопластинового часу (АЧТВ), коефіцієнта АЧТВ (R), протромбінового часу (ПВ), протромбінового індексу по Квіку (ПІ), міжнародного нормалізованого відношення (МНО), тромбінового часу (ТВ), фібриногена і D-димера.

Карта обстеження новороджених дітей і форма інформованого згоди для виконання досліджень затверджені на засіданні комісії по медичній етиці державного університету «Республіканський науково-практичний центр «Мать и дитя».

Для кожного з обстежених новороджених одержано інформоване згоду законних представників на участь в дослідженні.

Статистична обробка даних виконувалася з допомогою пакета програм Statistica 10 і Microsoft Excel. Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювалася тестами Колмогорова — Смирнова і Лилієфорса. При нормальній розподілу величин розраховувалося середнє і його середньквдратичне відхилення ($M \pm SD$) з вказанням довірчого інтервалу ($\pm 95,5$ ДІ), критерій Ст'юдента (t). При відхиленні від нормального — M_e і інтерквартильний розмах (25–75 %), критерій Манна — Уїтні (U). При порівнянні показника в декількох незалежних групах використовувався непараметричний критерій Краскела — Уолліса (H) і для множинності порівняння критерій z. Для порівняння показника в динаміці застосовувався критерій Фрідмана (χ^2_F) і критерій Вількоксона (T). Для визначення статистично значимих відмінностей якісних величин використовувався хі-квадрат Пірсона (χ^2), уточнюючий критерій з поправкою Йетса (χ^2_Y) або точний критерій Фішера (F), уточнюючий критерій — тест Фішера двосторонній ($F_{дв}$). При статистично значимих відмінностях проводився розрахунок відношення шансів (OR) з довірчим інтервалом ($\pm 95,5\%$ ДІ). Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати і обговорення

Основними захворюваннями в групі умовно здорових недоношених новороджених були: дихальне розлад у новорожденного (код МКБ 10: P22) — у 37 (69,8 %), неонатальна жовтуха (код МКБ 10: P59) — у 16 (30,2 %) дітей. В першій досліджуваній групі новороджених з низькою масою тіла при народженні спостерігалися: вроджена пневмонія (код МКБ 10: P23) — у 55 (100,0 %), інфекційні захворювання, специфічні для перинатального періоду (код МКБ 10: P37, P39), — у 29 (52,7 %), бронхолегочна дисплазія (БЛД) (код МКБ 10: P27.1) — у

1 (1,8 %) младенца. Во второй исследуемой группе у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении врожденная пневмония регистрировалась у 56 (100,0 %), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода, — у 20 (35,7 %), БЛД — у 24 (42,9 %), врожденный сепсис (код МКБ 10: P36) — у 4 (7,1 %) младенцев.

В группе условно здоровых новорожденных регистрировались следующие виды геморрагических расстройств: ВЖК I степени — у 3 (5,7 %) новорожденных, геморрагический синдром — у 3 (5,7 %). В первой исследуемой группе ВЖК I степени наблюдались у 11 (20,0 %), III степени — у 3 (5,5 %) новорожденных, геморрагический синдром — у 10 (18,2 %) младенцев. Во второй исследуемой группе ВЖК I степени регистрировались у 11 (19,6 %), II степени — у 9 (16,1 %), III степени — у 9 (16,1 %) и IV степени — у 4 (7,1 %) новорожденных, геморрагический синдром — у 18 (32,1 %) младенцев.

Проведен анализ показателей свертываемости крови у недоношенных новорожденных на 1–2-е сутки жизни (табл. 1).

В первые двое суток жизни статистически значимо более высокие показатели АЧТВ ($p < 0,001$), коэффициента R ($p < 0,001$), ПВ ($p < 0,001$), МНО ($p < 0,001$), ТВ ($p < 0,001$), D-димера ($p < 0,001$) на фоне низких значений ПИ ($p < 0,001$) и фибриногена ($p < 0,001$) регистрировались у условно здоровых недоношенных по сравнению со здоровыми доношенными.

Похожая картина, но с более высокими значениями АЧТВ ($p = 0,004$, $p < 0,001$), коэффициента R ($p = 0,007$, $p < 0,001$), ПВ ($p = 0,004$, $p < 0,001$), МНО ($p = 0,002$, $p < 0,001$), ТВ ($p < 0,001$, $p < 0,001$), D-димера ($p = 0,002$, $p < 0,001$) на фоне низких значений ПИ ($p < 0,001$) и фибриногена ($p < 0,001$) соответственно отмечалась у недоношенных новорожденных с низкой массой тела и врожденной пневмонией по

Таблица 1. Показатели коагулограммы недоношенных новорожденных на 1–2-е сутки жизни, Ме (25–75 %)

Показатели	Первая исследуемая группа, n = 55	Вторая исследуемая группа, n = 56	Группа сравнения, n = 53	Группа контроля, n = 63	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5	6
АЧТВ, с	47,1 (41,7–57,1)	49,9 (43,4–58,7)	38,2 (36,5–43,5)	32,1 (30,9–33,6)	H = 133,5; $p < 0,001$; Z ₂₋₄ = 3,4; $p = 0,004$; Z ₂₋₅ = 9,6; $p < 0,001$; Z ₃₋₄ = 3,9; $p < 0,001$; Z ₃₋₅ = 9,6; $p < 0,001$; Z ₄₋₅ = 6,0; $p < 0,001$
Коэффициент R	1,7 (1,5–2,0)	1,8 (1,6–2,0)	1,4 (1,3–1,6)	1,2 (1,1–1,2)	H = 125,0; $p < 0,001$; Z ₂₋₄ = 3,2; $p = 0,007$; Z ₂₋₅ = 9,2; $p < 0,001$; Z ₃₋₄ = 3,9; $p < 0,001$; Z ₃₋₅ = 9,9; $p < 0,001$; Z ₄₋₅ = 5,8; $p < 0,001$
ПВ, с	21,4 (18,5–24,4)	21,3 (19,1–23,7)	18,5 (17,5–19,6)	16,3 (15,5–17,2)	H = 103,9; $p < 0,001$; Z ₂₋₄ = 3,4; $p = 0,004$; Z ₂₋₅ = 8,5; $p < 0,001$; Z ₃₋₄ = 3,7; $p = 0,001$; Z ₃₋₅ = 8,9; $p < 0,001$; Z ₄₋₅ = 4,9; $p < 0,001$
ПИ, %	56,0 (44,5–64,3)	48,2 (43,0–56,2)	64,2 (57,6–68,8)	78,3 (72,2–84,3)	H = 124,8; $p < 0,001$; Z ₂₋₅ = 8,4; $p < 0,001$; Z ₃₋₄ = 4,5; $p < 0,001$; Z ₃₋₅ = 10,4; $p < 0,001$; Z ₄₋₅ = 5,6; $p < 0,001$
МНО	1,6 (1,4–1,9)	1,7 (1,5–2,0)	1,4 (1,3–1,5)	1,3 (1,2–1,3)	H = 100,0; $p < 0,001$; Z ₂₋₄ = 3,7; $p = 0,002$; Z ₂₋₅ = 7,6; $p < 0,001$; Z ₃₋₄ = 5,0; $p < 0,001$; Z ₃₋₅ = 9,1; $p < 0,001$; Z ₄₋₅ = 3,8; $p < 0,001$
ТВ, с	28,3 (24,3–30,9)	27,5 (23,5–31,1)	22,5 (21,0–23,9)	17,4 (16,7–18,9)	H = 146,3; $p < 0,001$; Z ₂₋₄ = 4,7; $p < 0,001$; Z ₂₋₅ = 10,6; $p < 0,001$; Z ₃₋₄ = 4,0; $p < 0,001$; Z ₃₋₅ = 10,0; $p < 0,001$; Z ₄₋₅ = 5,7; $p < 0,001$

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6
МНО	1,4 (1,3–1,5)	1,5 (1,4–1,7)	1,2 (1,1–1,2)	1,1 (1,1–1,2)	H = 139,6; p < 0,001; Z ₂₋₄ = 4,8; p < 0,001; Z ₂₋₅ = 8,5; p < 0,001; Z ₃₋₄ = 6,8; p < 0,001; Z ₃₋₅ = 10,7; p < 0,001; Z ₄₋₅ = 3,5; p = 0,003
ТВ, с	24,2 (20,6–26,4)	24,7 (22,4–28,2)	19,6 (18,6–21,3)	15,9 (14,9–16,9)	H = 161,0; p < 0,001; Z ₂₋₄ = 4,4; p < 0,001; Z ₂₋₅ = 10,2; p < 0,001; Z ₃₋₄ = 5,4; p < 0,001; Z ₃₋₅ = 11,3; p < 0,001; Z ₄₋₅ = 5,6; p < 0,001
Фибриноген, г/л	3,0 (2,7–3,5)	2,5 (2,1–3,0)	3,3 (3,0–3,6)	4,3 (4,0–4,7)	H = 141,4; p < 0,001; Z ₂₋₅ = 8,3; p < 0,001; Z ₃₋₄ = 4,4; p < 0,001; Z ₃₋₅ = 11,4; p < 0,001; Z ₄₋₅ = 6,7; p < 0,001
D-димер, мкг/мл	1,3 (1,1–1,9)	2,7 (2,2–3,2)	0,8 (0,6–1,2)	0,0 (0,0–0,0)	H = 166,8; p < 0,001; Z ₂₋₅ = 8,3; p < 0,001; Z ₃₋₄ = 5,9; p < 0,001; Z ₃₋₅ = 12,4; p < 0,001; Z ₄₋₅ = 6,2; p < 0,001

p < 0,001), ПВ (p = 0,001, p < 0,001), МНО (p < 0,001, p < 0,001), ТВ (p < 0,001, p < 0,001), D-димера (p < 0,001) на фоне низких значений ПИ (p = 0,003, p < 0,001) и фибриногена (p < 0,001) соответственно наблюдалась у недоношенных новорожденных с низкой массой тела и врожденной пневмонией по сравнению с данными коагулограмм условно здоровых недоношенных и группы контроля.

Похожая картина, но с наибольшей статистически значимой разницей между показателями АЧТВ (p < 0,001, p < 0,001), коэффициента R (p < 0,001, p < 0,001), ПВ (p < 0,001, p < 0,001), МНО (p < 0,001, p < 0,001), ТВ (p < 0,001, p < 0,001), D-димера (p < 0,001, p < 0,001) на фоне низких значений ПИ (p < 0,001, p < 0,001) и фибриногена (p < 0,001, p < 0,001) соответственно наблюдалась у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией по сравнению с данными группы сравнения и младенцами группы контроля.

Все изложенное свидетельствует о гипокоагуляции во всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе (различной степени выраженности в зависимости от срока гестации, массы тела и сопутствующей патологии) у недоношенных новорожденных всех трех групп к концу раннего неонатального периода [5–8].

Проведен анализ показателей свертываемости крови у недоношенных новорожденных на 19–21-е сутки жизни (табл. 3).

Отсутствие статистически значимых различий между показателями АЧТВ, коэффициента R, ПВ, ПИ, МНО, ТВ у условно здоровых недоношенных по сравнению со здоровыми доношенными свидетельствует о восстановлении свертывающей и противосвертывающей систем гемостаза к концу неонатального периода.

При сравнении показателей коагулограммы у недоношенных новорожденных с низкой массой тела и врожденной пневмонией с данными условно здоровых недоношенных наблюдается отсутствие статистических различий между показателями АЧТВ, коэффициента R, МНО, фибриногена и D-димера и статистически значимых различий более высокого значения ПВ (p = 0,003), ТВ (p < 0,001) на фоне более низкого значения ПИ (p = 0,002). По сравнению с данными новорожденных группы контроля отмечаются более высокие значения АЧТВ (p < 0,001), коэффициента R (p < 0,001), ПВ (p < 0,001), МНО (p = 0,002), ТВ (p < 0,001) и D-димера (p < 0,001) на фоне низких значений ПИ (p < 0,001) и фибриногена (p < 0,001), что указывает на неполное восстановление функций системы гемостаза со склонностью к гипокоагуляции во второй и третьей фазах свертывания крови к концу неонатального периода.

К концу первого месяца жизни статистически значимо более высокие значения АЧТВ (p < 0,001, p < 0,001), коэффициента R (p < 0,001, p < 0,001), ПВ (p < 0,001, p < 0,001), МНО (p < 0,001, p < 0,001), ТВ (p < 0,001, p < 0,001), D-димера (p < 0,001, p < 0,001) на фоне низких значений ПИ (p < 0,001, p < 0,001) и фибриногена (p < 0,001, p < 0,001) соответственно отмечались у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией по сравнению с данными группы сравнения и группы контроля, что указывает на сохраняющуюся гипокоагуляцию во всех фазах свертывания крови и повышенный фибринолиз [5–8].

Проведен сравнительный анализ частоты развития геморрагических осложнений у недоношенных новорожденных (табл. 4).

По данным отношения шансов, доля внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных ново-

рожденных первой и второй исследуемых групп как в общем количестве (OR = 5,69 (4,15–7,80), OR = 23,91 (16,81–34,00)), так и I–II степени (OR = 4,17 (2,94–5,90), OR = 9,26 (6,89–12,43)) соответственно, была статистически значимо больше, чем в группе условно здоровых недоношенных детей. Частота ВЖК III–IV степени у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией была статистически значимо выше (OR = 5,24 (3,79–7,24)), чем у младенцев с низкой массой тела и врожденной пневмонией. ВЖК III–IV степени у условно здоровых новорожденных не регистрировались.

Геморрагические расстройства у недоношенных новорожденных второй исследуемой группы встречались ста-

статистически значимо чаще ($OR = 7,89 (5,87-10,62)$), чем у новорожденных группы сравнения, без значимых различий между первой и второй исследуемыми группами.

Выводы

1. По результатам коагулограммы, у недоношенных новорожденных всех групп с 1-х суток и до конца 1-й недели жизни регистрировалась гипокоагуляция во всех фазах свертывания крови и повышенный фибринолиз с увеличением степени выраженности нарушений по мере снижения гестационного возраста, массы тела и присоединения инфекционной патологии. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения у недоношенных младенцев профилактики геморрагических расстройств с 1-х суток жизни.

Таблица 3. Показатели коагулограммы недоношенных новорожденных исследуемых групп на 19–21-е сутки жизни. Ме (25–75 %)

Показатели	Первая исследуемая группа, n = 55	Вторая исследуемая группа, n = 56	Группа сравнения, n = 53	Группа контроля, n = 63	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5	6
АЧТВ, с	32,3 (30,4–33,7)	37,2 (35,2–41,2)	31,3 (30,5–32,2)	29,3 (27,6–31,0)	H = 119,5; p < 0,001; Z _{2–5} = 4,3; p < 0,001; Z _{3–4} = 8,2; p < 0,001; Z _{3–5} = 10,0; p < 0,001; Z _{4–5} = 2,6; p = 0,049
Коэффициент R	1,2 (1,1–1,2)	1,3 (1,3–1,5)	1,1 (1,1–1,2)	1,1 (1,0–1,1)	H = 115,0; p < 0,001; Z _{2–5} = 3,9; p < 0,001; Z _{3–4} = 8,5; p < 0,001; Z _{3–5} = 9,5; p < 0,001
ПВ, с	16,5 (15,8–17,5)	17,8 (16,8–19,2)	15,4 (14,5–16,5)	14,2 (13,5–15,2)	H = 85,3; p < 0,001; Z _{2–4} = 3,5; p = 0,003; Z _{2–5} = 5,7; p < 0,001; Z _{3–4} = 6,5; p < 0,001; Z _{3–5} = 8,4; p < 0,001
ПИ, %	83,9 (78,3–90,1)	73,1 (69,0–78,5)	92,3 (87,4–96,6)	96,8 (93,6–100,1)	H = 104,8; p < 0,001; Z _{2–4} = 3,6; p = 0,002; Z _{2–5} = 5,7; p < 0,001; Z _{3–4} = 7,7; p < 0,001; Z _{3–5} = 9,7; p < 0,001
МНО	1,2 (1,1–1,2)	1,3 (1,2–1,4)	1,1 (1,0–1,1)	1,1 (1,0–1,1)	H = 96,8; p < 0,001; Z _{2–4} = 3,6; p = 0,002; Z _{2–5} = 3,5; p = 0,003; Z _{3–4} = 8,6; p < 0,001; Z _{3–5} = 8,0; p < 0,001
ТВ, с	19,3 (18,5–22,2)	22,2 (21,0–24,5)	17,3 (16,3–18,4)	16,0 (15,2–16,9)	H = 132,2; p < 0,001; Z _{2–4} = 5,1; p < 0,001; Z _{2–5} = 7,2; p < 0,001; Z _{3–4} = 8,4; p < 0,001; Z _{3–5} = 10,1; p < 0,001
Фибриноген, г/л	3,7 (3,3–4,1)	3,0 (2,8–3,3)	3,9 (3,4–4,3)	4,5 (4,1–4,8)	H = 97,9; p < 0,001; Z _{2–5} = 5,1; p < 0,001; Z _{3–4} = 6,1; p < 0,001; Z _{3–5} = 9,7; p < 0,001; Z _{4–5} = 4,1; p < 0,001
D-димер, мкг/мл	0,4 (0,0–0,7)	1,1 (0,8–1,2)	0,1 (0,0–0,5)	0,0 (0,0–0,0)	H = 106,0; p < 0,001; Z _{2–5} = 4,3; p < 0,001; Z _{3–4} = 6,9; p < 0,001; Z _{3–5} = 9,4; p < 0,001; Z _{4–5} = 3,1; p = 0,010

Таблица 4. Анализ частоты развития геморрагических осложнений у недоношенных новорожденных в исследуемых группах и группе сравнения, абс. (%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n = 55	Вторая исследуемая группа, n = 56	Группа сравнения, n = 53	Статистическая значимость различий	OR ($\pm$ 95,5% ДИ)
ВЖК (всего)	14 (25,5)	33 (58,9)	3 (5,7)	$\chi^2_{12-3} = 11,4$; $p < 0,001$; $F_{дв_{2-4}} = 0,07$; $p = 0,007$; $F_{дв_{3-4}} = 0,32$; $p < 0,001$	$OR_{2-3} = 4,20$ (2,88–6,20) $OR_{2-4} = 5,69$ (4,15–7,80) $OR_{3-4} = 23,91$ (16,81–34,00)
I–II степень	11 (20,0)	20 (35,7)	3 (5,7)	$F_{дв_{2-4}} = 0,05$; $p = 0,043$; $F_{дв_{3-4}} = 0,14$; $p < 0,001$	$OR_{2-4} = 4,17$ (2,94–5,90) $OR_{3-4} = 9,26$ (6,89–12,43)
III–IV степень	3 (5,5)	13 (23,2)	0 (0,0)	$F_{2-3} = 0,06$; $p = 0,007$	$OR_{2-3} = 5,24$ (3,79–7,24)
Геморрагические расстройства	10 (18,2)	18 (32,1)	3 (5,7)	$F_{дв_{3-4}} = 0,11$; $p < 0,001$	$OR_{3-4} = 7,89$ (5,87–10,62)

2. К концу неонатального периода у недоношенных новорожденных группы сравнения наблюдалась нормализация показателей гемостаза. У недоношенных младенцев с низкой массой тела и врожденной пневмонией отмечалось неполное восстановление функций системы гемостаза со склонностью к гипокоагуляции во второй и третьей фазах свертывания крови. У недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией сохранялась гипокоагуляция во всех фазах свертывания крови и повышенный фибринолиз.

3. По данным отношения шансов, доля внутрижелудочковых кровоизлияний и геморрагических расстройств у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией была статистически значимо больше, чем в группе условно здоровых недоношенных детей. Частота ВЖК III–IV степени у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией была статистически значимо выше, чем у младенцев с низкой массой тела и врожденной пневмонией. Полученные данные свидетельствуют о необходимости контроля гемостаза и профилактической антигеморрагической терапии в течение неонатального периода у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией.

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

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

Список литературы

1. Володин Н.Н., Горелышев С.К., Попов В.Е. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи: методические рекомендации. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины совместно с Ассоциацией детских нейрохирургов России. М., 2014. 52 с.
2. Ballabh P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr. Res.* 2010. № 67 (1). P. 1–8.
3. Шабалов Н.П. Неонатология: Учеб. пособие. В 2 т. Т. I. 3-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 608 с.
4. Volpe J.J. Intracranial hemorrhage: germinal matrix intraventricular hemorrhage. Ed. *Neurology of the Newborn*. 5th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. P. 517–288.
5. Володин Н.Н. Детские болезни. Т. 1. Неонатология. Под ред. Н.Н. Володиной, Ю.Г. Мухиной, А.И. Чубаровой. М.: Династия, 2011. 512 с.
6. Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г. Практические рекомендации: Пер. с нем. Ред. пер.: Р. Вауэр, Г.А. Шишко. М.: Медицинская литература, 2011. 592 с.
7. Дмитриев В.В. Практические вопросы клинической коагулологии. Минск: Беларуская навука, 2017. 278 с.
8. Christensen R.D., Baer V.L., Lambert D.K., Henry E., Ilstrup S.J., Bennett S.T. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants (CME). *Transfusion*. 2014. № 54 (3). P. 627–632.

Получено/Received 28.10.2020

Рецензировано/Revised 10.11.2020

Принято в печать/Accepted 20.11.2020 ■

Information about authors

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

Горячко О.М., Сукало О.В.

Білоруський державний медичний університет, м. Мінськ, Білорусь

Особливості гемостазу в недоношених новонароджених із уродженою пневмонією в неонатальному періоді

Резюме. Актуальність. Серед причин високої смертності у недоношених новонароджених переважають внутрішньошлункові крововиливи. **Метою дослідження** стало виявлення особливостей клінічних проявів порушення гемостазу і показників коагулограми у недоношених новонароджених із уродженою пневмонією і різною масою тіла в неонатальному періоді. **Матеріали та методи.** Залежно від терміну гестації та маси тіла проведено обстеження системи гемостазу та клінічних проявів геморагічних розладів у 227 новонароджених. **Метод дослідження** — проспективне клінічне дослідження. **Результати.** У недоношених новонароджених усіх груп порівняно з групою контролю на першому тижні життя реєструвалася гіпокоагуляція у всіх фазах згортання крові і підвищений фібриноліз зі збільшенням ступеня вираженості порушень у міру зниження гестаційного віку, маси тіла і приєднання інфекційної патології. До кінця неонатального періоду в недоношених із низькою масою тіла і вродженою пневмонією відзначалася гіпокоагуляція у другій і третій фазах згортання крові, у не-

мовлят із дуже низькою й екстремально низькою масою тіла і вродженою пневмонією зберігалася гіпокоагуляція у всіх фазах згортання крові і підвищений фібриноліз. Частка внутрішньошлункових крововиливів у недоношених новонароджених обох досліджуваних груп була статистично значуще більше (відношення шансів — $OR = 5,69 (4,15-7,80)$, $OR = 23,91 (16,81-34,00)$), ніж у групі умовно здорових недоношених дітей, а частота внутрішньошлункових крововиливів III–IV ступеня у недоношених новонароджених із дуже низькою й екстремально низькою масою тіла і вродженою пневмонією була статистично значуще вище ($OR = 5,24 (3,79-7,24)$), ніж у немовлят із низькою масою тіла і вродженою пневмонією. **Висновки.** Вищеперелічене вказує на необхідність контролю гемостазу і профілактичної антигеморагічної терапії у недоношених новонароджених із вродженою пневмонією протягом неонатального періоду.

Ключові слова: новонароджені; недоношені; уроджена пневмонія; гемостаз; коагулограма

A.N. Harachka, A.V. Sukalo

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hemostasis in premature newborns with congenital pneumonia in the neonatal period

Abstract. Background. Intraventricular hemorrhages predominate among the causes of high mortality in premature newborns. The purpose of the study was to identify the features of clinical manifestations of hemostasis disorders and coagulogram indicators in premature newborns with congenital pneumonia and varying body weight in the neonatal period. **Materials and methods.** Depending on the gestational age and body weight, the hemostatic system and clinical manifestations of hemorrhagic disorders were examined in 227 newborns. The study was designed as a prospective clinical trial. **Results.** In preterm infants of all groups, compared with the control group, hypocoagulation in all phases of blood clotting and increased fibrinolysis were registered in the first week of life, with an increase in the severity of disorders as the gestational age, body weight, and infectious pathology were reduced. By the end of the neonatal period, premature infants with low body weight and congenital pneumonia showed hypocoagulation in the second

and third phases of blood clotting, infants with very low and extremely low body weight and congenital pneumonia maintained hypocoagulation in all phases of blood clotting and increased fibrinolysis. The proportion of intraventricular hemorrhages in premature newborns of both study groups was statistically significantly high ($OR = 5.69 (4.15-7.80)$, $OR = 23.91 (16.81-34.00)$) than in the group of apparently healthy premature infants, and the frequency of intraventricular hemorrhages grade III–IV in premature newborns with very low and extremely low body weight and congenital pneumonia was statistically significantly higher ($OR = 5.24 (3.79-7.24)$) than in infants with low body weight and congenital pneumonia. **Conclusions.** The above points out the need for hemostasis control and preventive antihemorrhagic therapy in premature newborns with congenital pneumonia during the neonatal period.

Keywords: newborns; premature babies; congenital pneumonia; hemostasis; coagulogram

Прогностическое значение ренальной оксигенации в первые сутки жизни у недоношенных детей с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком в ранней диагностике острого повреждения почек

Резюме. Актуальность. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток (ГЗОАП) приводит к феномену «обкрадывания» большого круга кровообращения и гипоперфузии почек, что может способствовать развитию острого повреждения почек (ОПП) у недоношенных новорожденных. Изучение ренальной оксигенации в первый день жизни методом спектроскопии в ближней инфракрасной области может оказаться полезным для определения группы риска по развитию ОПП у этих пациентов. **Цель исследования:** оценить прогностическую значимость ренальной оксигенации в первые сутки жизни у недоношенных детей с ГЗОАП для ранней диагностики ОПП. **Материалы и методы.** Обследовано 74 недоношенных ребенка (гестационный возраст 29–36 недель), которые находились на лечении в отделении анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от наличия открытого артериального протока (ОАП) и его гемодинамической значимости: I группа — 40 детей с ГЗОАП, II группа — 17 детей с ОАП без гемодинамических расстройств, III группа — 17 детей с закрытым артериальным протоком (ЗАП). В каждой из групп выделены подгруппы с наличием или отсутствием ОПП. Клиническое обследование и лечение недоношенных новорожденных осуществлялось по общепринятой методике. Диагностика и стратификация степени тяжести ОПП проводились по критериям неонатальной модификации KDIGO, для чего изучались концентрация сывороточного креатинина и уровень диуреза. Эхокардиография с доплерометрией выполнялась в 5–11 часов жизни. Региональную оксигенацию в почках ($RrSO_2$) контролировали с помощью спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне. **Результаты.** ОПП на третьи сутки жизни было диагностировано у 52,5 % детей с ГЗОАП, что в 2,2 раза чаще, чем у детей с ОАП без гемодинамической значимости ($p < 0,05$), и в 4,4 раза чаще, чем с ЗАП ($p < 0,007$). На пятые сутки жизни ОПП выявлено еще у двух детей с ГЗОАП, и общее количество увеличилось до 57,5 %. В группах детей с ОАП без гемодинамических расстройств и ЗАП на третий и пятый дни жизни имела место только ОПП I степени, в то время как у детей с ГЗОАП наблюдалась II–III степень ОПП. Ренальная оксигенация в первые сутки жизни была ниже 68 % в основном у детей с ГЗОАП + ОПП. Крайне низкие уровни $RrSO_2$ в первые сутки, ассоциированные с развитием ОПП на третьи сутки, в выборке ГЗОАП + ОПП составили 49–52 %. У детей с ГЗОАП с развившимся к третьим суткам жизни ОПП показатель $RrSO_2$ в первые сутки жизни составил $56,1 \pm 4,5$ % против $63,90 \pm 9,72$ % у детей без ОПП ($p < 0,01$). Установлена обратная корреляционная зависимость между показателем $RrSO_2$ в первый день жизни и концентрацией креатинина крови на третий день жизни ($\rho = -0,434$; $p < 0,02$). **Выводы.** Низкая ренальная оксигенация при ближней инфракрасной спектроскопии в первые сутки жизни связана с развитием острого повреждения почек на третьи сутки жизни у недоношенных детей с ГЗОАП.

Ключевые слова: недоношенные дети; гемодинамически значимый открытый артериальный проток; острое повреждение почек; ренальная оксигенация

Введение

Частота острого повреждения почек (ОПП) у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, в среднем составляет 30 % [1]. Острое повреждение почек относится к потенциально опасным состояниям у новорожденных, поскольку увеличивает риск смерти на 50 % [1].

Одним из этиологических факторов ОПП у недоношенных считается гемодинамически значимый открытый артериальный проток (ГЗОАП) [2–6]. У этих детей шунтирование крови в протоке слева направо способствует избыточной циркуляции крови в легких и развитию феномена «обкрадывания» большого круга кровообращения, что приводит к гипоперфузии органов, в том числе и почек. Нарушение почечного кровообращения представляет собой фактор риска развития ОПП [7–10].

В то время как гемодинамические расстройства при ГЗОАП, касающиеся респираторной и центральной нервной системы, находятся под тщательным наблюдением, на поражение почек обращают меньшее внимание. Определенную роль в этом играет сложность диагностики ОПП у новорожденных. Согласно неонатальной модификации KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний), критериями ОПП являются олигурия и повышение уровня сывороточного креатинина [11].

Трудности применения данных критериев в неонатологии объясняются тем, что в первые сутки жизни практически у всех новорожденных наблюдается физиологическая олигурия, а повышенный уровень сывороточного креатинина может быть связан с уровнем креатинина матери [12, 13]. Кроме этого, диагностика ОПП основывается на повышении уровня креатинина сыворотки крови более чем на 26,5 мкмоль/л на протяжении 48 часов, в результате данный диагноз можно поставить не ранее третьих суток жизни. В связи с этим поиск ранних маркеров повреждения почек у новорожденных является актуальным.

Принимая во внимание тот факт, что у недоношенных детей с ГЗОАП наблюдается гипоперфузия почек, которая может быть причиной развития ОПП, рекомендуется изучить состояние ренальной оксигенации в первый день жизни. Информацию по этому поводу может предоставить новый метод неинвазивного мониторинга оксигенации тканей *in vivo* в реальном времени — спектроскопия в ближней инфракрасной области (Near-Infrared Spectroscopy — NIRS) [14–17].

NIRS почек является надежным параметром ренальной оксигенации ($RrSO_2$). С учетом особенностей данного метода исследования фактически определяется уровень насыщения венозной крови кислородом (венозная сатурация), т.е. количество кислорода, оставшееся в крови после его экстракции в почках [18, 19].

Цель: оценить прогностическую значимость ренальной оксигенации в первые сутки жизни у недоношенных детей с ГЗОАП в ранней диагностике ОПП.

Материалы и методы

Когортное проспективное исследование проводилось в 2018–2019 годах на базе отделения анестезиологии и интенсивной терапии новорожденных КП «Днепропетровская областная детская клиническая больница» и было одобрено комиссией по медицинской этике больницы.

Критерии включения: недоношенные новорожденные в сроке гестации 29–36 недель с ГЗОАП, открытым артериальным протоком (ОАП), закрытым артериальным протоком (ЗАП), подписанное информированное согласие родителей на участие в исследовании.

Критерии исключения: врожденные пороки развития, внутрижелудочковые и внутричерепные кровоизлияния III–IV степени, сепсис, тяжелая интранатальная асфиксия, заболевания кожи, задержка внутриутробного развития.

Обследовано 74 недоношенных новорожденных, которые поступили под наблюдение в первые сутки жизни. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от наличия ОАП и его гемодинамической значимости: I группа — 40 детей с ГЗОАП, II группа — 17 детей с ОАП без гемодинамических расстройств, III группа — 17 детей с ЗАП. В каждой из групп выделены подгруппы с наличием или отсутствием ОПП.

Клиническое обследование и лечение недоношенных новорожденных проводилось по общепринятой методике [20, 21].

Для закрытия артериального протока при ГЗОАП 32 недоношенным использовали ибупрофен, 8 — ретриктивную инфузионную терапию [22].

Эхокардиография с доплерометрией с помощью широкополосного микроконвексного датчика с частотой 5–8 МГц (Toshiba Nemso XG, модель SSA-580A, Япония) выполнялась при поступлении в отделение (5–11 часов жизни) и далее ежедневно для определения ОАП, его размера и гемодинамической значимости. Диаметр протока измеряли во время конечной систолы в точке максимального сужения с использованием цветного доплеровского потока. Критерии ГЗОАП: большой размер протока ($> 1,5$ мм у новорожденных массой < 1500 г; $> 1,4$ мм/кг у новорожденных массой ≥ 1500 г), шунтирование слева направо, нарастающий или пульсирующий кровоток в протоке, увеличение отношения размера левого предсердия к корню аорты $> 1,4$, диастолический кровоток в легочной артерии $> 0,2$ м/с, ретроградный диастолический кровоток в постдуктальном отделе нисходящей части аорты [23].

$RrSO_2$ оценивалась при помощи NIRS аппаратом Somanetics INVOS 5100 C (США). Неонатальные датчики размещали над областью правой почки с предварительной ее ультразвуковой визуализацией. Суточный мониторинг $RrSO_2$ проведен в первый (5–11 часов жизни) и третий день жизни. Среднесуточное значение $RrSO_2$ рассчитывали для каждого ребенка, а также для группы пациентов. Нормальными показателями $RrSO_2$ в первые сутки жизни считались 88–95 %, третьи сутки — 85–90 % [18].

Диагностика и стратификация степени тяжести ОПП проводилась по критериям неонатальной моди-

фикации KDIGO [11], для чего изучались концентрация сывороточного креатинина и уровень диуреза.

Для решения поставленных задач и проверки исходных предположений использовался комплекс статистических методов исследования, а именно: для независимых выборок — критерий Манна — Уитни, для оценки динамики — критерий знаковых рангов Вилкоксона и критерий Мак-Немара, для таблиц сопряженности — χ^2 -критерий и точный критерий Фишера, для оценки степени зависимости между переменными — коэффициент корреляции Спирмена. Проверка нормальности распределения количественных выборок проводилась с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Анализ данных выполнялся с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных детей представлена в табл. 1. Распределение по полу: мальчики — 43 (58,1 %), девочки — 31 (41,9 %). Интересно отметить существенное преобладание мальчиков в группе с ГЗОАП. Гестационный возраст в среднем составил $32,90 \pm 0,22$ нед. Наибольшее количество детей имели гестационный возраст 32–34 нед. Количество недоношенных со сроком гестации 29–31 нед. было одинаковым в группе с ОАП и ГЗОАП. С таким гестационным

возрастом не было детей в третьей группе, что можно объяснить тем, что при сроке гестации 29–31 нед. практически все недоношенные имеют ОАП. Средняя масса тела при рождении была $1998,20 \pm 56,55$ г, существенной разницы между группами не наблюдалось. Низкую массу тела имели более половины обследованных. Очень низкая масса тела (≤ 1500 г) отмечалась почти у каждого пятого младенца, причем намного чаще в выборках с ОАП. Не было различий между исследуемыми группами в оценке по шкале Апгар на первой и пятой минутах. Респираторный дистресс-синдром наблюдался у 75,7 %, асфиксия в родах — у 13,5 %, внутриутробная инфекция — у 10,8 % детей. Частота данных заболеваний между группами обследованных не отличалась.

Размер ОАП в первые сутки у детей первой группы (табл. 1) в среднем превышал аналогичный во второй группе более чем вдвое ($p < 0,001$). На третьи сутки жизни размер ОАП значительно уменьшился в обеих группах. При этом размер ОАП в первой группе по-прежнему значимо превышал таковой во второй группе ($p < 0,03$).

Частота развития ОПП отличалась в группах обследованных (табл. 2). Так, на третьи сутки жизни ОПП диагностировано у 21 (52,5 %) ребенка с ГЗОАП, что было в 2,2 раза чаще, чем у детей с ОАП без гемодина-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп обследованных

Показатель	I группа, n = 40	II группа, n = 17	III группа, n = 17	pI–II	pI–III	pII–III
Гестационный возраст, $M \pm s$ (Me; Q_1 – Q_3), нед.	$32,60 \pm 1,93$ (33; 32–34)	$32,80 \pm 2,28$ (33; 31,5–34,5)	$33,90 \pm 1,22$ (34; 33–35)	nn	< 0,03	nn
— 35–36, n (%)	7 (17,5)	4 (23,5)	6 (35,3)	nn	nn	nn
— 32–34, n (%)	24 (60,0)	9 (52,9)	11 (64,7)	nn	nn	nn
— 29–1, n (%)	9 (22,5)	4 (23,5)	0 (0,0)	nn	< 0,04	< 0,04
Масса, $M \pm s$ (Me; Q_1 – Q_3), г	$2037,8 \pm 552,6$ (1950; 1620–2437,5)	$1856,50 \pm 424,63$ (1900; 1485–2175)	$2047,10 \pm 356,58$ (1980; 1825–2300)	nn	nn	nn
— > 2400, n (%)	10 (25,0)	2 (11,8)	3 (17,6)	nn	nn	nn
— 1501–2400, n (%)	23 (57,5)	9 (52,9)	13 (76,5)	nn	nn	nn
— ≤ 1500 , n (%)	7 (17,5)	6 (35,3)	1 (5,9)	nn	nn	0,04
Мальчики, n (%)	28 (70,0)	8 (47,1)	7 (41,2)	< 0,05	< 0,05	nn
Девочки, n (%)	12 (30,0)	9 (52,9)	10 (58,8)			
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, $M \pm s$ (Me; Q_1 – Q_3), баллы	$6,10 \pm 1,28$ (7; 5–7)	$5,70 \pm 1,21$ (6; 5–7)	$6,50 \pm 0,51$ (6; 6–7)	nn	nn	nn
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, $M \pm s$ (Me; Q_1 – Q_3), баллы	$6,80 \pm 1,04$ (7; 6–8)	$6,50 \pm 0,87$ (7; 6–7)	$7,00 \pm 0,61$ (7; 7–7)	nn	nn	nn
Респираторный дистресс-синдром	27 (67,5)	14 (82,4)	15 (88,2)	nn	nn	nn
Асфиксия в родах	7 (17,5)	3 (17,6)	0 (0,0)	nn	nn	nn
Внутриутробная инфекция	6 (15,0)	0 (0,0)	2 (11,8)	nn	nn	nn
Размер ОАП в 1-е сутки, $M \pm s$ (Me; Q_1 – Q_3), мм	$2,360 \pm 0,834$ (2,1; 1,7–2,7)	$1,110 \pm 0,154$ (1; 1–1,25)	–	< 0,001	–	
Размер ОАП на 3-и сутки, $M \pm s$ (Me; Q_1 – Q_3), мм	$0,500 \pm 0,816$ (0; 0–1)	$0,060 \pm 0,243$ (0; 0–0)		< 0,03		

Примечания: применен U-критерий Манна — Уитни, χ^2 -критерий и точный критерий Фишера; nn — значимого различия не наблюдалось.

мической значимости ($p < 0,05$), и в 4,4 раза чаще, чем с закрытым протоком ($p < 0,007$). На пятые сутки жизни ОПП развилось еще у двух детей с ГЗОАП, и общее количество их увеличилось до 23 (57,5 %). В группах детей с ОАП без гемодинамических расстройств и с закрытым протоком на третий и пятый день жизни недоношенных имела место только ОПП I степени, в то время как у детей с ГЗОАП наблюдалась II–III степень ОПП.

Ренальная оксигенация в первые сутки жизни существенно варьировала в зависимости от наличия ГЗОАП (рис. 1). В этой группе уровень $RrSO_2$ был ниже

показателя второй и третьей групп как с наличием, так и с отсутствием ОПП. Обращало на себя внимание то, что показатели $RrSO_2$ в первые сутки ниже 68 % в основном наблюдались только у детей с ГЗОАП + ОПП. Крайне низкие уровни $RrSO_2$ в первые сутки, ассоциированные с развитием ОПП на третьи сутки, можно отметить в четырех случаях. Все они зафиксированы в выборке ГЗОАП + ОПП — 49, 51, 51 и 52 %.

Дальнейший анализ показателя $RrSO_2$ был проведен в группе детей с ГЗОАП. Сопоставление уровней $RrSO_2$ и наличия ОПП выявило следующие особенности (табл. 3). У детей, у которых развилось ОПП к

третьим суткам жизни, показатель $RrSO_2$ в первые сутки жизни составил $56,1 \pm 4,5$ % против $63,90 \pm 9,72$ % у детей без ОПП ($p < 0,01$). На третьи сутки жизни также отмечалась достоверная разница между данными показателями в зависимости от развития ОПП. При этом насыщение крови кислородом (SpO_2) было в пределах нормы (табл. 3). Установлена обратная корреляционная зависимость между показателем $RrSO_2$ в первый день жизни и концентрацией креатинина крови на третий день жизни ($\rho = -0,434$; $p < 0,02$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что низкие значения $RrSO_2$ ($56,1 \pm 4,5$ %) в течение первого дня жизни у недоношенных с ГЗОАП связаны с развитием ОПП. Изменение почечной перфузии с помощью спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне как ранний маркер диагностики ОПП установлено также F. Bonsante et al. [24] у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 32 нед., включая детей с ГЗОАП. Авторы показали, что низкий уро-

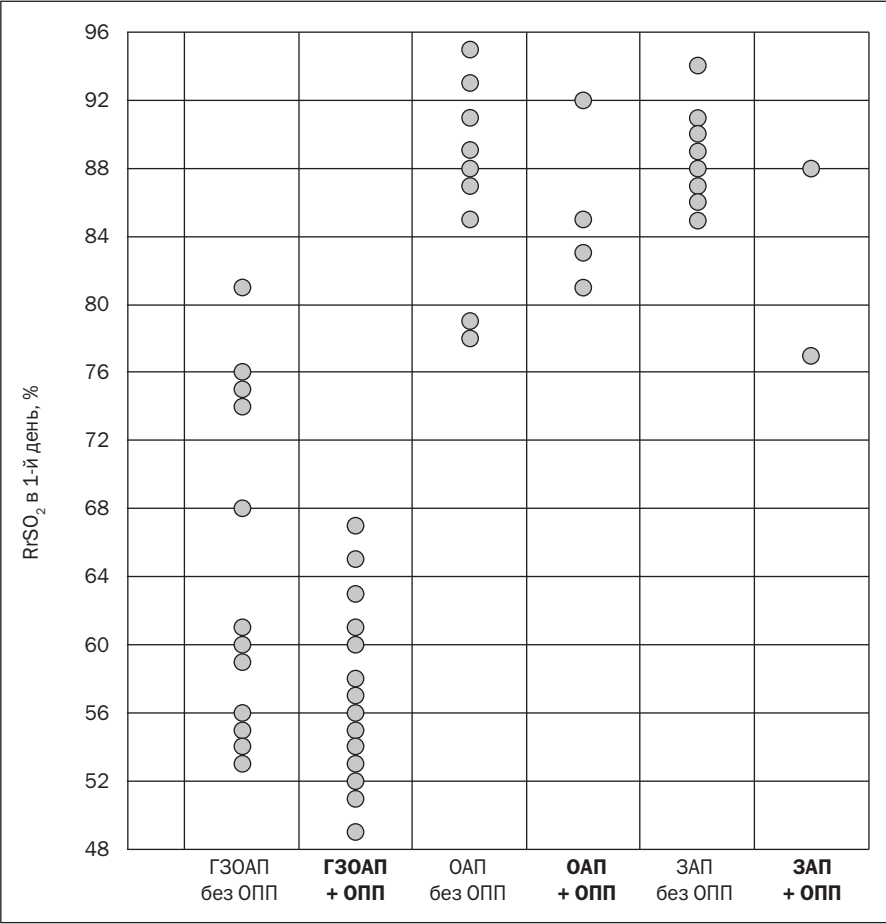


Рисунок 1. Уровень ренальной оксигенации в первый день жизни в зависимости от состояния артериального протока и наличия ОПП на третьи сутки

Таблица 2. Частота ОПП в группах обследованных, n (P)

Показатель	I группа, n = 40	II группа, n = 17	III группа, n = 17	pI–II	pI–III	pII–III
ОПП на 3-й день жизни, n (%)	21 (52,5)	4 (23,5)	2 (11,8)	< 0,05	< 0,007	nn
I стадия	10 (25,0)	4 (23,5)	2 (11,8)	nn	nn	nn
II стадия	8 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,05	< 0,05	nn
III стадия	3 (7,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	nn	nn	nn
ОПП на 5-й день жизни, n (%)	23 (57,5)	4 (23,5)	2 (11,8)	< 0,02	< 0,001	nn
I стадия	10 (25,0)	4 (23,5)	2 (11,8)	nn	nn	nn
II стадия	8 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,05	< 0,05	nn
III стадия	5 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	nn	nn	nn

Примечания: использовали χ^2 -критерий и точный критерий Фишера; nn — значимого различия не наблюдалось.

Таблица 3. Показатели $RrSO_2$ и SpO_2 в зависимости от ОПП у недоношенных детей с ГЗОАП, $M \pm m$ (Me ; Q_1 - Q_3)

Показатель	День жизни	ОПП нет, n = 17	ОПП есть, n = 23	P
$RrSO_2$, %	I	63,90 $\pm$ 9,72 (60; 55–74)	56,1 $\pm$ 4,5 (55; 53–58)	< 0,01
	III	78,90 $\pm$ 8,18 (78; 74–86,5)*	74,10 $\pm$ 6,49 (72; 69–78)*	< 0,05
SpO_2 , %	I	96,8 $\pm$ 1,7 (97; 96–98)	96,70 $\pm$ 1,97 (98; 95–98)	нн
	III	97,50 $\pm$ 1,62 (98; 96,5–99)	97,30 $\pm$ 1,51 (98; 96–98)	нн

Примечания: при сравнении независимых выборок применяли критерий Манна – Уитни; нн – значимого различия не наблюдалось; * – значимое отличие от уровня 1-го дня жизни ($p < 0,001$) по критерию знаковых рангов Вилкоксона.

вень $RrSO_2$ ($69,7 \pm 11,3$ %) в течение первого дня жизни был значимо связан с развитием ОПП и уровнем сыовороточного креатинина на 2–7-й день жизни.

Наши результаты также согласуются с исследованиями, в которых отмечалась связь сниженной ренальной оксигенации с ОПП у недоношенных с ГЗОАП [2, 25].

Таким образом, снижение показателей $RrSO_2$ можно объяснить гипоперфузией и ишемией почек у недоношенных детей с ГЗОАП. Данные пациенты являются группой риска по развитию ОПП. Согласно рекомендациям KDIGO, необходимо определять группы пациентов в соответствии со степенью риска развития ОПП в зависимости от предрасполагающих факторов [26]. Следовательно, можно рассматривать недоношенных детей с ГЗОАП и низкой ренальной оксигенацией в первые сутки жизни как группу риска развития ОПП.

Следует согласиться с мнением M.W. Harer et al. [26], что ренальная спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне позволяет получить в реальном времени информацию о гипоперфузии почек и выделить группу риска по развитию ОПП с целью своевременной коррекции терапии.

Выводы

1. Низкая ренальная оксигенация ($56,1 \pm 4,5$ %) при ближней инфракрасной спектроскопии в первые сутки жизни связана с развитием острого повреждения почек на третьи сутки жизни у недоношенных детей с ГЗОАП.

2. Раннее использование почечного NIRS (в первые сутки жизни) в качестве неинвазивного инструмента для мониторинга почечной перфузии у недоношенных с ГЗОАП является необходимым диагностическим методом для своевременного определения группы риска по развитию ОПП.

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

Информация о вкладе каждого автора: Борисова Т.П. — концепция и дизайн исследования; Оболонская О.Ю. — сбор, обработка и анализ полученных данных, написание текста.

Список литературы

1. Jetton J.G., Boohaker L.J., Sethi S.K., Wazir S., Rohatgi S., Soranno D.E., et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2017 Nov. 1 (3). 184–194. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30069-X.
2. Majed B., Bateman D.A., Uy N., Lin F. Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. *Pediatr. Nephrol.* 2019 Jun. 34 (6). 1129–1139. doi: 10.1007/s00467-019-4194-5.
3. Velazquez D.M., Reidy K.J., Sharma M., Kim M., Vega M., Havranek T. The effect of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on acute kidney injury and systemic hypertension in extremely low gestational age newborns. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2019 Oct. 32 (19). 3209–3214. doi: 10.1080/14767058.2018.1460349.
4. Seo E.S., Sung S.I., Ahn S.Y., Chang Y.S., Park W.S. Changes in Serum Creatinine Levels and Natural Evolution of Acute Kidney Injury with Conservative Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants at 23–26 Weeks of Gestation. *J. Clin. Med.* 2020 Mar. 4. 9 (3). 699. doi: 10.3390/jcm9030699.
5. Stojanovic V., Barisic N., Milanovic B., Doronjski A. Acute kidney injury in preterm infants admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr. Nephrol.* 2014. 29. 2213–2220. doi: 10.1007/s00467-014-2837-0.
6. Coffman Z., Steflik D., Chowdhury S.M., Twombly K., Buckley J. Echocardiographic predictors of acute kidney injury in neonates with a patent ductus arteriosus. *J. Perinatol.* 2020 Mar. 40 (3). 510–514. doi: 10.1038/s41372-019-0560-1.
7. Rios D.R., Bhattacharya S., Levy P.T., McNamara P.J. Circulatory Insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates. *Front. Pediatr.* 2018. 6. 62. doi: 10.3389/fped.2018.00062.
8. Clyman R.I., Couto J., Murphy G.M. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin. Perinatol.* 2012. 36 (2). 123–129. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.022.
9. El Hajjar M., Vaksman G., Rakza T., Kongolo G., Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2005. 90 (5). F419–422. doi: 10.1136/adc.2003.027698.
10. Slaughter J.L., Cua C.L., Notestine J.L. et al. Early prediction of spontaneous Patent Ductus Arteriosus (PDA) closure and PDA-associated outcomes: a prospective cohort investigation. *BMC Pediatr.* 2019. 19 (1). 333. doi: 10.1186/s12887-019-1708-z.
11. Selewski D.T., Charlton J.R., Jetton J.G., Guillet R., Mhanana M.J., Askenazi D.J., et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 2015 Aug. 136 (2). e463–473. doi: 10.1542/peds.2014-3819.
12. Годованець Ю.Д., Бабінцева А.Г., Нікорич С.І. Гостре пошкодження нирок новонароджених: невіршені питання діагностики

та стратифікації ступеня тяжкості патології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. IV. № 3 (13). 89-94. doi.org/10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.16.

13. Яблонь О.С., Саврун Т.І., Берцун К.Т., Сергета Д.П., Шовкопляс Н.А. Сучасні проблеми неонатальної нефрології. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. IV. № 3 (13). 45-49. doi.org/10.24061/2413-4260.IV.3.13.2014.8.

14. Dempsey E.M., El-Khuffash A.F. Objective cardiovascular assessment in the neonatal intensive care unit. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2018. 103 (1). F72-F77. doi: 10.1136/archdischild-2017-313837.

15. Sood B.G., McLaughlin K., Cortez J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2015. 20 (3). 164-172. doi: 10.1016/j.siny.2015.03.008.

16. Hazle M.A., Gajarski R.J., Aiyagari R. et al. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013. 146 (4). 861-867.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.012.

17. Ruf B., Bonelli V., Balling G., et al. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study. *Crit. Care.* 2015. 19 (1). 27. doi: 10.1186/s13054-015-0760-9.

18. McNeill S., Gatenby J.C., McElroy S., Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J. Perinatol.* 2011. 31. 51-57. doi: 10.1038/jp.2010.71.

19. Marin T., Williams B.L. Renal Oxygenation Measured by Near-Infrared Spectroscopy in Neonates. *Adv. Neonatal. Care.* 2020 Aug 5. doi: 10.1097/ANC.0000000000000779.

20. Наказ МОЗ України про затвердження «Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні» № 584 від 29.08.2006. <http://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0584282-06#Text>.

21. Оновлений уніфікований клінічний протокол «Респіраторний дистрес-синдром у передчасно народжених дітей». 2018. <https://neonatology.org.ua/news/docs/2018/04/75-onovleniy-unifikovaniy-klinichniy-protokol-respiratorniy-distres-sindrom-u-peredchasno-narodzenikh-ditey>.

22. Vanhaesebrouck S., Zonnenberg I., Vandervoort P., Bruneel E., Van Hoestenbergh M.R., Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2007 Jul. 92 (4). F244-47. doi: 10.1136/adc.2006.104596.

23. Shepherd J.L., Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit. Heart Dis.* 2019 Jan. 14 (1). 21-26. doi: 10.1111/chd.12727.

24. Bonsante F., Ramful D., Binquet C., et al. Low Renal Oxygen Saturation at Near-Infrared Spectroscopy on the First Day of Life Is Associated with Developing Acute Kidney Injury in Very Preterm Infants. *Neonatology.* 2019. 115 (3). 198-204. doi: 10.1159/000494462.

25. Altit G., Bhombal S., Tacy T.A., Chock V.Y. End-organ saturation differences in early neonatal transition for left- versus right-sided congenital heart disease. *Neonatology.* 2018. 114. 53-61. doi: 10.1159/000487472.

26. Kellum J.A., Lameire N.; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit. Care.* 2013 Feb. 4. 17 (1). 204. doi: 10.1186/cc11454.

27. Harer M.W., Chock V.Y. Renal Tissue Oxygenation Monitoring-An Opportunity to Improve Kidney Outcomes in the Vulnerable Neonatal Population. *Front. Pediatr.* 2020 May 14. 8. 241. doi: 10.3389/fped.2020.00241.

Получено/Received 21.10.2020

Рецензовано/Revised 02.11.2020

Принято в печать/Accepted 12.11.2020 ■

Information about authors

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

Olha Obolonska, Assistant the Department of Pediatrics 2, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: o_obolonskaja@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9863-1828>

Борисова Т.П., Оболонська О.Ю.

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

Прогностичне значення ренальної оксигенації в першу добу життя у недоношених дітей із гемодинамічно значущою відкритою артеріальною протокою в ранній діагностиці гострого пошкодження нирок

Резюме. Актуальність. Гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока (ГЗАП) призводить до феномену «обкрадання» великого кола кровообігу та гіперперфузії нирок, що може сприяти розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) у недоношених новонароджених. Вивчення ренальної оксигенації в першу добу життя методом спектроскопії в ближній інфрачервоній ділянці може виявитися корисним для визначення групи ризику щодо розвитку ГПН у даних пацієнтів. **Мета дослідження:** оцінити прогностичну значущість ренальної оксигенації в першу добу життя у недоношених дітей з ГЗАП у ранній діагностиці ГПН. **Матеріали та методи.** Обстежено 74 недоношені дитини (гестаційний вік 29–36 тижнів), що знаходились на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених із першої доби життя. Пацієнти були розподілені на три групи за-

лежно від наявності відкритої артеріальної протоки (ВАП) та її гемодинамічної значущості: I група — 40 дітей із ГЗАП, II група — 17 дітей із ВАП без гемодинамічних розладів, III група — 17 дітей з закритою артеріальною протокою (ЗАП). У кожній групі виділені підгрупи з наявністю або відсутністю ГПН. Клінічне обстеження та лікування недоношених новонароджених здійснювались за загальноприйнятою методикою. Ехокардіографія з доплерометрією виконувалася на 5–11-й годині життя. Діагностика та стратифікація ступеня тяжкості ГПН проводились за критеріями неонатальної модифікації KDIGO, для чого вивчалися концентрація сироваткового креатиніну та рівень діурезу. Регіональну оксигенацію в нирках ($RrSO_2$) контролювали за допомогою спектроскопії в ближньому інфрачервоному діапазоні протягом доби. **Результати.** ГПН на третю добу життя було діагно-

вано у 52,5 % дітей із ГЗВАП, що в 2,2 раза частіше, ніж у дітей з ВАП без гемодинамічної значущості ($p < 0,05$), і в 4,4 раза частіше, ніж із ЗАП ($p < 0,007$). На п'яту добу життя ГПН виявлено ще у двох дітей із ГЗВАП, і загальна кількість збільшилася до 57,5 %. У групах дітей із ВАП без гемодинамічних розладів і ЗАП на третій і п'ятий день життя було лише ГПН I ступеня, тоді як у дітей із ГЗВАП спостерігалися II–III ступені ГПН. Ренальна оксигенація в першу добу життя була нижчою за 68 % в основному в дітей із ГЗВАП + ГПН. У дітей зі ГЗВАП, у яких розвинулося ГПН на третю добу життя, показник $RrSO_2$ в першу добу життя становив $56,1 \pm 4,5$ %

проти $63,90 \pm 9,72$ % у дітей без ГПН ($p < 0,01$). Встановлена обернена кореляційна залежність між показником $RrSO_2$ в перший день життя і концентрацією креатиніну крові на третій день життя ($\rho = -0,434$; $p < 0,02$). **Висновки.** Низька ренальна оксигенація при ближній інфрачервоній спектроскопії в першу добу життя пов'язана з розвитком гострого пошкодження нирок на третю добу життя у недоношених дітей із ГЗВАП.

Ключові слова: недоношені діти; гемодинамічно значуща відкрита артеріальна протока; гостре пошкодження нирок; ренальна оксигенація

T.P. Borysova, O.U. Obolonskaya

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Predictive value of renal oxygenation in the first day of life in premature infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus in early diagnosis of acute kidney injury

Abstract. Background. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) leads to the phenomenon of "stealing" the systemic circulation and renal hypoperfusion, which can contribute to the development of acute kidney injury (AKI) in premature infants. Near-infrared spectroscopy (NIRS) method of renal oxygenation measurement on the first day of life may be useful in identifying the risk group for AKI in these patients. The study aimed to assess the prognostic value of renal oxygenation in the first day of life in premature infants with HSPDA in the early diagnosis of AKI. **Materials and methods.** We examined 74 premature babies (gestational age 29–36 weeks) who were treated in the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Newborns. The patients were divided into three groups depending on the presence of a patent ductus arteriosus (PDA) and its hemodynamic significance: group I — 40 children with HSPDA, group II — 17 children with PDA without hemodynamic disorders, group III — 17 children with a closed arterial duct (CAD). In each of the groups, subgroups were identified: with the presence or absence of AKI. Clinical examination and treatment of premature infants were carried out according to the generally accepted routine. Diagnosis and stratification of AKI severity were carried out according to the criteria of neonatal modification KDIGO, for which the concentration of serum creatinine and the level of urine output were studied. Doppler echocardiography was performed at 5–11 hours of life. Regional renal oxygenation ($RrSO_2$) was moni-

tored using spectroscopy in the near-infrared range. **Results.** AKI on the third day of life was diagnosed in 52.5 % of children with HSPDA, which is 2.2 times more often than in children with PDA without hemodynamic significance ($p < 0.05$) and 4.4 times more often than in individuals with CAD ($p < 0.007$). On the fifth day of life, AKI was detected in two more children with HSPDA, and the total number increased to 57.5 %. In the groups of children with PDA without hemodynamic disorders and CAD, on the third and fifth days of life, only I grade AKI was registered. Whereas, children with HSPDA had II–III grade AKI. Renal oxygenation on the first day of life was below 68 %, mainly in children with HSPDA + AKI. Extremely low levels of $RrSO_2$ on the first day, associated with the development of AKI on the third day, in the group of HSPDA + AKI were registered in 49–52 %. In children with HSPDA who developed AKI by the third day of life, the $RrSO_2$ index on the first day of life was 56.1 ± 4.5 % versus 63.9 ± 9.72 % in children without AKI ($p < 0.01$). An inverse correlation was established between the $RrSO_2$ indicator on the first day of life and the blood creatinine concentration on the third day of life ($\rho = -0.434$, $p < 0.02$). **Conclusions.** Low renal oxygenation on near-infrared spectroscopy on the first day of life is associated with the development of acute kidney injury on the third day of life in premature infants with HSPDA.

Keywords: premature infants; hemodynamically significant patent ductus arteriosus; acute kidney injury; renal oxygenation

ІНОС

K₂+D₃+Ca

індуктор остеогенезу

- Комплексне формування кісткової тканини
- Унікальна система доставки компонентів
- Високотехнологічне європейське виробництво
- Схвалено НДІ педіатрії, акушерства та гінекології



Заради надійної опори

Склад: мікронізована кальцієва сіль ортофосфатної кислоти (вкрита соєвим лецитином), VitaMK7® (вітамін K2 менахінон-7), вітамін D3 (вододисперсні гранули холекальциферолу). Допоміжні речовини: наповнювач мальтодекстрин кукурудзяний. **Інгредієнти. Кількість на 1 саше:** елементарний кальцій (країна походження – Іспанія) – 250,0 мг (mg), вітамін K2 (менахінон-7) (країна походження – Італія) – 5,0 мкг (µg), вітамін D3 (країна походження – США) 5,0 мкг (µg) (200 MO). Продукт містить джерело або залишки соєвих бобів та продуктів з них. Не містить барвників, консервантів та ароматизаторів. **Механізм дії.** Комбінація K2+D3+Ca запобігає можливій аліментарній недостатності в період формування опорно-рухового апарату у дітей та відновлення балансу процесів руйнування та побудови кісткової тканини. Кальцій бере участь у формуванні кісткової тканини, мінералізації зубів, регулюванні процесів нервової провідності та м'язових скорочень. Мікронізована кальцієва сіль ортофосфатної кислоти – одне з найкращих джерел кальцію природнього походження завдяки мікроінкапсульованій технології та високій біодоступності. Вітамін D3 покращує всмоктування та засвоєння кальцію в кишечнику. Також вітамін D3 регулює кількість кальцію в крові, приймає участь у синтезі остеокальцину, сприяє формуванню та нормальному функціонуванню опорно-рухового апарату. Вітамін K2 – важливий кофермент метаболізму кальцію, забезпечує взаємодію кальцію та вітаміну D3, завдяки чому покращується структурно-функціональний стан кісткової тканини. Вітамін K2 активує остеокальцин, що сприяє затримці кальцію в кістках та запобігає відкладанню кальцію в нирках, м'яких тканинах, суглобах та стінках судин. **Показання.** Може застосовуватись за рекомендацією лікаря у разі: дефіциту кальцію та вітамінів (K2 та D3); ризику розвитку та порушення формування опорно-рухового апарату (в тому числі патології розвитку кульшового суглоба, стопи, хребта); порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини та зубів. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дітям з 3-місячного віку по 1-2 саше на добу. Перед застосуванням вміст 1 саше необхідно розчинити у невеликій кількості води, соку або грудному молоці. При необхідності лікар може збільшити рекомендовану дозу. **Термін вживання:** 1-3 місяці, в подальшому визначається лікарем індивідуально. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів. **Застереження при застосуванні:** не перевищувати рекомендовану добову дозу. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Умови зберігання:** зберігати в сухому, чистому, закритому приміщенні при температурі від +15°C до +25°C, захищеному від пошкоджень, вологи, морозу, прямих сонячних променів, джерел тепла та недоступному для дітей місці. **Форма випуску:** 20 саше по 2,0 г (g) ± 7,5 % у картонній упаковці. Не є лікарським засобом. Дієтична добавка. Без ГМО. **Найменування та місцезнаходження виробника:** «ФармаЛінея Лтд.», Цеста в Местні лог 88а, 1000 Любляна, Словенія / PharmaLinea Ltd., Cesta v Mestni log 88a, 1000 Ljubljana, Slovenia, адреса виробничих потужностей: «ЕргоФарма Лтд.», Трновле при Целю, Гайі 1, 3000 Целе, Словенія / ErgoPharma Ltd., Trnovlje pri Celju, Gaji 1, 3000 Celje, Slovenia. Найменування та місцезнаходження імпортера (здійснює функції щодо прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Здраво», 04114, м. Київ, вул. Автозаводська, 54/19, літ. А, офіс; тел./факс: (044) 503-78-68. VitaMK7® – торговельна марка Gnosis S.p.A., Piazza Filippo Meda n. 3 – 20121 Milan, Italy / Акціонерне товариство «Гнозіс», Площа Філіппо Меда №3 – 20121 Мілан, Італія





УДК 616.72-003.974-053.37

Квашніна Л.В., Ігнатова Т.Б.

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

Можливості корекції затримки формування ядер окостеніння кульшових суглобів у дітей раннього віку

Резюме. Актуальність. Профілактика й лікування порушень кальцій-фосфорного обміну і структурно-функціональних змін кісткової системи є одним з важливих моментів у комплексному лікуванні дітей з уродженою патологією опорно-рухового апарату. **Мета** дослідження полягала у визначенні строків появи ядер окостеніння кульшових суглобів та оцінці ефективності впливу на їх формування дієтичної добавки Інос. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 78 дітей з порушеннями формування кульшових суглобів віком від 3 міс. до 1 року, які були комплексно обстежені у відділенні медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Комплексне обстеження включало ультразвукове дослідження кульшових суглобів на ультразвуковому сканері Siemens Acusson X 300 і визначення стану кальцій-фосфорного обміну в динаміці. Для корекції затримки формування ядер окостеніння кульшових суглобів у дітей раннього віку використовувалась дієтична добавка Інос (елементарний кальцій — 250,0 мг; вітамін K_2 (менахінон-7) — 5,0 мкг і вітамін D_3 — 200 МО в 1 саше) виробництва компанії «ФармаЛінея Лтд.» (Словенія). Корекційний комплекс включав призначення дієтичної добавки Інос з 3-місячного віку по 1 саше на добу та вітаміну D_3 у профілактичній дозі (1000 МО). Тривалість вживання залежала від особливостей формування ядер окостеніння й у середньому становила 1–4 місяці. **Результати.** У процесі дослідження виявлено, що серед дітей, у яких при ультразвуковому дослідженні кульшових суглобів спостерігалось сповільнення формування ядер окостеніння головки стегнової кістки, призначення препарату Інос привело до позитивних змін (візуалізація ядер окостеніння або нормалізація їх розмірів) у 40 малюків (50 %) уже при наступному огляді через 1–1,5 місяці (у 5-місячному віці), у 26 малюків (33,3 %) позитивна динаміка спостерігалась через 2–2,5 місяці (6–7 місяців). Тоді як у дітей, які отримували тільки вітамін D (15,4 %), позитивна динаміка мала місце тільки в 5 випадках, була менш вираженою і спостерігалась тільки через 3–3,5 місяці. **Висновки.** З огляду на те, що формування ядер окостеніння відбувається на тлі недостатності кальцію і вітаміну D_3 , застосування Інос у дітей раннього віку із затримкою формування ядер окостеніння кульшових суглобів є високоефективним, прискорює процес лікування, що дозволяє швидше нормалізувати стан суглобів. **Ключові слова:** діти раннього віку; ядра окостеніння; кульшові суглоби; дієтична добавка Інос; вітамін D_3

Порушення фосфорно-кальцієвого обміну, будучи значно поширеним захворюванням, може розглядатися як часта причина захворюваності й підвищення витрат на охорону здоров'я в усьому світі.

C. Cooper (1993)

Вступ

Багатофункціональне призначення кісткової системи обумовлює складні механізми регулювання її метаболізму і залежність структурної організації від впливу

численних внутрішніх (гормони, ферменти, вітаміни та інші фізіологічно активні сполуки) і зовнішніх факторів навколишнього середовища.

Тому профілактика й лікування порушень кальцій-фосфорного обміну і структурно-функціональних змін кісткової системи є одним з важливих моментів у комплексному лікуванні дітей з уродженою патологією опорно-рухового апарату. Затримка формування ядер окостеніння (ЯО) й вроджена дисплазія кульшового суглоба (КС), особливо при біологічній незрілості ор-

© «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: Квашніна Л.В., Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: L.V. Kvashnina, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

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

ганізму, — найбільш поширені проблеми опорно-рухового апарату в дітей раннього віку. Окрім того, терміни і ступінь окостеніння скелета (визначається за часом появи ядер окостеніння кульшових суглобів) можуть бути одними з критеріїв визначення біологічного віку дитини для прогнозування подальшого її розвитку й стану здоров'я. Прискорення формування кульшового суглоба є першочерговим завданням при лікуванні затримки формування ядер окостеніння та вродженої дисплазії. Відомо, що результати й тривалість лікування знаходяться в прямій залежності від часу його початку (чим раніше воно розпочато, тим вища ефективність), від ступеня порушень співвідношень у кульшовому суглобі (затримка формування ядер окостеніння, дисплазія, підвивих чи вивих), а також від цілої низки обтяжуючих факторів, значне місце серед яких посідають порушення обміну кальцію і вітаміну D, рахіт, штучне вигодовування, дисбактеріоз кишечника тощо.

Окрім того, у дитячому віці існує декілька критичних періодів інтенсивного росту й формування скелета, під час яких діють певні фактори ризику, що провокують розвиток остеопенічних реакцій різного ступеня тяжкості:

I. Внутрішньоутробний (I–II триместри):

— тканинне диференціювання.

II. Внутрішньоутробний (III триместр):

— ріст і диференціювання опорних тканин;

— насиченість і депонування білкових і мінеральних речовин.

III. Ранній грудний і дошкільний вік:

— розвиток рахіту;

— етапне диференціювання й моделювання кісткової системи.

IV. Шкільний і підлітковий вік:

— завершення диференціювання й накопичення кісткової маси;

— розвиток остеопеній і остеохондропатій.

З огляду на викладене вище **мета дослідження** полягала у визначенні строків появи ядер окостеніння кульшових суглобів та оцінці ефективності впливу на їх формування дієтичної добавки Інос (елементарний кальцій — 250,0 мг; вітамін K₂ (менахінон-7) — 5,0 мкг і вітамін D₃ — 200 МО в 1 саше), яка не містить барвників, консервантів та ароматизаторів, виробництва компанії «ФармаЛінея Лтд.» (Словенія), а її терапевтичний ефект обумовлений комплексною дією компонентів препарату.

Матеріали та методи

Комбінація K₂ + D₃ + Ca запобігає можливій аліментарній недостатності в період формування опорно-рухового апарату в дітей і сприяє відновленню балансу процесів руйнування й побудови кісткової тканини. Кальцій бере участь у формуванні кісткової тканини, мінералізації зубів, регулюванні процесів нервової провідності та м'язових скорочень. Мікронізована кальцієва сіль ортофосфатної кислоти — одне з найкращих джерел кальцію природного походження завдяки мікроінкапсульованій технології і високій біодоступності. Вітамін D₃ покращує всмоктування й засвоєння кальцію в кишечнику. Також вітамін D₃ регулює кількість кальцію в крові, бере участь у синтезі остеокальцину,

сприяє формуванню й нормальному функціонуванню опорно-рухового апарату. Вітамін K₂ — важливий кофермент метаболізму кальцію, забезпечує взаємодію кальцію і вітаміну D₃, завдяки чому покращується структурно-функціональний стан кісткової тканини. Вітамін K₂ активує остеокальцин, що сприяє затримці кальцію в кістках і запобігає відкладанню кальцію в нирках, м'яких тканинах, суглобах і стінках судин.

Протягом дослідження було обстежено 78 дітей першого року життя починаючи з місячного віку, у якому, за даними літератури, вже можуть візуалізуватися ядра окостеніння, але в нашому дослідженні ми не спостерігали їх наявності навіть у 2 місяці, що, можливо, пов'язано зі збільшенням кількості дітей, у яких біологічний вік відстає від хронологічного. Отримані дані відрізняються від літературних, коли автори констатують, що ЯО добре помітні в цьому віці в 9 % хлопчиків і 16 % дівчаток. У 2 місяці вони вже виявляються у 23 % хлопчиків і 36 % дівчаток. Після 5 місяців оцінюється не їх відсутність/наявність, а їх розмір. У нормі в дівчаток із 6 місяців, а у хлопчиків — із 7–8 місяців спостерігається 100% окостеніння головки стегнової кістки. Ми спостерігали 3 малюків, у яких на момент огляду ЯО не візуалізувалися в 10 і 11 місяців. У 3 місяці, на момент огляду, відсутність ядер окостеніння відмічалась у 61,5 % дітей (48 малюків). Корекційний комплекс призначався протягом 1–4 місяців по 1 саше на добу залежно від термінів формування ядер, обтяженості стану й анамнезу та факторів, що можуть обумовити затримку формування. Окрім клінічного спостереження проводилось ультразвукове дослідження (УЗД) кульшових суглобів на ультразвуковому сканері Siemens Acuson X 300 (Корея) з використанням датчика 5–10 МГц.

З огляду на те, що, за даними багатьох авторів, у нормі в дітей віком 2–3 або 3–5 місяців (у 25 % дітей — у віці до 1 місяця) ядро окостеніння головки стегнової кістки починає візуалізуватися у вигляді гіперехогенної структури з поступовою появою акустичної тіні за нею, рекомендується саме в ці строки проведення УЗД кульшових суглобів у стандартизованій фронтальній площині за методикою Р. Графа з метою визначення наявності й розміру ядра окостеніння.

В основу роботи покладено вивчення групи дітей віком до одного року з нормально сформованими кульшовими суглобами на тлі нормально сформованого кісткового даху вертлюжної западини (тип I за класифікацією Р. Графа).

Результати та обговорення

Як наявність ядра окостеніння враховувалась наявність компактного гіперехогенного сигналу в центрі головки стегна з вимірюванням його максимального діаметра у фронтальній площині (рис. 1).

Визначення строків, коли з'являються ЯО кульшових суглобів, має велике діагностичне значення. Кістковий вік дозволяє оцінити ступінь сформованості скелета й своєчасно виявити аномалії розвитку суглобів на ранній стадії. Сучасні методи діагностики й моніторингу перебігу порушень формування кульшового суглоба дозволяють оцінити в динаміці процес

формування КС і потребу в більш або менш тривалому лікуванні, яке проводиться під контролем ультразвукового дослідження стану КС, а після досягнення 8–10 місяців — під рентгенологічним контролем. При цьому оцінюються співвідношення в КС, кут нахилу даху кульшової западини (кістковий і хрящовий дах — при УЗД), розміри й форма ядра окостеніння головки стегнової кістки.

Затримка формування ЯО може бути обумовлена такими факторами: вітамін-D-дефіцитний рахіт, недостатність вітаміну D і кальцію, наявність дисплазії КС і її пізня діагностика, хронічні хвороби батьків, відсутність адаптованого дитячого харчування (як грудного вигодовування, так і адаптованого штучного), недоношеність, екстрагенітальна патологія матері, її інфекційні захворювання в період вагітності й вік

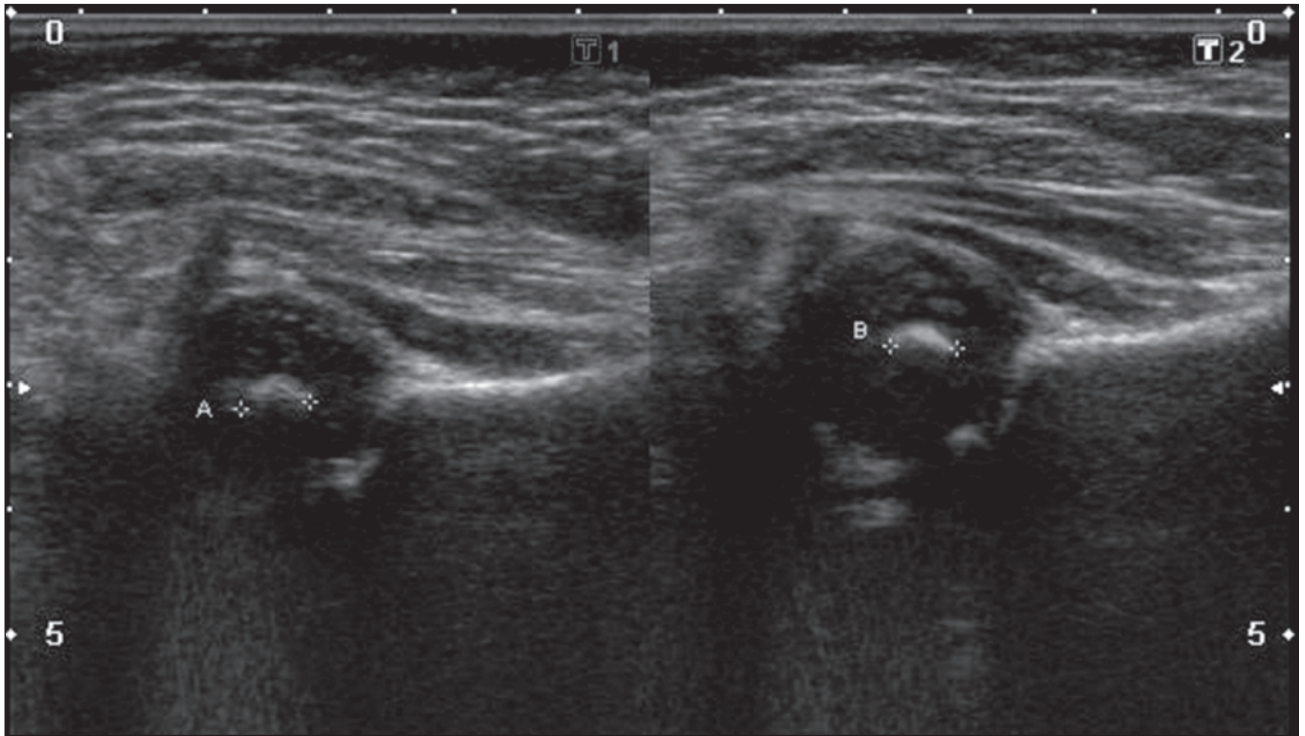


Рисунок 1. Вимірювання ядра окостеніння кульшових суглобів у дітей до 1 року

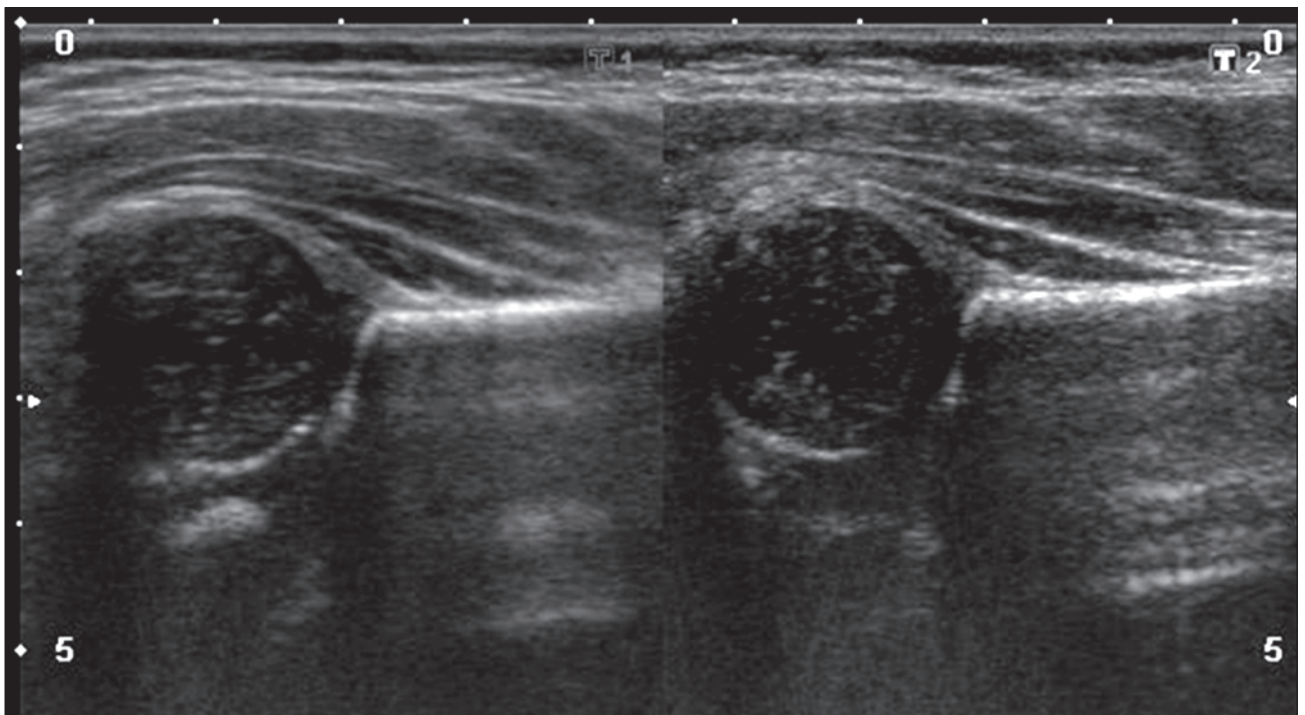


Рисунок 2. Ультразвуковий знімок кульшових суглобів хлопчика віком 4 місяці (через 1 місяць від початку лікування)

жінки (після 40 років збільшується ризик виникнення затримки).

Як вже було відмічено вище, 61,5 % дітей отримували корекцію харчовою дієтичною добавкою Інос і вітаміном D у профілактичній дозі (1000 МО).

Терміни появи ЯО були різними (рис. 2–5).

Слід зазначити, що призначення запропонованого комплексу в усіх спостережуваних малюків приводило

до прискорення формування КС. Так, серед дітей, у яких при УЗД КС спостерігалось сповільнення формування ЯО головки стегнової кістки, призначення дієтичної добавки Інос привело до позитивних змін (візуалізація ЯО або нормалізація їх розмірів) у 40 малюків (50 %) уже при наступному огляді через 1–1,5 місяці (рис. 2, 3), у 5 місяців, і у 26 малюків (33,3 %) позитивна динаміка спостерігалась через 2–2,5 місяці (6–7 мі-

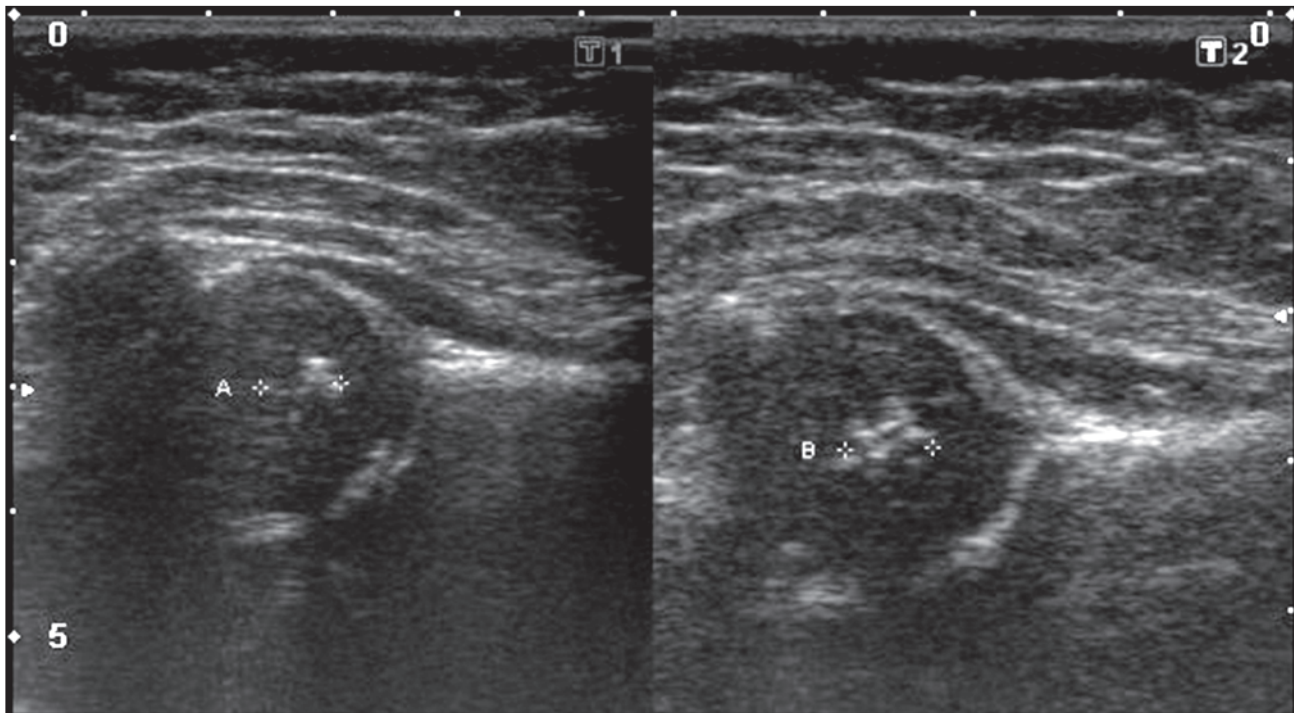


Рисунок 3. Ультразвуковий знімок кульшових суглобів хлопчика віком 5 місяців (через 2 місяці від початку лікування)

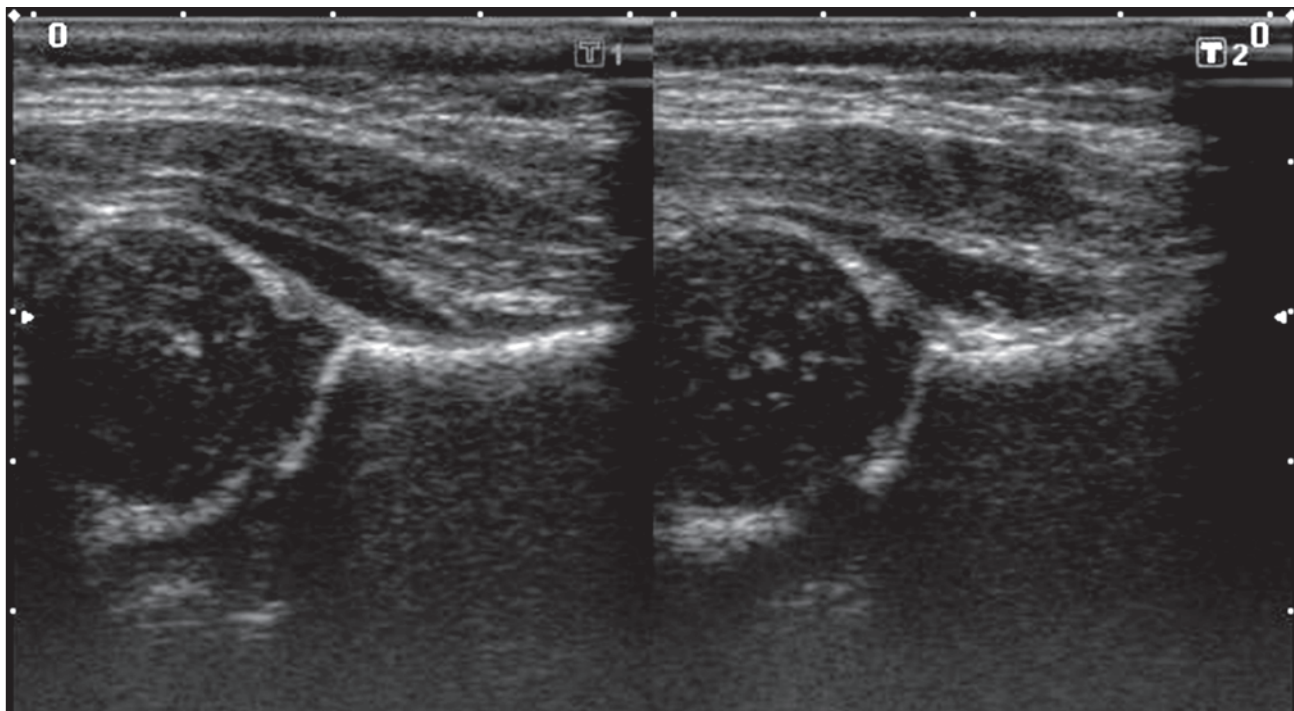


Рисунок 4. Ультразвуковий знімок кульшових суглобів дівчинки віком 6 місяців з початком формування ядер окостеніння (через 2 місяці від початку лікування)

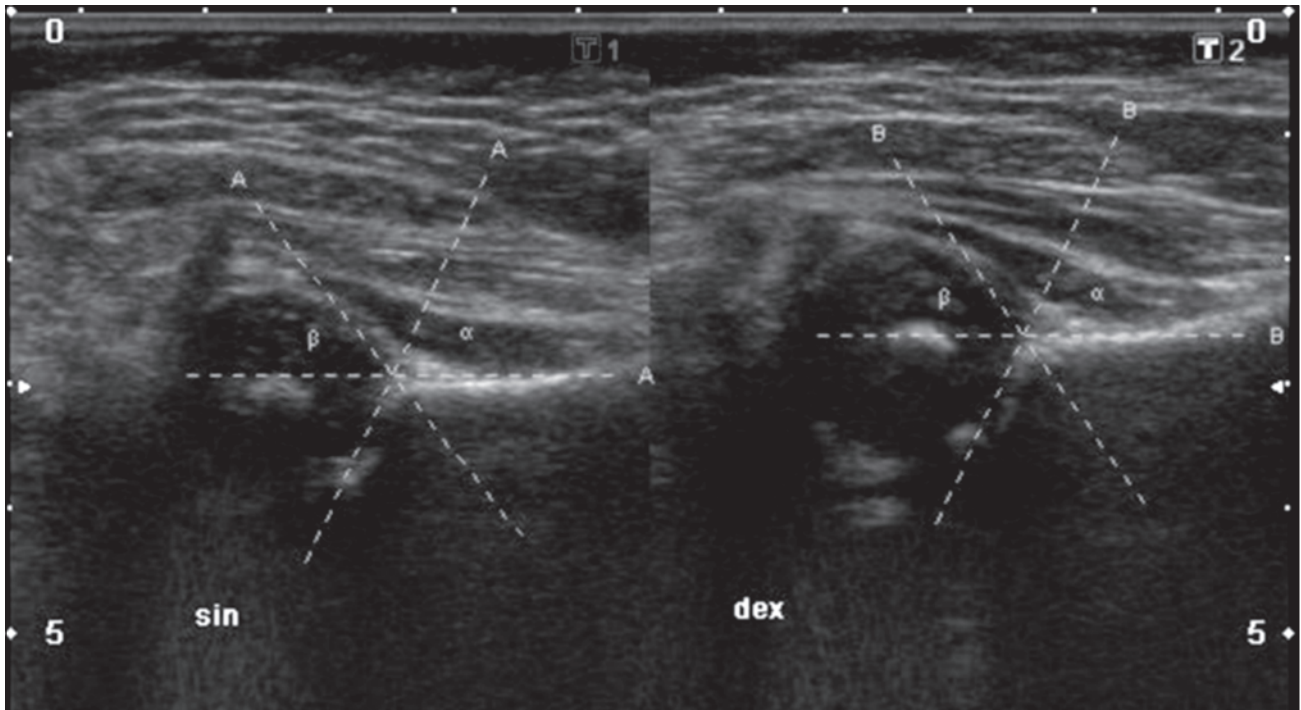


Рисунок 5. Ультразвуковий знімок кульшових суглобів хлопчика віком 8 місяців зі сформованими ядрами окостеніння (через 5 місяців від початку лікування)

сяців). Тоді як у дітей, які отримували тільки вітамін D (15,4 %), позитивна динаміка спостерігалась тільки в 5 випадках, була менш вираженою і визначалась тільки через 3–3,5 місяці.

Висновки

Отже, на підставі проведеного дослідження і результатів клінічного спостереження за малюками в динаміці можна зробити висновок про ефективність дієтичної добавки Інос для корекції затримки формування ядер окостеніння кульшових суглобів у дітей раннього віку, враховуючи, що частіше перебіг формування ЯО відбувається в малюків на тлі недостатності вітаміну D і кальцію.

Відсутність токсичної або побічної дії препарату дозволяє віднести дієтичну добавку Інос до групи високопереносимих кальцій- D_3 - K_2 -вмісних препаратів, а зручна для використання в педіатричній практиці форма (саше) робить її особливо актуальною для корекції в дітей раннього віку.

Несвоєчасне визначення затримки формування ЯО кульшових суглобів і призначення адекватної корекції, недостатня увага лікаря, що спостерігає за дитиною, і батьків до існуючої проблеми призводить до формування більш тяжкої патології кісткової системи в подальшому.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Кризь-Пугач А.П., Кинча-Полищук Т.А. Остеопенический синдром и остеопороз у детей и подростков. Ортопед., травмат. протезир. 2000. № 2. С. 35–39.
2. Куценко Я.Б., Рулла Э.А., Мельник В.В. Врожденная дисплазия тазобедренного сустава. Врожденный вывих и подвывих бедра. К.: Здоровья, 1992. 84 с.

3. Гайко Г.В., Калашников А.В., Бруско А.Т. и др. Витамин D и костная система. К.: Книга плюс, 2008. 176 с.

4. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D. Пер. с нем. Basle, Switzerland: EULA Publishers, 1996. 123 с.

5. Чемерис О.А., Головатюк Д.В. Лікування затримки та порушень формування кульшового суглобу у дітей першого року життя. Вісник проблем біології і медицини. 2016. 2(134). 166–70.

6. Патент на винахід № 106001. Спосіб діагностики порушень формування кульшових суглобів у немовлят / Чемерис О.А.; номер заявки: A2013 07745; заявлений 18.06.2013. Бюлетень № 13. 10.07.2014.

7. Мороз Д.М., Кабацій М.С. Скелетная зрелость у детей с дисплазией тазобедренного сустава. Травма. 2012. 13(2). 121–3.

8. Чемерис О.А. Ультрасонографічні зміни головки стегнової кістки при порушенні формування кульшових суглобів у немовлят. Травма. 2013. 14(6). 70–2.

9. Гайко О.Г., Вовченко А.Я., Куценко Я.Б., Лучко Р.В., Стецула А.С. Рання променева діагностика вроджених порушень формування кульшового суглоба у новонароджених і дітей до року. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2014. 3. 38–44.

10. Flore R. et al. Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K_2 in vascular calcification and osteoporosis. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2013.

11. Maresz K. Proper Calcium Use: Vitamin K_2 as a Promoter of Bone and Cardiovascular Health. Encinitas: Integr. Med., 2015.

12. El Asmar M.S. Vitamin K Dependent Proteins and the Role of Vitamin K_2 in the Modulation of Vascular Calcification: A Review. Oman Med. J. 2014.

13. Shea K.M. et al. Vitamin K and Vitamin D is active: Associations with Inflammatory Markers in the Framingham Offspring Study. Am. J. Epidemiol. 2008.

Отримано/Received 03. 11.2020

Рецензовано/Revised 19. 11.2020

Прийнято до друку/Accepted 24. 11.2020 ■

Information about authors

L.V. Kvashnina, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

T.B. Ihnatova, State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Квашнина Л.В., Игнатова Т.Б.

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

Возможности коррекции задержки формирования ядер окостенения тазобедренных суставов у детей раннего возраста

Резюме. Актуальность. Профилактика и лечение нарушений кальций-фосфорного обмена и структурно-функциональных изменений костной системы являются одним из важных моментов в комплексном лечении детей с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата. **Цель** исследования заключалась в определении сроков появления ядер окостенения тазобедренных суставов и оценке эффективности влияния на их формирование диетической добавки Инос. **Материалы и методы.** Под наблюдением на протяжении последнего года находилось 78 детей с нарушениями формирования тазобедренных суставов в возрасте от 3 мес. до 1 года, которые были комплексно обследованы в отделении медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины». Комплексное обследование включало ультразвуковое исследование тазобедренных суставов на ультразвуковом сканере Siemens Acuson X 300 и определение состояния кальций-фосфорного обмена в динамике. Для коррекции задержки формирования ядер окостенения тазобедренных суставов у детей раннего возраста использовалась диетическая добавка Инос (элементарный кальций — 250,0 мг; витамин К₂ (менахион-7) — 5,0 мкг и витамин D₃ — 200 МЕ в 1 саше) производства компании «ФармаЛинеа Лтд.» (Словения). Коррекционный комплекс включал назначение диетической

добавки Инос с 3-месячного возраста по 1 саше в сутки и витамина D₃ в профилактической дозе (1000 МЕ). Длительность приема зависела от особенностей формирования ядер окостенения и в среднем составляла 1–4 месяца. **Результаты.** В процессе исследования выявлено, что среди детей, у которых при УЗИ тазобедренных суставов наблюдалось замедление формирования ядер окостенения головки бедренной кости, назначение Инос привело к позитивным изменениям (визуализация ядер окостенения или нормализация их размеров) у 40 младенцев (50 %) уже при следующем осмотре через 1–1,5 месяца (в 5-месячном возрасте), и у 26 младенцев (33,3 %) положительная динамика наблюдалась через 2–2,5 месяца (6–7 месяцев). Тогда как у детей, которые получали только витамин D (15,4 %), положительная динамика имела место только в 5 случаях, была менее выраженной и наблюдалась только через 3–3,5 месяца. **Выводы.** С учетом того, что формирование ядер окостенения происходит на фоне снижения кальция и витамина D₃, использование Инос у детей раннего возраста с задержкой формирования ядер окостенения тазобедренных суставов является высокоэффективным, ускоряет процесс лечения, что позволяет быстрее нормализовать состояние суставов.

Ключевые слова: дети раннего возраста; ядра окостенения; тазобедренные суставы; диетическая добавка Инос; витамин D₃

L.V. Kvashnina, T.B. Ihnatova

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

Possibilities to correct the delay in the formation of ossification centers of hip joints among young children

Abstract. Background. Prevention and treatment of disorders of calcium and phosphorus metabolism, structural and functional changes of the skeletal system are two important points in the comprehensive treatment of children with congenital pathology of the musculoskeletal system. The purpose of the study was to determine the timing of occurrence of the ossification centers of the hip joints and to evaluate the effectiveness of the dietary supplement Inos impact on their formation. **Materials and methods.** During the last year, 78 children with disorders of hip formation aged 3 months — 1 year were under observation. They were comprehensively examined at the Department of Medical Problems of a Healthy Child and Premorbid Conditions of the State Institution "Lukianova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". The comprehensive study included ultrasound examination of the hip joints using an ultrasound scanner Siemens Acuson X300 and the state of calcium and phosphorus metabolism in the dynamics. To correct the delay in the formation of ossification centers of the hip joints among the young children, the dietary supplement Inos was used (elemental calcium — 250.0 mg, vitamin K₂ (menaquinone-7) — 5.0 µg and vitamin D₃ — 200 IU in 1 sachet) produced by PharmaLinea Ltd. company (Slovenia). The correctional mea-

sures included the administration of the dietary supplement Inos from the age of 3 months — 1 sachet per day and vitamin D₃ in a prophylactic dose (1,000 IU). The period of use depended on the peculiarities of the formation of ossification centers and averaged 1–4 months. **Results.** The study found out that when ultrasound of the hip joints showed the slowing in the formation of ossification centers of the femoral head, the prescription of Inos led to positive changes (visualization of ossification centers, or normalization of their size) among 40 infants (50 %) at the next examination in 1–1.5 months, at the age of 5 months, and among 26 children (33.3 %), positive dynamics was observed after 2–2.5 months (at the age of 6–7 months). Whereas among infants, who have received only vitamin D₃ (15.4 %), the dynamics was positive only in 5 cases, was less pronounced and was observed only in 3–3.5 months. **Conclusions.** Considering that the formation occurs with a decrease of calcium and vitamin D₃, the use of Inos among the young children with the delay in the formation of ossification centers of the hip joints is highly effective, accelerates the treatment process that allows for the normalization of joint condition.

Keywords: young children; ossification centers; hip joints; dietary supplement Inos; vitamin D₃

УДК 616.34-009.74-053.3-085

Шадрін О.Г., Дюкарева С.В.

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

Сучасні напрямки досліджень мікробіому при кишкових кольках у дітей раннього віку та шляхи його корекції

Резюме. У статті подані сучасні погляди на етіологію, патогенез кишкових кольок у дітей раннього віку, доведений прямий зв'язок зі складом мікробіому в генезі даної патології, яка призводить до розвитку запалення шлунково-кишкового тракту. Для лікування й профілактики кишкових кольок науково обґрунтовано використання *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®), що позитивно модулює склад кишкової мікробіоти й функцію імунної системи дитини.

Ключові слова: кишкові кольки; діти раннього віку; мікробом кишечника; *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12®)

Кишкові, або малюкові, кольки (МКХ-10: K59.8) відносять до функціональних розладів шлунково-кишкового тракту. Римський консенсус IV перегляду (2016 р.), на підставі вивчення нейропатфізіологічних механізмів регуляції моторної функції органів травного тракту й ініціації больових сигналів, визначив із сучасних позицій щодо функціональних гастроінтестинальних проявів кишкові кольки (гриф G.4B) як групу розладів з порушенням взаємодії центральної нервової системи (головний мозок) і периферичної ланки нервової системи, що забезпечує діяльність органів шлунково-кишкового тракту (вісь «головний мозок — шлунково-кишковий тракт») [1].

Кишкові кольки (КК) — одна з важливих проблем батьків дитини й медичних працівників. Розлад вражає до 25 % немовлят у перші 3 місяці життя з піком поширеності у віці 6 тижнів і поступовим зменшенням до 5–6-місячного віку, за винятком передчасно народжених дітей [2, 3, 6]. Критеріями діагностики КК вважають напади неспокою, крику, що починаються й закінчуються без видимої причини: епізоди тривають 3 і більш години на день, повторюються 3 і більш рази на тиждень протягом не менше ніж 1 тижня, але в той же час не прогресують і не впливають на ріст і розвиток дитини. Діагноз КК ставлять після повного клінічно-

го обстеження й виключення хірургічної, інфекційної, соматичної патології, а також захворювання нервової системи [3, 6].

КК часто пов'язані з післяпологовою депресією матері, раннім припиненням грудного вигодовування, синдромом струшеної дитини, множинними фізичними станами, включно з алергічними захворюваннями й первинною або транзиторною лактазною недостатністю [2]. Імовірними причинами розвитку КК також можуть бути анатомо-фізіологічні особливості дитини, морфологічно-функціональна незрілість структур шлунково-кишкового тракту, варіабельність активності ферментів, ураження нервової системи, а також порушення функціонування осі «мозок — мікробом кишечника» [3]. На якісний і кількісний склад мікробіоти немовляти впливає мікробіота матері, стан її здоров'я, характер пологів, вигодовування дитини, прийом антибактеріальної терапії.

Незважаючи на десятиліття досліджень, у даний час патогенез КК залишається погано зрозумілим і вважається багатофакторним, однак усе більша кількість доказів вказує на те, що зміни мікробіоти кишечника можуть сприяти розвитку цього стану. Повідомлялося про меншу різноманітність і стабільність мікробіоти кишечника в пацієнтів з КК протягом пер-

ших 2 тижнів життя. Використовуючи сучасні методи секвенування, виявили якісні відмінності в складі мікробіоти кишечника в дітей з кольками та без них. За наявності КК виявлялося збільшення кількості анаеробних грамнегативних бактерій, значне збільшення *E.coli*, що є частою причиною метеоризму, клебсієли, зменшення кількості лакто- і біфідобактерій [3, 6]. Цей факт свідчить про те, що стан мікрофлори кишечника може впливати на ступінь тяжкості симптомів КК, модулюючи різні нервові, ендокринні, імунні й гуморальні сигнальні шляхи.

Виділяють 2 основних механізми розвитку КК — моторні порушення в кишечнику й підвищення газотворення. Причинами останнього є неповне розщеплення жирів, вуглеводів унаслідок як ферментативної незрілості, так і порушення складу мікробіому кишечника [3, 6], що сприяє порушенню пристінного й порожнинного травлення, збільшує прояви метеоризму, змінює частоту й консистенцію випорожнень. Чим сильніше порушені процеси нормального травлення й всмоктування, тим більше утворюється кишкових газів, що провокує больові відчуття [3, 6]. Нормальний мікробіоценоз шлунково-кишкового тракту сприяє регуляції моторної активності кишечника завдяки синтезу азоту з аргініну, який розслаблює м'язи. Змінена патогенна й умовно-патогенна мікробіота збільшує запалення, що може призвести до серйозних захворювань кишечника [3, 6].

З огляду на те, що дисбіоз може відігравати важливу роль у патогенезі КК, існує зацікавленість щодо модуляції мікробіоти кишечника, включно з використанням добре вивчених і безпечних пробіотиків, таких як *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®), що позитивно модулює склад кишкової мікробіоти й функцію імунної системи. Численними подвійними сліпими плацебо-контрольованими рандомізованими дослідженнями доведена висока ефективність застосування *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) для лікування КК [2, 7]. Уведення препарату в добовій дозі 1×10^9 КУО приводило до зменшення середньодобового часу плачу більш ніж на 50 %, покращення частоти й консистенції випорожнень уже на першому тижні лікування, зміцнення всього імунітету (біомаркери HBD-2, LL-37 і sIgA). Ці дані добре узгоджуються з попередніми висновками, які показують, що BB-12® модулює проліферацію одноядерних клітин периферичної крові людини, експресію цитокінів із захисною дією проти шлунково-кишкової інфекції в немовлят [2, 7]. Загальновідомо, що позитивна модуляція HBD-2, LL-37 і sIgA в просвіт кишечника позитивно впливає на структуру мікробіоти кишечника й вироблення бутирату [2]. Ці ефекти видаються особливо актуальними при КК: на зміну дисбіозу з підвищеною кількістю протеобактерій, зниженням кількості біфідобактерій і бутирату приходять нормальні показники. Бутират є головним метаболітом мікробіоти кишечника і здатен надавати широкий спектр корисних речовин функціональної дії на кишковому й позакишковому рівнях [2]. Бутират модулює час кишкового транзиту, вісцеральний і центральний біль (вісь «кишечник — мозок») і

чинить потужну протизапальну дію. Бутират модулює HBD-2, LL-37 і вироблення sIgA у дітей з КК, що підтримує гіпотезу множинних і пов'язаних дій, викликаних BB-12®. Біфідобактерії самі не можуть виробляти бутират, але через перехресний зв'язок з коменсальними бактеріями можуть збільшити потенціал рівня бутирату, що позитивно впливає на важливі аспекти фізіології кишечника [2].

Іншими перспективними подвійними сліпими рандомізованими плацебо-контрольованими дослідженнями здорових немовлят віком 3–24 міс., які отримували стандартну молочну суміш з добавками *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) у кількості 1×10^7 КУО/г і *Streptococcus thermophiles* у кількості 1×10^6 КУО/г протягом 18 міс., доведена позитивна шлунково-кишкова толерантність: значне зменшення КК, епізодів рідких або водянистих випорожнень, блювання, підвищення місцевого й загального імунітету (підвищення рівня секреторного імуноглобуліну А, посилення фагоцитарної активності). Крім того, захисний ефект пробіотика сприяв більш швидкому одужанню немовлят з гострими кишковими інфекціями, значно меншим проявам атопічного дерматиту порівняно з дітьми групи плацебо [4]. Імуноопосередковані переваги даних випробувань виражалися в меншому використанні антибіотиків при інших запальних процесах у немовлят і тенденції до рідшого звернення батьків по медичну допомогу. Довготривале використання живих пробіотичних культур з доброю переносимістю можна вважати орієнтиром щодо безпечності даних агентів.

У лютому 2017 р. робочою групою Всесвітньої організації гастроентерологів було систематизовано дані про клінічне застосування пробіотиків і рівні їх доказовості відповідно до критеріїв Оксфордського центру доказової медицини (The Oxford Levelsof Evidence, 2014). Призначення пробіотиків на основі фізіологічних бактерій, згідно з даними багатьох досліджень, у тому числі рандомізованих, є досить ефективним для профілактики й лікування в разі включення в комплексну терапію різних захворювань.

Згідно з вимогами BOO3 (2002), мікроорганізми пробіотичних штамів повинні бути фенотипово класифікованими, кислотостійкими, мати здатність до адгезії до кишкового епітелію і доведену ефективність і безпечність.

На сьогодні одним з найбільш вивчених пробіотичних штамів біфідобактерій, що має доведену клінічну ефективність і безпечність (статуси GRAS і QPS), є *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®), який ухвалено до застосування Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Foodand Drug Administration, FDA), а також Датським агентством медичних препаратів як натуральний продукт. Штам має генетичний паспорт (повне секвенування його геному проведено у 2010 р.). Геном BB-12® складається з 52 генів tPHK, що є унікальним і відрізняє його від інших штамів біфідобактерій, які мають подібні відбитки ДНК. Знання повної послідовності генома полегшує низку інших технологічних характеристик

штаму. Цю інформацію можна використовувати для вдосконалення виробничих процесів, виявити конкретні сполуки, що підтримують ріст, і надати інформацію, важливу для розуміння способу дії та пробіотичних властивостей BB-12® [4].

Шлункова кислота й жовч відіграють важливу роль у захисті організму від потрапляння всередину патогенних мікроорганізмів. Однак такий захисний механізм може впливати й на корисні штами, змінюючи їх життєздатність і фізіологічну активність в кишечнику, особливо це стосується верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Доведена висока толерантність шлункової кислоти й жовчі до BB-12® — дослідженнями *in vitro* оцінювали п'ять штамів біфідобактерій на переносимість соляної кислоти й жовчі при pH 2, pH 3 і pH 4, і було продемонстровано найкраще виживання BB-12® при всіх значеннях pH порівняно з іншими штамми [5]. Це можливо завдяки присутності гена, що кодує гідралазу жовчної солі — фермент, важливий для боротьби з високою концентрацією жовчної солі в тонкому кишечнику. Цей фермент присутній і активний у BB-12®, що підтверджується аналізами мікрочіпів і забезпечує легкий перехід пробіотика з тонкої кишки в товсту [5].

Адгезія пробіотичних мікроорганізмів до слизової оболонки кишечника дуже важлива, тому що вважається передумовою колонізації, пригнічення збудника, імунної взаємодії і посилення бар'єрної функції і є одним з основних критеріїв відбору пробіотиків. У дослідженнях [5] показано, що BB-12®, тимчасово колонізуючи поверхневі шари слизової кишечника, продемонстрував найвищий рівень адгезії серед випробуваних штамів.

Окрім бар'єрної та імуномодуючої функцій, здатність інгібувати патогени — один із трьох основних механізмів пробіотиків. У дослідженнях *in vitro* [5] порівнювали 4 різні штами біфідобактерій, включно з BB-12®, щодо вироблення антагоністичних речовин проти багатьох патогенів і виявили, що тільки BB-12® продукує інгібуючі зони проти 8 з 12 патогенів завдяки виробництву протимікробних речовин і конкуренції за слизову адгезію.

Шляхом вимірювання трансепітеліального електричного опору *in vitro* [5] виявлено, що BB-12® може збільшити міцне з'єднання й захистити від зриву епітеліальну бар'єрну функцію кишечника.

Відомо, що в кишечнику знаходиться 70–80 % імунних клітин. Кілька досліджень [5] продемонстрували імуномодуючий ефект BB-12®, що проявлявся в дозріванні дендритних клітин та індукуванні всіх цитокінів. Відповідь була залежною від дози пробіотика. Отже, BB-12® здатний взаємодіяти з імунними клітинами й сприятливо впливати на імунну функцію.

За 25 років вивчення BB-12® не було зареєстровано жодної шкідливої метаболічної активності пробіотика.

Біфідобактерії входять до складу багатьох пробіотиків. На нашому ринку присутня дієтична добавка Лінекс® Дитячі краплі, що використовується для формування й підтримки балансу мікрофлори кишечника. Основні складники (на 6 крапель): не

менше за 1×10^9 КУО живих ліофілізованих бактерій *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®).

Мікробний компонент дієтичної добавки Лінекс® Дитячі краплі підтримує здоровий кислотно-лужний баланс, необхідний для нормального функціонування травних ферментів, запобігає розвитку шкідливих бактерій і кишкових вірусів, дії антибіотиків і неправильного харчування, впливає на моторику кишечника й сприяє нормальній роботі імунної системи.

Застосування дієтичної добавки Лінекс® Дитячі краплі може бути доцільним для формування й підтримки балансу мікрофлори кишечника, особливо при дисбіозі кишечника різної етіології. Дисбаланс мікрофлори може проявлятися у вигляді кишкових кольок, метеоризму, діареї або запору. Здоровий баланс мікрофлори кишечника може порушуватись під дією низки факторів, таких як вірусні й бактеріальні кишкові інфекції (наприклад, інфекції ротавірусу), лікування антибіотиками або неправильне харчування.

Рекомендована доза споживання немовлятам і дітям віком до 12 років — від 6 крапель олійної суспензії 1 раз на добу під час їжі.

Зважаючи на багаторічний власний досвід застосування дієтичної добавки Лінекс® Дитячі краплі у немовлят і дітей раннього віку, можна з впевненістю зробити висновок, що *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) безпечний і ефективний для формування й підтримки балансу мікрофлори кишечника.

Конфлікт інтересів: за підтримки ТОВ «Сандоз Україна».

Список літератури

1. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 50. № 6. P. 1257-61.
2. Nocerino R., De Filippis F., Cecere G., Marino A., Micillo M. et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020. 51. 110-120.
3. Тумова Н.Д. Младенческие колики как проявление нарушения микробиоценоза кишечника. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2018. Т. 6. № 1. С. 163-169.
4. Saavedra J.M., Abi-Hanna A., Moore N., Yolken R.H. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. 79. 261-267.
5. The Science behind *Bifidobacterium*, BB-12®. Editor Mikkel Jungersen MSc, Scientific Advisor, HNN-Scientific Marketing. Published by Department of Scientific Marketing Human Health & Nutrition. Chr. Hansen A/S. Bøge Allé 10-12 DK-2970 Hørsholm, Denmark. 2016. № 1. P. 4-26.
6. Тумова О.Н., Таран Н.Н. Кишечные колики у детей первых месяцев жизни: комплексное решение проблемы. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018. № 1. С. 90-93.
7. Богданова Н.М. Младенческие колики: основные принципы лечения и возможности диетотерапии (научный обзор). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2018. № 3(68). С. 84-90.

Отримано/Received 04.11.2020

Рецензовано/Revised 19.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.11.2020 ■

BB-12® є зареєстрованою торговою маркою Chr. Hansen, Данія.
Лінекс® Дитячі краплі є дієтичною добавкою і не є лікарським засобом.
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.
4-66-ЛИН-ОТС-1120

Шадрин О.Г., Дюкарева С.В.

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

Современные направления исследований микробиома при кишечных коликах у детей раннего возраста и пути его коррекции

Резюме. В статье представлены современные взгляды на этиологию, патогенез кишечных колик у детей раннего возраста, доказана прямая связь с составом микробиома в генезе данной патологии, которая приводит к развитию воспаления желудочно-кишечного тракта. Для лечения и профилактики кишечных колик научно обосновано использование

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* (BB-12®), который позитивно модулирует состав кишечной микробиоты и функцию иммунной системы ребенка.

Ключевые слова: кишечные колики; дети раннего возраста; микробиом кишечника; *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®)

O.G. Shadrin, S.V. Dyukareva

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

Modern directions of microbiome research in intestinal colic in young children and ways of its correction

Abstract. The article presents modern views on the etiology, pathogenesis of intestinal colic in young children, proves a direct link between the composition of the microbiome in the genesis of this pathology, which leads to the development of inflammation of the gastrointestinal tract. For the treatment and prevention of intestinal

colic, the use of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) is substantiated, which positively modulates the composition of the intestinal microbiota and the function of the child's immune system.

Keywords: intestinal colic; young children; intestinal microbiome *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®)

ПРОБІОТИКИ, РОЗРОБЛЕНІ СПЕЦІАЛЬНО ДЛЯ ДІТЕЙ

З НАРОДЖЕННЯ*

ЛІНЕКС БЕБІ® та ЛІНЕКС® ДИТЯЧІ КРАПЛІ містять
один з найбільш вивчених штамів біфідобактерій¹

• *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, BB-12®, 1×10^9 КУО

Представник нормальної мікрофлори дитини¹ має статус GRAS² та QPS³



ЗРУЧНА ФОРМА ВИПУСКУ: КРАПЛІ ТА
ПОРОШОК ДЛЯ ОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ⁴



ДЛЯ ДІТЕЙ З НАРОДЖЕННЯ⁴



НЕ МІСТИТЬ БАРВНИКІВ, ВІТАМІНІВ,
АРОМАТИЗАТОРІВ, ЛАКТОЗИ⁴



ПРИЙОМ 1 РАЗ НА ДОБУ⁴



НЕ ПОТРЕБУЄ ЗБЕРІГАННЯ У
ХОЛОДИЛЬНИКУ



НЕЙТРАЛЬНИЙ СМАК

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ BB-12® ПРИ:

Діареї /
закрепак⁵

Антибіоти-
котерапії⁵

Стимулюванні
імунітету⁷

Кишкових
коліках /
здутті⁶



*Рекомендовано Асоціацією неонатологів України Лінєкс® Дитячі краплі, дієтична добавка.

Торговий знак BB-12® належить CHR.HANSEN A/S.

Лікарський засіб Лінєкс Бебі®, порошок для оральної суспензії № 10, 20, Р.П. № UA/14576/01/01, Лінєкс® Дитячі краплі є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом.

1. Mikkel Jørgensen, Anette Wind. The Science behind the Probiotic Strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®. 2. GRAS (Generally Recognized as Safe) - статус, що означає міжнародне визнання безпеки і дозволяє необмежене використання в харчовій і фармацевтичній промисловості, а також безпечне застосування у дітей з народження. 3. QPS (Qualified presumption of safety) - припущення про безпеку на основі обґрунтованих доказів. 4. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Лінєкс Бебі® порошок для оральної суспензії та листком-вкладником Лінєкс® Дитячі краплі. 5. Zvi Weizman. Effect of a Probiotic Infant formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents. Pediatrics 2015. 6. Teemu Tiapale. Administration of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 and XYLITOL WITH A NOVEL PACIFIER in Early childhood. 7. Isolauri E., Arvola T., Suvela T., Mollanen E., Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. Clin. Exp. Allergy, 2000;30:1604-1610. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника та щодо небажаних явищ та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки ТОВ «Сандоз Україна», що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача: +380 (44) 495 28 66, +380 (44) 399 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua, 04073, м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г), 4-55-ЛІНН-ОТС-0520

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

SANDOZ A Novartis Division

ГЕПАЗАК

КОМПЛЕКС БЕТАЇНУ ТА L-АРГІНІНУ



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



20 пакетів по 10 мл

Гепазак. Дієтична добавка.

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

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

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

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

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

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

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

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



UA-GEPA-IMI-072019-003



УДК 616.153:008.6:053.2

Ацетонуричний синдром у дітей: метаболічні підходи до терапії і профілактики

15–17 жовтня 2020 р. відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Сьомий академічний симпозіум з педіатрії», у рамках якої були розглянуті актуальні питання хвороб дихальної, серцево-судинної, ендокринної системи, а також гастроентерологічних захворювань: тактика ведення позалікарняної пневмонії в дітей раннього віку, проблеми гострих респіраторних захворювань у дітей, особливості перебігу й лікування гострого середнього отиту в дітей, тактика ведення пацієнта з гострою і хронічною висипкою та інші.

Темі ацетонуричного синдрому в дітей і використанню метаболічних підходів до його терапії і профілактики була присвячена доповідь голови асоціації педіатрів м. Києва, завідувачки кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика, заслуженого лікаря України, експерта МОЗ України, доктора медичних наук, професора Галини Володимирівни Бекетової.

Було наведено клінічний випадок хлопчика 7 років, який був госпіталізований до хірургічного відділення з підозрою на гострий апендицит зі скаргами на сильний біль в епігастральній і навіколопупковій ділянці, нудоту, багаторазове блювання з домішками жовчі, відсутність апетиту, слабкість. Захворів гостро, після харчової погіршеності. Стан дитини був середньої тяжкості за рахунок інтоксикації, температура тіла 37,5 °С, спостерігалася кволість, на щоках рум'янець, гіперемія слизової оболонки глотки, сухість губ. З боку серцево-судинної і дихальної системи патологічних змін не було, менінгеальні знаки відсутні. Випорожнення 1 раз на добу, розріджені, без домішок. При пальпації у верхній і середній ділянці живота болючість, міхурові симптоми позитивні. У крові рівень амілази/ліпази, глюкози в нормі. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини — перетяжка в ділянці тіла жовчного міхура. У сечі — лейкоцити 1–2 у п/з, еритроцити 0–1 у п/з, велика кількість оксалатів, глюкоза відсутня, кетони «++++». На підставі вищенаведених даних пацієнту був встановлений діагноз «ацетонемічний синдром».

Окрім поняття «ацетонемічний синдром» лікарі часто використовують такі терміни, як недіабетичний кетоацидоз, ацетонемічне блювання, циклічний ацетонемічний синдром, синдром циклічного ацетонемічного блювання, синдром циклічного блювання. Іноземними педіатрами він визначається також як періодичний синдром і навіть черевна епілепсія, конвульсивний еквівалент і мігрень, що поєднується з нудотою і блюванням. Численність різних назв ацетонемічного синдрому пояснюється, безумовно, розмаїттям етіологічних чинників і фонових станів, на тлі яких він виникає, а також тим, що багато питань його патогенезу ще остаточно не з'ясовані.

Однак у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду, а також у зарубіжній літературі ацетонемічний синдром не виділяється як окрема нозологічна форма. У МКХ-10 виділяють інші стани, зокрема в підрубриці G43.A1 — синдром циклічного блювання (CVS), який є і в Римських критеріях IV (2016).

Синдром циклічного блювання повинен відповідати таким критеріям (Drossman D.A. et al., 2016):

- два або більше періоди інтенсивної, невинної нудоти й пароксизмального блювання тривалістю від години до кількох днів протягом 6-місячного періоду;
- епізоди є стереотипними в кожного пацієнта;
- епізоди розділені тижнями/місяцями з поверненням до базового стану здоров'я між епізодами блювання.

Після відповідної медичної оцінки симптоми не можна віднести до іншого захворювання. Тобто синдром циклічного блювання має чітко окреслені критерії, серед яких немає кетон-/ацетонурії.

Крім синдрому циклічного блювання, в МКХ-10 також у розділі R10-R19 «Симптоми та ознаки, що стосуються органів травлення та ділянки живота» виділяють R11 «Нудота і блювання»; у розділі E15-E1 «Інші порушення обміну глюкози та внутрішньої секреції підшлункової залози» — E16.2 «Гіпоглікемія, неуточнена (у тому числі кетотична гіпоглікемія)» та у розділі R80-R82 «Відхилення від норми, виявлені при дослі-

дженні сечі, якщо діагноз хвороби не встановлено» — R82.4 «Ацетонурія (кетонурія)».

Отже, в МКХ-10 є ті шифри, що потрібно використовувати за наявності блювання та кетонурії: «R11. Нудота і блювання» або «R82.4. Ацетонурія (кетонурія)». Термін «нервово-артритичний діатез», який раніше використовували педіатри в країнах СНД, у даний час є застарілим і не використовується.

Далі доповідач розповіла про поширеність ацетонуричного синдрому у світі. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, близько 2 % школярів у Європі страждають від даної патології, в Україні — 4–6 % дітей віком від 1 до 12 років. З них близько 50 % пацієнтів потребують стаціонарного лікування із застосуванням парентеральної регідрації. Також характерною особливістю ацетонуричного синдрому в сучасних умовах є стрімке збільшення захворюваності й так зване омолодження патології.

Ацетонуричний синдром у дітей є маркером високого ризику розвитку соціально значущих соматичних захворювань у дорослих, таких як цукровий діабет, жовчнокам'яна хвороба, сечокам'яна хвороба, подагра, метаболічний синдром, психічні розлади й хвороби тощо. Як правило, діти з ацетонуричним синдромом мають певні конституційні особливості, обумовлені ензимodefіцитним станом, що характеризується: підвищеною збудливістю й швидким виснаженням центральної нервової системи (ЦНС); недостатньою активністю ферментів печінки — глюкозо-6-фосфатази, гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилпірофосфатсинтеази; низькою ацетилюючою здатністю ацетил-коензиму А (ацетил-КоА) у зв'язку з дефіцитом шавлевої кислоти, яка необхідна для включення останнього в цикл Кребса. Певну роль відіграє й порушення механізму повторного використання сечової й молочної кислот, а також порушення жирового й вуглеводного обмінів, що зумовлене порушенням ендокринної регуляції метаболізму. Діти з ацетонуричним синдромом мають високий ризик формування акцентуацій особистості й алкогольної залежності (низька активність ферменту алкогольдегідрогенази). При дії стресогенних факторів у них може реалізуватися гостре порушення обмінних процесів, що клінічно проявляється ацетонемічним (ацетонуричним) станом.

Ацетон(кетон)уричний синдром — це сукупність симптомів, що зумовлені підвищенням вмісту в сироватці крові/сечі кетонових тіл: ацетону, ацетооцтової й β-оксимасляної кислот — продуктів неповного окиснення й розпаду жирних кислот і кетогенних амінокислот.

У нормі катаболічні шляхи вуглеводного, білкового й жирового обмінів перехреснюються в циклі Кребса (циклі трикарбонних кислот), що є універсальним шляхом енергозабезпечення організму. Метаболічною основою ацетонуричного синдрому є стимуляція ліполізу для забезпечення енергетичних потреб організму при абсолютній чи відносній недостатності вуглеводів. У печінці жирні кислоти трансформуються в ацетил-КоА. За умов нормального обміну головним шляхом метаболізму ацетил-КоА є реакція з оксалоацетатом (перша реакція циклу Кребса) з подальшим утворен-

ням енергії. Частина ацетил-КоА використовується для ресинтезу жирних кислот і холестерину. Лише незначна частка ацетил-КоА йде на утворення кетонів тіл. При посиленні ліполізу утворюється надмірна кількість ацетил-КоА. За умови недостатності вуглеводів оксалоацетат використовується для синтезу глюкози, що зменшує використання ацетил-КоА в циклі Кребса. Також знижується активність ферментів, які активують ресинтез холестерину й жовчних кислот. У результаті залишається тільки один шлях утилізації ацетил-КоА — утворення кетонів тіл. Їх рівень перевищує функціональні можливості печінки щодо їх утилізації, що призводить до кетонемії та кетонурії.

Надлишок кетонів тіл викликає розвиток метаболічного ацидозу зі збільшеним аніонним інтервалом — кетоацидозу. На першому етапі за рахунок конденсації 2 молекул ацетил-КоА утворюється ацетоацетил-КоА, який метаболізується в ацетооцтову кислоту, яка, у свою чергу, може легко переходити у два інших види кетонів тіл — ацетон і β-оксимасляну кислоту. Спочатку компенсація обмінних порушень відбувається за рахунок гіпервентиляції, що веде до гіпокапнії й вазоспазму, у тому числі судин головного мозку. Крім того, для утилізації кетонів тіл необхідна додаткова кількість кисню, що може спричинити невідповідність між його доставкою й споживанням. Проникаючи в ЦНС, кетонові тіла чинять наркотичну дію на головний мозок, пошкоджують ліпідний бішар клітинних мембран і подразнюють блювотний центр. Також вони подразнюють шлунково-кишковий тракт, через що виникає блювання й абдомінальний больовий синдром. Виводяться кетонові тіла через нирки й дихальну систему, що призводить до кетонурії й появи запаху ацетону у видихуваному повітрі.

Розвитку кетозу в дітей сприяють особливості їхнього метаболізму: зниження інтенсивності процесів утилізації кетонів тіл, менша кількість запасів глікогену в печінці при більш високому рівні метаболізму. Унаслідок ацидозу (кетоацидозу) настає зневоднення, втрата електrolітів (калій, хлор), дефіцит енергії, метаболічний ацидоз, що вимагає обов'язкової корекції.

Найбільш вираженим проявом обмінних порушень, що вимагають інтенсивної лікарської допомоги, є ацетонемічний криз. Криз виникає раптово чи після передвісників, характеризується нудотою, повторним тривалим блюванням, блідістю шкіри, відсутністю апетиту. Дуже часто з рота відчувається запах ацетону, спостерігаються гіподинамія, виражена слабкість, сонливість, абдомінальний больовий синдром (переймopодібні болі, затримка випорожнень), дегідратація. Можливі гемодинамічні порушення — зниження артеріального тиску, ослаблення тонів серця, тахікардія. У тяжких випадках і за відсутності адекватної терапії можливий розвиток коми.

Діагностика кетонурії/кетонемії спирається на характерну клінічну картину й об'єктивні дані, гострий початок, дані клініко-лабораторних досліджень: експрес-тест сечі на кетони, загальний аналіз крові (розгорнутий), загальний аналіз сечі (з кетонами), аналіз крові на цукор. За необхідності виконують біохіміч-

ний аналіз крові — білок загальний, альбуміни, глобуліни, білірубін фракційно, сечовина, сечова кислота, АЛТ, АСТ, гамма-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза, печінкові проби, кетони крові; копрограму.

Вміст кетонових тіл у сечі — це непрямий показник кетонемії/ацетонемії. Ацетонурия в «+++» відповідає підвищенню рівня кетонових тіл у крові в 400 разів, а «++++» — у 600 разів. При цьому слід пам'ятати, що тестові системи зазвичай визначають рівень тільки ацетоацетату (не всіх кетонів). Крім того, тест-смужки на ацетон різних виробників мають різний термін придатності після відкриття (від 1 місяця до 3 років), що вимагає перевірки їх терміну придатності перед використанням.

При проведенні диференціальної діагностики ацетонуричного синдрому слід насамперед виключити гостру хірургічну патологію і кишкові інфекції, які потребують нагляду хірурга й проведення бактеріологічного і вірусологічного обстеження. Діти з ацетонуричним синдромом становлять групу ризику із розвитку цукрового діабету (за наявності відповідного сімейного анамнезу), у зв'язку з чим підлягають вчасному всебічному обстеженню й диспансерному спостереженню в ендокринолога. За наявності кристалурії визначають добову екскрецію солей із сечею. У певних випадках при стійкому блюванні необхідно виключити недостатність надниркових залоз (аддисонічний криз). Також необхідно пам'ятати про те, що епілепсія в дитячому віці характеризується значним поліморфізмом нападів, які можуть відзначатися й клінічними проявами ацетонуричного синдрому.

Говорячи про лікування ацетонуричного кризу, наводимо перш за все підходи щодо лікування синдрому циклічного блювання згідно з Римськими критеріями IV (Drossman D.A. et al., 2016). Воно включає:

- ципрогептадин (діти < 5 років)/амітриптилін (діти > 5 років);
- для профілактики епізодів — пропранолол;
- можливі комбінації лікарських препаратів або комплементарних препаратів;
- фенобарбітал;
- альтернативні методи (вальпроєва кислота, габапентин тощо);
- мітохондріальні кофактори (коензим Q, L-карнітин);
- терапія гострого епізоду включає медикаментозне лікування в поєднанні з гідратацією.

На відміну від цього купірування синдрому кетонурії включає симптоматичну терапію: протиблювотні засоби — високоселективні блокатори серотонінових 5-HT₃-рецепторів (ондансетрон); активну регідратацію із застосуванням патогенетично обґрунтованих лікарських засобів (гіпоосмолярні розчини для пероральної регідратації, кетоспирти для парентерального введення); високоенергетичну дієту (BRAT, BRATT, BRATTY, лікувальні високоенергетичні продукти); метаболічну корекцію (амінокислоти аргінін і бетаїн).

Доповідач підкреслила, що популярною у світовій практиці є дієта BRAT (Bananas — банани, Rice — рис, Applesauce — пюре з печеного яблука, Toast — підсу-

шений хліб) і її модифікації при усуненні блювання BRATT (плюс Tea — чай) або BRATTY (плюс Yogurt — йогурт), які треба призначати залежно від стану й віку дитини. Поступове розширення гіпокетогенної дієти проводять з урахуванням типу кристалурії.

При оксалурії дозволені брюссельська, цвітна, білокачанна капуста, абрикоси, банани, баштанні, у тому числі гарбуз, груші, огірки, горох, усі види круп, білий хліб, рослинна олія, періодично — картопляно-капустяна дієта. Обмежено — морква, зелена квасоля, цикорій, цибуля, томати, міцний чай, яловичина, курка, заливне, печінка, тріска, смородина, антонівські яблука, редис. Не дозволено — шоколад, буряк, селера, шпинат, шавель, ревіль, петрушка, бульйони.

При уратурії дозволяються молочні продукти в 1-й половині дня, картопляно-капустяна дієта, цвітна й білокачанна капуста, крупи (гречка, вівсяна, пшоняна, рис), фрукти, курага, чорнослив, морська капуста, пшеничні висівки, вершкове масло й олія, хліб пшеничний, житній з борошна грубого помелу, нежирне м'ясо й риба — 3 рази на тиждень у відварному вигляді в 1-й половині дня. Обмежене використання гороху, бобів, м'яса птиці. Не дозволені: міцний чай, кава, какао, шоколад, сардини, свинина, сочевиця, печінка й інші субпродукти, жирне чи молоде м'ясо, м'ясні й риби бульйони.

При фосфатурії дозволені масло вершкове, олія, рис, манна крупа, макарони, борошно вищого і 1-го ґатунку, картопля, капуста, морква, огірки, буряк, томати, абрикоси, кавун, груші, сливи, полуниці, вишні. Обмежено: яловичина, свинина, ковбаса ліверна, яйця, крупа кукурудзяна, борошно 2-го ґатунку, молоко, сметана. Не дозволені: сир, твердий сир, печінка яловича, м'ясо куряче, риба, ікра, квасоля, горох, шоколад, крупа вівсяна, перлова, пшоняна.

При змішаній кристалурії дієта добирається індивідуально.

З огляду на нестійкість обміну речовин (зокрема, вуглеводного, ліпідного, водно-сольового) при ацетонуричному синдромі в загальних принципах дієтотерапії при виявленій кристалурії обов'язково повинна бути проведена корекція. Залежно від типу кристалурії (уратурія, оксалатурія, фосфатурія) коригується питний режим, враховуються особливості нутрієнтів, що сприятливо впливають на даний вид кристалурії, обґрунтовуються фітотерапія і прийом лужних мінеральних вод.

При оксалурії показані препарати магнію; водний режим і діуретична терапія для досягнення діурезу = 40 мл/кг/добу; дієта з переважанням лужних валентностей; магнієво-карбонатні мінеральні води (pH 6,8–8,5) слабкої мінералізації. Завдяки цьому відбувається інгібування оксалатів, кальцію в сечі; збільшення діурезу; зниження питомої ваги сечі й збільшення її pH (pH 6,0–6,8).

При уратурії призначаються цитратні суміші; водний режим і діуретична терапія для досягнення діурезу ≥ 40 мл/кг/добу; дієта з переважанням лужних валентностей; мінеральні води (pH 7,2–8,5) середньої мінералізації. Критеріями ефективності є підвищення pH

сечі до 6,2–6,8; збільшення діурезу й зниження пито-
мої ваги сечі.

При фосфатурії проводять профілактику інфекцій
сечових шляхів із застосуванням специфічних бактери-
офагів, уроантисептиків в альтернуючому режимі; вод-
ний режим з обмеженням діурезу $\leq 25\text{--}30$ мл/кг/добу;
дієта з переважанням кислих валентностей; мінеральні
води з кислою реакцією (рН 3,5–6,8). Завдяки цьому
знижується рН сечі $< 6,5$, здійснюється санація сечі й
інгібування кристалізації фосфатів у сечі.

Далі професор зазначила, що причинами гіперке-
тонуриї/гіперкетонемії у дитячому віці можуть бути
різні стани/хвороби, що потребує диференційованого
підходу на етапах діагностики й лікування. Важливо
уникати поліпрагмазії, особливо препаратів, що мета-
болізуються в печінці. Купірування кризи засноване на
активній регідратації і застосуванні патогенетично об-
ґрунтованих метаболічних лікарських засобів.

До таких метаболічних засобів належить комплекс
L-аргініну й бетаїну (Гепазак®). Поєднання аргініну й
бетаїну — це патогенетично обґрунтована метаболічна
терапія ацетонуриї, яка сприяє: підвищенню синтезу
білків і фосфоліпідів мембран гепатоцитів, покращан-
ню детоксикаційних можливостей печінки шляхом де-
зактивації аміаку, підтриманню нормального кровообі-
гу й процесів мікроциркуляції в печінці, зменшенню
гіпоксії печінки.

Бетаїн — донор метильних груп, що забезпечує ме-
тилювання — хімічний процес приєднання до ДНК
метильної групи. У ДНК є гіпер- або гіпометильовані
регіони. Гіпометильовані регіони вмикають, а гіперме-
тильовані — вимикають активність відповідних генів.
Так, наприклад, активація гена каспази-3 підвищує ри-
зик розвитку хвороби Альцгеймера, активація другого
гена-рецептора інтерлейкіну IL1-R2, навпаки, захищає
від формування захворювань серця.

Також бетаїн активує ацетил-КоА-трансферазу, чи-
нить метаболічну, анаболічну (покращує синтез білків
і ліпідів мембран клітин), протиастенічну дію. Він є
універсальним осмопротектором — підтримує водно-

електролітний баланс клітин і тканин і дезінтоксика-
цію, чинить мембраностабілізуючу й гепатопротектор-
ну дію.

Амінокислота аргінін — один з основних компо-
нентів циклу сечовини й основний субстрат утворення
енергії в циклі Кребса, покращує роботу цитохромок-
сидазної системи (цитохром Р-450), підсилює деток-
сикаційну функцію печінки, прискорює виведення
токсичних речовин. Аргінін стимулює синтез NO, що
є антиоксидантом і універсальним вазодилататором,
тим самим покращує мікроциркуляцію всіх органів.
Він дає метаболічний, анаболічний ефект, нормалізує
внутрішньоклітинний обмін у гепатоцитах (гепатопротекторна дія).

Комбінація аргініну і бетаїну, які входять до скла-
ду Гепазаку®, — це ефективна допомога при ацетону-
рії і підтримка нормальної функції гепатобіліарної
системи. Гепазак® добре сприймається пацієнтами й
сприяє купіруванню ацетонуричного синдрому. Також
Гепазак® може призначатися після перенесеної респі-
раторної вірусної інфекції, діарейного захворювання,
стресу, при нераціональному харчуванні, вживанні лі-
ків, у період підвищення фізичних і психологічних на-
вантажень, при функціональних гастроінтестинальних
розладах, глистяних інвазіях.

Гепазак® призначається дітям з 3 років — тільки за
рекомендацією лікаря. Якщо лікар не рекомендує інак-
ше, то вживати по 1–2 саше на добу (зранку та ввече-
рі). Саше слід розчинити в 1/2 склянки води й давати
по 1 чайній ложці кожні 10–15 хвилин. Курс лікування
встановлюється індивідуально і, як правило, залежно
від ступеня тяжкості захворювання.

Насамкінець професор підкреслила, що симптома-
ми тривоги для батьків є ацетонуричні кризи на 1-му
році життя дитини, епізоди ацетонуриї, що повторю-
ються 3 рази і частіше за рік, наявність у сімейному
анамнезі цукрового діабету. Усе це свідчить про висо-
кий ризик розвитку цукрового діабету.

Підготувала Тетяна Чистик ■

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



УНІКАЛЬНЕ РІШЕННЯ* ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ХАРЧОВИХ ДЕФІЦИТІВ



Відставання фізичного розвитку



Мальнутриція, мальабсорбція



Реанімаційні стани



Реабілітаційний період



Генетичні патології, вади розвитку



Неврологічні розлади



* Станом на 01 грудня 2020 р. не має аналогів на ринку України для вигодовування дітей від народження.
Безумовна перевага надається грудному вигодовуванню. Матеріал призначений для медичних працівників.
Юридична адреса ТОВ з іноземними інвестиціями «Нутриція Україна»: Україна, 04080, м. Київ, вул. Вікентія Хвойки, 18/14, корп. 2.



Недостатність харчування й сповільнений фізичний розвиток у ранньому дитинстві: сучасні визначення, класифікація, харчова профілактика й корекція

Резюме. Недостатність харчування й пов'язаний з нею сповільнений фізичний розвиток у дітей раннього віку є поширеними медичними проблемами, які в розвинених країнах переважно виявляють на тлі захворювань, хронічних патологічних станів, травм, опіків і хірургічних втручань. Недостатність харчування й сповільнений фізичний розвиток можуть також мати «неорганічний» генез і виникати внаслідок дії поведінкових, соціально-економічних і середовищних чинників. На сьогодні відсутні єдині загальновизнані визначення недостатності харчування й сповільненого фізичного розвитку в дітей, що ускладнює діагностику й вивчення епідеміології цих станів. За таких умов доцільно використовувати діагностичні критерії ВООЗ і провідних міжнародних професійних організацій. Знання чинників ризику й передумов формування недостатності харчування, а також відповідних харчових потреб дозволяє своєчасно коригувати харчовий раціон, насамперед у хворих дітей, завдяки використанню спеціальних молочних сумішей з підвищеним вмістом енергії, білка й мікронутрієнтів. Ці харчові продукти мають доведену клінічну ефективність, доступні на українському ринку й рекомендуються не лише для профілактики, але й для лікування дітей зі сповільненим фізичним розвитком.

Ключові слова: недостатність харчування; сповільнений фізичний розвиток; харчова корекція; діти раннього віку

Уявлення про сповільнений фізичний розвиток дітей змінювались упродовж останніх століть щодо визначення, методів оцінки, надання допомоги й оцінювання довгострокових результатів. Цей феномен був уперше описаний як «припинення росту й розвитку» у 1897 р., після чого в англomовній літературі був відомий як «неспроможність росту й розвитку» (failure to thrive), а також як «сповільнення темпів росту або збільшення маси тіла» (growth faltering). Водночас порушення фізичного розвитку традиційно розглядались як наслідок і вияв недостатнього харчування. Інші терміни, що використовувались у цьому контексті, — «кахексія», «дистрофія», «гіпотрофія», «білково-енергетична недостатність», «маразм» і «квашіоркор» (переважно в країнах, що розвиваються). У вітчизняній літературі історично використовується термін «гіпотрофія», її відносять до хронічних розладів харчування. Чинний вітчизняний протокол (2005 р.) також використовує термін «гіпотрофія», класифікуючи її тяжкість відпо-

відно до рекомендацій початку другої половини минулого століття [1], хоча Наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008 «Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років» використовує сучасну термінологію і рекомендує використовувати міжнародні стандарти фізичного розвитку дітей раннього віку [2].

Сповільнений фізичний розвиток дітей і на сьогодні залишається важливою проблемою у всіх регіонах світу, яку розглядають у комплексі із сучасною епідемією ожиріння в дітей. Так, у 2014 р. у світі 42 мільйони дітей віком до п'яти років мали надмірну масу тіла або страждали від ожиріння; але в 156 мільйонів виявлялась затримка росту (недостатня довжина тіла/зріст для віку), а 50 мільйонів мали «виснаження» (замала маса для довжини тіла/зросту) [3]. У деяких випадках неправильне харчування й сповільнення росту можуть бути менш помітними. ВООЗ описує це як «подвійний тягар неправильного харчування, коли діти недоїдають, але

мають надмірну масу тіла або страждають від ожиріння відповідно до нормативних кривих росту» [3].

Однак сповільнений фізичний розвиток дітей раннього віку, пов'язаний з недостатнім харчуванням, є окремим викликом, оскільки визначає істотно вищий ризик стійких когнітивних і поведінкових порушень, які можуть зберігатись до досягнення дорослого віку [4–6]. Ця проблема добре відома й вивчена в передчасно народжених немовлят, високі харчові потреби яких поєднуються з обмеженими можливостями їх забезпечення, що спричиняє значну частоту затримки постнатального фізичного розвитку й негативні довгострокові наслідки [7]. Дослідження із залученням доношених дітей ще декілька десятиліть тому також продемонстрували, що недостатнє харчування протягом першого року життя пов'язане з перманентними змінами росту й функції мозку. Зокрема, зменшуються розміри мозку й кількість нейронів, потоншується кора головного мозку, погіршується мієлінізація і змінюється морфологія дендритних відростків. Усі ці порушення асоціювались із гіршими довгостроковими результатами неврологічного розвитку [8–10].

На сьогодні існують вагомі докази того, що порушення росту плода, сповільнене збільшення маси тіла протягом перших 2 років життя і/або низький індекс маси тіла (ІМТ) у віці 2 роки підвищують ризик захворюваності в дорослому віці, включно з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, інсультами, порушеннями регуляції обміну вуглеводів і жирів, патологією кісткової системи тощо [11–16].

Результати масштабних міжнародних досліджень також пояснюють більшість випадків смерті дітей у перші 5 років життя недостатнім харчуванням зі значно підвищеним відносним ризиком смерті в тяжких випадках [17].

Існують різні дані про поширеність сповільненого фізичного розвитку, зокрема, ця проблема може виявлятися в 5–10 % немовлят, які звертаються до закладів первинної медичної допомоги, і 3–5 % немовлят в умовах стаціонару [18]. Хоча відповідно до інших даних недостатність харчування, пов'язану з наявною хворобою, виявляють у 15–30 % госпіталізованих дітей [19]. У датській когорті новонароджених залежно від використовуваних критеріїв сповільнений фізичний розвиток діагностували в межах 1,3–22 % немовлят [20]. Вважається, що дійсна поширеність сповільненого фізичного розвитку може коливатися від 6 до 50 %, оскільки не існує єдиного визначення й критеріїв діагностики недостатнього харчування в дітей раннього віку [21].

У розвинених країнах недостатнє харчування переважно пов'язане із захворюваннями, хронічними патологічними станами, травмами, опіками або хірургічними втручаннями. Десятки захворювань з різною етіологією можуть спричинювати недостатність харчування й сповільнювати фізичний розвиток у дітей [22]. Це відбувається внаслідок втрати поживних речовин, підвищених витрат енергії, недостатнього споживання нутрієнтів або порушеного їх засвоєння. Зазначені механізми часто характеризують такі гострі стани, як

травми, опіки й інфекції, а також хронічні захворювання — хронічні хвороби легень, муковісцидоз, бульозний епідермоліз, хвороби нирок, злоякісні новоутворення, природжені хвороби серця, а також патологію травного каналу, нервово-м'язові захворювання тощо. На додаток до антропометричних змін, що типово виявляють у дітей з гострою недостатністю харчування, для хронічного харчового дефіциту типовою є затримка росту (зменшення швидкості росту) [23].

Підходи до визначення, діагностики, класифікації і лікування недостатності харчування в дітей у світі були переглянуті після затвердження ВООЗ у 2006 р. нових стандартів фізичного розвитку дітей [21, 23–26].

Визначення недостатнього харчування й сповільненого фізичного розвитку в дітей

У 1999 р. ВООЗ визначила тяжку недостатність харчування в дітей як масу тіла щодо довжини/зросту на рівні нижче за 3 стандартні відхилення (SD) від середнього показника (на підставі рекомендацій Національного центру статистики охорони здоров'я [NCHS]) і/або наявність набряків [27]. У 2005 р. експерти рекомендували додати величину окружності середньої ділянки плеча (ОСДП) менше за 110 мм (у дітей віком від 6 до 60 місяців) як незалежний діагностичний критерій [28]. У 2009 р. ВООЗ і ЮНІСЕФ опублікували спільні рекомендації щодо визначення тяжкої гострої недостатності харчування на підставі нових стандартів фізичного розвитку дітей раннього віку ВООЗ, які залишаються актуальними до сьогодні (табл. 1) [21]. Це визначення відрізняє виснажених дітей або дітей з набряками від тих, хто має переважно затримку росту, оскільки низькорослі діти (хоча вони й мають дефіцит маси) не є пріоритетом невідкладної допомоги, тому що дефіцит довжини й маси тіла в них не можна скоригувати в короткостроковій перспективі.

Отже, для визначення й документування недостатності харчування в дітей у сучасних умовах рекомендується використовувати інформацію про зниження або негативні значення z-індексів, що доступні в додатках до Наказу МОЗ України № 149 від 20.03.2008 [2] і на відповідних електронних ресурсах (табл. 2) [26].

Американське товариство парентерального й ентеального харчування (ASPEN) визначає недостатність харчування у дітей як «дисбаланс між потребою в поживних речовинах і їх споживанням, що призводить до накопичувального дефіциту енергії, білка або мікроелементів і може негативно впливати на ріст, розвиток та інші відповідні результати» [23]. Водночас експерти ASPEN пропонують розглядати визначення недостатності харчування в дітей у 5 доменах (рис. 1), підкреслюючи, що відсутність єдиних визначення і термінології, неоднорідність методів оцінювання адекватності харчування й недостатня увага до питань харчування в комплексі лікувально-діагностичних заходів є однією з причин недооцінки поширеності цієї проблеми і її впливу на ефективність медичної допомоги загалом [23]. Традиційні терміни, такі як «білково-енергетичне недоїдання», «маразм» і «квашіоркор», описують на-

слідки недостатнього харчування, проте не враховують різноманітність етіологічних чинників і динамічних взаємодій, що мають значення для порушень харчового статусу в дітей [23].

Водночас настанова Британського національного інституту здоров'я і клінічної досконалості (NICE) 2017 р. визначає сповільнений фізичний розвиток як зменшення маси тіла на 1 або більше відповідний між-перцентильний проміжок на стандартних перцентильних кривих маси тіла (UK-WHO), якщо маса тіла при народженні була нижчою за 9-й перцентиль; на 2 або більше проміжки, якщо показник маси при народженні був між 9-м і 91-м перцентилем, і на 3 або більше проміжки, якщо маса при народженні була вище від 91-го перцентилея. Ознакою сповільненого фізичного розвитку також вважається фактична маса тіла нижче за 2-й перцентиль за віком незалежно від маси тіла при народженні [29].

Крім того, для визначення сповільненого фізичного розвитку використовують такі критерії: 1) зменшення маси тіла на 2 перцентильних проміжки без інших додаткових умов; 2) показник фактичної маси тіла для віку нижче за 3-й перцентиль або 3) показник фактичної маси тіла щодо довжини тіла/зросту на 2 стандартних відхилення (2 z-індекси) нижче від середнього (50 %) для віку й статі [22].

Класифікація недостатнього харчування в дітей

Недостатність харчування в дітей може бути гострою або хронічною, а також пов'язаною або не пов'язаною з хворобами (рис. 1). Традиційно також недостатність харчування класифікують за тяжкістю (табл. 3–5). Повну сучасну класифікацію порушень

харчового статусу немовлят і дітей за BOOЗ (2017) наведено в табл. 6 [30].

Історично тяжкість недостатності харчування в дітей класифікували за відсотком від ідеальної (50-й перцентиль) маси тіла для віку/довжини тіла. Відповідний розподіл уперше описали Gomez і співавт., продемонструвавши кореляцію між ступенем недоїдання та смертю [31]. І класифікація за Gomez, і пізніше запропоновані критерії Waterlow [32] розрізняли легку, помірну й тяжку недостатність харчування як 76–90 %, 61–75 % і < 60 % відповідно [31] або як 80–89 %, 70–79 % і < 70 % [32] від ідеальної маси тіла. Саме критерії Waterlow (1972) використовувались у вітчизняній класифікації ступенів тяжкості гіпотрофії.

Легка недостатність харчування, як правило, є наслідком гострої події, що виникла або внаслідок економічних обставин, або через гостру хворобу і виявляється втратою маси тіла або зниженням темпів її збільшення. Помірна недостатність харчування виникає внаслідок тривалого недоїдання, що призводить до зменшення нижче від норми маси тіла для довжини тіла/зросту або ІМТ для віку. Тяжка недостатність харчування виникає внаслідок тривалого недоїдання і найчастіше кількісно визначається зниженням темпів лінійного росту, що призводить до його затримки (табл. 3) [26].

Під час первинного огляду дитина може мати лише одну ознаку, що свідчить про недостатнє харчування (табл. 4). Однак, як зазначалось вище, відповідно до рекомендацій BOOЗ тяжку гостру недостатність харчування, що вимагає невідкладних утручань, практично визначають на підставі дефіциту маси тіла щодо довжини тіла (зросту) та інших критеріїв, наведених у табл. 1 [21].

Таблиця 1. Діагностичні критерії тяжкої гострої недостатності харчування в дітей віком 6–60 місяців [21]

Індикатор	Вимірювання	Межа
Значне (тяжке) виснаження [§]	Маса щодо довжини тіла/зросту*	< –3 SD
	Окружність середньої ділянки плеча	< 115 мм
Двобічні набряки [§]	Клінічна ознака	

Примітки: * — на підставі Стандартів фізичного розвитку BOOЗ (www.who.int/childgrowth/standards); [§] — незалежний індикатор тяжкої гострої недостатності харчування, що вимагає негайного втручання.

Таблиця 2. Електронні ресурси для визначення z-індексів для антропометрії

Назва ресурсу	Джерело (коментарі)
Child Growth Tracker або аналогічні мобільні додатки	Google Play, App Store або аналогічні онлайн-магазини додатків
Карти z-індексів BOOЗ	http://www.who.int/childgrowth/standards/chart_catalogue/en/
Сайт мультицентрового дослідження BOOЗ	http://www.who.int/childgrowth/software/en/
Z-score Data Files (сайт CDC)	http://www.cdc.gov/growthcharts/zscore.htm (таблиці z-індексів)
PediTools Home	https://peditools.org (існує також мобільний додаток)

Примітка: CDC — Центр контролю над хворобами (США).

Якщо додатково доступні дані анамнезу захворювання, а отже, наявні декілька ознак недостатнього харчування, можуть бути корисними критерії, наведені в табл. 5 [26].

Діагностика недостатнього харчування в дітей

Для своєчасного виявлення недостатнього харчування в дітей рекомендується використовувати декілька індикаторів [26].

Рівень споживання нутрієнтів

Слід регулярно визначати рівень споживання білка/енергії в усіх дітей, особливо в тих, які мають підвищений ризик недостатнього харчування або отримують харчову корекцію з приводу наявного дефіциту. Точність в оцінці харчових потреб і рівня споживання нутрієнтів є вирішальною для встановлення величини, тривалості й тяжкості харчового дефіциту. Водночас точне індивідуальне визначення енергетичних потреб є проблематичним. Важливим є те, що відповідні харчові потреби хворих, а також окремих популяцій дітей (насамперед передчасно народжених) відрізняються від традиційних вікових норм [35].

Потреби в енергії. У клінічній практиці неможливо визначити, чи споживання енергії, наприклад, на

10–20 % перевищує потреби, чи є нижчим за реальні потреби [36]. На потреби в енергії впливають генетичні чинники, харчовий статус, наявні захворювання, витрати енергії, вік і стать. Потреби в енергії в здорових дітей залежать: 1) від рівня основного обміну; 2) наявності харчового термогенезу; 3) рівня фізичної активності; 4) потреб росту. Отже, щоб визначити сумарний показник фізіологічної потреби в енергії, потрібно врахувати ці чотири складові. Показник фізіологічної потреби можна розрахувати, помноживши енергію основного обміну на коефіцієнт фізичної активності дитини й додавши енергію, що витрачається на травлення (харчовий термогенез) і потреби росту.

Переважній більшості дітей основний обмін виміряти неможливо, тому замість цього показника оцінюють витрати енергії в стані спокою, які не відрізняються від витрат на основний обмін більше ніж на 10 % [36]. У разі недоступності методу непрямої калориметрії для розрахунку витрат енергії в стані спокою на сьогодні рекомендується використовувати рівняння Schofield для маси тіла [36], однак для дітей з тяжкою недостатністю харчування доцільно застосовувати точніший варіант цього рівняння (2), який містить також довжину тіла/зріст (табл. 7) [26, 36].

Харчовий термогенез визначає приблизно 10 % добової потреби в енергії в дітей, які харчуються енте-

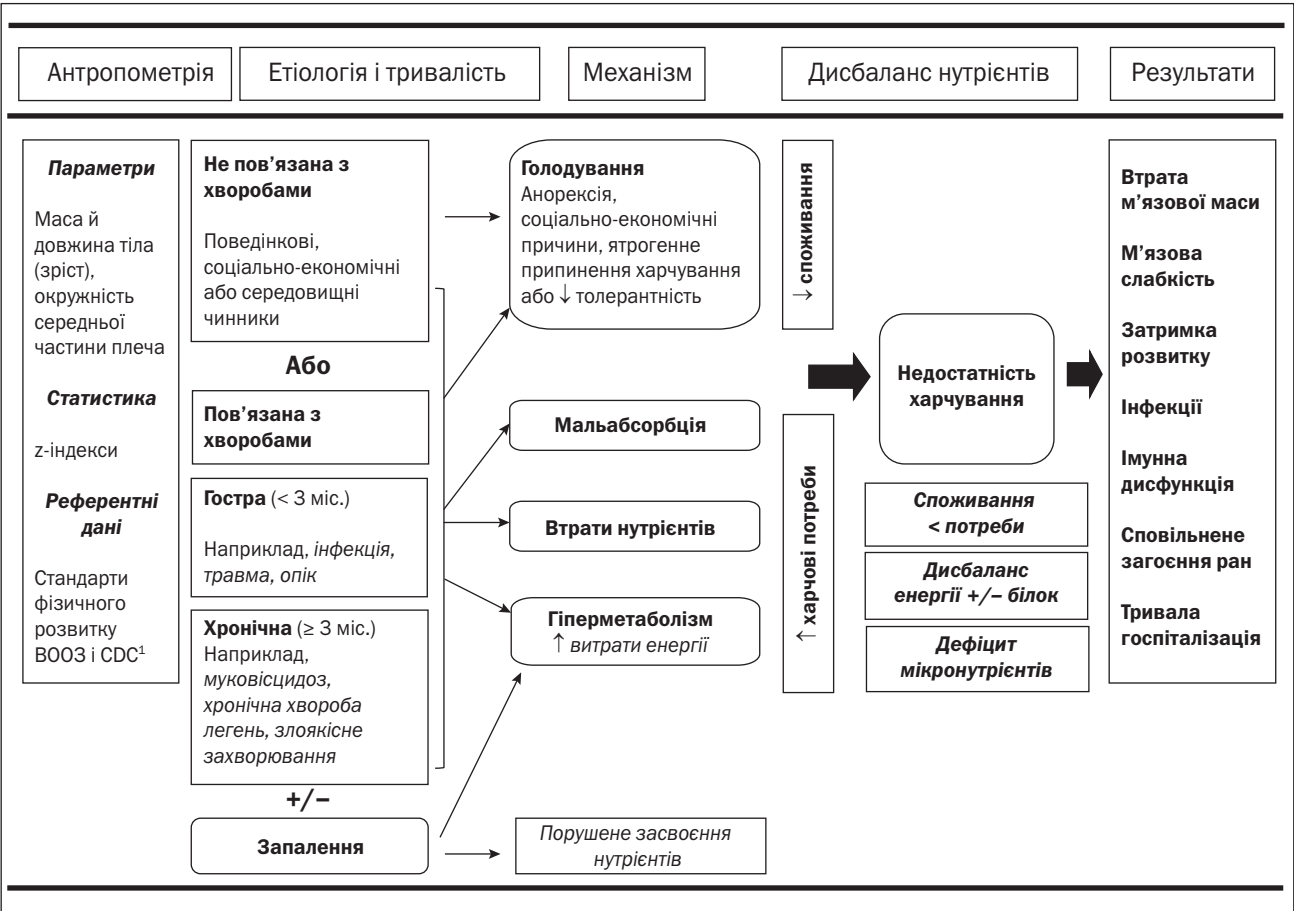


Рисунок 1. Ключові концепції визначення недостатності харчування в госпіталізованих дітей за ASPEN [23]

Примітки: ¹ — у дітей перших 2 років життя рекомендується використовувати стандарти BOO3; CDC — Центр контролю над хворобами (США).

ральним шляхом (приблизно 20 ккал/кг/добу) [36]. Відповідно в пацієнтів на повному або переважно парентеральному харчуванні таких витрат не буде, загальні потреби в енергії будуть приблизно на 10 % меншими.

Рівень фізичної активності є невисоким у хворих або ослаблених дітей. Відповідні коефіцієнти, на які

множать показник витрат у стані спокою, становлять: 1,0 — для сну; 1,2 — для лежання з неспанням; 1,5 — для низького, 1,7 — для помірного і 2 — для високого рівня активності здорових дітей [36]. Для дітей перших 3 років життя коефіцієнт фізичної активності переважно дорівнює 1 [26].

Таблиця 3. Практичні підходи до визначення недостатності харчування в дітей за ASPEN [23]

Ступінь хронізації	Рекомендовані антропометричні критерії для визначення тяжкості НХ ¹	Етіологія дисбалансу енергії, білка та інших нутрієнтів	Запальні реакції (С-реактивний протеїн, цитокіни)	Патогенетичний механізм, що знижує рівень споживання < потреб	Негативні наслідки
— Гостра (тривалість менше за 3 міс.)	— Легка або ризик НХ (z-індекс < -1)	— Дисбаланс пов'язаний із хворобою. Зазначити хворобу	— Наявні. Переважно тяжкі або помірні за наявності гострої хвороби й незначні на тлі хронічного захворювання	— Голодування (недостатнє споживання нутрієнтів). Пов'язане з хворобою або поведінковими, соціальними чинниками	— М'язова слабкість. Втрата м'язової тканини і «пісної» маси
— Хронічна (3 міс. або довше)	— Середньої тяжкості (z-індекс між -2 і -3) — Тяжка (z-індекс < -3)	— Дисбаланс не пов'язаний із хворобою; дія поведінкових, соціально-економічних чинників	— Відсутні. Переважно у випадках недостатнього харчування, що не пов'язане з хворобою, а виникає внаслідок зменшення рівня споживання нутрієнтів	— Підвищений метаболізм (підвищені потреби в енергії) — Некомпенсовані втрати нутрієнтів (мальабсорбція). Нemoжливість завоювати нутрієнти	— Сповільнення розвитку, когнітивний дефіцит — Імунні дисфункції — Інше: сповільнене загоювання ран, залежність від штучної вентиляції легень, триваліша госпіталізація тощо

Примітки: ¹ — за відповідними стандартними кривими росту (див. текст); НХ — недостатність харчування.

Таблиця 4. Первинні індикатори недостатнього харчування в дітей, що передбачають можливість використання однієї з наведених ознак за ASPEN [26]

Первинні індикатори	Недостатність харчування		
	Легка	Помірна	Тяжка
Маса щодо довжини тіла/зросту	z-індекс між -1 і -1,9	z-індекс між -2 і -2,9	z-індекс ≤ -3
ІМТ щодо віку	z-індекс між -1 і -1,9	z-індекс між -2 і -2,9	z-індекс ≤ -3
Довжина тіла/зріст щодо віку	Немає даних	Немає даних	z-індекс ≤ -3
ОСДП	z-індекс між -1 і -1,9	z-індекс між -2 і -2,9	z-індекс ≤ -3

Таблиця 5. Первинні індикатори недостатнього харчування в дітей за наявності даних анамнезу захворювання за ASPEN [26, 33]

Первинні індикатори	Недостатність харчування		
	Легка	Помірна	Тяжка
Збільшення маси тіла (діти перших 2 років життя)	< 75 % норми [34] для очікуваного збільшення маси тіла	< 50 % норми для очікуваного збільшення маси тіла	< 25 % норми для очікуваного збільшення маси тіла
Втрата маси (діти, старші від 2 років)	5 % звичайної маси тіла	7,5 % звичайної маси тіла	10 % звичайної маси тіла
Сповільнення в збільшенні маси щодо довжини тіла/зросту	Зниження на 1 z-індекс	Зниження на 2 z-індекси	Зниження на 3 z-індекси
Неадекватне споживання нутрієнтів	51–75 % потреб в енергії/білках	26–50 % потреб в енергії/білках	≤ 25 % потреб в енергії/білках

Потреби росту становлять приблизно 175 ккал/добу у віці 0–3 міс., 60 ккал/добу — у 4–6 міс. і 20 ккал/добу — у віці від 6 до 12 міс. На цьому низькому рівні вони залишаються упродовж дитинства, зростаючи до 30 ккал/добу лише в підлітковому віці [36].

Усі зазначені вище складові входять у нормативні вікові фізіологічні норми споживання енергії [35].

Однак потреби в енергії хворої дитини додатково можуть змінюватись під дією стресу, пов'язаного з певним станом або хворобою. Більше енергії потребують діти, які перенесли хірургічне втручання (коефіцієнт відносно потреб у стані спокою — 1,05–1,5), хворі на сепсис (1,2–1,6), травмовані (1,1–1,8), з опіками (1,5–2,5), а також із затримкою фізичного розвитку (1,5–2,0). Це означає, що показник, розрахований за рівнянням Schofield, потрібно помножити на цей коефіцієнт [26].

Можливості наздоганяючого росту у випадку затримки фізичного розвитку дитини залежать від структури тканинного дефіциту (нежирова й жирова

ва маса) і швидкості, з якою можливе відновлення. З урахуванням значення Atwater щодо енергетичної цінності нутрієнтів для відкладення 1 г жиру потрібно 9 ккал, а для 1 г білка — 4 ккал. Якщо вважати, що нежирова тканина містить 25 % білка, то для утворення 1 г такої тканини потрібна 1 ккал (25 % від 4 ккал). Отже, якби бажаний наздоганяючий ріст забезпечував формування 40 % жиру й 60 % нежирової маси, то відповідна енергетична цінність збільшення маси тіла на 1 г становила б 4,2 ккал $[(0,4 \cdot 9) + (0,6 \cdot 1) = 4,2]$. Якщо бажані темпи збільшення маси становлять 20 г/кг/добу, це визначатиме потребу споживання додаткових 84 ккал/кг/добу $(4,2 \cdot 20 = 84)$ на додаток до інших потреб [37].

Потреби в білках. Для більшості здорових дітей споживання білка на рівні 1,5 г/кг/добу є безпечним [37]. Однак нормативні вікові фізіологічні норми споживання білка відповідно до міжнародних рекомендацій є нижчими, коливаючись від 1,14 г/кг у віці одного року до 0,9 г/кг/добу в три роки [35]. Але ці норми не забез-

Таблиця 6. Класифікація порушень харчового статусу в немовлят і дітей віком до 5 років за ВООЗ [30]

Харчовий статус	Індикатор і його порогове значення*
Ожиріння	Маса щодо довжини тіла (зросту) або ІМТ щодо віку > 3 стандартних відхилення (SD) (z-індексів) від медіани
Надмірна маса тіла	Маса щодо довжини тіла (зросту) або ІМТ щодо віку > 2 SD і ≤ 3 SD від медіани
Помірний дефіцит маси тіла	Маса щодо віку < -2 SD і ≥ -3 SD від медіани
Тяжкий дефіцит маси тіла	Маса щодо віку < -3 SD від медіани
Помірна гостра недостатність харчування	Маса щодо довжини тіла (зросту) або ІМТ щодо віку ≤ -2 SD і ≥ -3 SD від медіани або окружність середньої ділянки плеча ≥ 115 мм і < 125 мм
Тяжка гостра недостатність харчування	Маса щодо довжини тіла (зросту) або ІМТ щодо віку < -3 SD від медіани, або окружність середньої ділянки плеча < 115 мм, або двобічні набряки
Помірна затримка росту (помірна хронічна недостатність харчування)	Довжина тіла (зріст) щодо віку ≤ -2 SD і ≥ -3 SD від медіани
Тяжка затримка росту (тяжка хронічна недостатність харчування)	Довжина тіла (зріст) щодо віку < -3 SD від медіани
Помірне виснаження	Маса щодо довжини тіла (зросту) ≤ -2 SD і ≥ -3 SD від медіани
Тяжке виснаження	Маса щодо довжини тіла (зросту) < -3 SD від медіани

Примітка: * — порівняно з медіаною (50-й перцентиль) Стандартів фізичного розвитку ВООЗ (www.who.int/childgrowth/standards).

Таблиця 7. Рівняння Schofield для розрахунку витрат енергії в стані спокою з використанням маси тіла (1) або маси тіла і зросту (2), ккал/добу

Вік	Хлопчики	Дівчатка
0–3 роки	(1) $59,5 \times M - 30$ (2) $(0,167 \times M) + (15,174 \times D) - 617,6$	(1) $58,3 \times M - 31$ (2) $(16,252 \times M) + (10,232 \times D) - 413,5$
3–10 років	(1) $22,7 \times M + 504$ (2) $(19,59 \times M) + (1,303 \times D) + 414,9$	(1) $20,3 \times M + 486$ (2) $(16,969 \times M) + (1,618 \times D) + 371,2$
10–18 років	(1) $17,7 \times M + 658$ (2) $(16,25 \times M) + (1,372 \times D) + 515,5$	(1) $13,4 \times M + 692$ (2) $(8,365 \times M) + (4,65 \times D) + 200$

Примітки: M — маса тіла в кг; D — довжина тіла (зріст) у см.

печуватимуть потреб дітей з дефіцитом нежирової маси або в стані метаболічного стресу.

Аналогічний до описаного вище підхід для розрахунків енергії з урахуванням структури й величини тканинного дефіциту можна використати для визначення додаткових потреб у білках, необхідних для відновлення нежирової маси тіла. Дефіцит білка в організмі можна оцінити на підставі підрахованого дефіциту нежирової маси, оскільки остання містить 20–25 % білка. Для корекції цього дефіциту слід враховувати відсоток засвоєння білка в організмі дитини. Метаболічна ефективність харчового білка становить близько 70 %; отже, щоб забезпечити утворення 1 г нової нежирової тканини (що дорівнює 0,25 г білка), слід вжити 0,36 г білка ($0,25/0,7 = 0,36$). У дитини з бажаними темпами збільшення маси тіла на рівні 10 г/кг/добу (60 % нежирової і 40 % жирової тканини) за добу має утворюватися 6 г нежирової тканини на 1 кг маси тіла ($10 \cdot 0,6 = 6$). Це вимагало би додаткового споживання 2,2 г білка/кг/добу ($6 \cdot 0,36 = 2,2$) [37].

Потреба в білках у дітей зі сповільненим ростом унаслідок недостатності харчування має становити 9–11,5 % від загальної потреби в енергії залежно від прогнозованих темпів росту й дорівнює приблизно 3–5 г/кг/добу [38].

Хвора, травмована або прооперована дитина також має вищі потреби в білках, оскільки метаболічний стрес підсилює катаболізм і втрати нежирової маси. Відповідні загальні потреби в білках у дитини з таких груп ризику перших 2 років життя оцінюються на рівні 2–3 г/кг/добу, а в дитини віком 2–13 років — 1,5–2 г/кг/добу [26, 39].

Загальні підвищені потреби в енергії і білках у дитини зі сповільненим фізичним розвитком можна також розрахувати, використовуючи замість фактичної належну масу. Оптимальними будуть розрахунки з використанням середньої маси й віку, що відповідають довжині тіла (зросту). Так, замість належної маси за віком доцільно використати масу, яка відповідає (50-й перцентиль) довжині тіла або «скоригованому» віку, визначеному за довжиною тіла.

Як вже зазначалося, потребу в білках можна також оцінити, враховуючи, що їх споживання має відповідати 9–11,5 % розрахованих потреб в енергії.

Потреби дітей з природженими вадами серця (ПВС). Щоб мінімізувати негативні наслідки прогресуючого зменшення споживання енергії і збільшення відповідних потреб, доцільно забезпечити наздоганяючий ріст немовлят зі сповільненим фізичним розвитком. Було підраховано, що для нормального росту таких дітей потрібне споживання енергії на рівні 150 ккал/кг/добу, або 140 % від середньої розрахункової потреби. Потреби немовлят із ПВС у білках також підвищені й можуть коливатися від 3,0 до 4,5 г/кг/добу. Більшість таких дітей здатні толерувати споживання рідини в межах 145–165 мл/кг/добу, не виявляючи ознак серцевої декомпенсації [22].

Потреби немовлят із хронічною легеневою хворобою. Адекватна харчова підтримка має вирішальне значення в лікуванні немовлят з бронхолегеневою дисплазією

(БЛД). Орієнтовна потреба в енергії в таких дітей вища, ніж у здорових немовлят, і досягає 120–150 ккал/кг/добу. Рекомендований рівень споживання білка для немовлят з БЛД також підвищений і становить від 2,5 до 3,5 г/кг/добу. Крім того, лікування немовлят з БЛД може вимагати обмеження рідини [40].

Потреби немовлят з муковісцидозом (МВ). Визначення індивідуальних енергетичних потреб пацієнтів з муковісцидозом є непростим, оскільки, хоча загалом такі потреби підвищені, необхідно враховувати вік, клінічний і харчовий статус на момент встановлення діагнозу. Рекомендації, що містяться в різних клінічних настановах, визначають від 110 до 200 % показників для здорових дітей. Для досягнення рекомендованого рівня забезпечення енергією пацієнтам із МВ часто потрібно підвищити споживання жиру (35–40 % енергії). Більшість немовлят з недостатністю функції підшлункової залози будуть нормально рости й розвиватися за умови щоденного споживання 100–130 ккал/кг/добу у поєднанні з ферментною терапією. Якщо збільшення маси залишається недостатнім, потреби в енергії можуть сягати 150–200 ккал/кг/добу [22], а для забезпечення належного ендogenous синтезу може бути потрібним споживання до 5 г/кг/добу білка [37].

Параметри фізичного розвитку

Фізичний розвиток є основним показником харчового статусу дитини. Антропометричні показники слід визначати через регулярні інтервали протягом усього дитинства й підліткового віку, а також після госпіталізації з будь-якого приводу. У дітей, молодших за 36 міс., потрібно оцінити довжину, масу тіла й окружність голови щодо віку, а також масу щодо довжини тіла. У більш старших дітей визначають зріст, масу тіла й ІМТ щодо віку. Результати антропометричних вимірювань типово подають на стандартних перцентильних кривих порівняно з популяційними даними. Однак перцентилі завжди є позитивними й не виявляють фактичного ступеня відхилення від популяційних норм. Саме тому сучасні рекомендації визначають потребу використовувати криві росту, які дозволяють оцінити ступінь відхилення антропометричних показників від популяційних норм у стандартизованих одиницях (стандартні відхилення, або z-індекси).

Z-індекс (або стандартне відхилення) є статистичним показником, що характеризує співвідношення результату вимірювання з популяційною нормою, визначаючи істотність позитивного або негативного відхилення цього результату від середнього показника. Як і у випадку перцентильних кривих, якщо лінія росту перетинає криву z-індексу (насамперед якщо лінія росту йде донизу), це свідчить про можливий ризик недостатності харчування. Антропометричні показники дітей з нормальним ростом і розвитком знаходяться в зоні між z-індексами -1 й 1 . Використання z-індексів для визначення й класифікації недостатності харчування й сповільнення темпів росту описано вище.

Раннім індикатором недостатнього харчування дітей раннього віку є сповільнення нормальних темпів збільшення антропометричних показників. Під час по-

чаткового об'єктивного обстеження довжина тіла або зріст відображають попередній харчовий статус дитини в довгостроковій ретроспективі. За відсутності інших даних для діагностики недостатності харчування в дітей можна використати негативні z-індекси. Якщо доступні дані про динаміку антропометричного показника, слід враховувати зниження z-індексів. Важливо також звертати увагу на показники щомісячного (щоденного) збільшення маси тіла, оскільки саме вони найсильніше пов'язані з віддаленими негативними наслідками [26].

Оцінювання харчового статусу дитини обов'язково передбачає визначення окружності середньої ділянки плеча. Як уже зазначалось вище, цей показник може бути незалежним антропометричним індикатором недостатнього харчування в дитини віком 6–59 міс.

Харчовий скринінг

Використання спеціальних інструментів для своєчасного виявлення дітей із групи ризику щодо виникнення недостатності харчування підвищує ефективність діагностики, профілактики й лікувальних втручань [41].

Скринінгове оцінювання харчового статусу й фізичного розвитку (STRONGkids):

1. Суб'єктивна клінічна оцінка (1 бал).

Чи харчовий статус пацієнта порушений за даними суб'єктивного клінічного оцінювання (зменшення підшкірного жиру і/або м'язової маси і/або «запалый» вигляд обличчя)?

2. Хвороба високого ризику (2 бали).

Чи наявна хвороба з ризиком недостатнього харчування або очікується значне хірургічне втручання?

3. Споживання нутрієнтів і втрати (1 бал).

Чи є що-небудь з наведеного нижче?

— Значна діарея (≥ 5 разів на день) і/або блювання (> 3 рази на день) протягом останніх кількох днів.

— Менше кількісне споживання їжі протягом останніх кількох днів перед госпіталізацією (не враховуючи голодування перед певною процедурою або операцією).

— Попередньо рекомендовані харчові втручання.

— Нemoжливість споживати достатню кількість їжі через біль.

4. Втрата або недостатнє збільшення маси тіла? (1 бал).

Чи спостерігається втрата або недостатнє збільшення маси тіла (немовлята) протягом останніх кількох тижнів/місяців?

4–5 балів — високий ризик (додаткові консультації і харчові втручання); 1–3 бали — помірний ризик (додаткові визначення маси тіла; повторне оцінювання через тиждень); 0 — низький ризик (додаткові втручання не потрібні).

Перелік захворювань високого ризику щодо недостатності харчування:

— незрілість/недоношеність (скоригований вік 6 міс.);

— бронхолегенева дисплазія (максимальний вік 2 роки);

— природжені вади серця;

— синдром короткого кишечника;

— целиакія;

— муковісцидоз;

— запальна хвороба кишечника;

— хронічні хвороби печінки;

— хронічні хвороби нирок;

— панкреатит;

— нервово-м'язова хвороба;

— хвороба метаболізму;

— тяжка травма;

— очікувана серйозна операція;

— неповносправність, розумова відсталість;

— інша хвороба (визначена лікарем);

— опіки;

— нервова анорексія;

— зловживання;

— тяжке інфекційне захворювання (СНІД).

Харчові втручання в дітей з ризиком недостатнього харчування і/або сповільненим фізичним розвитком

Для досягнення кращих клінічних результатів і в дітей, які мають ризик недостатнього харчування, і в пацієнтів, у яких діагностований сповільнений фізичний розвиток, слід використовувати додаткові харчові втручання. Це сприяє скороченню терміну перебування дитини в лікарні й зменшенню частоти інфекційних та інших ускладнень, а також забезпечує кращі ріст і розвиток у довгостроковій перспективі. Тактика й зміст лікувальних заходів залежать від тяжкості, особливостей (є лише дефіцит маси або довжини тіла для віку, або є виснаження, або виснаження в поєднанні із затримкою росту) і причини (органічної або неорганічної) недостатнього харчування [41].

Декілька чинників можуть перешкоджати адекватному харчуванню тяжкохворих немовлят і дітей раннього віку, зокрема це обмеження рідини, часті переривання ентеральних годувань для процедур і відносна непереносимість продуктів харчування. Тому реальне ентеральне споживання їжі часто відрізняється від кількості, призначеної лікарем, що часто супроводжується дефіцитом білків та енергії.

Одним з найважливіших завдань харчової підтримки тяжкохворих дітей є запобігання підвищеному розщепленню білка і втратам нежирової маси тіла, пов'язаним із критичними захворюваннями, з одночасним сприянням синтезу нових тканин. Це також означає профілактику недостатнього харчування або перегодовування і, зрештою, покращання клінічних результатів для встановлення нормального росту й розвитку. Сучасні підходи до вирішення цього завдання передбачають профілактичне й лікувальне використання спеціальних продуктів харчування з високим вмістом білків та енергії, що дозволяє досягти потрібного рівня харчового забезпечення тяжкохворих немовлят на ранній фазі захворювання.

Ефективність застосування спеціальних продуктів харчування

Немовлят з підвищеними харчовими потребами і/або недостатнім споживанням нутрієнтів переважно

рекомендується годувати молочною сумішшю з підвищеним вмістом енергії і поживних речовин [41, 42].

Для вирішення цього завдання традиційно практикувалось використання концентрованих порошкових сумішей для немовлят, а також збагачення стандартних сумішей порошками полімерів глюкози й жировими емульсіями. Однак підвищення концентрації суміші змінює її фізичні властивості й підвищує ризик бактеріальної контамінації, тоді як використання добавок збільшує ризик помилок під час приготування й підвищує осмоляльність суміші. Останній ефект може знижувати толерантність до ентерального харчування й підсилювати шлунково-стравохідний рефлюкс у деяких немовлят. Крім того, такі продукти, як правило, містять більше енергії, однак залишаються дефіцитними щодо білків і мікронутрієнтів, які є важливими для профілактики й лікування харчового дефіциту. Саме тому останніми роками надають перевагу спеціальним збагаченим сумішам промислового виробництва з підвищеним вмістом енергії і поживних речовин [42]. Такі харчові продукти характеризуються оптимальним співвідношенням між білками й калоріями, більш концентрованим профілем мікронутрієнтів, а також нижчою осмоляльністю і, відповідно, меншим навантаженням на нирки. Застосування готової до використання спеціальної суміші мінімізує інфекційний ризик, можливість помилок під час приготування, а також є зручним і практичним [42].

Нещодавно в Україні стали доступними високоякісні продукти цього типу. Для дітей раннього віку призначені суміші Infatrini й Infatrini Peptisorb (Nutricia, Нідерланди). Вони можуть використовуватись як єдиний повноцінний продукт харчування й забезпечують підвищені харчові потреби немовлят і дітей раннього віку від нуля до 18 міс. (або до досягнення маси тіла 9 кг). Характеризуються високим вмістом енергії (≈ 100 ккал/100 мл) і білка (2,6 г/100 мл), а також низькою осмоляльністю (360 мОсм/кг). Суміш Infatrini містить довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти, нуклеотиди й олігосахариди (ГОС/ФОС). Суміш Infatrini Peptisorb відрізняється значним гідролізом білка, підвищеним вмістом середньоланцюгових тригліцеридів (52 % жирів) і зниженим вмістом лактози ($< 0,10$ г/100 мл). Вона не містить нуклеотидів та олігосахаридів і насамперед призначена для дітей зі сповільненим ростом унаслідок мальабсорбції.

У дітей із групи ризику щодо виникнення недостатності харчування віком від одного до шести років для харчової корекції можна використати суміш Nutrini, яка в 100 мл містить 2,5 г негідролізованого білка і 100 ккал.

Виконані клінічні дослідження засвідчили, що суміші Infatrini добре толерувались немовлятами зі сповільненим фізичним розвитком, а також дітьми раннього віку, які потребували лікування у відділеннях інтенсивної терапії. Використання цих спеціальних харчових продуктів забезпечувало вищий рівень споживання енергії і нутрієнтів, а також швидше досягнення позитивного балансу азоту, що виражалось у кращих показниках фізичного розвитку [43–50].

У першому дослідженні (2006 р.) Evans і співавт. продемонстрували толерантність до початкового годування нерозведеною сумішшю Infatrini в дітей із затримкою росту, хоча зробили висновок, що немовлятам у періоді стабілізації краще поступово збільшувати концентрацію продукту [43].

У дослідженні Clarke і співавт. [44] 60 немовлят зі сповільненим фізичним розвитком унаслідок серцевих захворювань ($n = 28$), муковісцидозу ($n = 7$) та інших органічних причин було рандомізовано для годування Infatrini або ізокалорійним продуктом (стандартна суміш, збагачена полімером глюкози й жировою емульсією) протягом 6 тижнів. У дослідження включали немовлят, якщо їх маса тіла була нижчою за 3-й перцентиль або якщо збільшення маси становило менше за 50 % від очікуваного протягом однотижневого періоду. У групі, яка отримувала Infatrini, споживання білка й мікроелементів було значно вищим, ніж у немовлят, які отримували контрольну суміш. В обох групах усі пацієнти продемонстрували наздоганяючий ріст. Однак у хлопчиків, які отримували Infatrini, темпи збільшення маси й лінійного росту були значно вищими. Дослідники дійшли висновку, що практика підвищення енергетичної цінності звичайної суміші для немовлят з порушеним фізичним розвитком не є оптимальною і її не слід застосовувати. Низьке співвідношення білка/енергії в збагачених таким чином сумішах призводить до дефіциту білка, і це може бути пов'язано з порушеннями росту, насамперед лінійного [44].

Van Waardenburg і співавт. [45] виконали подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження, порівнюючи харчові ефекти Infatrini та стандартної суміші в тяжкохворих немовлят. Двадцять дітей віком від 4 тиж. до 12 міс., які потребували штучної вентиляції легень із приводу тяжкої респіраторно-синцитіальної інфекції, були рандомізовані й перебували під спостереженням протягом 5 днів. Порівняно з контролем у групі Infatrini споживання енергії, білка й жиру було значно вищим на 3, 4 і 5-й дні, а споживання вуглеводів — на 4-й і 5-й дні. Було зроблено висновок, що раннє призначення спеціальної суміші з високим вмістом білка й енергії критично хворим немовлятам добре переноситься, сприяє швидшому досягненню більш адекватного рівня споживання нутрієнтів, покращує баланс енергії й азоту, а також анаболізм білка. Ці висновки були підтверджені в декількох сучасних дослідженнях в умовах педіатричних відділень інтенсивної терапії з використанням не лише суміші Infatrini, але й Infatrini Peptisorb. Більше того, використання спеціальної суміші покращувало показники фізичного розвитку тяжко хворих немовлят [46–50].

Загальні підходи до лікування дітей з недостатністю харчування

У випадках недостатності харчування легкого ступеня вже на етапі встановлення її етіології, пов'язаної з наявністю хвороби, потрібно відразу підвищити рівень забезпечення дитини нутрієнтами з урахуванням додаткових потреб, описаних вище. Водночас батьків

усім немовлят і дітей віком до 5 років, які звертаються до закладів первинної медичної допомоги, рекомендується рутинно консультувати з питань оптимального харчування, у тому числі із заохоченням до виключно грудного вигодовування і його підтримкою протягом перших 6 міс. життя і продовженням грудного вигодовування до віку 24 міс. [30]. Додаткові обстеження й призначення спеціальних продуктів харчування можуть здійснюватися в амбулаторних умовах з ретельним спостереженням за станом дитини в динаміці. Якщо фізичний розвиток дитини не покращиться після 2–3 місяців амбулаторного лікування, доцільно розглянути потребу госпіталізації для подальших інструментальних і лабораторних обстежень, додаткових спрямованих харчових втручань та оцінювання ефективності взаємодії батьків і дитини під час годування. Додаткові показання до госпіталізації включають помірну або тяжку недостатність харчування, оскільки можливість виникнення так званого синдрому відновленого харчування (refeeding syndrome) вимагає ретельного контролю. Харчові потреби дітей з помірною недостатністю харчування є більшими порівняно зі здоровими дітьми відповідного віку, але меншими від потреб дітей з тяжкою недостатністю харчування у фазі підсиленого харчування. Лікування помірної гострої недостатності харчування в дітей віком 6–59 місяців повинно включати такі важливі заходи, як пропаганда й підтримка грудного вигодовування, навчання й консультування з питань харчування батьків, а також інші заходи, що дозволяють виявити основні причини недоїдання й запобігти їм. Щоб задовольнити додаткові потреби відновного росту й функціонального відновлення, діти віком 6–59 місяців з помірною гострою недостатністю харчування повинні отримувати продукти з підвищеною харчовою щільністю [51]. Потрібно, щоб дітям дітей з помірною недостатністю харчування забезпечувала щонайменше 30 % енергії за рахунок жирів і 10–15 % — за рахунок білків. Рівень забезпечення енергією залежить від тяжкості недостатності харчування й особливостей основного захворювання. Реакція на хар-

чові втручання залежить від конкретного діагнозу, лікування й тяжкості недостатності харчування [52].

Для оцінювання ефективності харчових втручань важливо використовувати ті самі антропометричні показники, на підставі яких була встановлена недостатність харчування. Усі діти з недостатнім харчуванням мають отримувати належну кількість вітамінів і мікроелементів, оскільки в них, як правило, виявляється дефіцит заліза, цинку й вітаміну D, а також підвищені потреби в мікронутрієнтах під час наздоганяючого росту [52].

Харчові втручання в дітей з тяжкою гострою недостатністю харчування

Правильне харчування є ключовим компонентом комплексної стратегії медичної допомоги дітям раннього віку з тяжкою гострою недостатністю харчування (рис. 2).

Основні особливості *початкового харчування*, основною метою якого є запобігання виникненню синдрому відновленого харчування, такі [53]:

- 1) здійснюється в умовах лікарні;
- 2) передбачає призначення частих годувань (кожні 2–3 год) малим об'ємом (табл. 8);
- 3) використовувати носошлунковий зонд, якщо дитина з'їдає $\leq 80\%$ запропонованого об'єму протягом 2 послідовних годувань;
- 4) добовий об'єм — 130 мл/кг (100 мл/кг/добу за наявності значних набряків);
- 5) забезпечення енергії — 100 ккал/кг/добу;
- 6) забезпечення білками — 1–1,5 г/кг/добу;
- 7) якщо дитина годується груддю, продовжувати грудне вигодовування, проте забезпечити також введення потрібної кількості призначеної стартової суміші. Суміш, що використовується для початкового харчування, має містити 75 ккал/100 мл і мінімальну кількість білка (відповідно до спеціального рецепту ВООЗ — 0,9 г білка/100 мл; проте можна використовувати стандартну суміш).

Підсилене харчування, що забезпечує наздоганяючий ріст. У цій фазі госпіталізація, як правило, не потрібна.

Втручання	Стабілізація		Реабілітація
	Дні 1–2	Дні 3–7	Тижні 2–6
1. Корекція гіпоглікемії			
2. Корекція гіпотермії			
3. Регідrataція			
4. Корекція диселектролітемії			
5. Антибіотикотерапія			
6. Додаткові мікронутрієнти	Без заліза		Із залізом
7. Початкове харчування			
8. Підсилене харчування¹			
9. Сенсорна стимуляція			
10. Приготування до виписки			

Рисунок 2. Основні втручання при наданні допомоги дитині з тяжкою гострою недостатністю харчування [53]

Примітка: ¹ — забезпечує наздоганяючий (відновний) ріст.

Таблиця 8. Схема початкового годування дитини з тяжкою недостатністю харчування

Дні	Частота	Разовий об'єм, мл/кг	Добовий об'єм, мл/кг
1–2	Кожні 2 год	11	130
3–5	Кожні 3 год	16	130
≥ 6	Кожні 4 год	22	130

Свідченням готовності дитини до фази реабілітації є: 1) відновлення апетиту; 2) відсутність епізодів гіпоглікемії (метаболічна стабільність); а також 3) зменшення або резолюція набряків (за їх наявності).

На початку фази відновного (підсиленого) харчування потрібно поступово, протягом 2–3 днів, перейти на суміш, що містить 100 ккал у 100 мл. Призначення спеціальних високоенергетичних сумішей, про які йшлося вище, відповідає завданням цієї фази. Якщо такі продукти недоступні, ВООЗ пропонує спеціальний рецепт такої суміші [53]. Після 3-го дня застосування суміші (100 ккал/100 мл) потрібно збільшувати об'єм кожного наступного годування на 10 мл, поки дитина не почне залишати частину призначеного об'єму. Цей момент приблизно відповідає спожитому добовому об'єму харчування 200 мл/кг.

Отже, у цій фазі потрібно часто годувати дитину, не обмежуючи кількість суміші й забезпечуючи споживання 150–200 ккал і 4–6 г білка на 1 кг/добу. Водночас у період підсиленого харчування важливо спостерігати за можливим розвитком серцевої недостатності (вияв синдрому відновленого харчування). Якщо виявляється стійке збільшення частоти серцевих скорочень (на > 25/хв) і дихання (на > 5/хв) двічі з інтервалом у 4 год, потрібно зменшити об'єм харчування до 100 мл/кг на 24 год, після чого поступово збільшувати до 115 мл/кг/добу на наступні 24 год і до 130 мл/кг/добу на подальші 48 год. Після цього збільшувати об'єм разових годувань на 10 мл, як описувалось вище.

Ефективність відновного харчування визначають за динамікою маси тіла (кожні 3 дні — г/кг/добу). Якщо збільшення маси не перевищує 5 г/кг/добу, потрібно повторно повністю оцінити стан дитини. За умови збільшення маси на 5–10 г/кг/добу — перевірити споживання потрібної кількості нутрієнтів і виключити наявність інфекції. Збільшення > 10 г/кг/добу є свідченням ефективності втручання [53].

Отже, недостатність харчування і пов'язаний з нею сповільнений фізичний розвиток у дітей є поширеною медичною проблемою, яку в розвинених країнах переважно виявляють на тлі захворювань, хронічних патологічних станів, травм, опіків, хірургічних втручань тощо. Недостатність харчування й сповільнений фізичний розвиток можуть також мати «неорганічний» генез і виникати внаслідок дії поведінкових, соціально-економічних і середовищних чинників. На сьогодні відсутні єдині загальновизнані визначення і недостатності харчування, і сповільненого фізичного розвитку в дітей, що ускладнює діагностику й вивчення епідеміології цих станів. За таких умов доцільно використовувати відповідні діагностичні критерії ВООЗ і

провідних професійних організацій світу. Знання чинників ризику й передумов формування недостатності харчування, а також відповідних харчових потреб дозволяє своєчасно коригувати харчовий раціон, насамперед хворих дітей, завдяки використанню спеціальних молочних сумішей з підвищеним вмістом енергії, білка й мікронутрієнтів. Ці харчові продукти мають доведену клінічну ефективність, доступні на українському ринку й рекомендуються не лише для профілактики, але й для лікування дітей зі сповільненим фізичним розвитком.

Конфлікт інтересів. Стаття опублікована за підтримки компанії Nutricia.

Список літератури

1. Протокол лікування дітей із недостатністю харчування. Наказ МОЗ України № 9 від 10.01.2005. https://zakononline.com.ua/documents/show/128180___529931.

2. Про затвердження Клінічного протоколу медичного догляду за здоровою дитиною віком до 3 років. Наказ МОЗ України № 149 від 20.03.2008. 91 с. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0149282-08#Text>.

3. Popkin B.M., Corvalan C., Grummer-Strawn L.M. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *Lancet*. 2020. 395(10217). 65–74.

4. Galler J.R., Bryce C.P., Zichlin M.L., Fitzmaurice G., Eaglesfield G.D., Waber D.P. Infant malnutrition is associated with persisting attention deficits in middle adulthood. *J. Nutr.* 2012. 142. 788–94.

5. Galler J.R., Bryce C.P., Zichlin M.L., Waber D.P., Exner N., Fitzmaurice G.M. et al. Malnutrition in the first year of life and personality at age 40. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2013. 54. 911–9.

6. Waber D.P., Bryce C.P., Girard J.M., Zichlin M., Fitzmaurice G.M., Galler J.R. Impaired IQ and academic skills in adults who experienced moderate to severe infantile malnutrition: a 40-year study. *Nutr. Neurosci.* 2014. 17. 58–64.

7. Ehrenkranz R.A. Nutrition, growth and clinical outcomes. Koletzko B., Poindexter B., Uauy R. (eds): *Nutritional care of preterm infants: scientific basis and practical guidelines*. World Rev. Nutr. Diet. Basel, Karger. 2014. 110. 11–26.

8. Winick M., Rosso P. The effect of severe early malnutrition on cellular growth of human brain. *Pediatr. Res.* 1969. 3. 181–4.

9. Stoch M.B., Smythe P.M., Moodie A.D., Bradshaw D. Psychosocial outcome and CT findings after gross undernourishment during infancy: a 20-year developmental study. *Dev. Med. Child Neurol.* 1982. 24. 419–36.

10. Benítez-Bribiesca L., De la Rosa-Alvarez I., Mansilla-Olivares A. Dendritic spine pathology in infants with severe protein-calorie malnutrition. *Pediatrics*. 1999. 104. e21.

11. Barker D.J., Forsen T., Eriksson J.G., Osmond C. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. *J. Hypertens.* 2002. 20. 1951–56.

12. Newsome C.A., Shiell A.W., Fall C.H., Phillips D.I., Shier R., Law C.M. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism? A systematic review. *Diabet Med.* 2003. 20. 339-48.
13. Eriksson J.G., Osmond C., Kajantie E., Forsen T., Barker D.J. Patterns of growth among children who later develop type 2 diabetes or its risk factors. *Diabetologia.* 2006. 49. 2853-58.
14. Kajantie E., Barker D.J., Osmond C., Forsen T., Eriksson J.G. Growth before 2 years of age and serum lipids 60 years later: the Helsinki Birth Cohort study. *Int. J. Epidemiol.* 2008. 37(2). 280-9.
15. Osmond C., Kajantie E., Forsen T., Eriksson J.G., Barker D.J. Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki birth cohort study. *Stroke.* 2007. 38. 264-70.
16. Romano T., Wark J.D., Owens J.A., Wlodek M.E. Prenatal growth restriction and postnatal growth restriction followed by accelerated growth independently program reduced bone growth and strength. *Bone.* 2009. 45(1). 132-41.
17. Black R.E., Allen L.H., Bhutta Z.A., Caulfield L.E., de Onis M., Ezzati M. et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet.* 2008. 371(9608). 243-60.
18. Homan G.J. Failure to thrive: a practical guide. *Am. Fam. Physician.* 2016. 94(4). 295-9.
19. Joosten K.F., Hulst J.M. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008. 20. 590-596.
20. Daniel M., Kleis L., Cemeroglu A.P. Etiology of failure to thrive in infants and toddlers referred to a pediatric endocrinology outpatient clinic. *Clin. Pediatr.* 2008. 47(8). 762-5.
21. A Joint Statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva, 2009. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44129/9789241598163_eng.pdf.
22. McAlpine J., Nielsen D.K., Lee J., Larsen B.M.K. Growth faltering: the new and the old. *Clin. Pediatr.* 2019. 2. 1012.
23. Mehta N.M., Corkins M.R., Lyman B., Malone A., Goday P.S., Carney L.N. et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2013. 37(4). 460-81.
24. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr. Suppl.* 2006. 450. 76-85.
25. WHO. Guideline: Updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. World Health Organization; Geneva 2013. 115 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506328>.
26. Becker P., Carney N.L., Corkins R.M., Monczka J., Smith E., Smith E.S. et al. Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators Recommended for the Identification and Documentation of Pediatric malnutrition (Undernutrition). *J. Acad. Nutr. Diet.* 2015. 114(12). 1988-2000.
27. World Health Organization. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva, 1999. http://www.who.int/nutrition/publications/en/manage_severe_malnutrition_eng.pdf.
28. WHO/UNICEF/WFP/SCN Joint statement. Community-based management of severe acute malnutrition. Geneva, New York, Rome, 2007. http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/pdfs/severe_acute_malnutrition_en.pdf.
29. Faltering growth: recognition and management of faltering growth in children. NICE guideline. Published: 27 September 2017. www.nice.org.uk/guidance/ng75.
30. World Health Organization Guideline: assessing and managing children at primary health-care facilities to prevent overweight and obesity in the context of the double burden of malnutrition. Updates for the Integrated Management of Childhood Illness (IMCI). Geneva, 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550123>.
31. Gomez F., Galvan R.R., Cravioto J., Frenk S. Malnutrition in infancy and childhood with special reference to kwashiorkor. *Adv. Pediatr.* 1955. 7. 131-69.
32. Waterlow J.C. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br. Med. J.* 1972. 3(5826). 566-69.
33. Guo S., Roche A.F., Foman S.J. et al. Reference data on gains in weight and length during the first two years of life. *Pediatrics.* 1991. 119(3). 355-62.
34. World Health Organization. Child growth standards. Weight velocity. http://www.who.int/childgrowth/standards/w_velocity/en/index.html.
35. Шадрін О.Г., Добрянський Д.О., Няньковський С.Л., Клименко В.А., Белоусова О.Ю., Івахненко О.С. Сучасні тенденції в харчуванні дітей раннього віку (12–36 міс.): європейський та світовий досвід. *Здоров'я дитини.* 2013. 2. 95-107.
36. Joosten K., Embleton N., Yan W., Senterre T.; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin. Nutr.* 2018. 37. 2309-14.
37. Pencharz P.B. Protein and energy requirements for 'optimal' catch-up growth. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2010. 64. S5-S7.
38. WHO/FAO/UNU expert consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Vol. 935. WHO: Geneva, 2007. 265 p.
39. Mehta N.M., Compher C.; A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2009. 33(3). 260-76.
40. Curtiss J., Zhang H., Griffiths P., Shepherd E.G., Lynch S. Nutritional management of the infant with severe bronchopulmonary dysplasia. *NeoReviews* 2015. 16. e674.
41. Joosten K., Meyer R. Nutritional screening and guidelines for managing the child with faltering growth. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2010. 64. S22-S24.
42. Shaw V., Lawson M. Clinical paediatric dietetics, 3rd edition. London: Blackwell Science; 2007. 620 p.
43. Evans S., Twaissi H., Daly A., MacDonald A. Should high energy infant formula be given at full strength from its first day of usage? *J. Hum. Nutr. Diet.* 2006. 19. 191-97.
44. Clarke S.E., Evans S., MacDonald A. et al. Randomised comparison of a nutrient-dense formula with an energy-supplemented formula for infants with faltering growth. *J. Hum. Nutr. Diet.* July 2007. 20. 329-39.
45. van Waardenburg D.A., de Betue C.T., van Goudoever J.B., Zimmermann L.J., Joosten K.F. Critically ill infants benefit from early administration of protein and energy-enriched formula; a randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* 2009. 28. 249-55.
46. de Betue C.T., van Waardenburg D.A., Deutz N.E., van Eijk H.M., van Goudoever J.B., Luiking Y.C. et al. Increased protein-energy intake promotes anabolism in critically ill infants with viral bronchiolitis: a double-blind randomised controlled trial. *Arch. Dis. Child.* 2011. 96. 817-22.
47. Smith C., McCabe H., Macdonald S., Morrison L., Prigg R., Trace S. et al. Improved growth, tolerance and intake with an extensively hydrolysed peptide feed in infants with complex disease. *Clin. Nutr.* 2018. 37(3). 1005-12.
48. Scheeffner V.A., Ricachinevsky C.P., Freitas A.T., Salamon F., Rodrigues F.F.N., Brondani T.G. et al. Tolerability and effects of the use of energy-enriched infant formula after congenital heart surgery: a randomized controlled trial. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2020. 44(2). 348-354.

49. Eveleens R.D., Dungen D.K., Verbruggen S.C.A.T., Hulst J.M., Joosten K.F.M. Weight improvement with the use of protein and energy enriched nutritional formula in infants with a prolonged PICU stay. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2019. 32(1). 3-10.

50. Marino L.V., Eveleens R.D., Morton K., Verbruggen S.C.A.T., Joosten K.F.M. Peptide nutrient-energy dense enteral feeding in critically ill infants: an observational study. *J. Hum. Nutr. Diet.* 2019. 32(3). 400-8.

51. WHO. Technical note: supplementary foods for the management of moderate acute malnutrition in infants and children 6–59 months of age. Geneva, World Health Organization, 2012. 12 p.

52. Lo L., Ballantine A. Malnutrition. Kliegman R., Geme J. Nelson Textbook of Pediatrics E-Book. 21st ed. Philadelphia: Elsevier, 2020. 343-345.

53. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. 2nd ed. WHO, 2013. P. 200-16.

Отримано/Received 20.10.2020

Рецензовано/Revised 03.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.11.2020 ■

Information about author

D.O. Dobryansky, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Добрянский Д.А.

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

Недостаточность питания и замедленное физическое развитие в раннем детстве: современные определения, классификация, пищевая профилактика и коррекция

Резюме. Недостаточность питания и связанное с ней замедленное физическое развитие у детей раннего возраста являются распространенными медицинскими проблемами, которые в развитых странах преимущественно выявляются на фоне заболеваний, хронических патологических состояний, травм, ожогов и хирургических вмешательств. Недостаточность питания и замедленное физическое развитие могут также иметь «неорганический» генез и возникать в результате действия поведенческих, социально-экономических и экологических факторов. На сегодня отсутствуют единые общепризнанные определения и недостаточности питания, и замедленного физического развития у детей, что затрудняет диагностику и изучение эпидемиологии этих состояний. При таких условиях целесообразно использовать диагностические

критерии ВОЗ и ведущих международных профессиональных организаций. Знание факторов риска и предпосылок формирования недостаточности питания, а также соответствующих пищевых потребностей позволяет своевременно корректировать пищевой рацион, прежде всего у больных детей, благодаря использованию специальных молочных смесей с повышенным содержанием энергии, белка и микронутриентов. Эти пищевые продукты имеют доказанную клиническую эффективность, доступны на украинском рынке и рекомендуются не только для профилактики, но и для лечения детей с замедленным физическим развитием.

Ключевые слова: недостаточность питания; замедленное физическое развитие; пищевая коррекция; дети раннего возраста

D.O. Dobryansky

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Malnutrition and faltering growth in early childhood: current definitions, classification, nutritional prevention and treatment

Abstract. Malnutrition (undernutrition) and related faltering growth in young children are common medical problems, which in developed countries are mainly associated with underlying diseases, chronic conditions, injuries, burns, and surgeries. Malnutrition and faltering growth can also be of a “non-organic” origin and arise due to behavioral, socioeconomic, and environmental factors. To date, there are no generally accepted definitions of malnutrition and faltering growth in children, which complicates the diagnosis and study of the epidemiology of these conditions. Under such circumstances, it is advisable to use the diagnostic criteria of the World Health Orga-

nization and leading international professional associations. Knowledge of risk factors and preconditions for malnutrition, as well as the corresponding nutritional needs allows timely adjusting the diet, especially of sick children, through the use of special milk formulas with a high content of energy, protein and micronutrients. These food products have proven clinical effectiveness, are available on the Ukrainian market, and are recommended not only for prevention but also for the treatment of children with faltering growth.

Keywords: malnutrition; faltering growth; nutritional correction; infants and toddlers

Ворміл - надійний засіб для ефективної дегельмінтизації та профілактики гельмінтозів



ШИРОКИЙ СПЕКТР ДІЇ

● Найбільш широкий спектр дії серед антигельмінтних препаратів

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ

● Доведена дія при лікуванні мікст-інвазій, коли виявляється 2 і більше паразити

ПОДВІЙНИЙ МЕХАНІЗМ ДІЇ

● Висока ефективність завдяки подвійному механізму дії

УНІВЕРСАЛЬНІСТЬ ДІЇ

● Діє як на кішкові, так і на тканинні паразити у формі яєць, личинок та дорослих гельмінтів

БЕЗПЕКА

● Альбендазол - рекомендований ВООЗ як антигельмінтний препарат з високим профілем безпеки



ВОРМІЛ суспензія оральна, 200 мг/5 мл; по 10 мл у флаконі; РП UA/6434/01/01 від 15.05.17.
ВОРМІЛ таблетки для жування, 400 мг, по 1 або 3 таблетки у блістері, РП UA/6434/02/01 від 19.05.17.
Препарат відпускається за рецептом. Повна інформація із застосування міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Лікарський засіб має протипоказання і можливі побічні ефекти. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією.



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



УДК 619:616.995.1-085

Мищенко О.Я.

Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна

Современные аспекты безопасности альбендазола

Резюме. Стаття посвящена вопросам лечения гельминтозов. Подробно рассмотрены эффективность и безопасность альбендазола — антигельминтного препарата широкого спектра действия.

Ключевые слова: инфекционные заболевания; гельминтозы; альбендазол

Важной медицинской проблемой, возникающей вследствие ухудшения экологической ситуации и низкой санитарной культуры населения, является возрастающее количество паразитарных заболеваний [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), гельминтозы занимают третье место в структуре инфекционных заболеваний человека. А экономический ущерб, наносимый кишечными гельминтозами, занимает четвертое место среди всех болезней и травм [2].

По данным ВОЗ, в мире 5,3 миллиарда человек находятся в группе риска, а 1,5 миллиарда инфицированы по крайней мере одним из гельминтов, передаваемых через почву: нематодным червем *Ascaris lumbricoides*, нематодами *Necator americanus* и *Ancylostoma duodenale*, а также *Trichuris trichiura* [3]. Несмотря на глобальное снижение инфекций, распространенность остается высокой в Азии, за которой следуют страны Африки к югу от Сахары и Латинская Америка [3]. Инфицированные люди преимущественно живут в плохих условиях в наименее развитых странах, где домохозяйства не имеют надлежащих условий и чистой воды. Заболеваемость коррелирует с количеством гельминтов, передаваемых инфицированными людьми. В то время как легкие инфекции обычно остаются бессимптомными, умеренные и тяжелые инфекции вызывают тяжелую заболеваемость [4], включая задержку роста, интеллектуальные нарушения, когнитивный и образовательный дефицит, недоедание и железодефицитную анемию [4].

По оценкам ВОЗ, в 2015 году глобальное бремя инфекций, вызванных передаваемыми через почву гель-

минтами (геогельминтозов), составило 3,4 млн DALY (лет жизни с поправкой на инвалидность) [6].

Согласно данным официальной статистики, в Украине регистрируют 300–400 тыс. случаев гельминтозов ежегодно, из них 80 % — у детей [7]. По результатам некоторых эпидемиологических исследований, уровень заболеваемости населения Украины гельминтозами ежегодно составляет 2 млн случаев [8–10], однако паразитологи считают, что реальное число может отличаться.

Рост распространенности паразитозов на территории Украины обусловлен высоким уровнем миграции населения, связанным с активным развитием деловых и культурных связей между странами и народами; изменением климатических условий и улучшением диагностики [11].

Сейчас известно около 300 видов гельминтов, которые могут вызывать заболевания у человека [7]. В Украине существует около 30 таких видов.

Наиболее распространенными заболеваниями являются энтеробиоз, аскаридоз, трематодоз [12–15].

Гельминтозами страдают все без исключения возрастные группы населения. Однако дети несколько чаще заражаются гельминтами, в силу отсутствия у них полноценных гигиенических навыков. Некоторые исследования доказывают большую восприимчивость детского организма к развитию гельминтоза, так как попадание яиц или цист гельминтов в организм взрослого человека не во всех случаях приводит к развитию того или иного гельминтоза. Кроме того, по сравнению со взрослыми проявления гельминтоза у детей имеют

более выраженный характер и сопровождаются большим количеством жалоб [16].

По мнению экспертов ВОЗ, во всем мире наблюдается тенденция к недооценке медико-социального значения гельминтозов [17]. Гельминтозы часто являются последним звеном в цепи дифференциальной диагностики [18, 19]. Актуальность проблемы обусловлена прежде всего значительной распространенностью, выраженным негативным воздействием на организм человека, полиморфизмом клинических проявлений, что затрудняет дифференциальную диагностику заболеваний, отсутствием стерильного иммунитета и специфических методов профилактики [7].

Разнообразие возбудителей и циклов их развития обуславливает различную локализацию гельминтов в организме и определяет характер влияния как на орган поражения, так и на организм в целом. При этом клинические проявления не только неспецифичны, но и имеют сходство с большим количеством различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, что послужило основанием для изучения клинических масок гельминтозов [19]. Симптоматика гельминтозов подобна клиническим проявлениям всевозможной органной патологии другого генеза, имеет слабо-выраженный характер (или полностью отсутствует) независимо от тяжести патологического процесса; гельминтоз часто наслаивается на заболевания непаразитарного генеза [18].

Патологическое воздействие паразитов на организм включает: признаки хронической интоксикации, иммунные дисфункции, алергизацию организма, диспептические расстройства, легочный синдром, лимфаденопатию, миалгию, железодефицитную анемию, канцерогенез, закупорку желчных протоков и протоков поджелудочной железы, очаги поражения в печени и поджелудочной железе, кишечную непроходимость, перфорацию кишечника, перитонит и др. [19].

В клинической картине гельминтозов нередко преобладают вегетативные и неврологические симптомы. Они зарегистрированы практически при всех широко распространенных глистных инвазиях: энтеробиозе, аскаридозе, трихоцефалезе, анкилостомидозах, гименолепидозе, тениаринхозе, описторхозе и др., что обусловлено патогенетическими особенностями глистной интоксикации. Вегетативные сдвиги нервной системы при наиболее распространенных паразитозах (энтеробиозе, аскаридозе, лямблиозе) проявляются чаще всего в виде изменений дермографизма, повышенного слюноотделения, ночного недержания мочи [21]. Доказано, что энтеробиоз является частой причиной бессонницы, беспокойного сна, скрежетания зубами по ночам, общей слабости, головных болей, головокружения и других проявлений астеноневротического синдрома, который приводит к повышенной раздражительности, рассеянности, снижению успеваемости в школе, умственной и физической работоспособности, формированию вредных привычек, а иногда — к возникновению эпилептиформных припадков [21, 22].

Таким образом, лечение гельминтозов остается актуальной проблемой современной медицины. Целью

антигельминтной терапии является эрадикация паразита и ликвидация клинических проявлений инвазии. Применение этиотропного лечения нередко приводит к массивному распаду паразитов и всасыванию продуктов распада в кровь, что может стать причиной усиления интоксикации и сенсibilизации организма. Клиницист должен выбирать тот препарат, который обладает более высокой противопаразитарной активностью, хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности.

В арсенале практических врачей сегодня находится более десятка антигельминтных препаратов.

По химическому строению антигельминтные препараты классифицируются:

- на производные бензимидазола (альбендазол, левамизол, мебендазол, тиабендазол, триклабендазол);

- препараты других химических групп: производные пиримидина (пирантела памоат), производные пиперазина (диэтилкарбамазин), производные салициламида (никлозамид), производные изохинолина (празиквантел), полусинтетический макроциклический лактон (ивермектин) [23].

Все антигельминтные средства по механизму действия можно разделить на 2 группы:

- средства, нарушающие функцию нервно-мышечной системы у круглых червей (пирантел, празиквантел, пиперазин, никлозамид, ивермектин);

- средства, действующие преимущественно на энергетические процессы гельминтов (альбендазол, мебендазол; клеточные яды (четырёххлористый этилен)).

Основные действующие вещества в лечении гельминтозов: пиперазин, пирантел, левамизол, мебендазол, празиквантел, альбендазол [23].

Несмотря на достаточно широкий выбор антигельминтных средств, далеко не все они отвечают критериям эффективности и безопасности.

Среди известных антигельминтных средств широкого спектра из группы бензимидазола именно альбендазол является одним из самых широко используемых в клинической практике, особенно в современной педиатрии [24].

Альбендазол и мебендазол являются основными противогельминтными средствами, рекомендованными ВОЗ для глобальной дегельминтизации при геогельминтозах [25].

Альбендазол также используется для профилактической химиотерапии в лечении лимфатического филяриоза и онхоцеркоза. Поскольку альбендазол является глистогонным средством широкого спектра действия для лечения различных гельминтозов, а также геогельминтозов, в настоящее время он используется для химиотерапии токсокароза, гнатостомоза, эхинококкоза (кистозный эхинококкоз), тениоза и цистицеркоза [26, 27]. Сегодня оценивается полезность использования альбендазола в противораковой химиотерапии [28, 29].

Альбендазол представляет собой метиловый эфир бензимидазола (5-пропилтио-1H-бензимидазол-2-ил)

карбаминовой кислоты, который впервые был одобрен как глистогонное средство для использования у человека в 1982 году [30, 31].

Альбендазол относительно нерастворим в воде и плохо всасывается в кишечнике (< 5 % у людей и 50 % у крупного рогатого скота). Степень всасывания в кишечнике сильно различается у разных видов животных и людей. Употребление жирной пищи значительно увеличивает абсорбцию, что важно для тканевых паразитов. Всасывание происходит быстро у людей и животных; максимальный уровень в крови достигается в течение 2–3 часов.

Фракция альбендазола метаболизируется в слизистой оболочке кишечника во время абсорбции, и альбендазол, который достигает плазмы после абсорбции, быстро метаболизируется в печени, главным образом до сульфоксида альбендазола и, наконец, сульфона альбендазола. Когда человек проглатывает 400 мг альбендазола, максимальная концентрация (C_{max}) сульфоксида альбендазола в плазме составляет 0,16 мг/л; у животных уровни намного выше из-за различий в активности оксидаз цитохрома P450 и других флавино-содержащих оксидаз [31]. Сульфоксид альбендазола является терапевтически активной формой, и у человека его период полувыведения составляет 8–12 часов. Однако большая часть сульфоксида альбендазола далее превращается ферментами CYP2C в сульфон альбендазола, который не оказывает противоглистного действия [32].

Механизм действия. Высокая терапевтическая эффективность и широкий спектр действия альбендазола обеспечивается благодаря двойному механизму действия (рис. 1):

— угнетение синтеза белка тубулина, что приводит к нарушению цитоскелета паразита;

— угнетение фумаратгидратазы (основного фермента в цикле Кребса паразита), следствием чего является нарушение процессов синтеза и усвоения глюкозы [30].

Альбендазол является единственным препаратом, влияющим на все стадии развития гельминтов (яйца, личинки, взрослые особи).

Очень важным фактом является то, что альбендазол проявляет действие в отношении таких кишечных гельминтов, как:

— нематоды *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichiurus trichiura*, *Strongiloides stercoralis*, *Necator americanus*, *Cutaneous Larva Migrans* *Ancylostoma duodenale*;

— цестоды *Taenia solium*, *Hymenolepis nana*, *Taenia saginata*;

— трематоды *Clonorchis sinensis* и *Opisthorhis viverrini*;

— простейшие организмы (*Giardia lamblia*).

Альбендазол также эффективен при тканевых гельминтозах: *Echinococcus granulosus* — цистный эхинококкоз и *Echinococcus multilocularis* — альвеолярный эхинококкоз, также эффективен в терапии инвазии личинок *T.solium* (нейроцистицеркоз) и *Gnathostoma spinigerum* (капилляриоз).

Таким образом, альбендазол — антигельминтик широкого спектра действия: эффективен при энтеробиозе, анкилостомозе, некаторозе, гименолепидозе, тениозе, стронгилоидозе, аскаридозе, трихинеллезе, клонорхозе, кожных мигрирующих личинках, лямблиозе, капиллярозе, гнатостомозе, токсокарозе.

Альбендазол играет центральную роль в медикаментозной терапии кистозного эхинококкоза — паразитарного заболевания, возникающего из-за личиночной стадии метастелоды *Echinococcus granulosus* в печени (80 %), легких, почках, селезенке, миокарде [34]. Согласно результатам обзора [35], лечение эхинококковых кист альбендазолом связано с предотвращением рецидивов, уменьшением размеров и гибелью эхинококковых кист.

Отличительная черта альбендазола — его высокая эффективность и безопасность.

Побочные эффекты альбендазола, представленные в инструкции к препаратам на его основе: диарея, боль в области живота, в том числе в эпигастриальной области, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, реакции гиперчувствительности (кожная сыпь, зуд), повышение активности печеночных ферментов, лейкопения, панцитопения, обратимая алоpecia, лихорадка [36].

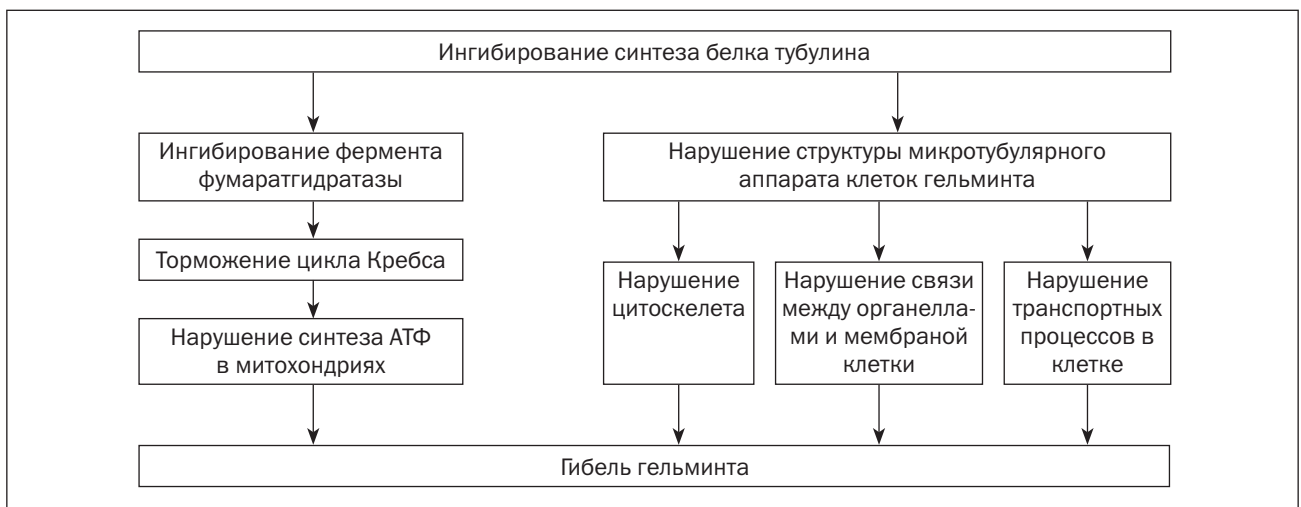


Рисунок 1. Механизм действия альбендазола

В клинической практике побочные эффекты альбендазола относительно редки в сравнении с его широким применением для лечения гельминтозов, а серьезные побочные реакции встречаются очень редко, в основном при длительном приеме препарата или при приеме в комбинированной антигельминтной терапии [33, 34, 38].

S.D. Pion и соавторы показали, что массовая химиотерапия однократной дозой альбендазола (400 мг) два раза в год связана только с несколькими случаями жалоб на кратковременный дискомфорт в животе среди 871 и 825 человек, получавших лечение в Конго в 2012 и 2013 годах соответственно [37].

По данным зарубежных исследований, частота побочных эффектов увеличивается при одновременном применении альбендазола с диэтилкарбамазином и/или ивермектином [39]. Более половины пациентов с лимфатическим филяриозом, принимающих препараты, жаловались на симптомы головной боли, боли в суставах, зуд, боли в животе, слабость, головокружение и на некоторые объективные симптомы, такие как лихорадка, лимфаденит, повышение уровня ферментов печени, протеинурия, гематурия и временное снижение артериального давления. Эти побочные эффекты обусловлены не только введением альбендазола и/или комбинаций глистогонных или других препаратов, но и последствиями повышенной противоглистной активности препаратов. Так как мертвые тела филярий и микрофилярий дегенерируют в крови или в лимфе инфицированных хозяев, вместе с лекарствами это может способствовать развитию указанных побочных эффектов [39].

Гепатотоксичность — одна из наиболее частых побочных реакций альбендазола. Показано, что терапия альбендазолом может вызывать преходящее и бессимптомное повышение уровня аминотрансферазы в сыворотке крови почти у 50 % пациентов, получавших лечение более нескольких недель. Эти нарушения быстро нормализуются после прекращения терапии, которая требуется редко, в 4 % случаев. После применения альбендазола могут быть редкие случаи клинически очевидного повреждения печени при нескольких курсах лечения или через 1–2 недели после короткого курса альбендазола (1–3 дня). Характер повышения уровня ферментов сыворотки обычно гепатоцеллюлярный или смешанный. Могут присутствовать аллергические признаки (сыпь, лихорадка, эозинофилия), но они незаметны. Большинство случаев легкие, и после отмены препарата выздоровление происходит быстро. Имеются сообщения о быстром рецидиве с повторным повышением уровня ферментов сыворотки аналогичной степени тяжести [40].

В доступной литературе описан единичный случай с 25-летней латиноамериканской женщиной, поступившей в отделение клинической гепатологии с симптомами острого гепатита неустановленной этиологии. Ей был поставлен диагноз «гранулематозный гепатит, вызванный альбендазолом» после исключения других возможных причин на основании лабораторных иссле-

дований, биопсии печени, истории болезни, подробной истории приема лекарств и спонтанного улучшения биохимического профиля ее печени после отмены лекарств. Этот случай заслуживает особого внимания в связи с широким применением альбендазола в мире и распространенной медицинской проблемой гепатотоксичности, связанной с многими лекарственными препаратами [41].

Серьезные побочные реакции. Частота серьезных побочных эффектов немного выше в случае применения альбендазола в высоких дозах в течение длительного времени. Так, рекомендуемая доза альбендазола для лечения эхинококкоза у взрослых составляет 800 мг/день (два приема) в течение 1–2 месяцев. Результаты одного когортного исследования, в котором наблюдали 35 детей с абдоминальным эхинококкозом в Аргентине, свидетельствуют о небольшом повышении уровня ферментов печени и умеренной лейкопении, вызванной приемом альбендазола в дозе 10–15 мг/кг/день в течение одного месяца [42]. Кисты были инактивированы примерно у половины детей после терапии альбендазолом, и исследование показало, что доза была оптимальной для детей. Есть данные и о других серьезных побочных реакциях после комбинированного или длительного лечения, таких как лекарственный психоз, вызванный терапией альбендазолом и ивермектином [43], гемолитическая анемия и травмы почек и головного мозга, вызывающие острую почечную недостаточность в результате внутривенной инъекции альбендазола [44], потеря волос на теле [45] и токсический гепатит [46–48].

Описано сообщение, что один 68-летний мужчина, госпитализированный из-за сепсиса, умер из-за панцитопении, вызванной приемом альбендазола [49] в дозе 400 мг дважды в день в течение 16 дней при лечении эхинококкоза легких. Установлено, что костный мозг был серьезно подавлен, что привело к панцитопении, которую не удалось вылечить в больнице, и пациент умер из-за сильного кровотечения. Пациент страдал циррозом печени и нарушением функции печени, что приводит к снижению метаболизма в этом органе и высокому уровню циркулирующего альбендазола, который может ингибировать деление гемопоэтических клеток костного мозга. Врачу необходимо помнить, что длительное лечение альбендазолом требует обязательного контроля функции печени.

Таким образом, учитывая вышеизложенные данные, врачу при назначении длительной терапии альбендазолом следует контролировать активность печеночных ферментов до начала каждого цикла лечения и (желательно) каждые 2 нед. во время лечения. Если показатель более чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы, лечение альбендазолом следует прервать до полной его нормализации. Длительное лечение альбендазолом пациентов с нарушенной функцией печени, сердца или почек может привести к серьезным побочным эффектам.

Необходимо контролировать количество лейкоцитов в начале и каждые 2 нед. в течение каждого 28-дневного цикла лечения. Применение альбендазола

при лейкопении можно продолжать в том случае, если степень снижения незначительная и лейкопения не прогрессирует.

Безопасность альбендазола при беременности. В инструкции к препаратам альбендазола есть особые указания на необходимость избегать его случайного применения в ранние сроки беременности. Женщинам репродуктивного возраста лечение альбендазолом следует начинать на 1-й неделе менструации или при отрицательном результате теста на беременность. Пациенток следует предупредить о необходимости применения эффективных методов контрацепции во время лечения альбендазолом и в течение 1 мес. после его отмены. Эти предостережения основаны на сведениях о тератогенном эффекте альбендазола у животных.

В одном корейском исследовании показано, что прием препарата у 124 женщин на ранних сроках беременности не вызывал опасных исходов [50]. В мета-анализе показано отсутствие различий в отношении нескольких параметров клинических исходов среди беременных, получавших альбендазол во втором или третьем триместре [51]. Индийские национальные руководства по дегельминтизации во время беременности рекомендуют именно альбендазол (400 мг) как препарат выбора для дегельминтизации беременных женщин. При этом дегельминтизацию следует проводить после первого триместра беременности (желательно во время второго триместра) [51].

Учитывая, что использование монотерапии альбендазолом безопасно для массового лечения геогельминтозов и лимфатического филяриоза в эндемических районах, ВОЗ одобрила его использование во время беременности, однако **длительное лечение альбендазолом недопустимо для беременных женщин.**

Возможности применения альбендазола при грудном вскармливании. Показано, что после перорального приема в дозе 400 мг концентрация альбендазола и его метаболита альбендазола сульфоксида в грудном молоке настолько низкая, что вряд ли будет считаться вредной для ребенка, находящегося на грудном вскармливании [53].

Есть ли небезопасные взаимодействия альбендазола с другими препаратами? При одновременном применении альбендазола с циметидином, ингибиторами протонной помпы, дексаметазоном может повышаться концентрация препарата и его метаболитов в сыворотке крови, что может способствовать проявлению токсических эффектов, в частности гепатотоксичности [36]. Учитывая это, врач должен избегать подобных сочетаний.

В целом, анализируя вышеизложенное, можно утверждать, что альбендазол — наиболее эффективный и безопасный антигельминтный препарат, рекомендованный ВОЗ для химиопрофилактики и лечения широкого круга гельминтозов.

Частота побочных явлений при применении альбендазола очень незначительная, зависит от дозы, и неблагоприятные эффекты чаще наблюдаются при длительном применении высоких доз препарата или

при сочетанном применении с другими антигельминтными средствами.

Безопасное применение препарата обеспечивает врач на основании знания фармакологических и фармакокинетических свойств лекарственного средства, противопоказаний, возможных взаимодействий, особенностей его применения с учетом индивидуальных отличий пациента и его сопутствующих заболеваний.

Возможности безопасного применения альбендазола обеспечиваются тем, что побочные эффекты препарата хорошо изучены и с точки зрения фармако-эпидемиологических подходов являются прогнозируемыми, т.е. такими, о которых врач осведомлен и может их предусмотреть и предотвратить.

Среди существующих на мировом фармацевтическом рынке антигельминтных препаратов одним из лидеров по потреблению среди препаратов альбендазола является Vormil.

Vormil отвечает всем критериям эффективного и безопасного антигельминтика [24]:

- универсальность и широта спектра действия: уничтожает всех гельминтов на разных стадиях развития и/или различной локализации;
- эффективность и скорость лечения;
- надежность: низкий процент необходимости повторного курса лечения;
- безопасность;
- комплайентность: наличие различных лекарственных форм (жевательные таблетки по 400 мг № 1; № 3; оральная суспензия (200 мг/5 мл — фл. 10 мл) обеспечивает удобство дозирования и применения у взрослых и детей при различных гельминтозах.

Большой, более чем 15-летний, опыт применения препарата Vormil в Украине свидетельствует, что это наиболее популярный, эффективный, безопасный, доступный и комплайентный для больного антигельминтный препарат.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Крамарев С.А. Гельминтозы у детей. Здоровье ребенка. 2006. 2. 29-32.
2. Lohiya G.S., Tan-Figueroa L., Crinella F.M., Lohiya S. Epidemiology and control of enterobiasis in a developmental center. West J. Med. 2000. 172. № 5. 305-308.
3. Pullan R.L., Smith J.L., Jasrasaria R., Brooker S.J. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. Parasit Vectors 2014. 7. 37. 10.1186/1756-3305-7-37 pmid. 24447578.
4. Blanton R. Handbook of Helminthiasis for Public Health. Emerg. Infect. Dis. 2007. 13. 674-5. 10.3201/eid1304.070032.
5. Bethony J., Brooker S., Albonico M. et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet. 2006. 367. 1521-32. 10.1016/S0140-6736(06)68653-4 pmid. 16679166.
6. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016. 388. 1603-58.

7. Вінницька О.В. Гельмінтози: діагностичний пошук та лікування. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2009. № 4 (23). 33-39.
8. Марушко Ю.В., Грачова М.Г. Гельмінтози у дітей: стан проблеми, особливості діагностики і терапії. *Современная педиатрия*. 2011. № 6 (40). 58-62.
9. Бодня Е.И., Бодня И.П. Клинико-иммунологические аспекты паразитарных болезней. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2007. № 3 (08). 18-23.
10. Горленко О.М., Поляк-Товт В.М., Поляк М.А. Гельмінтози: епідеміологія, клініка, діагностика та лікування. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2013. № 2 (20). 10-14.
11. Бондаренко А.М. Практична оцінка протоколів надання медичної допомоги хворим на паразитарні інфекції в Україні. *Інфекційні хвороби*. 2008. № 1. 79-84.
12. Барсукова О. Нові підходи до лікування гельмінтозів та протозойних інфекцій у дітей. *Аптека*. 2003. № 410 (39).
13. Виноград Н.О., Грицько Р.Ю. Паразитарні хвороби людини. *Гельмінтози: навчальний посібник*. Львів, 2005. 192.
14. Крамарев С.А., Ершова И.Б., Бондаренко Г.Г. Гельминтозы у детей и подростков. Киев; Луганск, 2006. 128 с.
15. Пішак В.П., Захарчук О.І., Черновська Н.В. Епідеміологія і поширеність аскаридозу в Чернівецькій області. *Інфекційні хвороби*. 2011. № 4 (66). 47-49.
16. Бабак О.Я. Кишечные гельминтозы: ситуация и тенденции к их изменению. *Здоров'я України*. 2006. № 9/1. 38-42.
17. Бодня Е.И. Забытые зоонозы. *Сучасні інфекції*. 2010. № 4. 4-15.
18. Бодня Е.И. Проблема паразитарных болезней в современных условиях. *Сучасні інфекції*. 2009. № 1. 41-44.
19. Марченко Т.З. Карнавал клінічних масок гельмінтозів у дітей. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2007. № 3. 48-56.
20. Ершова И.Б., Мочалова А.А., Черкасова С.Н., Чернова Е.В. Паразитарные инвазии в практике врача-педиатра. *Здоровье ребенка*. 2007. № 2 (5). 19-21.
21. Бодня Е.И. Неврологические проявления кишечного гельминтоза (энтеробиоза). *Клиническая иммунология, алергология, инфектология*. 2009. № 3, 2. 10-12.
22. Ершова И.Б., Мочалова А.А., Лохматова И.А., Манашова М.Г., Петренко О.В. Неспецифические проявления гельминтозов у детей. *Здоровье ребенка*. 2015. № 8 (68). 45-50.
23. Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Шекина Е.Г. Фармакология в помощь студенту, провизору и врачу. Х.: Титул, 2013. С. 824-826.
24. Бодня Е.И. Вормил — комплексное решение проблемы гельминтозов и их последствий. *Новости медицины и фармации*. 2016. № 5 (574). 8-10.
25. Оценка эффективности антигельминтных препаратов против шистосомоза и геогельминтозов. ВОЗ. 2018. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276556/9789244564554-rus.pdf?ua=1>
26. Albonico M., Levecke B., LoVerde P.T., Montresor A., Prichard R., Vercruysse J., Webster J.P. Monitoring the efficacy of drugs for neglected tropical diseases controlled by preventive chemotherapy. *J. Global Antimicrob. Resist.* 2015. 3. 229-36.
27. World Health Organization (WHO). Update on the global status of the donation managed by WHO of the medicines for preventive chemotherapy (PC) 14 November 2017. Available at: http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/PC_medicines.pdf?ua=1 Accessed 28 December 2017.
28. Kang B.S., Choi J.S., Lee S.E., Lee J.K., Kim T.H., Jang W.S., Tunsirikongkon A., Kim J.K., Park J.S. Enhancing the in vitro anticancer activity of albendazole incorporated into chitosan-coated PLGA nanoparticles. *Carbohydr. Polym.* 2017. 159. 39-47.
29. Movahedi F., Li L., Gu W., Xu Z.P. Nanoformulations of albendazole as effective anticancer and antiparasite agents. *Nanomedicine (Lond)*. 2017. 12. 2555-74.
30. Verrest L., Dorlo T.P.C. Lack of clinical pharmacokinetic studies to optimize the treatment of neglected tropical diseases: a systematic review. *Clin. Pharmacokinet.* 2017. 56. 583-606.
31. Dayan A.D. Albendazole, mebendazole and praziquantel, Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop.* 2003. 86. 141-59.
32. Nagy J., Schipper H.G., Koopmans R.P., Butter J.J., Van Bontal C.J., Kager P.A. Effect of grapefruit juice or cimetidine coadministration on albendazole bioavailability. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2002. 66. 260-3.
33. Sung-Tae Hong. Albendazole and Praziquantel. Review and Safety Monitoring in Korea. *Infect. Chemother.* 2018. 50 (1). 1-10.
34. Crețu C.M., Codreanu R.R., Mastalier B. Albendazole associated to surgery or minimally invasive procedures for hydatid disease — how much and how long. *Chirurgia (Bucur)*. 2012. 107 (1). 15-21.
35. Azar B. Dehkordi, Behnam Sanei, Morteza Yousefi et al. Albendazole and Treatment of Hydatid Cyst. Review of the Literature. *Infect. Disord. Drug Targets*. 2019. 19 (2). 101-104. doi: 10.2174/1871526518666180629134511.
36. Компендиум-on-line. Режим доступа: <https://compendium.com.ua/akt/65/435/albendazolum/>
37. Pion S.D., Chesnais C.B., Bopda J., Louya F., Fischer P.U., Majewski A.C., Weil G.J., Boussinesq M., Missamou F. The impact of two semiannual treatments with albendazole alone on lymphatic filariasis and soil-transmitted helminth infections: a community-based study in the Republic of Congo. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015. 92. 959-966.
38. Moser W., Coulibaly J.T., Ali S.M., Ame S.M., Amour A.K., Yapi R.B., Albonico M., Puchkov M., Huwyler J., Hattendorf J., Keiser J. Efficacy and safety of tribendimidine, tribendimidine plus ivermectin, tribendimidine plus oxfantel pamoate, and albendazole plus oxfantel pamoate against hookworm and concomitant soil-transmitted helminth infections in Tanzania and Côte d'Ivoire: a randomised, controlled, single-blinded, non-inferiority trial. *Lancet Infect. Dis.* 2017. 17. 1162-1171.
39. Thomsen E.K., Sanuku N., Baea M., Satofan S., Maki E., Lombore B., Schmidt M.S., Siba P.M., Weil G.J., Kazura J.W., Fleckenstein L.L., King C.L. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of coadministered diethylcarbamazine, albendazole, and ivermectin for treatment of bancroftian filariasis. *Clin. Infect. Dis.* 2016. 62. 334-341.
40. Bethesda. LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. February 19, 2016. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548360/>
41. Marin Zuluaga J.I., Marin Castro A.E., Perez Cadavid, J.C. et al. Albendazole-induced granulomatous hepatitis: a case report. *J. Med. Case Reports*. 2013. 7. 201. Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-201>.
42. Moroni S., Moscatelli G., Bournissen F.G., González N., Balle-ring G., Freilij H., Salgueiro F., Altcheh J. Abdominal cystic echinococcosis treated with albendazole. *A Pediatric Cohort Study*. *PLoS One*. 2016. 11. e0160472.
43. Mohapatra S., Sahoo A.J. Drug-induced psychosis associated with albendazole-ivermectin combination therapy in a 10-year-old child. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2015. 25. 817-818.
44. Hogan J., Dehoux L., Niel O., Elenga N., Deschênes G., Dauger S. Hemolytic anemia and irreversible kidney and brain injuries after accidental intravenous injection of albendazole suspension in an infant. *Clin. Toxicol.* 2016. 54. 72-73.

45. Tas A., Köklü S., Celik H. Loss of body hair as a side effect of albendazole. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2012. 124. 220.
46. Choi G.Y., Yang H.W., Cho S.H., Kang D.W., Go H., Lee W.C., Lee Y.J., Jung S.H., Kim A.N., Cha S.W. Acute drug-induced hepatitis caused by albendazole. *J. Korean Med. Sci.* 2008. 23. 903-905.
47. Marin Zuluaga J.I., Marin Castro A.E., Perez Cadavid J.C., Restrepo Gutierrez J.C. Albendazole-induced granulomatous hepatitis. a case report. *J. Med. Case Reports.* 2013. 7. 201.
48. Amoruso C., Fuoti M., Miceli V., Zito E., Celano M.R., De Giorgi A., Nebbia G. Acute hepatitis as a side effect of albendazole: a pediatric case. *Pediatr. Med. Chir.* 2009. 31. 262-264.
49. Opatrny L., Prichard R., Snell L., Maclean J.D. Death related to albendazole-induced pancytopenia: case report and review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2005. 72. 291-294.
50. Choi J.S., Han J.Y., Ahn H.K., Ryu H.M., Koren G. Foetal outcomes after exposure to albendazole in early pregnancy. *J. Obstet. Gynecol.* 2017. 37. 1108-1111.
51. Salam R.A., Haider B.A., Humayun Q., Bhutta Z.A. Effect of administration of antihelminthics for soil-transmitted helminths during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. CD005547
52. National Guidelines for Deworming in Pregnancy / Maternal Health Division Ministry of Health and Family Welfare. Government of India. December 2014. Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/282337646_National_Guidelines_for_Deworming_in_Pregnancy_India
53. Abdel-tawab Ahmed M., Bradley Mark, Ghazaly Essam A., Horton John, El-Setouhy Maged. Albendazole and its metabolites in the breast milk of lactating women following a single oral dose of albendazole. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009. 68 (5). 737-742. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03524.x

Получено/Received 20.10.2020

Рецензировано/Revised 02.11.2020

Принято в печать/Accepted 10.11.2020 ■

Міщенко О.Я.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Сучасні аспекти безпеки альбендазолу

Резюме. Статтю присвячено питанням лікування гельмінтозів. Детально розглянуті ефективність і безпека альбендазолу — антигельмінтного препарату широкого спектра дії.

Ключові слова: інфекційні захворювання; гельмінтози; альбендазол

O.Ya. Mishchenko

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Modern aspects of albendazole safety

Summary. The article deals with the treatment of helminthiasis. The efficacy and safety of albendazole, a broad-spectrum anthelmintic drug, are discussed in detail.

Keywords: infectious diseases; helminthiasis; albendazole



УДК 616.233-053.6-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.8.2020.220351>

Речкіна О.О., Кравцова О.М., Промська Н.В., Опанасенко М.С., Терешкович О.В., Шпак О.І., Леванда Л.І.

Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Випадок пізньої діагностики стороннього тіла бронха у дитини

Резюме. Сторонні тіла дихальних шляхів — досить часта і небезпечна проблема в педіатрії. Згідно з даними літератури, 70 % від усіх випадків становлять сторонні тіла бронхів, найчастіше — правого (до 80 %). Діагностика ґрунтується переважно на анамнестичних даних і клінічних проявах, характерних для того чи іншого виду обструкції. Рентгенологічні дослідження проводяться в усіх випадках підозри на стороннє тіло, але рентгеноконтрастними вони бувають не більше ніж в 20 % випадків. Тобто якщо факт аспірації був забутий чи непомічений, постановка діагнозу утруднюється, особливо при сторонніх тілах дрібних бронхів, які довгий час себе ніяк не проявляють. Клінічні ознаки вже з'являються, коли в цьому місці розвивається хронічне запалення з гнійним процесом, що призводить до появи ускладнень — бронхоектазів, фіброзу чи легеневої кровотечі. При цьому лікування часто лише оперативне. Для наочності наводимо клінічний випадок пізньої діагностики стороннього тіла дрібного бронха у дитини підліткового віку. Його особливості: відсутність анамнестичних даних щодо аспірації, відносно дорослий вік дитини, рентгеноконтрастність стороннього тіла, нетипове розміщення, збережена вентиляція легень на пошкодженій ділянці. Даний випадок зайвий раз підкреслює необхідність настороженості педіатрів щодо цієї патології у дітей будь-якого віку. Єдиним надійним методом ранньої діагностики сторонніх тіл дихальних шляхів є трахеобронхоскопія.

Ключові слова: сторонні тіла бронхів; діти; клінічний випадок

Сторонні тіла (СТ) дихальних шляхів — досить часта і небезпечна проблема в педіатрії. Найчастіше (до 95–98 % випадків) сторонні тіла дихальних шляхів трапляються у дітей віком від 1,5 до 3 років [1, 2], коли дитина вивчає світ, «куштує» його на смак, але деколи — у підлітків і дорослих. Число хворих з даною проблемою, а також кількість бронхолегеневих ускладнень внаслідок пізньої діагностики СТ залишаються досить високими. Згідно з даними літератури, є неухильно зростаюча тенденція до збільшення загальної кількості аспірації сторонніх тіл у дітей в середньому на 3 % [2].

За даними різних авторів, частота проникнення в різні відділи дихальних шляхів така: сторонні тіла гортані — 12 %, сторонні тіла трахеї — 18 %, сторонні тіла бронхів — 70 % [1, 2]. Факторами, що сприяють про-

никненню сторонніх тіл в дихальні шляхи, є плач, сміх, розмова під час їжі, раптове збудження, що супроводжується глибоким вдихом під час знаходження їжі або стороннього предмета у роті, а також різні неврологічні захворювання (бульбарний параліч).

Як тільки стороннє тіло мінає голосову щілину, настає рефлекторний спазм. Голосові складки щільно змикаються, не дозволяючи сторонньому тілу бути викинутим назад, незважаючи на сильний кашель [3]. За локалізацією найнебезпечнішим місцем є гортань і трахея. СТ трахеї можуть повністю перекрити доступ повітря. Якщо не надати невідкладну допомогу, то смерть настає за 1–2 хвилини. СТ головних і часткових бронхів також досить небезпечні. У 80 % випадків вони потрапляють у правий бронх, який є майже прямим продовженням трахеї [1, 4].

© «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: Речкіна Олена Олександрівна, д-р мед. наук, завідувача відділенням дитячої пульмонології та алергології; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03038, Україна; e-mail: rechkina@ifp.kiev.ua, тел.: +38 (050) 443-10-17.

For correspondence: Rechkina Olena, PhD, Head of the Department of pediatric pulmonology and allergology; State Institution "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthisiology and Pulmonology of the NAMS of Ukraine", Mykola Amosov st., 10, Kyiv, 03038, Ukraine; e-mail: rechkina@ifp.kiev.ua, phone: +38 (050) 443-10-17.

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

СТ дрібних бронхів можуть довго ніяк себе не виказувати. Але через деякий час (інколи — навіть роки) в цьому місці розвивається хронічне запалення з розвитком гнійного процесу, що призводить до появи бронхоектазів, фіброзу або легеневої кровотечі. Усі ці ускладнення часто лікуються лише оперативно.

Виділяють чотири типи бронхіальної обструкції:

- механізм кульового клапана — стороннє тіло щільно стоїть при вдиху, але зміщується при видиху. Призводить до раннього розвитку ателектазу ураженої сторони легені;

- механізм стоп-клапана — набрякле стороннє тіло блокує рух повітря при вдиху і видиху. Призводить до раннього ателектазу ураженої сторони легені;

- вентиляційний механізм — стороннє тіло пропускає повітря при вдиханні, але блокує при видиху. Призводить до розвитку емфіземи легені на боці ураженого бронха і зміщення середостіння в здорову сторону («повітряна пастка»);

- механізм прохідного клапана — стороннє тіло фіксоване, але не блокує проходження повітря. Це призводить до поступового розвитку ателектазу, але без помітного зміщення середостіння.

У клінічному перебігу захворювання, викликаного стороннім тілом бронха, можна виділити три періоди: період гострих респіраторних порушень, період прихованого перебігу і період ускладнень.

Період гострих респіраторних порушень починається з моменту потрапляння стороннього тіла в дихальні шляхи і супроводжується бурхливими проявами. Характерний нападоподібний, часто повторюваний, дуже болісний для постраждалого кашель, що нерідко переходить у блювання, нагадуючи кашлюк, кашель посилюється вночі та при зміні положення тіла.

Період прихованого перебігу настає після переміщення стороннього тіла по дихальних шляхах з подальшою його фіксацією, вираженою тою чи іншою мірою. При цьому чим далі від головних бронхів розташовується СТ, тим менш виражені його симптоми [5]. Цей період характеризується зникненням зовнішніх проявів стороннього тіла. Дихання стабілізується, рідкісні напади кашлю можуть бути розцінені як симптоми гострого респіраторного захворювання (ГРЗ).

Тривале перебування СТ викликає утворення бронхоектазів і гнійних процесів легені, що й визначає надалі клінічну картину періоду ускладнень.

Діагностика СТ трахеї і бронхів ґрунтується на анамнестичних даних і клінічних проявах, характерних для того чи іншого виду обструкції. Але, якщо факт аспірації був забутий чи непомічений, а перебіг хвороби стертий, діагноз може бути встановлений лише в періоді ускладнень. Рентгенологічні дослідження проводяться в усіх випадках підозри на СТ. Проте необхідно мати на увазі, що сторонні тіла можуть бути рентгеноконтрастними не більше ніж в 20 % випадків. У тих випадках, коли клінічні прояви недостатньо ясні і діагноз залишається сумнівним, єдиним надійним методом є трахеобронхоскопія, яка слугує як діагностичним, так і лікувальним методом.

Клінічний випадок

Хворий В., 12 років, надійшов у відділення дитячої пульмонології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського» 30.05.2019 року зі скаргами на частий малопродуктивний кашель, слабкість, підвищення температури до 37,3 °С.

Анамнез захворювання. Захворів за декілька днів до звернення, початок підгострий, з ознаками катару верхніх дихальних шляхів, субфебрильною температурою; спочатку лікувався вдома симптоматично — без покращення, під час лікування приєднався кашель, після чого звернулися до пульмонолога.

Із анамнезу: у 2016 році (9 років) відзначалося під-ряд 4 епізоди бронхообструктивного синдрому (БОС) за короткий період часу (березень, квітень, травень, червень), які лікували амбулаторно під наглядом дільничного педіатра. У липні 2016 р., з черговим загостренням, хлопчик направлений на консультацію до пульмонолога, де, за даними клініко-рентгенологічної картини, встановлено діагноз «негоспітальна вогнищева пневмонія верхньої частки лівої легені, ускладнена бронхообструктивним синдромом, ДН 0, СН 0». Обстеження та лікування проходив стаціонарно: антибіотики, бронхолітики, муколітики, інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС). При виписці віднесений до групи ризику з розвитку бронхіальної астми, на подальший амбулаторний етап рекомендована пробна терапія монтелукастом в дозі 5 мг/добу. На цьому фоні дитина повторно звернулася на консультацію до пульмонолога з БОС через 1,5 місяця. При спірометрії відзначено вентиляційні порушення за обструктивним типом, оборотність бронхіальної обструкції при пробі з бронхолітиком 12 %, що дало підставу, враховуючи алергологічний анамнез, наявність БОС в ранньому віці та частоту БОС в поточному році, встановити діагноз «бронхіальна астма (БА), середнього ступеня тяжкості, неконтрольована». Призначена базисна терапія: флутиказону пропіонат 125 мкг 2 рази/добу на 3 міс., з наступним контролем у пульмонолога. За зазначений термін епізодів БОС більше не відмічалося, дозу ІГКС було зменшено до 50 мкг 2 рази/добу і продовжено ще на 3 міс. На наступному візиті відзначено повний контроль БА і відмінено базисну терапію. Протягом наступних 5 місяців дитина почувала себе добре, на контрольні консультації не приходила.

У травні 2017 р. (майже через рік після першого візиту) знову звернулися до пульмонолога зі скаргами на підвищення температури до 37,1–37,3 °С, сухий кашель. Фізикальне обстеження: при аускультії хрипів не відмічалося, перкуторно — притуплення легеневого звуку біля кута лопатки зліва. Рентгенологічно (19.05.2017): лівобічна верхньочасткова пневмонія.

Лікування проходив стаціонарно (антибіотикотерапія двома препаратами, спочатку парентерально, з подальшим ступінчастим переходом на таблетовані форми, загальний курс — 10 днів). За результатами лікування проведена мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної клітки (МСКТ ОГК) (01.06.2017): на серії КТ-зрізів зліва в нижній частці S9, S10 визначаються ділянки консолідації паренхіми з

частковим бронхографічним ефектом; у прилеглій легеневої тканині ділянки гіпопневматозу за типом «матового скла» на фоні підсиленого деформованого легеневого рисунку. На інших ділянках паренхіма прозора, без вогнищево-інфільтративних змін. Висновок: КТ-ознаки лівобічної нижньочасткової пневмонії (рис. 1).

Зважаючи на це, антибіотикотерапія була відновлена та продовжена ще на 10 днів (із заміною групи антибіотиків), призначено рентген-контроль через місяць. Контроль МСКТ ОГК (03.07.2017): на серії КТ-зрізів зліва в нижній частці S9, S10 визначаються ділянки локального фіброзу з поодинокими тракційними бронхоектазами. На інших ділянках паренхіма прозора, без вогнищево-інфільтративних змін. КТ-ознаки постзапального фіброзу зліва в нижній частці зі сформовани-

ми бронхоектазами. Порівняно з КТ-обстеженням від 01.06.2017 позитивна динаміка (рис. 2).

Із додаткових дообстежень дитині призначена фібробронхоскопія (ФБС), але з огляду на позитивну рентгенодинаміку мати від неї відмовилася. Тому було рекомендовано динамічне спостереження.

З липня 2017 року (після виписки) до травня 2019 року (на момент звернення) на консультацію до пульмонолога не з'являлися. Зі слів мами, за цей час майже не хворів, тому вона не бачила потреби.

Анамнез життя. Хлопчик із двійні, народився недоношеним. До 3 років хворів на ГРЗ, без ускладнень, 2–3 рази/рік; з 3 до 6 років — БОС, на фоні ГРЗ, 3–4 рази/рік; з 6 до 8 років — лише нечасті ГРЗ. У 2016 році (9 років) часті БОС відновилися (що висвітлено в

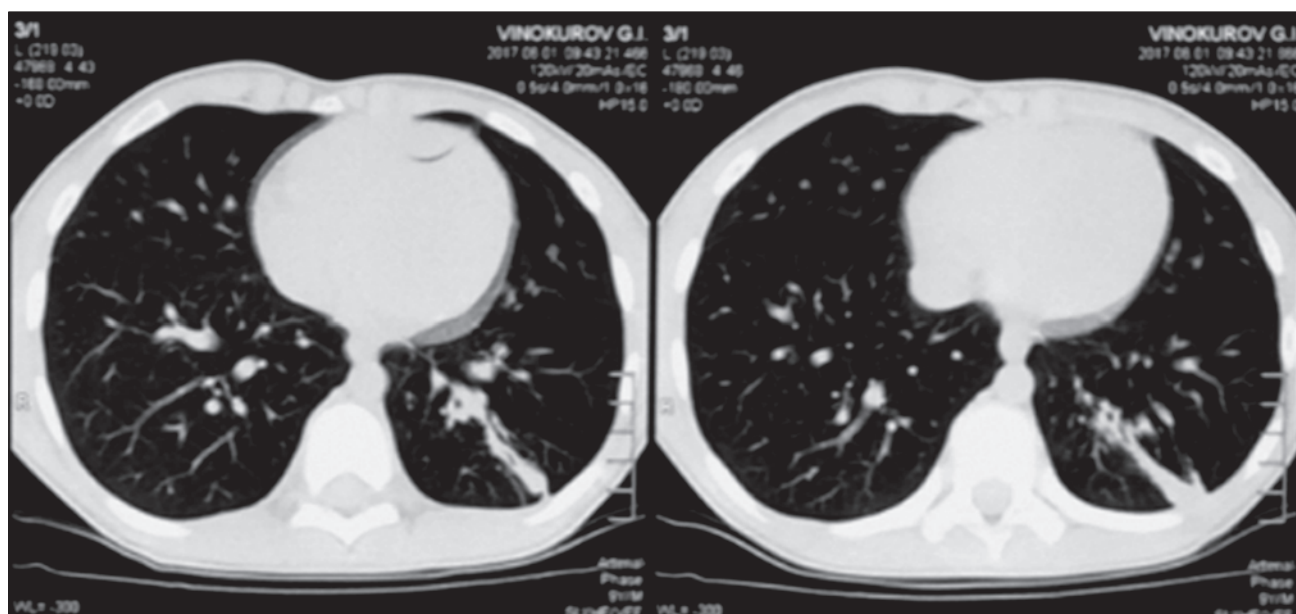


Рисунок 1. МСКТ (01.06.2017): КТ-ознаки лівобічної нижньочасткової пневмонії

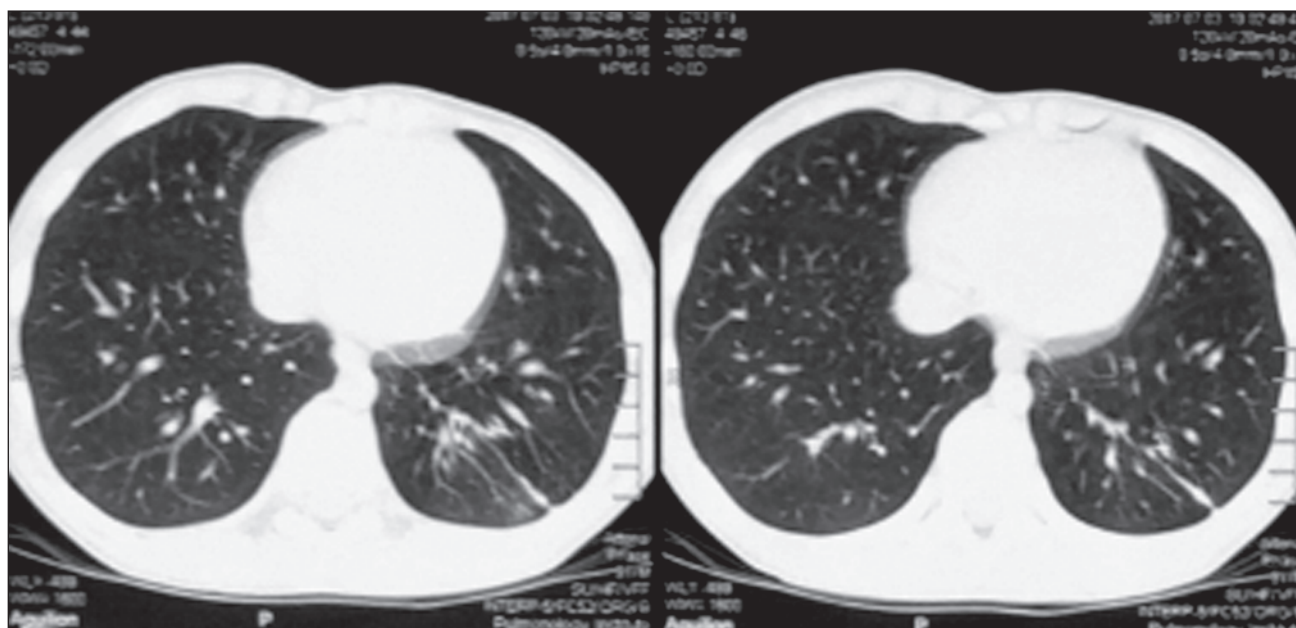


Рисунок 2. МСКТ (03.07.2017): КТ-ознаки постзапального фіброзу зліва в нижній частці зі сформованими бронхоектазами. Порівняно з КТ-обстеженням від 01.06.2017 позитивна динаміка

анамнезі хвороби). Тубконтакт не встановлений. Проби Манту: 2017 р. — 1–9 мм. Алергологічний анамнез обтяжений: відмічався atopічний дерматит до 3 років; має місце харчова алергія (на мед, солодоші). На медикаменти алергії не визначалося. Родинний алергологічний анамнез не обтяжений.

Огляд. Загальний стан середнього ступеня тяжкості. Частота дихання — 19–20 за 1 хв, насиченість крові киснем — 96 %, частота серцебиття — 76 ударів за 1 хвилину. Хлопчик астеничної тілобудови. Свідомість ясна. Колір шкіри і слизових блідо-рожевий, їх вологість і еластичність задовільні. Підшкірно-жирова клітковина розвинута помірно. Носове дихання вільне. Мигдалики та передні піднебінні дужки помірно гіперемовані. Тони серця звучні, ритмічні. Грудна клітка симетрична. Перкусія легенів — притуплення зліва нижче кута лопатки. Аускультация легенів — вологі середньопухирчасті хрипи зліва в нижніх відділах. Пальпування органів черевної порожнини неbolюче. Синдром Пастернацького негативний. Випорожнення та сечовипускання не порушені.

Обстеження. МСКТ ОГК (31.05.2019): КТ-ознаки бронхопневмонії нижньої частки лівої легені, ускладненої формуванням субсегментарного ателектазу, одиничними бронхоектазами нижньої частки (рис. 3).

Загальний аналіз крові: лейкоцити — 6,3, гранулоцити — 46,3 %, лімфоцити — 45,9 %, середні клітини — 7,8 %, еритроцити — 6,3, гемоглобін — 139, тромбоцити — 274, швидкість осідання еритроцитів — 6.

C-реактивний білок — 0.

Біохімічний аналіз крові — показники в межах референтної норми.

Загальний аналіз сечі — показники в межах референтної норми.

Встановлено діагноз «негоспітальна полісегментарна (S9, S10) пневмонія нижньої частки лівої легені, середнього ступеня тяжкості, ускладнена субсегментарним ателектазом, ДН 0, СН 0».

Призначена терапія: цефтріаксон по 1,0 г 2 рази/добу (10 днів) та тобраміцин по 60 мг 2 рази/добу (10 днів); муколітики.

За результатами лікування, стан дитини задовільний, аускультативних змін не відмічалось. Запланована ФБС, що, за технічними причинами, робилася дещо відстрочено.

ФБС (22.07.2019): надгортанник і відростки черпаподібних хрящів рухливі, голосові складки рухливі, без патологічних змін. Трахея і доступні огляду бронхи правої легені вільно прохідні, без патологічних змін. Зліва устя В10 заповнено в'язким гнійним секретом, після аспірації та промивання його просвіту визначається набряк слизової оболонки та циркулярна пігментна пляма, на фоні якої візуалізується утворення по передній стінці. Висновок: проводити диференцій-



Рисунок 4. ФБС: зліва в просвіті В10 візуалізується стороннє тіло синього кольору у вигляді циліндра, проксимальний кінець якого відкритий на рівні устя бронха. Висновок: стороннє тіло В10 лівої легені

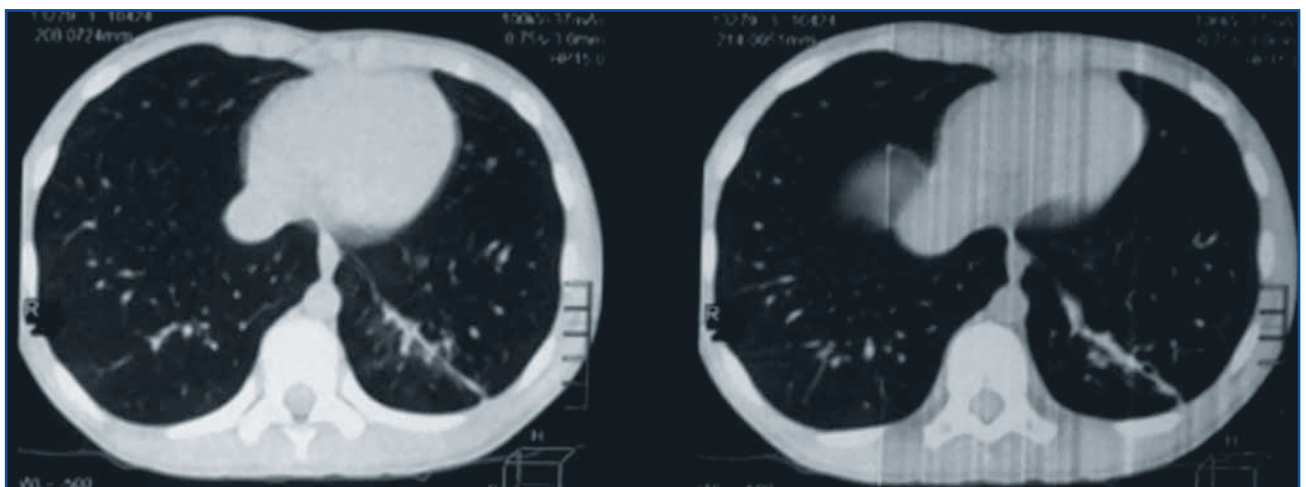


Рисунок 3. МСКТ ОГК (31.05.2019): КТ-ознаки бронхопневмонії нижньої частки лівої легені, ускладненої формуванням субсегментарного ателектазу, одиничними бронхоектазами нижньої частки

ну діагностику між специфічним процесом і стороннім тілом B10 лівої легені.

Дитині додатково призначена протизапальна та муколітична терапія на 7 днів і повторна ФБС (29.07.2019): трахея та бронхи правої легені без патологічних змін. Зліва в просвіті B10 візуалізується стороннє тіло синього кольору у вигляді циліндра, проксимальний кінець якого відкритий на рівні устя бронха. Слизова помірно набрякла, гіперемована. При промиванні розчином лазолвану виділяється гнійний секрет. Висновок: стороннє тіло B10 лівої легені (рис. 4). Лівобічний чітко обмежений бронхіт II ст. (B10).

МСКТ ОГК (30.07.2019): КТ-ознаки постзапального фіброзу зліва в нижній частці зі сформованими тракційними бронхоектазами; вогнищево-інфільтративні зміни не визначаються. Порівняно з КТ-обстеженням від 03.07.2017 (архів) позитивна динаміка процесу: зменшення зони пневмофіброзу (рис. 5).

30.07.2019 року хлопчик переведений до хірургічного відділення з діагнозом «стороннє тіло бронха (B10) лівої легені. Вторинні бронхоектази нижньої частки лівої легені».

31.07.2019 року прооперований. Операція — відеоасистована (VATS) типова резекція нижньої частки лівої легені. Протокол операції: під однолегеневим інтубаційним наркозом, після обробки операційного поля, введено торакопорт в ліву плевральну порожнину. Проведено бокову мініторакотомію зліва довжиною 5 см. При ревізії — н/частка в ділянці S10 щільна, ціанотична, в ній пальпуються бронхоектази. Пневмоліз. Розділено міжчасткову борозну. Поетапно виділено, перев'язано, прошито ендостеплером і пересічено артерії та вену до н/частки. Виділений н/частковий бронх. На нього зшивальний апарат накладений під контролем ФБС, бронх пересічено. Від в/частки

відійшли послідовним накладанням ендостеплера. Н/частку видалено. Механічна френікотрипсія. Мобілізація легені. Контроль гемо- й аеростазу. Два дренажі в плевральну порожнину. Асептична наклейка. Аспіровано газ, в порожнині від'ємний тиск. Дренування за Бюлау. Асептична пов'язка. Результат операції — резекція нижньої частки лівої легені.

Опис макрпрепарату. Препарат містить стороннє тіло (ковпачок від ручки (рис. 6)) в ділянці S10, яке

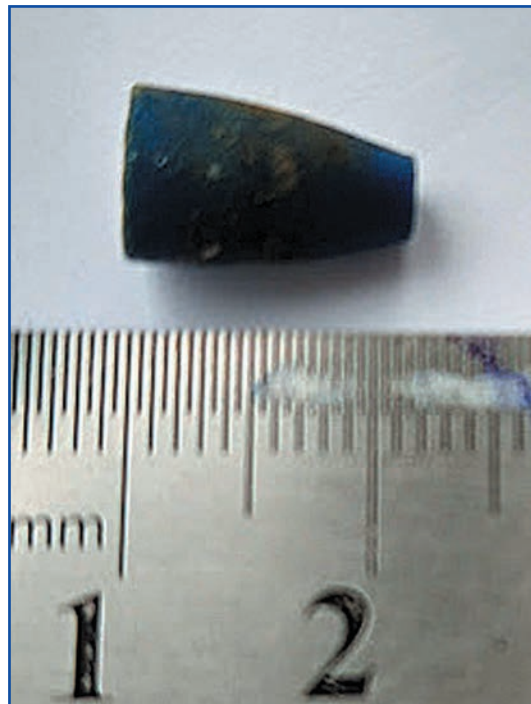


Рисунок 6. Стороннє тіло бронха (пластиковий ковпачок від ручки)

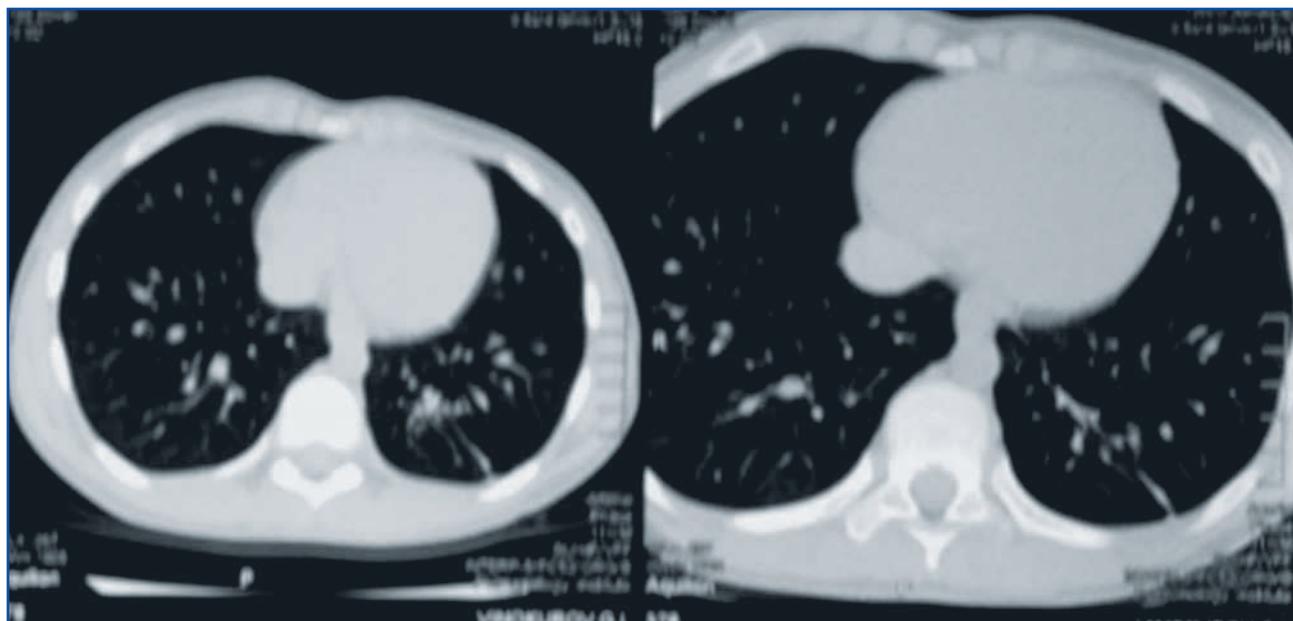


Рисунок 5. МСКТ ОГК (30.07.2019): КТ-ознаки постзапального фіброзу зліва в нижній частці зі сформованими тракційними бронхоектазами; вогнищево-інфільтративні зміни не визначаються. Порівняно з КТ-обстеженням від 03.07.2017 (архів) позитивна динаміка процесу: зменшення зони пневмофіброзу

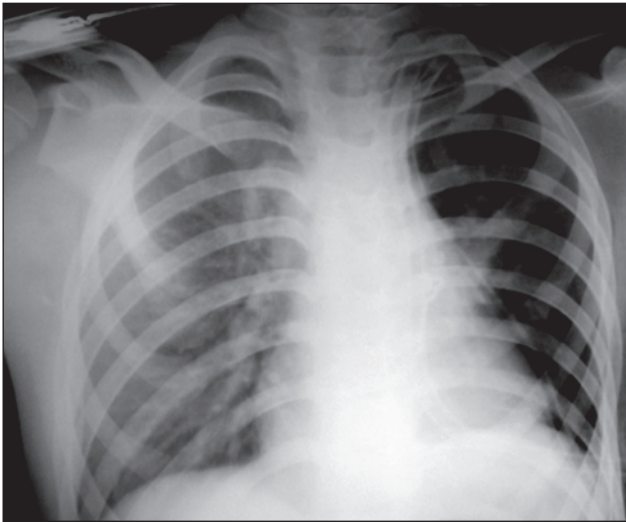


Рисунок 7. Післяопераційний рентген (31.07.2019) — ліворуч стан після типової резекції н/частки, легень розправлена, прозора, рідина в плевральній порожнині не визначається. Пневматизація праворуч дещо знижена

щільно фіксоване до оточуючих тканин. Для видалення стороннього тіла довелося розсікати стінку бронха.

Опис мікропрепарату. Лімфатичні вузли — у стані реактивних змін у вигляді гіперплазії змішаного типу: фолікулярної та паракортикальної. Легенева тканина — у стані гіпотелектазу з ділянками дрібних дистелектазів. Також спостерігаються розширені бронхи (помірні бронхоектази) з перибронхіальним пневмофіброзом та гіперплазією власних залоз сегментарних бронхів. Склерозування стінок крупних судин. Незначні осередки емфізематозних змін. Патогістологічний висновок: гіпотелектаз (дистелектаз) частки легень з реактивними змінами, імовірно, внаслідок стороннього тіла бронха.

Післяопераційний рентгенологічний контроль (31.07.2019): ліворуч стан після типової резекції н/частки, легень розправлена, прозора, рідина в плевральній порожнині не визначається. Пневматизація праворуч дещо знижена (рис. 7).

Післяопераційний період пройшов без ускладнень. Після реабілітації пацієнт виписаний додому в задовільному стані.

Момент аспірації залишився невстановленим — дитина його не пам'ятає.

Висновки

Наведене клінічне спостереження демонструє складності діагностики стороннього тіла бронха, що зумовлено цілою низкою факторів: 1) у період гострих респіраторних порушень клініка маскувалася під виглядом рецидивуючих бронхообструктивних синдромів; 2) дитина була більш старшого віку, ніж це зазвичай описується в літературі щодо настороженості до сторонніх тіл; не мала в анамнезі факту аспірації (він залишився забутим чи непоміченим), проте мала скомпromетований алергологічний анамнез; 3) характерна нетиповість розміщення стороннього тіла (лівий бронх); 4) наявність у СТ проксимального і дистального отворів, що давало змогу легень вентилуватися, а також його вклинення в бронх таким чином, що повністю відповідало конфігурації бронха. Усе це сприяло великій тривалості періоду прихованого перебігу і відтермінуванню діагностики аж до періоду ускладнень.

Проведення фібробронхоскопії залишається провідним методом діагностики стороннього тіла бронхів, тому, за потреби, лікар повинен переконати батьків у необхідності її проведення, коли до цього є показання.

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

Список літератури

1. Уніфікований клінічний протокол екстреної медичної допомоги «Обтурація дихальних шляхів стороннім тілом». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15 січня 2016 р. № 34 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 15 червня 2019 р. № 1269).
2. Блохин Б.М., Макрушин И.М. Инородные тела дыхательных путей у детей. Лечебное дело. 2007. № 3. С. 2-8.
3. Солдатов И.Б., Гофман В.Р. Оториноларингология. ЭЛБИ, 2000. С. 472.
4. Гребнев П.Н., Рокицкий М.Р., Михеев С.А., Фатыхов Ю.И., Рашитов Л.Ф., Мухаметзянов Р.М. Диагностические и лечебно-тактические программы при инородных телах у детей. Практическая медицина. 2002. № 1. С. 25-28.
5. Заболотный Д.И., Митин Ю.В., Безшапочный С.Б., Десёва Ю.В. Оториноларингология. К.: Медицина, 2010. С. 471.

Отримано/Received 20.10.2020

Рецензовано/Revised 02.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.11.2020 ■

Information about authors

Rechkina Olena, Ph.D, Head of the Department of pediatric pulmonology and allergology, State Institution "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7545-8572>

Kravtsova Oksana, pediatric pulmonologist of the Department pediatric pulmonology and allergology, State Institution "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1269-0569>

Promska Nataliia, Head of the Department of pediatric pulmonology and allergology, State Institution "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1644-5269>

Opanasenko Mykola Stepanovych, MD, Professor, Head of the Department of Thoracic Surgery and Invasive Diagnostic Methods, State Institution "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4071-2005>

Tereshkovych Oleksandr, MD, PhD, senior scientist of Thoracic Surgery and Invasive Diagnostic Methods Department, State Institution "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7202-295X>

Shpak Oksana, MD, PhD, Chief of Endoscopic Department SO "National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Levanda Larisa Ivanivna, Head of the Department of Anesthesiology, State Institution "F.G. Yanovskyi National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6302-2296>

Речкина Е.А., Кравцова О.Н., Промская Н.В., Опанасенко Н.С., Терешкович А.В., Шпак О.И., Леванда Л.И.
Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»,
г. Киев, Украина

Случай поздней диагностики инородного тела бронха у ребенка

Резюме. Инородные тела дыхательных путей — достаточно частая и опасная проблема в педиатрии. По данным литературы, 70 % от всех случаев составляют инородные тела бронхов, чаще всего — правого (до 80 %). Диагностика основывается преимущественно на анамнестических данных и клинических проявлениях, характерных для того или иного вида обструкции. Рентгенологические исследования проводятся во всех случаях подозрения на инородное тело, но рентгеноконтрастными они бывают не более чем в 20 % случаев. То есть если факт аспирации был забыт или незамечен, постановка диагноза затрудняется, особенно при инородных телах мелких бронхов, которые долгое время себя никак не проявляют. Клинические признаки уже появляются, когда в этом месте развивается хроническое воспаление с гнойным процессом, что приводит к появлению осложнений — брон-

хоэктазов, фиброза или легочного кровотечения. При этом лечение часто только оперативное. Для наглядности представляем клинический случай поздней диагностики инородного тела мелкого бронха у ребенка подросткового возраста. Его особенности: отсутствие анамнестических данных об аспирации, относительно взрослый возраст ребенка, рентгеноконтрастность инородного тела, нетипичное размещение, сохраненная вентиляция легких на поврежденном участке. Данный случай лишний раз подчеркивает необходимость настороженности педиатров в отношении этой патологии у детей любого возраста. Единственным надежным методом ранней диагностики инородных тел дыхательных путей является трахеобронхоскопия.

Ключевые слова: инородные тела бронхов; дети; клинический случай

O.O. Rechkina, O.M. Kravtsova, N.V. Promska, M.S. Opanasenko, O.V. Tereshkovych, O.I. Shpak, L.I. Levanda
State Institution "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine",
Kyiv, Ukraine

A case of late diagnosis of a foreign body in bronchus in a child

Abstract. Respiratory foreign bodies are a fairly common and dangerous problem in pediatrics. According to the literature, 70 % of all cases are foreign bodies of the bronchi, most often in the right (up to 80 %). Diagnosis is based mainly on anamnestic data and clinical manifestations characteristic of a particular type of obstruction. X-ray examinations are performed in all cases of suspicion of a foreign body, but they are X-ray contrast in no more than 20 % of cases. That is if the fact of aspiration was forgotten or unnoticed, the diagnosis is difficult, especially with foreign bodies in small bronchi, which for a long time do not manifest themselves. Clinical signs already appear when chronic inflammation with a purulent process develops in this place, which leads

to the complications — bronchiectasis, fibrosis, or pulmonary hemorrhage. At the same time treatment is often only operative. For clarity, we present a clinical case of late diagnosis of a small bronchial foreign body in an adolescent child. Its features are as follows: lack of anamnestic data on aspiration, relatively adult age of the child, X-ray non-contrast of a foreign body, atypical placement, preserved lung ventilation in the damaged area. This case once again emphasizes the need for vigilance of pediatricians regarding this pathology in children of any age. The only reliable method of early diagnosis of airway foreign bodies is tracheobronchoscopy.

Keywords: bronchial foreign bodies; children; clinical case

УДК 613.25:611.018.26:616-002:612.014.3:612.017

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.8.2020.220352>

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

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

Значення Т-клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні

Резюме. Даний огляд наукової літератури присвячений участі $\alpha\beta$ T- і $\gamma\delta$ T-клітин вродженої імунної системи в підтримці протизапального середовища при фізіологічному стані жирової тканини та їх ролі в розвитку метазапалення при ожирінні. Надлишкова маса тіла, обумовлена збільшенням жирової тканини, асоційована з розвитком метаболічних порушень, які не тільки істотно знижують якість життя, але й несуть ризик несприятливих серцево-судинних подій. Відповідно до сучасних уявлень, індуктором метаболічних порушень є низькорівневе запалення, індуковане дисфункцією адипоцитів в умовах ожиріння. Метаболічно активні клітини, такі як адипоцити, при ожирінні секретують численні протизапальні цитокіни і хемокіни, які рекрутують у жирову тканину різні імуніцити або активують клітини імунної системи, у тому числі й Т-клітини вродженої імунної системи. При ожирінні інваріантні Т-клітини, асоційовані зі слизовими оболонками (MAIT-клітини) жирової тканини, експресують надмірно активований фенотип і характеризуються несприйнятливостю до сигналів TCR-асоційованого шляху, значно збільшуючись у дітей з ожирінням порівняно з рівнем у дітей, які мають фізіологічну масу тіла. Подані дані про значення інваріантних натуральних кілерних клітин (iNKT), які адмініструють функціонування Treg-клітин та макрофагів у жировій тканині, з активацією яких пов'язана загибель адипоцитів, стимуляція адипогенезу, що сприяє інсулінзалежному поглинанню глюкози адипоцитами, тоді як їх зменшення, що спостерігається при ожирінні, сприяє розвитку метазапалення. Варіантні NKT-клітини (vNKT) збуджують плазмоцитоїдні дендритні клітини і викликають толерогенний ефект на конвенціональні дендритні клітини. Наведено дані, що зниження представництва $\gamma\delta$ T-клітин у жировій тканині при ожирінні обумовлює інтенсивність метазапалення та інсулінорезистентності в експериментальних тварин, які отримували дієту з високим вмістом жиру. Медикаментозне управління активністю MAIT-, NKT- та $\gamma\delta$ T-клітинами в недалекому майбутньому може стати одним із можливих шляхів пригнічення активності індукованого ожирінням метазапалення і профілактувати розвиток метаболічних порушень.

Ключові слова: ожиріння; метазапалення; вроджена імунна система; Т-клітини; огляд

Скорочення: ВЖТ — вісцеральна біла жирова тканина; ІМТ — індекс маси тіла; НАЖХП — неалкогольна жирова хвороба печінки; ПЖТ — підшкірна біла жирова тканина; CCL2 — ліганд 2 С-С мотива (C-C motif ligand 2) або MCP-1 — моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 (monocyte chemoattractant protein 1); CSF — колонієстимулюючий фактор (colony stimulating factor); CXADR — рецептор Коксаки й аденовірусу (CXADR Ig-like cell adhesion molecule); DC — дендритна клітина; DETC

дендритні епідермальні Т-клітини (dendritic epidermal T cells); EGR3 — фактор ранньої відповіді 3 (early growth response 3); FGF — фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor); GATA — GATA-зв'язуючий протеїн (GATA binding protein); GS — глутамінсинтетаза (glutamine synthetase); HFD — дієта з високим вмістом жиру (high-fat diet); IFN — інтерферон (interferon); IL — інтерлейкін (interleukin); JAML — протеїн, подібний до сполучної адгезивної молекули (junction adhesion molecule like);

© «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: Нікуліна Анна Олексіївна, кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; конт. тел.: +38 (099) 978-16-59.

For correspondence: Hanna Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; contact phone: +38 (099) 978-16-59.

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

МАІТ-клітини — інваріантні Т-клітини, асоційовані зі слизовою оболонкою (*mucosal-associated invariant T*); MAPK — протеїнкіназа, що активується мітогенами (*mitogen-activated protein kinase*); МНС — головний комплекс гістосумісності класу (*major histocompatibility complex class*); Мф — макрофаги; NKT-клітини — натуральні Т-клітинні кілери (*natural killer T cells*); NK-клітини — натуральні кілери; NOX2 — НАДФН-оксидаза 2 (*NADPH-oxidase 2*); RORγt — транскрипційний фактор, пов'язаний із рецептором ретиноевої кислоти (*retinoic acid receptor-related orphan receptor γt*); STAT — сигнальний трансдуктор й активатор транскрипції (*signal transducer and activator of transcription*); TCR — Т-клітинний рецептор (*T-cell receptor*); TGF — трансформуючий фактор росту (*transforming growth factor*); TLR — toll-подібний рецептор (*toll like receptor*); TNF — фактор некрозу пухлини (*tumor necrosis factor*); UCP1 — мітохондріальний роз'єднувальний протеїн 1 (*uncoupling protein 1*); ZBTB16/PLZF — фактор транскрипції цинкового пальця промієлоцитарної лейкемії (*zinc finger and BTB domain containing 16*).

Вступ

Поширеність ожиріння в сучасному світі практично у всіх цивілізованих країнах набула пандемічного характеру: за період із 1975 по 2016 рік кількість людей, які страждають від ожиріння, зросла більше ніж в три рази [4].

Надлишкова маса тіла, обумовлена збільшенням жирової тканини, асоційована з розвитком метаболічних порушень, що не тільки суттєво знижують якість

життя, але й несуть ризик несприятливих серцево-судинних подій [1–3]. Згідно із сучасними уявленнями, індуктором метаболічних порушень є низькорівневе запалення, індуковане дисфункцією адипоцитів в умовах ожиріння. Метаболічно активні клітини, такі як адипоцити, при ожирінні секретують численні протизапальні цитокіни й хемокини, які рекрутують у жирову тканину різні імуніцити або активують клітини імунної системи, які резидентують і рекрутують [5, 74], у тому числі й Т-клітини вродженої імунної системи [37].

Даний огляд наукової літератури присвячений участі αβТ- і γδТ-клітин вродженої імунної системи в підтриманні протизапального середовища при фізіологічному стані жирової тканини та їх значенню в розвитку метазапалення при ожирінні.

1. Загальні уявлення про популяцію Т-лімфоцитів

Т-лімфоцити характеризуються наявністю на поверхні мембрани Т-клітинного рецептора TCR, що складається з поєднання двох молекул: із ланцюгів α та β або γ та δ, у зв'язку з чим і розрізняють αβТ- та γδТ-клітини [6]. Серед αβТ-клітин виділяють клітини, які характеризуються експресією інваріантного або напівінваріантного α-ланцюга TCR: інваріантні Т-клітини, асоційовані зі слизовими оболонками — МАІТ, інваріантні натуральні кілерні Т-клітини — іNKT. Інваріантні αβТ- і γδТ-клітини представляють популяцію вроджених Т-лімфоцитів, які швидко реагують на інфікування — активація даних клітин займає менше двох годин після дії тригера (табл. 1) [59].

Таблиця 1. Характеристика основних популяцій Т-лімфоцитів людини [11, 29, 75]

Популяції Т-клітин	Репертуар TCR	Рестрикція активності	TCR ліганди	Маркери та субпопуляції	Частота зустрічальності та локалізація	Кінетика відповіді
αβТ-клітини вродженої імунної системи						
МАІТ клітини	Напівінваріантний ланцюг, інваріантний α-ланцюг Vα7.2-Jα33. Обмежена кількість β-ланцюгів	MR1	Неперероблені метаболіти вітаміну В ₂ (аналоги птерину)	Патогенрозпізнавальна і імуномодуюча субпопуляції	Слизові оболонки легень, шлунка, печінка (1–10 % мононуклеарні клітини периферичної крові)	Проміжна відповідь. Продукція цитокінів, цитотоксична активність
іNKT-клітини	Напівінваріантний ланцюг, інваріантний α-ланцюг Vα24-Jα18 (у людини). Обмежена кількість β-ланцюгів	CD1d	Гліко- і фосфоліпіди	NKR CD4 ⁺ /CD8 ⁻ , декілька субпопуляцій на основі CD4, CD8, KLRB1 і IL-25R	Слизові оболонки, печінка, кров (0,1–0,01 % мононуклеарні клітини периферичної крові)	Рання цитокінова продукція, цитотоксична активність
γδТ-клітини (вродженої імунної системи)						
γδТ-клітини	Напівінваріантний або варіантний. Обмежена кількість γ- і δ-ланцюгів	МНС-зв'язана (CD1d, CD1c і MICA/B) МНС-незв'язана (включаючи вірусні глікопротеїни, комплекс F1-АТФази) відповідь	Фікоеритрин, гліколіпіди (сульфатиди і α-GalCer (Vδ1+ клітини), рецептор ендотеліального протеїну C та інші	NKR CD4 ⁺ CD8 ⁺ (70 % CD4 ⁻ CD8 ⁻ , 30 % CD8+αα)	Слизові оболонки, кров (2–10 % Т-клітини, в основному Vγ9Vδ2)	Рання цитокінова продукція, цитотоксична активність

2. Роль αβТ-клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення

2.1. MAIT-клітини

У людини MAIT-клітини характеризуються експресією інваріантного α-ланцюга TCR, Vα7.2 (TRAV1-2-TRAJ33, TRAJ20 або TRAJ12) [23].

Фенотипово MAIT-клітини відрізняються сигнатурою CD3⁺Vα7.2⁺CD161⁺⁺ і/або CD8⁺ або двічі негативним маркером (CD4-CD8⁻). Також MAIT-клітини коекспресують IL-18R та CD26. У периферичній крові дорослих індивідуумів MAIT-клітини набувають фенотипу ефекторної клітини пам'яті (CD45RO⁺CD62L^{lo}CD95^{hi}CD122^{int}CD127^{int}). Необхідно відзначити, що MAIT-клітини не експресують CCR7, який є маркером повернення клітин у лімфатичні вузли [22, 67].

Сьогодні виділяють декілька субпопуляцій MAIT-клітин (табл. 2).

Клітини MAIT можуть експресувати корецептори CD4 або CD8, хоча і з більш низьким рівнем активності порівняно зі звичайними αβТ-клітинами. Варто відзначити, що були описані і CD8^{αα+}, і CD8^{αβ+} MAIT-клітини. Поверхневі маркери клітин MAIT класифікують їх як клітини пам'яті і ефекторні імунні клітини, включаючи CD45RO, CD95^{hi}, CD27, CD26^{hi}, CD44^{hi},

CD62L^{lo}, CD69^{lo}, CD103 (інтегрин αE). MAIT-клітини також експресують поверхневі молекули (CD161 і CD26), декілька цитокинових (IL-7R, IL-12R і IL-18R) і хемокинових рецепторів (CCR5, CCR6, CCR9 і CXCR6). Класичні MAIT-клітини експресують декілька NK-рецепторів (NKG2D, NKP30 і CD161^{lo}-hi (NK1.1)) і такі фактори транскрипції, як PLZF, RORγт або T-bet. Усі людські MAIT-клітини експресують фактор транскрипції — протеїн цинкового пальця промієлоцитарного лейкозу ZBTB16/PLZF [7].

MAIT-клітини становлять практично 10 % пулу Т-клітин периферичної крові людини. Пул MAIT-клітин у жировій тканині людини значно більший, ніж у периферичній крові [31, 55].

У жировій тканині розрізняють дві субпопуляції MAIT-клітин: IFN-γ⁺MAIT і IL-17⁺MAIT. Однак MAIT-клітини можуть продукувати не тільки IFN-γ і IL-17, але й IL-10. Резидентні MAIT-клітини у фізіологічному стані жирової тканини переважно продукують IL-10, проте рівень активності цієї продукції знижується в міру розвитку ожиріння [10]. IL-17⁺MAIT-клітини відрізняються найвищим рівнем експресії гена *RORC*, що є фактором транскрипції, який індукуює продукцію IL-17 [71].

Таблиця 2. Коротка характеристика субпопуляцій MAIT-клітин [25]

Ознаки	TRAV1-2+	TRAV1-2-	
	Класичні MAIT-клітини	Некласичні MAIT-клітини	Атипові MR1-рестриковані Т-клітини
Схематичне зображення поверхневих маркерів MAIT-клітин			
Відносний вміст (% від Т-клітин)	Периферична кров ~ 1–10 %; тканина печінки до 50 %	Периферична кров ~ 0,001–0,01 %	Периферична кров ~ 0,01–0,05 %
Антигени	Всі 5-OP-RU	Всі 5-OP-RU	Варіабельно
Корецептори	CD8 ^{αβ+} , CD8 ^{αα+} ; DN, CD4 ⁺	CD8 ⁺ ; DN, CD4 ⁺	В основному CD8 ⁺ ; небагато CD4 ⁺ або DN
Маркери пам'яті	CD45RO ⁺	?	CD45RA ⁺ або -, CD45RO ⁺
Хомінг-рецептори	CCR4 ⁺ , CCR5 ⁺ , CCR6 ⁺ , CCR7 ⁻ , CCR9 ⁻ , CXCR3 ⁻ , CXCR4 ⁺ , CXCR6 ⁺ , CD62L ⁻ , CD49	?	?
Цитокинові рецептори	IL-1R ⁺ , IL-7R ⁺ , IL-12R ⁺ , IL-15R ⁺ , IL-18R ⁺ , IL-23R ⁺	IL-18R ⁺	?
NK-клітинні маркери	CD161 ^{hi} , 2B4 ⁺ , CD56 ^{+/-} , NKG2D ^{+/-} , NKG2A ^{+/-} , NKp80 ^{+/-} , SLAMF1 ⁺ , SLAMF5 ^{+/-} , SLAMF7 ^{+/-} , DNAM-1 ^{+/-} , KIR2DL1 ⁻ , KIR2DL2 ⁻ 3 ⁻ , KIR2DL/S5 ⁻ , NKp30 ⁻ , NKp40 ⁻ , NKp44 ⁻	CD161 ^{hi}	?
Фактори транскрипції	PLZF ⁺ , RORγт ⁺ , T-bet ⁺ , Eomes ⁺ , Helios ⁺	PLZF ⁺	PLZF ⁻
Цитокиновий профіль	IFN-γ, TNF, IL-2, IL-17A ^{+/-} , IL-22 ^{+/-}	?	?

Активация МАИТ-клітин може відбуватися ТCR-залежним і ТCR-незалежним способом (рис. 1).

При ТCR-залежному збудженні МАИТ-клітини розпізнають антигени, які презентуються мономорфною МНС-I-спорідненою молекулою MR1. Молекула MR1 представляє низькомолекулярні попередники рибофлавіну. Як антигени, які розпізнають МАИТ-клітини, ідентифікована низка метаболітів рибофлавіну: 5-(2-оксипропіліденаміно)-6-D-рибітиламіноурацил (5-OP-RU), 5-(2-оксоетиліденаміно)-6-D-рибітиламіноурацил (5-OE-RU), 6,7-диметил-8-D-рибітиллумазин (RL-6,7-диМе) і 7-гідрокси-6-метил-8-D-рибітиллумазин ((RL-6) М-7-ОН). Дані активуючі МАИТ-клітини рибофлавінові антигени генеруються патогенними і коменсальними бактеріями. ТCR-незалежним способом МАИТ-клітини активуються за допомогою цитокінів IL-7, IL-12 і IL-18 [22, 31, 52].

У дорослих індивідуумів з ожирінням загальна кількість МАИТ-клітин як у периферичній крові, так і в жировій тканині вірогідно знижена за рахунок зменшення пула $IFN\gamma^+$ МАИТ-клітин [10, 47]. Становить інтерес той факт, що в дітей з ожирінням вміст МАИТ-клітин у крові значно вищий, ніж у дітей із фізіологічною масою тіла. Однак із віком у даних дітей відбувається зниження рівня МАИТ-клітин у периферичному руслі крові [10].

Однак як у дорослих, так і в дітей з ожирінням у жировій тканині збільшується кількість IL-17⁺МАИТ-клітин, та їх рівень вмісту асоційований зі ступенем резистентності. При ожирінні популяція МАИТ-клітин жирової тканини знижує загальний рівень продукції IL-10 і

IFN- γ та значно підвищує активність синтезу IL-17 [10]. У жировій тканині осіб з ожирінням МАИТ-клітини знаходяться в активованому стані і характеризуються фенотипом із високим рівнем експресії CD69. Активовані МАИТ-клітини проявляють схильність до апоптозу, можливо, через високу чутливість до токсичної дії глюкози [68]. Зміни вмісту і фенотипу МАИТ-клітин при ожирінні, НАЖХП і цукровому діабеті наведені в табл. 3.

При ожирінні МАИТ-клітини жирової тканини експресують надмірно активований фенотип і характеризуються несприйнятливостю до сигналів ТCR-асоційованого шляху. Розвиток ожиріння супроводжується збільшенням проліферації IL-17⁺МАИТ у жировій тканині і проявом у них ознак клітинного виснаження (CD25, CD69, PD-1) зі схильністю до аномального апоптозу за рахунок зниження експресії антиапоптичного гена *BCL2*. Розвиток ожиріння супроводжується дисбалансом цитокінового продукування МАИТ-клітинами жирової тканини: спостерігається високий рівень синтезу IL-17 і TNF- α в поєднанні з низькою активністю секреції IFN- γ . МАИТ-клітини жирової тканини при ожирінні секретують більші об'єми гранзиimu В. Необхідно відзначити, що при ожирінні МАИТ-клітини практично втрачають антимікробну активність, що може стати основною причиною інвазивного перебігу бактеріальних інфекцій [7].

2.2. NKT-клітини

Т-клітинні натуральні кілери становлять собою Т-клітини, які розпізнають ліпідні антигени, що пре-

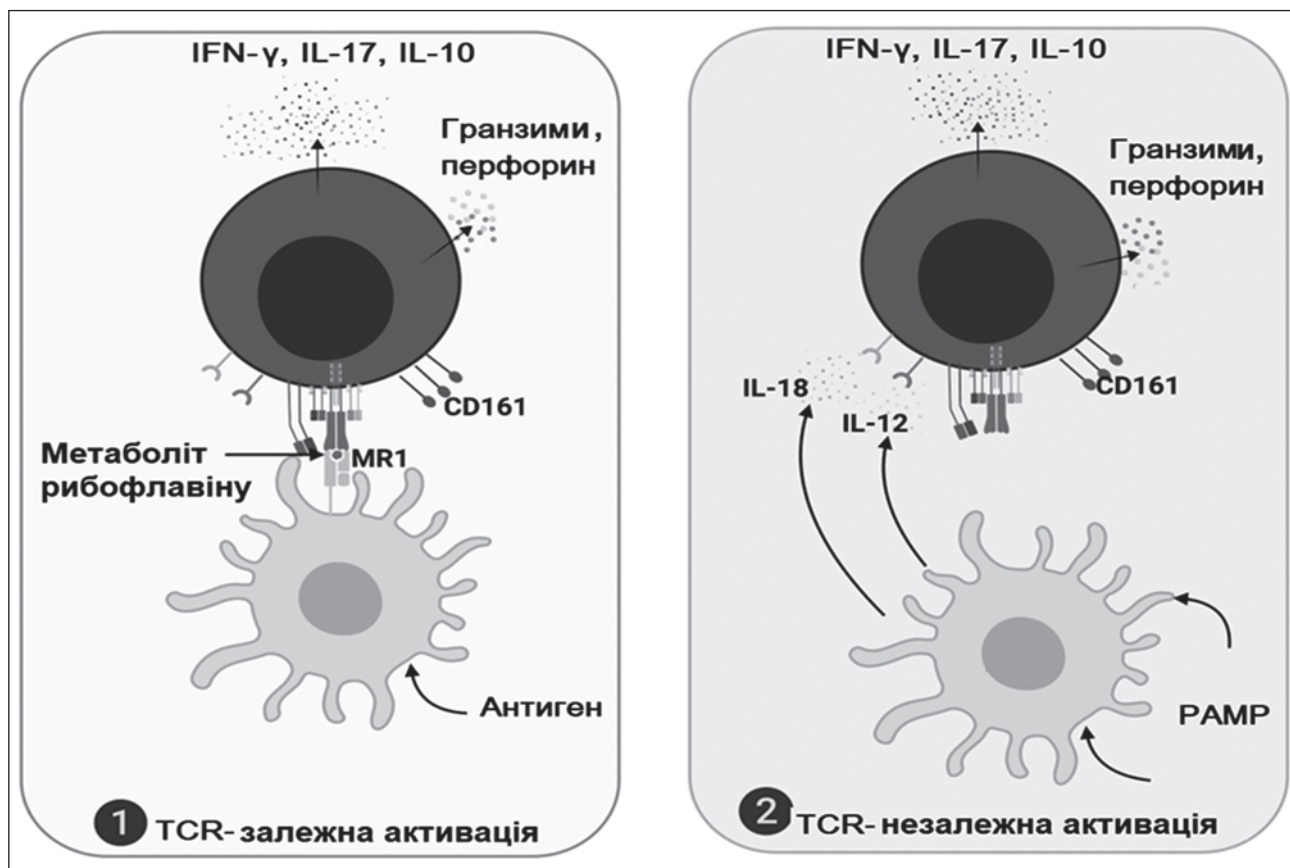


Рисунок 1. Активация МАИТ-клітин [52]

зентуються молекулою CD1d. На відміну від традиційних $\alpha\beta$ T-клітин, які розпізнають антигенні пептиди в контексті молекул MHC I або II класу й активуються стимулюючими сигналами CD3/CD28 або інших корецепторів, NKT-клітини розпізнають гліколіпідні антигени, пов'язані з виключно неklasичною молекулою MHC CD1d. Необхідно відзначити, що адипоцити відрізняються більш високим рівнем експресії CD1d, ніж традиційні молекули MHC [58, 72]. Одночасно адипоцити можуть функціонувати як ліпідна антигенпрезентуюча клітина і представляти ліпідні антигени, які відповідають карманам зв'язування CD1d [27].

Серед CD1d-рестрикованих NKT-клітин розрізняють інваріантні iNKT (NKT-клітини I типу) і варіантні vNKT-клітини (NKT-клітини II типу) (табл. 4).

iNKT-клітини становлять собою імунітети вродженої імунної системи, які експресують інваріантний α -ланцюг TCR ($V\alpha 14$ - $J\alpha 18$ у миші та $V\alpha 24$ - $J\alpha 18$ у людини в поєднанні з обмеженим репертуаром $V\beta$ -ланцюгів ($V\beta 8.2$, $V\beta 7$ і $V\beta 2$ у мишей та $V\beta 11$ у людини) беруть участь у розпізнаванні α -галактозилцераміду (α GalCer) [42, 58, 62]. vNKT-клітини експресують TCR, що розпізнають інші ліпідні антигени, включаючи сульфатид [58]. Також показано, що vNKT-клітини типу II

реагують на ліганди мікробного походження. Фосфатидилгліцерин, дифосфатидилгліцерин (або кардіоліпін) і фосфатидилінозитол бактерій *Corynebacterium glutamicum* або *Mycobacterium tuberculosis* розпізнаються vNKT-клітинами, але не iNKT-клітинами [64]. Функціональною ключовою відмінністю NKT I типу є раннє та швидке вивільнення цитокінів і хемокинів, а клітин NKT II типу — експресія більш різноманітного репертуару [11; 20]. Клітини NKT I та II типу активують антигенпрезентуючі клітини, у тому числі DC і В-лімфоцити. Однак клітини NKT II типу збуджують плазматоїдні DC і викликають толерогенний ефект на конвенціональні DC [20].

2.2.1. iNKT-клітини

Відмінною особливістю iNKT-клітин є їх здатність одночасно представляти рецептори TCR T-лімфоцитів та KLRB1 (killer cell lectin like receptor B1/CD161) NK-клітин. Функціонально iNKT-клітини пов'язують із вродженими та адаптивними реакціями імунної системи [15, 56].

Клітини iNKT людини експресують TCR, в якому інваріантний α -ланцюг ($V\alpha 24$ - $J\alpha 18$) поєднується з обмеженим репертуаром $V\beta$ -ланцюга ($V\beta 8.2$, $V\beta 7$). Фактор транскрипції ZBTB16/PLZF, який індукується

Таблиця 3. Характеристика змін популяції МАІТ-клітин при ожирінні та метаболічних порушеннях [68]

Нозологія	Вміст МАІТ-клітин		Фенотип МАІТ клітин		Ефект	Механізм дії
	У руслі крові	У тканинах	У руслі крові	У тканинах		
Ожиріння	↓ ^c	↑ ^b ↓↔ ^a	Активованій, виснажений	Активованій, виснажений, апоптичний	Протизапальний	Продукція IL-17 Виділення гранзиму В у жировій тканині
Цукровий діабет 2-го типу	↓	↑ ^b ↓↔ ^a	Активованій, виснажений	?	Протизапальний	Продукція IL-17 й гранзиму В у крові та жировій тканині
НАЖХП, миші на дієті з дефіцитом метіоніну та холіну	↓ ^c	↑ ^a	Активованій, виснажений	Активованій, виснажений	Протекторний	Збільшення рівнів продукції IL-4 та IL-10, зниження рівня секреції IFN-γ та M2-поляризація Mφ

Примітка: ^a — порівняно з тканинами від здорових людей; ^b — порівняно з периферичним руслом крові; ^c — кореляція з тяжкістю захворювання.

Таблиця 4. Характеристика NKT-клітин I та II типу [11, 20]

Ознаки	NKT-клітини I типу			NKT-клітини II типу
Рестрикційний елемент	CD1d			CD1d
TCR	Va24-Ja18 c Vb1 (людський) Va14-Ja18 with Vb8,7 or 2 (мишиний)			Різнорманітні, але олігоклональні
Фактор транскрипції	PLZF (↑↑↑)			PLZF (↑)
Розпізнавання α -GalCer	+			—
Ліганди	α -GalCer			Сульфатиди, лізолецитин сульфатид, Lyso-PC, Lyso-GL1
Представництво	Субпопуляція більш представлена, ніж iNKT-клітини II типу в мишей			Субпопуляція більш представлена, ніж iNKT-клітини I типу в людини
Субпопуляції	iNKT ₁	iNKT ₂	iNKT ₁₇	?

TCR, має вирішальне значення для розвитку iNKT-клітин [61].

Клітини iNKT організовані в декількох функціонально відмінних субпопуляціях: субпопуляції PLZF^{low}T-bet⁺ iNKT₁-клітин, які секретують Th₁-асоційовані цитокіни; субпопуляції PLZF^{hi}T-bet⁺ iNKT₂-клітин, які продукують Th₂-асоційовані цитокіни, і субпопуляції RORγt⁺ iNKT₁₇-клітин, які синтезують IL-17 [73]. Резидентні iNKT-клітини жирової тканини відрізняються від інших iNKT-клітин високим рівнем експресії гена *E4BP4* і низьким рівнем експресії гена *PLZF*, що обумовлює протизапальний профіль їх функціонування [72]. Залежно від тригерів та типів антигенпрезентуючих клітин iNKT-клітини здатні проявляти або цитотоксичні властивості за допомогою FasL (CD95L)-асоційованого і гранзимперфоринового механізмів, або імунорегуляторну активність, секретуючи Th₁- або Th₂-асоційовані цитокіни [48].

iNKT-клітини можуть бути активовані збудженням TCR і TLR-індукованими цитокінами, які продукуються різними імуніцитами. Різні субпопуляції iNKT-клітин відрізняються за рівнем представлення цитокінових рецепторів на поверхні своєї мембрани. Так, iNKT₁-клітини переважно експресують IL-12R; iNKT₂-клітини — IL-25R, IL-17RB; iNKT₁₇-клітини — IL-1R і IL-23R [32].

Після активації iNKT-клітини можуть секретувати протизапальні цитокіни і проявляти цитотоксичну активність. Так, iNKT₁-клітини високо експресують фактор транскрипції T-bet і продукують IFN-γ, IL-13, IL-4; iNKT₂-клітини продукують IL-4 і IL-13, а NKT₁₇-клітини — IL-17A [11].

У циркулюючому руслі крові iNKT-клітини становлять 0,01–0,2 % від мононуклеарних клітин людини [9]. ВЖТ у осіб, які не страждають від ожиріння, збагачена iNKT-клітинами, які продукують Th₂-асоційовані цитокіни [42].

При фізіологічній масі тіла резидентні iNKT-клітини жирової тканини людини і миші характеризуються низьким рівнем експресії CD4 і NK1.1 та надмірною секрецією IL-4 та IL-10, проявляючи протизапальну активність [72]. Активовані iNKT-клітини можуть викликати продукцію адипоцитами фактора FGF21, який сприяє посиленню термогенезу і втраті жирової маси тіла [40].

Розвиток ожиріння супроводжується значним зменшенням кількості iNKT-клітин у жировій тканині [72]. Продемонстровано, що на початкових етапах розвитку ожиріння iNKT-клітини викликають протизапальну дію, обмежуючи запальну відповідь, викликану протизапальними імуніцитами [27]. Але зі збільшенням ступеня ожиріння відносно представництво iNKT-клітин у жировій тканині знижується і рівень виснаження їх пула асоціюється з розвитком метазапалення [27].

У жировій тканині iNKT-клітини підтримують функціонування Treg-клітин [28]. За відсутності iNKT-клітин помітно знижується представництво Treg-клітин у жировій тканині. Так, у Treg-клітин iNKT-дефіцитних мишей спостерігається більш низький,

ніж у мишей дикого типу, рівень експресії гена *KLRG1*, продукт якого є маркером супресивної активності. Treg-клітини даних мутантних мишей продукують значно менші об'єми IL-10. Також Mφ жирової тканини у мишей із дефіцитом iNKT-клітин відрізняються більш високим рівнем експресії генів *iNos* і *Cd11c* і більш низьким рівнем експресії генів аргінази *CD206* і *CD301*, ніж у мишей дикого типу. Вважають, що роль iNKT-клітин у жировій тканині полягає в тонкій регуляції активності Mφ і Treg-клітин [41].

Активация галактокерамідом iNKT-клітин викликає в них диференціювання, у результаті якого можуть сформуватись дві субпопуляції клітин: 1) клітин, які продукують прозапальні цитокіни (TNF-α, IFN-γ), та 2) клітин, які секретують протизапальні цитокіни (IL-4, IL-10 й IL-13) [69]. При надмірному накопиченню жирних кислот ліпідні метаболіти можуть бути презентовані адипоцитами iNKT-клітинам і викликати в них продукцію протизапальних цитокінів. Установлено, що в мишей *Cd1d*^{ADKO} спостерігається зменшений пул iNKT-клітин у жировій тканині і рестрикована відповідь на індуковану α-галактозилкерамідом активацію iNKT-клітин. Призначення даним експериментальним тваринам HFD супроводжувалось дуже низьким рівнем продукції IL-4 і зниженням толерантності до глюкози. Таким чином, делеція гена *Cd1d* адипоцитів запобігає протизапальному ефекту iNKT-клітин, що сприяє як активності метазапалення, так і розвитку інсулінорезистентності [27].

Взаємодія iNKT-клітин і Mφ у жировій тканині залежить від ступеня активності презентації ліпідного αGalCer-антигена. Показано, що після введення αGalCer мишам відбувається значне збільшення відсотка iNKT-клітин, які колокалізуються з Mφ [41], і ступінь цієї колокалізації значно нижчий у мишей зі специфічно інгібованою експресією молекули CD1d у макрофагальній клітині M₂ [76]. Антигензалежна активація iNKT-клітин макрофагами з фенотипом M₂ пригнічує активність метазапалення і підвищує чутливість тканин до дії інсуліну [34].

Представництво за допомогою CD1d αGalCer-антигена адипоцитами iNKT-клітинам викликає у iNKT-клітин продукцію достатньо більшої кількості IL-4, IL-2 та IL-10. IL-4, що продукується iNKT-клітинами, індукує поляризацію Mφ у фенотип M₂ й активує експресію аргінази. Секреція IL-2 клітинами iNKT сприяє функціонуванню Treg-клітин у жировій тканині. Протизапальний потенціал iNKT-клітин може відігравати ключову роль у пригніченні надмірної активності метазапалення, індукованого ожирінням [12]. Таким чином, iNKT-клітини у жировій тканині сприяють збільшенню представництва Treg-клітин і M₂ Mφ за рахунок продукції IL-2 та IL-10 відповідно. Вплив активних iNKT-клітин на адипоцити викликає синтез фактора FGF21 [34], що, сприяючи експресії протеїну UCP1, бере участь у регуляції термогенезу (рис. 2) [66].

При ожирінні більшість активних iNKT-клітин у жировій тканині розташовуються поблизу загинних адипоцитів. Вважають, що FasL-позитивні iNKT-

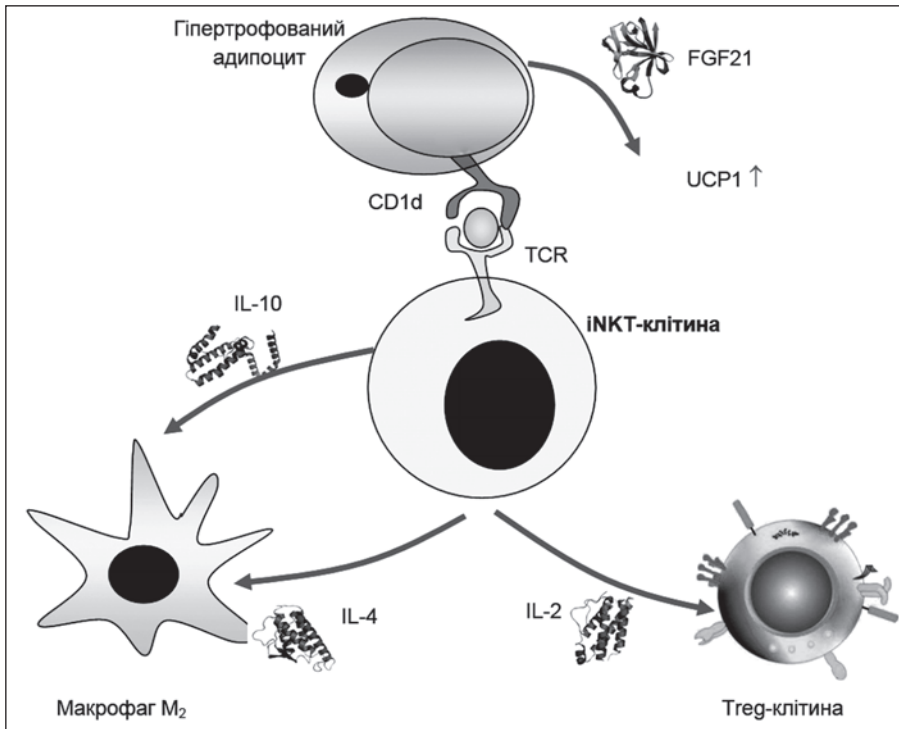


Рисунок 2. Протизапальна роль iNKT-клітин у жировій тканині

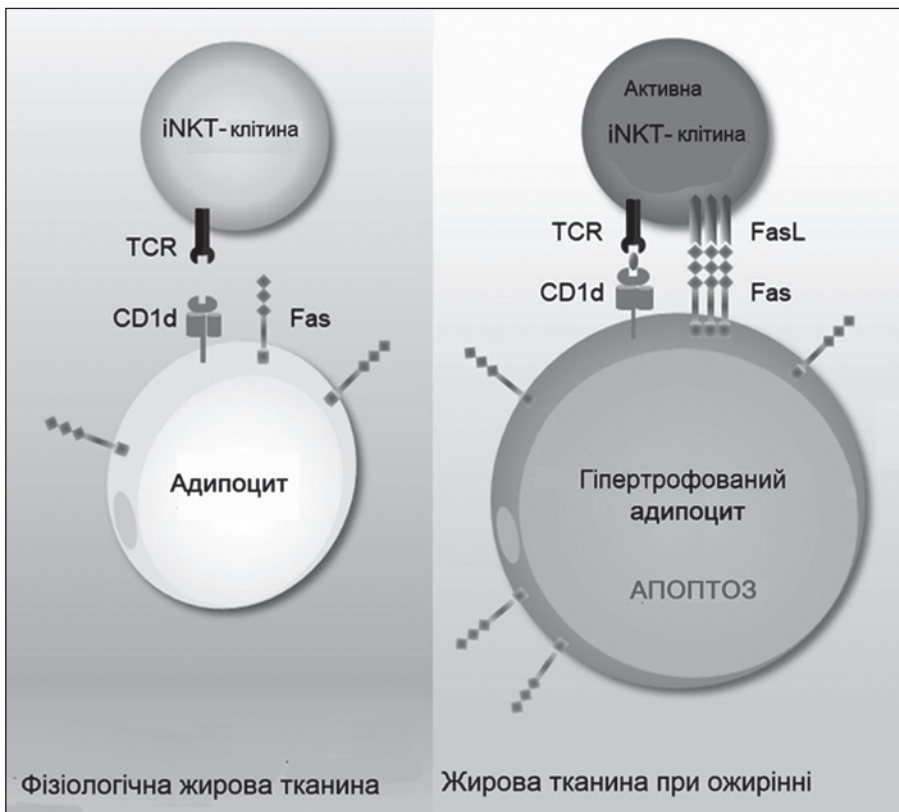


Рисунок 3. Участь iNKT-клітин у ремоделюванні жирової тканини при розвитку ожиріння [48]

Примітка: розвиток ожиріння супроводжується появою гіпертрофованих і протизапальних із підвищеною експресією Fas-адипоцитів. Дані адипоцити активують iNKT-клітини, що призводить до посилення їх експресії FasL. Взаємодія між FasL-позитивними iNKT-клітинами і Fas-позитивними адипоцитами провокує апоптоз як гіпертрофованих, так і протизапальних адипоцитів. Загибель адипоцитів індукує прояви нових негіпертрофованих адипоцитів у жировій тканині.

клітини лізують гіпертрофічні та протизапальні Fas-позитивні адипоцити [48].

Активация iNKT-клітин не тільки викликає загибель адипоцитів, але й стимулює адипогенез *de novo*, що сприяє інсулінзалежному поглинанню глюкози адипоцитами (рис. 3).

Таким чином, зменшення кількості iNKT-клітин, що спостерігається при ожирінні, сприяє розвитку метазапалення. Вважають, що від активності iNKT-клітин критично залежить функціонування Treg-клітин і Мф M₂ у жировій тканині.

2.2.2. vNKT-клітини

Залежно від функціонального стану розрізняють активні і неактивні vNKT-клітини. Певна частина vNKT-клітин — PLZF⁺vNKT-клітини з активним фенотипом CD44⁺, CD62L⁻, CD69^{hi} — характеризується конститутивним продукуванням IL-4, інша частина vNKT-клітин — PLZF^{int}vNKT-клітини — відрізняється фенотипом неактивного стану [20, 62].

Установлено, що за відсутності iNKT-клітин vNKT-клітини сприяють розвитку ожиріння: 1) популяція NK1.1⁺TCR-β⁺-клітин жирової тканини експериментальних мишей із нокаутним геном *Ja.18*^{-/-}; 2) ВЖТ мишей з ожирінням містить велику кількість vNKT-клітин; 3) перенесення мононуклеарних клітин від мишей із нокаутним геном *Ja.18*^{-/-}, які збагачені vNKT-клітинами, супроводжувалось розвитком інсулінорезистентності в мишей із *CD1d*^{-/-} [57].

Також продемонстровано, що vNKT-клітини в мишей із нокаутним геном *Ldlr*^{-/-} сприяють розвитку спонтанного ожиріння [63]. У той же час vNKT-клітини, індуковані сульфатидом, запобігають розвитку ожиріння, викликаного HFD, а їх адаптивний трансфер мишам з ожирінням викликає зниження маси тіла й сприяє підвищенню толерантності до глюкози [26].

Необхідно відзначити, що, незважаючи на вивченість проблеми участі $\gamma\delta$ Т-клітин у розвитку ожиріння, вони можуть стати критично важливою терапевтичною метою при лікуванні метазапалення, індукованого надлишковою масою тіла.

3. Роль $\gamma\delta$ Т-клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення

Гамма-дельта-Т-клітини ($\gamma\delta$ Т-клітини) становлять субпопуляцію Т-клітин, яка відрізняється від $\alpha\beta$ Т-клітин експресією генів γ - і δ -ланцюгів TCR [14].

$\gamma\delta$ Т-клітини, які наявні тільки в приматів, на відміну від $\alpha\beta$ Т-клітин не експресують маркери CD4 або CD8 і не потребують презентації антигена молекулами МНС. Залежно від будови TCR $\gamma\delta$ Т-клітини утворюють декілька субпопуляцій, для яких характерна конкретна локалізація перебування. Так, більшість людських $\gamma\delta$ Т-клітин у крові (2–10 % периферичних Т-клітин) несуть на мембрані $V\gamma9V\delta2$ TCR, а $\gamma\delta$ Т-клітини епітелію і слизових оболонок — $V\delta1V\delta3$ TCR α [36].

Активация $\gamma\delta$ Т-клітин може відбуватися як залежним від TCR, так і незалежним від TCR способом, що асоційований зі збудженням TLR, KLRK1, лектинових, інтерлейкінових та інших рецепторів. Людські $V\gamma9V\delta2$ Т-клітини беруть участь у рекогніції фосфорильованих метаболітів пренілу, наприклад (Е)-4-гідрокси-3-метилбут-2енілпірофосфату ((Е)-4-hydroxy-3-methyl-but-2enylpyrophosphate — HMBPP). Рівень концентрації пренілу високо корелює зі ступенем активації і проліферації $V\gamma9V\delta2$ Т-клітин [8, 13].

Характер відповіді $\gamma\delta$ Т-клітин на збудження залежить від типу активованого рецептора. Так, активация

рецептора $\gamma\delta$ TCR супроводжується продукуванням IFN- γ , TNF- α , CCL3, CCL4, CCL5; активація кистиляторних молекул CD27 і CD30 індукує збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, що призводить до секреції IL-4 і IFN- γ ; збудження Notch викликає продукування IL-17; Skint-1 (selection and upkeep of intraepithelial T cells 1) — IFN- γ ; активація рецептора KLRK1 індукує секрецію гранзимів і перфоринону, а TLR — протизапальних цитокінів і хемокинів [50].

Вважають, що $\gamma\delta$ Т-клітини є основними продуцентами таких протизапальних цитокінів, як IFN- γ і IL-17. Продукція даних цитокінів залежить від стану рецептора TCR: $\gamma\delta$ Т-клітини з активованим TCR переважно секретують IFN- γ , а $\gamma\delta$ Т-клітини з неактивованим або слабо активованим TCR продукують IL-17.

Таким чином, наївні $\gamma\delta$ Т-клітини продукують IL-17, а антигеніндуковані $\gamma\delta$ Т-клітини — IFN- γ (рис. 4) [16].

Необхідно відзначити, що $V\delta1$ Т-клітини переважно продукують протизапальні цитокіни, а $V\delta2$ Т-клітини — протизапальні цитокіни. У фізіологічних умовах, коли в мікрооточенні жирової тканини переважають IL-2 та IL-4 $V\delta1$ Т-клітини проліферують значно інтенсивніше, ніж $V\delta2$ Т-клітини, і це суттєве зміщення в сторону $V\delta1$ Т-клітин супроводжується переважним продукуванням IL-10 та TGF- β [51]. Установлено, що DC жирової тканини високо експресують інгібіторні молекули PD-L1 та PD-L2 і переважно продукують IL-10 у відповідь на збудження TLR, пригнічуючи активацію $\gamma\delta$ Т-клітин [19].

Rose M. Parkinson [49] продемонструвала, що в мишей із надмірною експресією *Egr3* спостерігається п'ятиразове збільшення кількості $\gamma\delta$ Т-клітин порівняно з мишами дикого типу, що підкреслює значення фактора транскрипції *Egr3* у підтриманні популяції $\gamma\delta$ Т-клітин. Автори вважають, що IL-17-продукуючі $\gamma\delta$ Т-клітини відіграють ключову протизапальну роль, проте надмірна активація даних клітин може призвести до несприятливого перебігу запалення.

Субпопуляція $\gamma\delta$ Т-клітин становить 0,5–5 % всіх Т-клітин периферичної крові людини. У периферичній крові дорослих осіб переважають $V\gamma9V\delta2$ Т-клітини (50–95 % усього пула $\gamma\delta$ Т-клітин), у той час коли в новонароджених — $V\gamma9$ - $V\delta1$ ⁺Т-клітини [20, 36].

$V\gamma9V\delta2$ Т-клітини людини переважно знаходяться в кров'яному руслі і лімфоїдних тканинах, де вони беруть участь у протиінфекційному та протипухлинному захис-

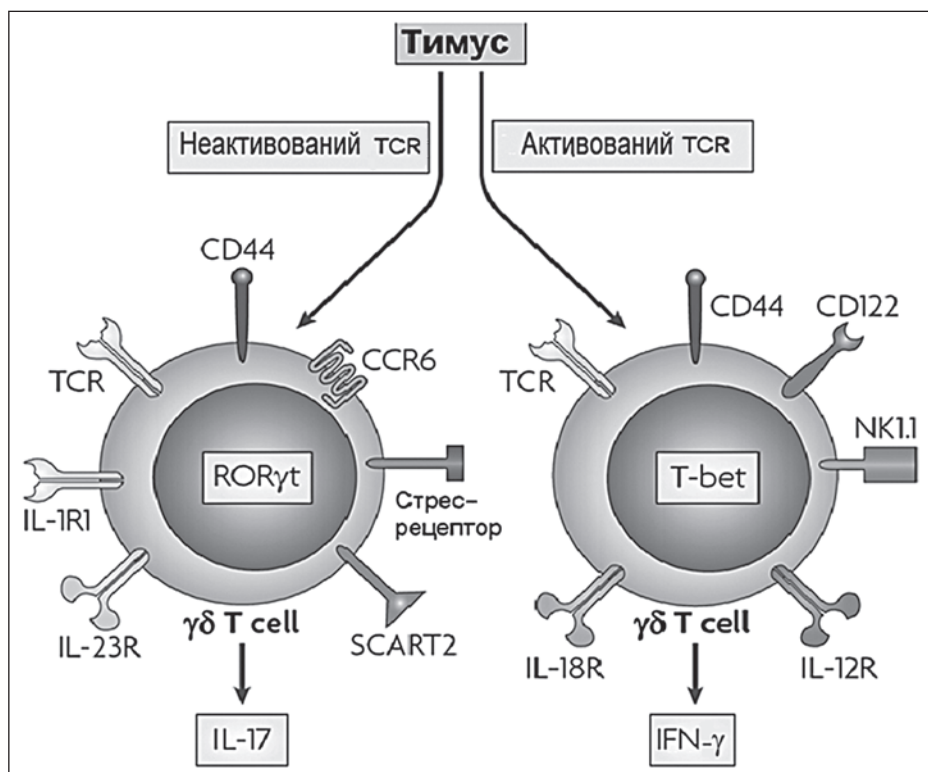


Рисунок 4. Особливості цитокінового продукування $\gamma\delta$ Т-клітинами залежно від стану активності TCR [16]

ті. V δ 1-T-клітини периферичної крові демонструють наївний клітинний фенотип, тоді як V δ 2-T-клітини характеризуються фенотипом клітин пам'яті [36]. У стані спокою морфологічно епідермальні $\gamma\delta$ T-клітини подібні до DC і називаються дендритними епідермальними T-клітинами (DETC). Клітини DETC експресують канонічні рецептори $\gamma\delta$ T-клітин, які розпізнають непептидні фосфоантигени, не потребуючи представлення класичними продуктами МНС. Активація DETC обумовлена взаємодією CD100 з плексином B2 та лігуванням молекулою JAML рецептора CXADR. Збудження DETC супроводжується зникненням у неї дендритних відростків і перетворенням в округлу клітину. Округлі V γ 9V δ 2-T-клітини починають продукувати цитокіни і здатні робити лізис інфікованих або пухлинних клітин [21].

Основними атрантантами $\gamma\delta$ T-клітин є такі СС-хемокіни, як CCL2, CCL3 і CCL4 [18, 60].

У жировій тканині знаходяться дві субпопуляції $\gamma\delta$ T-клітин: CD3^{hi}CD27⁻ та CD3^{lo}CD27⁺ $\gamma\delta$ T-клітин. Клітини більш представницької субпопуляції CD3^{hi}CD27⁻ $\gamma\delta$ T-лімфоцитів експресують PLZF, SOX13 і RORC (PLZF⁺CD3^{high}CD27⁻ROR γ t⁺T-bet⁻), несуть поверхневі маркери IL1R1, IL23R, CD44 і IL7R (CD127) та продукують IL-17 і TNF- α . Тоді як CD3^{lo}CD27⁺ $\gamma\delta$ T-клітини (PLZF⁻CD3^{low}CD27⁺ROR γ t⁻T-bet⁺) за морфофункціональними характеристиками близькі до NK-клітин і продукують IFN- γ [33, 69].

Індукція синтезу IL-17 $\gamma\delta$ T-клітинами не залежить від активації їх TCR. Із всього спектра імунних клітин, наявних у бурій жировій тканині та ПЖТ, $\gamma\delta$ T-клітини є домінуючим джерелом IL-17A [34]. Вважають, що IL-17A та TNF- α , які продукуються PLZF⁺ $\gamma\delta$ T-клітинами, модулюють активність стромальних клі-

тин стосовно синтезу IL-33, що сприяє проліферації Treg-клітин [34]. Проте виражене зменшення пула $\gamma\delta$ T-клітин при ожирінні призводить і до дефіциту представництва Treg-клітин (рис. 5) [33].

Продемонстровано, що зниження представництва $\gamma\delta$ T-клітин у жировій тканині при ожирінні пов'язане з активністю метазапалення інсулінорезистентності в експериментальних тварин, які отримують HFD [33]. Установлено, що в мишей з ожирінням спостерігається зниження кількості $\gamma\delta$ T-клітин у жировій тканині та в шкірі [65], а існуючі $\gamma\delta$ T-клітини характеризуються зниженою здатністю продукувати як TGF- β , фактори росту в місці ранової поверхні шкіри [46], так і IL-17 в тканині легень мишей у відповідь на дію озону [44].

Ожиріння супроводжується зменшенням кількості V γ 9V δ 2-T-клітин, їх представництво залежить від тяжкості захворювання і обернено пропорційно значенню IMT. При ожирінні V γ 9V δ 2-T-клітини жирової тканини відрізняються зниженою здатністю секретувати IFN- γ під час вірусних інфекцій і набувають схильності диференціюватись у зрілі CD45RA⁺T-клітини пам'яті [14, 21]. Також, $\gamma\delta$ T-клітини в осіб з ожирінням характеризуються низьким рівнем експресії IL-2R α , а як відомо, IL-2 у V γ 9V δ 2-T-клітин відіграє трофічну роль. Напевно, при ожирінні $\gamma\delta$ T-клітини відчувають дефіцит ключового трофічного сигналу за рахунок зниження рецепції IL-2. Вважають, що дане порушення функціональної активності $\gamma\delta$ T-клітин лежить в основі і зниженої противірусної імунної відповіді при ожирінні [14].

Проте, згідно з даними Milena Monteiro-Sepulveda і співавт. [45], в осіб навіть із тяжким ожирінням не відбувається вірогідних змін вмісту $\gamma\delta$ T-клітин. Також продемонстровано, що миші з нокаутним геном *Tcr δ* ^{-/-},

в яких відсутні $\gamma\delta$ T-клітини, зберігають чутливість до дії інсуліну на фоні пролонгованої HFD [35], а в самців мишей з ожирінням після 12–16 тижнів HFD збільшується кількість IL-17-продукуючих $\gamma\delta$ T-клітин у стінці товстого і тонкого кишечника [39].

У жировій тканині $\gamma\delta$ T-клітини беруть активну участь у розвитку хронічного запалення. Зокрема, $\gamma\delta$ T-клітини продукують IL-8/CXCL8, CCL3 і CCL5, які індукують міграцію нейтрофілів [24, 53], фактор M-CSF, що залучає Мф у жирову тканину [43].

У координатах адаптивної імунної системи $\gamma\delta$ T-клітини функціонують як клітини пам'яті (CCR2⁺ і IL-1R⁺). $\gamma\delta$ T-клітини індукують експресію необхідних коstimуляторних молекул В-клітин, включаючи CD40L, CD86, CD70,

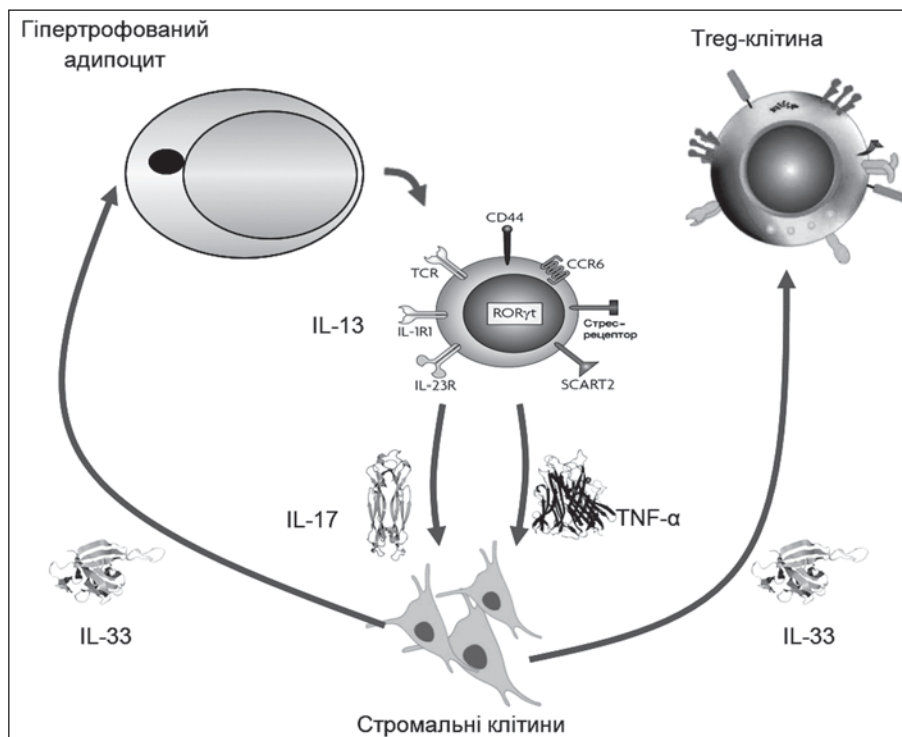


Рисунок 5. Регуляторна роль $\gamma\delta$ T-клітин у жировій тканині

ОХ40 та ICOS, а також підвищують активність синтезу IgM В-клітинами [55]. IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, IL-4, які продукуються $\gamma\delta$ T-клітинами, сприяють диференціюванню моноцитів в антигенпрезентуючі клітини [70].

Установлено, що $\gamma\delta$ T-клітини та IL-17A відіграють важливу роль у контролі температури тіла при термонейтральності й після холодової стимуляції. $\gamma\delta$ T-клітини, які продукують IL-17A в жировій тканині, стимулюють експансію Treg-клітин, індуюючи продукцію IL-33 стромальними клітинами [34].

Незважаючи на неоднозначність результатів проведених досліджень, функціонування $\gamma\delta$ T-клітин і здатність $\gamma\delta$ T-клітин регулювати проліферацію Treg-клітин, вважають, що при ожирінні дефіцит $\gamma\delta$ T-клітин сприяє розвитку метазапалення [30]. На думку Rui Liu і Barbara S. Nikolajczyk [38], зменшення кількості $\gamma\delta$ T-клітин у жировій тканині під час ожиріння супроводжується посиленням активності запального процесу.

Висновок

Ожиріння супроводжується розвитком запалення низького рівня жирової тканини, у регуляції активності якого беруть участь такі Т-лімфоцити вродженої імунної системи, як $\alpha\beta$ T- (MAIT та NKT-клітини) і $\gamma\delta$ T-лімфоцити.

За відсутності надлишку жирової тканини MAIT-клітини продукують переважно IL-10, iNKT-клітини — IL-2 та IL-10, контролюючи вміст M ϕ і Treg-клітин. $\gamma\delta$ T-клітини індують синтез IL-33 стромальними клітинами, який сприяє проліферації Treg-клітин. Таким чином, Т-клітинні популяції вродженої імунної системи MAIT, iNKT і $\gamma\delta$ T-клітини підтримують пул макрофагів M $_2$ та Treg-лімфоцитів у жировій тканині, створюючи для адипоцитів проти-запальне мікрооточення. Надлишок жирової тканини індукуює запальний процес, і, як тільки метазапалення стає хронічним в осіб із ожирінням, відбуваються зменшення представництва iNKT-клітин і V γ 9V δ 2-T-клітин обернено пропорційно ІМТ і зниження рівня продукування IFN- γ , особливо яке проявляється під час вірусних інфекцій, у поєднанні з підвищенням активності синтезу IL-17. Зниження представництва iNKT і $\gamma\delta$ T-клітин супроводжується зменшенням пула Treg-клітин у жировій тканині і посиленням активності запального процесу. Необхідно відзначити, що, iNKT-клітини, активовані α GalCer, беруть участь у регуляції термогенезу. Активовані iNKT-клітини спричиняють синтез фактора FGF21 адипоцитами, який індукуює протеїн UCP1, що призводить до підвищення температури тіла.

Медикаментозне управління активністю MAIT, NKT і $\gamma\delta$ T-клітинами в недалекому майбутньому може стати одним із можливих шляхів пригнічення активності індукованого ожирінням метазапалення і запобігання розвитку метаболічних порушень.

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

Список літератури

1. Абатуров О.Є. Метаболічний синдром у дітей (лекція). Таврійський медико-біологічний вісник. 2007. Т. 10. С. 57-65.
2. Абатуров О.Є. Особливості метаболічного синдрому у дітей. Дитячий лікар. 2011 № 4(11) С. 54-61.
3. Бокова Т.А. Неалкогольна жирова хвороба печінки у дітей з ожирінням і метаболічним синдромом. Лечащий врач. 2019. № 1. С. 28.
4. Вейцман И.А., Кузьмина А.Д., Андриенко А.В., Белов М.А. Ожирение: перспективные патогенетические направления лечения ожирения (обзор литературы) Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2020. № 1. С. 168-171.
5. Agrawal M., Kern P.A., Nikolajczyk B.S. The Immune System in Obesity: Developing Paradigms Amidst Inconvenient Truths. Curr. Diab. Rep. 2017. 17(10). 87. Published 2017, Aug 15. doi: 10.1007/s11892-017-0917-9.
6. Attaf M., Legut M., Cole D.K., Sewell A.K. The T cell antigen receptor: the Swiss army knife of the immune system. Clin. Exp. Immunol. 2015. 181(1). 1-18. doi: 10.1111/cei.12622.
7. Bertrand L., Lehuen A. MAIT cells in metabolic diseases. Mol. Metab. 2019. 27S(Suppl). P. 114-121. doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.025.
8. Born W.K., Kemal Aydinoglu M., O'Brien R.L. Diversity of $\gamma\delta$ T-cell antigens. Cell. Mol. Immunol. 2013. 10(1). 13-20. doi: 10.1038/cmi.2012.45.
9. Brennan P.J., Brigl M., Brenner M.B. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. Nat. Rev. Immunol. 2013. 13(2). 101-117. doi: 10.1038/nri3369.
10. Carolan E., Tobin L.M., Mangan B.A. et al. Altered distribution and increased IL-17 production by mucosal-associated invariant T cells in adult and childhood obesity. J. Immunol. 2015. 194(12). 5775-5780. doi: 10.4049/jimmunol.1402945.
11. Chandra S., Kronenberg M. Activation and Function of iNKT and MAIT Cells. Adv. Immunol. 2015. 127. 145-201. doi: 10.1016/bbs.ai.2015.03.003.
12. Choe S.S., Huh J.Y., Hwang I.J., Kim J.I., Kim J.B. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2016. 7. 30. Published 2016, Apr 13. doi: 10.3389/fendo.2016.00030.
13. Contreras A.V., Wiest D.L. Recent advances in understanding the development and function of $\gamma\delta$ T cells. F1000Res. 2020. 9. F1000 Faculty Rev-306. Published 2020, Apr 29. doi: 10.12688/f1000research.22161.1.
14. Costanzo A.E., Taylor K.R., Dutt S., Han P.P., Fujioka K., Jameson J.M. Obesity impairs $\gamma\delta$ T cell homeostasis and antiviral function in humans. PLoS One. 2015. 10(3). e0120918. Published 2015, Mar 18. doi: 10.1371/journal.pone.0120918.
15. Crosby C.M., Kronenberg M. Invariant natural killer T cells: front line fighters in the war against pathogenic microbes. Immunogenetics. 2016. 68(8). 639-648. doi: 10.1007/s00251-016-0933-y.
16. Cua D.J., Tato C.M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system [published correction appears in Nat. Rev. Immunol. 2010 Aug. 10(8). 611] [published correction appears in Nat. Rev. Immunol. 2010 Jul. 10(7). following 489]. Nat. Rev. Immunol. 2010. 10(7). 479-489. doi: 10.1038/nri2800.
17. Dasgupta S., Kumar V. Type II NKT cells: a distinct CD1d-restricted immune regulatory NKT cell subset. Immunogenetics. 2016. 68(8). 665-676. doi: 10.1007/s00251-016-0930-1.
18. Davey M.S., Willcox C.R., Baker A.T., Hunter S., Willcox B.E. Recasting Human V δ 1 Lymphocytes in an Adaptive Role. Trends Immunol. 2018. 39(6). 446-459. doi: 10.1016/j.it.2018.03.003.

19. Del Cornò M., D'Archivio M., Conti L. et al. Visceral fat adipocytes from obese and colorectal cancer subjects exhibit distinct secretory and $\omega 6$ polyunsaturated fatty acid profiles and deliver immunosuppressive signals to innate immunity cells. *Oncotarget*. 2016. 7(39). 63093-63105.
20. Dhodapkar M.V., Kumar V. Type II NKT Cells and Their Emerging Role in Health and Disease. *J. Immunol*. 2017. 198(3). 1015-1021. doi: 10.4049/jimmunol.1601399.
21. Fay N.S., Larson E.C., Jameson J.M. Chronic Inflammation and $\gamma\delta$ T Cells. *Front. Immunol*. 2016. 7. 210. Published 2016, May 27. doi: 10.3389/fimmu.2016.00210.
22. Franciszkievicz K., Salou M., Legoux F. et al. MHC class I-related molecule, MRI, and mucosal-associated invariant T cells. *Immunol. Rev*. 2016. 272(1). 120-138. doi: 10.1111/imr.12423.
23. Garner L.C., Klenerman P., Provine N.M. Insights Into Mucosal-Associated Invariant T Cell Biology From Studies of Invariant Natural Killer T Cells. *Front. Immunol*. 2018. 9. 1478. Published 2018, Jun 28. doi: 10.3389/fimmu.2018.01478.
24. Gibbons D., Fleming P., Virasami A. et al. Interleukin-8 (CXCL8) production is a signatory T cell effector function of human newborn infants. *Nat. Med*. 2014. 20(10). 1206-1210. doi: 10.1038/nm.3670.
25. Godfrey D.I., Koay H.F., McCluskey J., Gherardin N.A. The biology and functional importance of MAIT cells. *Nat. Immunol*. 2019. 20(9). 1110-1128. doi: 10.1038/s41590-019-0444-8.
26. Hams E., Locksley R.M., McKenzie A.N., Fallon P.G. Cutting edge: IL-25 elicits innate lymphoid type 2 and type II NKT cells that regulate obesity in mice. *J. Immunol*. 2013. 191(11). 5349-5353. doi: 10.4049/jimmunol.1301176.
27. Huh J.Y., Park J., Kim J.I., Park Y.J., Lee Y.K., Kim J.B. Deletion of CD1d in Adipocytes Aggravates Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Diabetes*. 2017. 66(4). 835-847. doi: 10.2337/db16-1122.
28. Huh J.Y., Park Y.J., Kim J.B. Adipocyte CD1d determines adipose inflammation and insulin resistance in obesity. *Adipocyte*. 2018. 7(2). 129-136. doi: 10.1080/21623945.2018.7(2).
29. Ivanov S., Paget C., Trottein F. Role of non-conventional T lymphocytes in respiratory infections: the case of the pneumococcus. *PLoS Pathog*. 2014. 10(10). e1004300. Published 2014, Oct 9. doi: 10.1371/journal.ppat.1004300.
30. Johnson M.D., Witherden D.A., Havran W.L. The Role of Tissue-resident T Cells in Stress Surveillance and Tissue Maintenance. *Cells*. 2020. 9(3). 686. Published 2020, Mar 11. doi: 10.3390/cells9030686.
31. Keller A.N., Corbett A.J., Wubben J.M., McCluskey J., Rossjohn J. MAIT cells and MRI-antigen recognition. *Curr. Opin. Immunol*. 2017. 46. 66-74. doi: 10.1016/j.coi.2017.04.002.
32. Kohlgruber A.C., Donado C.A., LaMarche N.M. et al. Activation strategies for invariant natural killer T cells. *Immunogenetics*. 2016. 68(8). 649-663. doi: 10.1007/s00251-016-0944-8.
33. Kohlgruber A.C., Gal-Oz S.T., LaMarche N.M. et al. $\gamma\delta$ T cells producing interleukin-17A regulate adipose regulatory T cell homeostasis and thermogenesis [published correction appears in *Nat. Immunol*. 2019 Mar. 20(3). 373]. *Nat. Immunol*. 2018. 19(5). 464-474. doi: 10.1038/s41590-018-0094-2.
34. LaMarche N.M., Kohlgruber A.C., Brenner M.B. Innate T Cells Govern Adipose Tissue Biology. *J. Immunol*. 2018. 201(7). 1827-1834. doi: 10.4049/jimmunol.1800556.
35. Le Menn G., Sibille B., Murdaca J. et al. Decrease in $\alpha\beta/\gamma\delta$ T-cell ratio is accompanied by a reduction in high-fat diet-induced weight gain, insulin resistance, and inflammation. *FASEB J*. 2019. 33(2). 2553-2562. doi: 10.1096/fj.201800696RR.
36. Lee H.W., Chung Y.S., Kim T.J. Heterogeneity of Human $\gamma\delta$ T Cells and Their Role in Cancer Immunity. *Immune Netw*. 2020. 20(1). e5. Published 2020, Feb 14. doi: 10.4110/in.2020.20.e5.
37. Li Y., Woods K., Parry-Strong A. et al. Distinct Dysfunctional States of Circulating Innate-Like T Cells in Metabolic Disease. *Front. Immunol*. 2020. 11. 448. Published 2020, Mar 13. doi: 10.3389/fimmu.2020.00448.
38. Liu R., Nikolajczyk B.S. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Front. Immunol*. 2019. 10. 1587. Published 2019, Jul 17. doi: 10.3389/fimmu.2019.01587.
39. Luck H., Tsai S., Chung J. et al. Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. *Cell. Metab*. 2015. 21(4). 527-542. doi: 10.1016/j.cmet.2015.03.001.
40. Lynch L., Hogan A.E., Duquette D. et al. iNKT Cells Induce FGF21 for Thermogenesis and Are Required for Maximal Weight Loss in GLP1 Therapy. *Cell. Metab*. 2016. 24(3). 510-519. doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.003.
41. Lynch L., Michelet X., Zhang S. et al. Regulatory iNKT cells lack expression of the transcription factor PLZF and control the homeostasis of T(reg) cells and macrophages in adipose tissue. *Nat. Immunol*. 2015. 16(1). 85-95. doi: 10.1038/ni.3047.
42. Lynch L., Nowak M., Varghese B. et al. Adipose tissue invariant NKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production. *Immunity*. 2012. 37(3). 574-587. doi: 10.1016/j.immuni.2012.06.016.
43. Mamedov M.R., Scholzen A., Nair R.V. et al. A Macrophage Colony-Stimulating-Factor-Producing $\gamma\delta$ T Cell Subset Prevents Malarial Parasitemic Recurrence. *Immunity*. 2018. 48(2). 350-363. e7. doi: 10.1016/j.immuni.2018.01.009.
44. Mathews J.A., Williams A.S., Brand J.D. et al. $\gamma\delta$ T cells are required for pulmonary IL-17A expression after ozone exposure in mice: role of TNF α . *PLoS One*. 2014. 9(5). e97707. Published 2014, May 13. doi: 10.1371/journal.pone.0097707.
45. Monteiro-Sepulveda M., Touch S., Mendes-Sá C. et al. Jejunal T cell inflammation in human obesity correlates with decreased enterocyte insulin signaling. *Cell. Metab*. 2015. 22(1). 113-124. doi: 10.1016/j.cmet.2015.05.020.
46. Morita C.T., Mariuzza R.A., Brenner M.B. Antigen recognition by human gamma delta T cells: pattern recognition by the adaptive immune system. *Springer Semin. Immunopathol*. 2000. 22(3). 191-217. doi: 10.1007/s002810000042.
47. O'Brien A., Loftus R.M., Pisarska M.M. et al. Obesity Reduces mTORC1 Activity in Mucosal-Associated Invariant T Cells, Driving Defective Metabolic and Functional Responses. *J. Immunol*. 2019. 202(12). 3404-3411. doi: 10.4049/jimmunol.1801600.
48. Park J., Huh J.Y., Oh J. et al. Activation of invariant natural killer T cells stimulates adipose tissue remodeling via adipocyte death and birth in obesity. *Genes. Dev*. 2019. 33(23-24). 1657-1672. doi: 10.1101/gad.329557.119.
49. Parkinson R.M., Collins S.L., Horton M.R. et al. Egr3 induces a Th17 response by promoting the development of $\gamma\delta$ T cells. *PLoS One*. 2014. 9(1). e87265. Published 2014, Jan 24. doi: 10.1371/journal.pone.0087265.
50. Paul S., Singh A.K., Shilpi, Lal G. Phenotypic and functional plasticity of gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells in inflammation and tolerance. *Int. Rev. Immunol*. 2014. 33(6). 537-558. doi: 10.3109/08830185.2013.863306.
51. Peters C., Kabelitz D., Wesch D. Regulatory functions of $\gamma\delta$ T cells. *Cell. Mol. Life Sci*. 2018. 75(12). 2125-2135. doi: 10.1007/s00018-018-2788-x.

52. Pisarska M., Dunne M.R., O'Shea D. et al. Interleukin-17 producing mucosal associated invariant T cells — emerging players in chronic inflammatory diseases? [published online ahead of print, 2020, Jul 3]. *Eur. J. Immunol.* 2020. doi:10.1002/eji.202048645.
53. Qin G., Liu Y., Zheng J. et al. Type 1 responses of human V γ 9V δ 2 T cells to influenza A viruses. *J. Virol.* 2011. 85(19). 10109–10116. doi: 10.1128/JVI.05341-11.
54. Rahimpour A., Koay H.F., Enders A. et al. Identification of phenotypically and functionally heterogeneous mouse mucosal-associated invariant T cells using MR1 tetramers. *J. Exp. Med.* 2015. 212(7). 1095–1108. doi: 10.1084/jem.20142110.
55. Rampoldi F., Ullrich L., Prinz I. Revisiting the Interaction of $\gamma\delta$ T-Cells and B-Cells. *Cells.* 2020. 9(3). 743. Published 2020, Mar 18. doi: 10.3390/cells9030743.
56. Salio M., Silk J.D., Jones E.Y. et al. Biology of CD1- and MR1-restricted T cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2014. 32. 323–366. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120243.
57. Satoh M., Andoh Y., Clingan C.S. et al. Type II NKT cells stimulate diet-induced obesity by mediating adipose tissue inflammation, steatohepatitis and insulin resistance. *PLoS One.* 2012. 7(2). e30568. doi: 10.1371/journal.pone.0030568.
58. Satoh M., Iwabuchi K. Role of Natural Killer T Cells in the Development of Obesity and Insulin Resistance: Insights From Recent Progress. *Front. Immunol.* 2018. 9. 1314. Published 2018, Jun 11. doi: 10.3389/fimmu.2018.01314.
59. Shiromizu C.M., Jancic C.C. $\gamma\delta$ T Lymphocytes: An Effector Cell in Autoimmunity and Infection. *Front Immunol.* 2018. 9. 2389. Published 2018, Oct 16. doi: 10.3389/fimmu.2018.02389.
60. Silva-Santos B., Serre K., Norell H. $\gamma\delta$ T cells in cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 2015. 15(11). 683–691. doi: 10.1038/nri3904.
61. Singh A.K., Rhost S., Löfbom L., Cardell S.L. Defining a novel subset of CD1d-dependent type II natural killer T cells using natural killer cell-associated markers. *Scand. J. Immunol.* 2019. 90(3). e12794. doi: 10.1111/sji.12794.
62. Singh A.K., Tripathi P., Cardell S.L. Type II NKT Cells: An Elusive Population With Immunoregulatory Properties. *Front. Immunol.* 2018. 9. 1969. Published 2018, Aug 28. doi: 10.3389/fimmu.2018.01969.
63. Subramanian S., Goodspeed L., Wang S. et al. Deficiency of Invariant Natural Killer T Cells Does Not Protect Against Obesity but Exacerbates Atherosclerosis in *Ldlr*^{-/-} Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19(2). 510. Published 2018, Feb 8. doi: 10.3390/ijms19020510.
64. Tatituri R.V., Watts G.F., Bhowruth V. et al. Recognition of microbial and mammalian phospholipid antigens by NKT cells with diverse TCRs. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2013. 110(5). 1827–1832. doi: 10.1073/pnas.1220601110.
65. Taylor K.R., Mills R.E., Costanzo A.E. et al. Gammadelta T cells are reduced and rendered unresponsive by hyperglycemia and chronic TNF α in mouse models of obesity and metabolic disease. *PLoS One.* 2010. 5(7). e11422. Published 2010, Jul 2. doi: 10.1371/journal.pone.0011422.
66. Tezze C., Romanello V., Sandri M. FGF21 as Modulator of Metabolism in Health and Disease. *Front. Physiol.* 2019. 10. 419. Published 2019, Apr 17. doi: 10.3389/fphys.2019.00419.
67. Toubal A., Nel I., Lotersztajn S. et al. Mucosal-associated invariant T cells and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2019. 19(10). 643–657. doi: 10.1038/s41577-019-0191-y.
68. Touch S., Assmann K.E., Aron-Wisniewsky J. et al. Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells are depleted and prone to apoptosis in cardiometabolic disorders [published online ahead of print, 2018, Apr 27]. *FASEB J.* 2018. fj201800052RR. doi: 10.1096/fj.201800052RR.
69. Touch S., Clément K., André S. T Cell Populations and Functions Are Altered in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2017. 17(9). 81. doi: 10.1007/s11892-017-0900-5.
70. Tyler C.J., Doherty D.G., Moser B. et al. Human V γ 9/V δ 2 T cells: Innate adaptors of the immune system. *Cell Immunol.* 2015. 296(1). 10–21. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.01.008.
71. Uhlen M., Karlsson M.J., Zhong W. et al. A genome-wide transcriptomic analysis of protein-coding genes in human blood cells. *Science.* 2019. 366(6472). eaax9198. doi: 10.1126/science.aax9198.
72. van Eijkeren R.J., Krabbe O., Boes M. et al. Endogenous lipid antigens for invariant natural killer T cells hold the reins in adipose tissue homeostasis. *Immunology.* 2018. 153(2). 179–189. doi: 10.1111/imm.12839.
73. Wang Y., Sedimbi S., Löfbom L. et al. Unique invariant natural killer T cells promote intestinal polyps by suppressing TH1 immunity and promoting regulatory T cells. *Mucosal. Immunol.* 2018. 11(1). 131–143. doi: 10.1038/mi.2017.34.
74. Wensveen F.M., Valentić S., Šestan M. et al. The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2015. 45(9). 2446–2456. doi: 10.1002/eji.201545502.
75. Xu W., Lau Z.W.X., Fulop T. et al. The Aging of $\gamma\delta$ T Cells. *Cells.* 2020. 9(5). 1181. Published 2020, May 9. doi: 10.3390/cells9051181.
76. Zhang H., Xue R., Zhu S. et al. M2-specific reduction of CD1d switches NKT cell-mediated immune responses and triggers metaflammation in adipose tissue. *Cell. Mol. Immunol.* 2018. 15(5). 506–517. doi: 10.1038/cmi.2017.11.

Отримано/Received 06.10.2020

Рецензовано/Revised 28.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 16.11.2020 ■

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; <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 Т-клеток врожденной иммунной системы в развитии метавоспаления жировой ткани при ожирении

Резюме. Данный обзор научной литературы посвящен значению $\alpha\beta$ T- и $\gamma\delta$ T-клеток врожденной иммунной системы в поддержании противовоспалительной среды при физиологическом состоянии жировой ткани и их роли в развитии метавоспаления при ожирении. Избыточная масса тела,

обусловленная увеличением жировой ткани, ассоциирована с развитием метаболических нарушений, которые не только существенно снижают качество жизни, но и несут риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Согласно современным представлениям, индуктором метаболических

нарушений является низкоуровневое воспаление, индуцированное дисфункцией адипоцитов в условиях ожирения. Метаболически активные клетки, такие как адипоциты, при ожирении секретируют многочисленные противовоспалительные цитокины и хемокины, которые рекрутируют в жировую ткань различные иммунциты или активируют клетки иммунной системы, в том числе и Т-клетки врожденной иммунной системы. При ожирении инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистыми оболочками (MAIT-клетки) жировой ткани, экспрессируют чрезмерно активированный фенотип и характеризуются невосприимчивостью к сигналам TCR-ассоциированного пути, значительно увеличиваясь у детей с ожирением по сравнению с уровнем у детей с физиологической массой тела. Представлены данные о значении инвариантных натуральных киллерных клеток (iNKT), которые администрируют функционирование Трег-клеток и макрофагов в жировой ткани, с активацией которых связана ги-

бель адипоцитов, стимуляция адипогенеза, что способствует инсулинзависимому поглощению глюкозы адипоцитами, тогда как их уменьшение, которое наблюдается при ожирении, способствует развитию метавоспалению. Вариантные NKT-клетки (vNKT) возбуждают плазмоцитоидные дендритные клетки и вызывают толерогенный эффект на конвенциональные дендритные клетки. Приведены данные, что снижение представительства $\gamma\delta$ T-клеток в жировой ткани при ожирении обуславливает интенсивность метавоспаления и инсулинорезистентности у экспериментальных животных, получавших диету с высоким содержанием жира. Медикаментозное управление активностью MAIT-, NKT- и $\gamma\delta$ T-клетками в недалеком будущем может стать одним из возможных путей подавления активности индуцированного ожирением метавоспаления и профилактировать развитие метаболических нарушений.

Ключевые слова: ожирение; метавоспаление; врожденная иммунная система; Т-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 T cells of the innate immune system in the development of meta-inflammation of adipose tissue in obesity

Abstract. This review of the scientific literature deals with the participation of $\alpha\beta$ T and $\gamma\delta$ T cells of the innate immune system in maintaining an anti-inflammatory environment in the physiological state of adipose tissue and their role in the development of meta-inflammation in obesity. Overweight due to an increase in adipose tissue is associated with the development of metabolic disorders, which not only significantly reduce the quality of life, but also have the risk of adverse cardiovascular events. According to modern concepts, the trigger of metabolic disorders is low-grade inflammation induced by adipocyte dysfunction in obesity. Metabolically active cells such as adipocytes in obesity secrete numerous anti-inflammatory cytokines and chemokines, which recruit various immune cells into adipose tissue or activate cells of the immune system, including T cells of the innate immune system. In obesity, mucosal-associated invariant T (MAIT) cells of adipose tissue express an overactivated phenotype and are characterized by unresponsiveness to signals of the TCR-associated pathway, significantly increasing in obese children than in children with physi-

ological body weight. The data are presented on the importance of invariant natural killer T (iNKT) cells, which critically administer the functioning of Treg cells and macrophages in adipose tissue, activation of which causes not only the death of adipocytes, but also stimulates adipogenesis that promotes insulin-dependent glucose uptake by adipocytes, and, in turn, a decrease in the number of iNKT cells, which observed in obesity, leads to the development of meta-inflammation. Variable NKT cells excite plasmacytoid dendritic cells and induce a tolerogenic effect on conventional dendritic cells. The data are given that a decrease in the representation of $\gamma\delta$ T cells in adipose tissue in obesity determines the intensity of meta-inflammation and insulin resistance in experimental animals receiving a high-fat diet. In the near future, drug control of the activity of MAIT, NKT, and $\gamma\delta$ T cells may become one of the possible ways to suppress the activity of obesity-induced meta-inflammation and prevent the development of metabolic disorders.

Keywords: obesity; meta-inflammation; innate immune system; T cells; review

Антибиопленочная активность антиматриксных молекул

Резюме. Внеклеточный матрикс биопленок обеспечивает фиксацию биопленки на биологической поверхности и защиту ее бактерий от внешних неблагоприятных факторов. Основным структурным компонентом биопленок является внеклеточное полисахаридное вещество. Ключевыми молекулярными структурами, поддерживающими трехмерную структуру биопленки, считают экзополисахариды и амилоидоподобные волокна. До недавнего времени предполагалось, что большинство механизмов диспергирования биопленок ассоциировано с функционированием матриксных деградирующих ферментов, таких как гликозидгидролазы, полисахаридные лиазы и протеазы. Однако продемонстрировано, что в процессе разрушения матриксных экзополисахаридов и амилоидоподобных волокон играют самостоятельную роль малые молекулы. Среди соединений, нарушающих матрикс биопленки, различают антиматриксные молекулы, соединения, взаимодействующие с микродоменами бактериальной мембраны, и бактериальные поверхностно-активные вещества (биосурфактанты). Продemonстрировано, что соединения данных групп могут ингибировать образование биопленок и способствовать их диспергированию. Из группы антиматриксных молекул полиаминное соединение норспермидин взаимодействует с экзополисахаридами, а производные бензохинона AA-861 и сесквитерпеновый лактон партенолид — с TasA-амилоидоподобными волокнами. Норспермидин предотвращает образование и диспергирует биопленки различных бактерий, включая *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Соединение AA-861 проявляет активность против биопленок, которые образованы бактериями *Streptococcus mutans*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, а партенолид диспергирует биопленки, сформированные *Escherichia coli* и *Bacillus cereus*. Сарагосовые кислоты, взаимодействуя с микродоменами бактериальной мембраны, нарушают функционирование рафт-ассоциированных протеинов бактерий. Малые антиматриксные молекулы и нацеленные на микродомены мембраны бактерий, инициирующие диспергирование биопленки, безусловно, станут основанием для разработки эффективных антибиопленочных терапевтических лекарственных средств.

Ключевые слова: бактериальные биопленки; диспергирование; антиматриксные молекулы

Введение

Внеклеточный матрикс биопленок состоит из внеклеточной ДНК, белков и экзополисахаридов, которые обеспечивают фиксацию биопленки на биологической поверхности и защиту бактерий от внешних неблагоприятных факторов. Основным структурным компонентом биопленок является внеклеточное полисахаридное вещество (extracellular polysaccharide substance — EPS), в то время как микроорганизмы составляют только 5–35 % ее объема [12]. Внеклеточное полисахаридное вещество создает сложные трехмерные структуры и компартмен-

тализованные кислотные структуры микроокружения бактерий. Ключевыми молекулярными структурами, поддерживающими трехмерную структуру биопленки, считают экзополисахариды и амилоидоподобные волокна [8, 10, 23]. До недавнего времени предполагалось, что большинство механизмов диспергирования биопленок ассоциировано с функционированием матриксных деградирующих ферментов, таких как гликозидгидролазы, полисахаридные лиазы и протеазы. Однако продемонстрировано, что в процессе разрушения матриксных полимеров играют самостоятельную роль

малые молекулы [28]. В частности, результаты сканирующей электронной микроскопии и светорассеивающих исследований показали, что полиамины, структурно связанные с норспермидином (norspermidine — NSpd), специфически взаимодействуют с экзополисахаридным компонентом биопленки [14].

Деградация или нарушение межмолекулярных взаимодействий экзополисахаридов и амилоидоподобных волокон матрикса приводит к разрушению биопленки. Среди соединений, нарушающих матрикс биопленки, различают антиматриксные молекулы, молекулы, взаимодействующие с микродоменами бактериальной мембраны, и бактериальные поверхностно-активные вещества (биосурфактанты). Продemonстрировано, что соединения данных групп могут ингибировать образование биопленок и способствовать их диспергированию [28].

Механизм действия антиматриксных молекул и молекул, взаимодействующих с микродоменами бактериальной мембраны

Основными молекулярными целями антиматриксных молекул являются экзополисахариды и амилоидоподобные волокна: с экзополисахаридами взаимодействует NSpd, а с TasA-амилоидоподобными волокнами — AA-861 и партенолид. Соединениями, взаимодействующими с микродоменами бактериальной мембраны, являются сарагосовые кислоты. Место приложения и механизм действия некоторых антиматриксных молекул, способствующих диспергированию бактериальной биопленки, представлены на рис. 1.

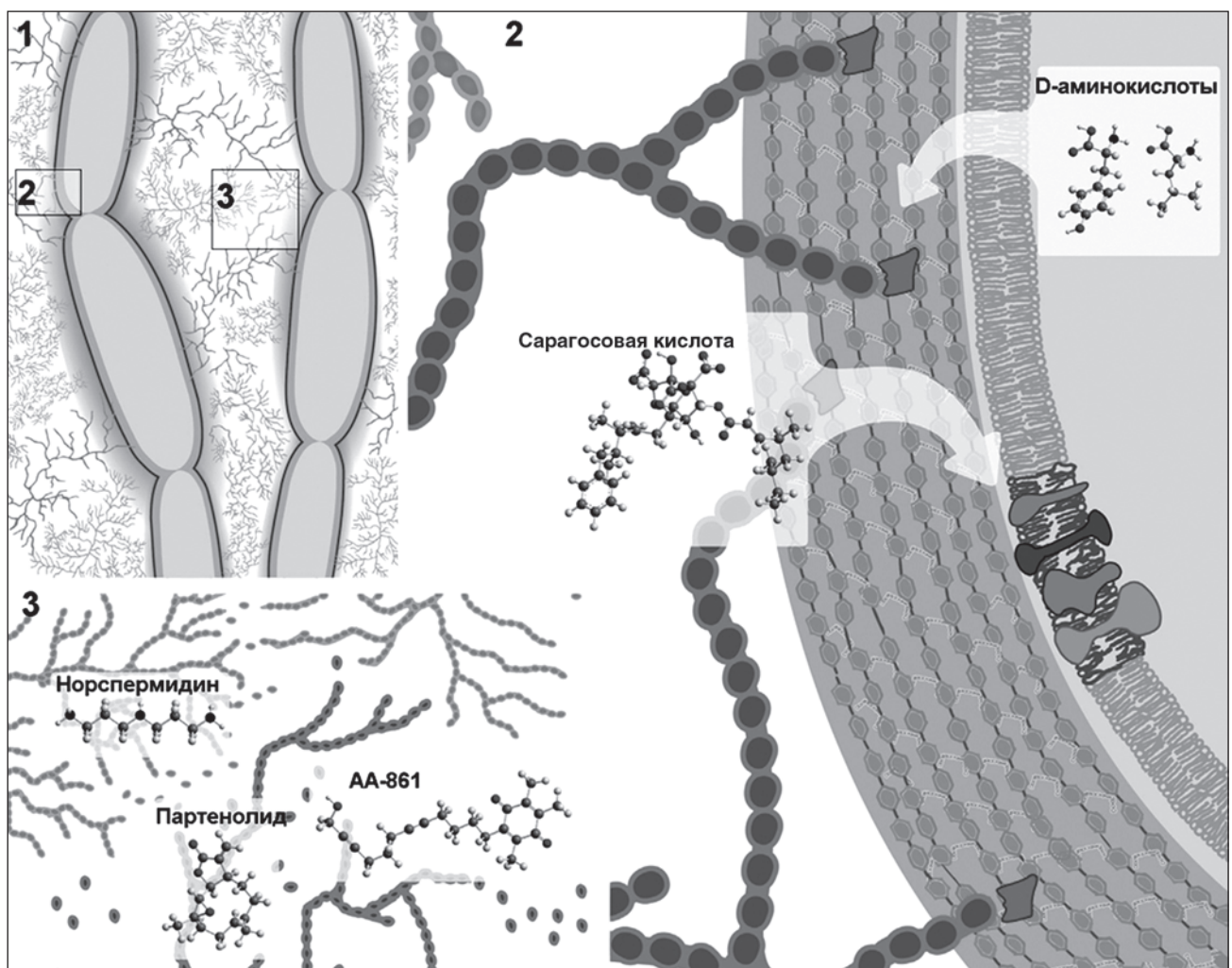


Рисунок 1. Действие некоторых диспергирующих агентов на бактериальную биопленку (например, биопленки *Bacillus subtilis*) [28]

Примечания: 1. Расположение бактерий в биопленках: экзополисахариды образуют капсулу, которая окружает бактерии, и сплетаются в сеть, амилоидоподобные волокна, взаимодействуя с разными бактериями, объединяют биопленку в цельное образование. 2. Модификация стенки и мембраны бактерии способствует диспергированию биопленок: D-тирозин и D-лейцин, включенные в мулопептид, препятствуют правильному расположению протеина TasA-амилоидоподобных волокон, а сарагосовые кислоты препятствуют сборке липидных рафтов, которые обогащены белками сигнальных путей. 3. Норспермидин разрушает экзополисахариды, а AA-861 и партенолид индуцируют деградацию амилоидоподобных волокон. 4. TasA-амилоидоподобные волокна представлены фиолетовым, а экзополисахариды — розовым цветом.

Средства, связывающиеся с экзополисахаридами

Норспермидин

Норспермидин представляет собой полиамин (молекулярный вес 131), вырабатываемый некоторыми бактериями, водорослями и растениями [11]. Полиамины представляют собой линейные органические поликатионы, которые полностью протонируются при физиологическом уровне pH. Из-за своей катионной природы полиамины способны взаимодействовать с отрицательно заряженными молекулами, включая ДНК, РНК, протеины и фосфолипиды, изменяя их функциональную активность, в связи с чем они регулируют многочисленные физиологические процессы. Практически все организмы, от бактерий до животных, могут из аминокислот образовывать полиамины. У большинства представителей живого мира встречаются такие полиамины, как путресцин, спермидин и спермин, у некоторых растений и микроорганизмов также были идентифицированы необычные полиамины — диаминопропан, кадаверин, термоспермин, полиамины с разветвленной цепью и полиамины с длинной цепью (рис. 2) [24].

Полиамины играют важную роль в формировании биопленки [25]. Ilana Kolodkin-Gal и соавт. [14] обнаружили, что NSpd, продуцируемый бактериями *Bacillus subtilis*, индуцирует диспергирование биопленки.

Норспермидин оказывает противомикробное действие, подавляет активность механизмов кворум сенсинг (quorum sensing — QS) [30] и способствует дис-

пергированию биопленки, непосредственно растворяя EPS [14].

Норспермидин обладает выраженным аффинитетом к ДНК [27] и способен ингибировать активность экспрессии генов, ответственных за бактериальную подвижность и кодирующих AHL и лиганды QS. Норспермидин подавляет экспрессию генов *gtfB*, *gtfC* и *gtfD*, которые кодируют глюкозилтрансферазы, участвующие в синтезе глюканов [30].

Взаимодействуя с отрицательно заряженными остатками сахаров или с нейтральными сахарами, обладающими полярными группами, NSpd вызывает деструкцию экзополисахаридов. Норспермидин, по-видимому, связывается с отрицательно заряженными группами через кулоновское притяжение и водородные связи [32]. Норспермидин может предотвращать образование и нарушать структуру биопленок различных бактерий, включая *Acinetobacter baumannii* [6], *Bacillus subtilis* [5], *Escherichia coli* [26], *Klebsiella pneumoniae* [15], *Pseudomonas aeruginosa* [31], *Staphylococcus aureus* [5], *Staphylococcus epidermidis* [32]. Из клинически значимых патогенов наиболее чувствительными к действию NSpd являются изоляты *Acinetobacter baumannii* [6]. Примечательно, что NSpd проявляет способность ингибировать и диспергировать биопленки, сформированные клиническими изолятами с множественной лекарственной устойчивостью, которые ассоциированы с рецидивирующими раневыми инфекциями [6]. Созданы соединения, которые структурно имитируют NSpd и способны ингибировать образование биопленок бактериями *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*. Полиамины могут стать основой для разработки лекарственных средств для подавления различных инфекций, течение которых сопровождается образованием биопленок. В идеале полиаминные препараты должны обладать направленностью на определенные штаммы бактерий с точки зрения специфичности внеклеточного матрикса биопленки, контроля транскрипции и токсичности [4, 15].

Средства, связывающиеся с TasA-амилоидоподобными волокнами

В настоящее время установлено, что амилоидоподобные волокна являются не результатом простого аберрантного сворачивания, а специальной формой сворачивания молекулы протеинов, которое придает белкам определенные свойства, необходимые для обеспечения выживания (нитевидные бактерии), адгезии к клеткам макроорганизма, детоксикации, переноса электронов и в качестве элемента структурного каркаса матрикса биопленки. Амилоидоподобные волокна являются важнейшим компонентом матрикса биопленки, так как они устойчивы к денатурирующим условиям и в большинстве случаев не могут быть разрушены протеазами. Также полимеризация амилоидных белков происходит без энергозатрат, что является существенным фактором при дефиците энергообеспечения в условиях биопленки [3, 9, 21, 36, 40].

В настоящее время идентифицировано два биопленочных ингибитора, которые деградируют TasA-

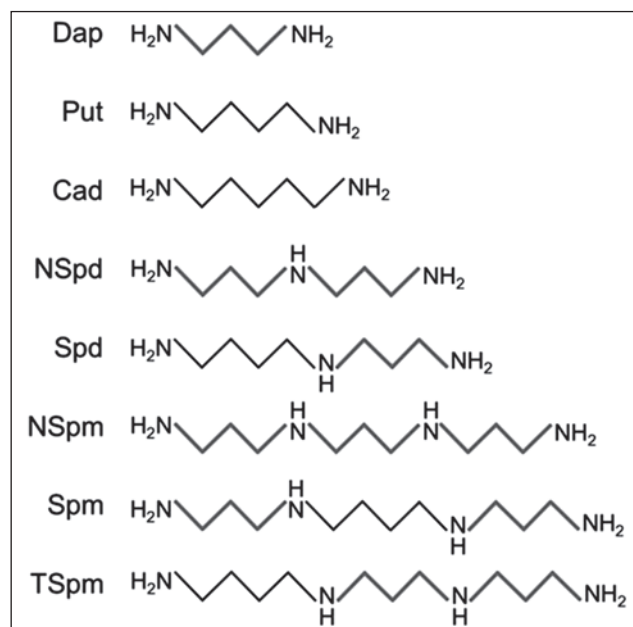


Рисунок 2. Химическая структура некоторых полиаминов [24]

Примечания: толстая черная линия в химической структуре представляет аминопропильные группы, в то время как тонкая черная линия — аминобутильные или аминопентильные группы. Dap — диаминопропан; Put — путресцин; Cad — кадаверин; NSpd — норспермидин; Spd — спермидин; NSpm — норспермин; Spm — спермин; TSpm — термоспермин.

амилоидоподобные волокна: AA-861 и партенолид [33]. Обе эти молекулы взаимодействуют с TasA, основным протеиновым компонентом биопленок бактерий *Bacillus*, который полимеризуется в амилоидоподобные волокна [7]. Также показана антибиопленочная активность гибридных графеновых наноструктур — графен-квантовых точек, которые образуют надмолекулярные комплексы с фенолрастворимыми модулинами, пептидными мономерами амилоидных волокон [39].

AA-861

Соединение AA-861 является производным бензохинона с противовоспалительной активностью (рис. 3) [33].

Антибиопленочный эффект соединения AA-861 обусловлен предотвращением взаимодействия протеинов TasA с амилоидоподобными волокнами, что лишает их способности связывать бактерии в один конгломерат. Однако вполне вероятно, что прямое взаимодействие AA-861 с различными формами амилоидных белков может препятствовать полимеризации волокон, как это наблюдается у рифампицина, который обладает антиамилоидной активностью против амилина и α -синуклеина, пептида, ответственного за болезнь Паркинсона [33].

Показана активность соединения AA-861 против биопленок, сформированных бактериями *Streptococcus mutans* [2], *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* [33]. До настоящего времени не продемонстрировано возможности применения AA-861 как противобиопленочного средства при респираторных заболеваниях. Также соединение AA-861 обладает противовоспалительной активностью, в основе которой лежит его способность конкурировать с 5-липоксигеназой. Оттеснение 5-липоксигеназы от субстрата вызывает снижение уровней лейкотриенов и, как следствие, снижение уровня активности воспаления [17].

Партенолид

Партенолид (parthenolide) представляет собой сесквитерпеновый лактон (рис. 4) растения *Tanacetum*

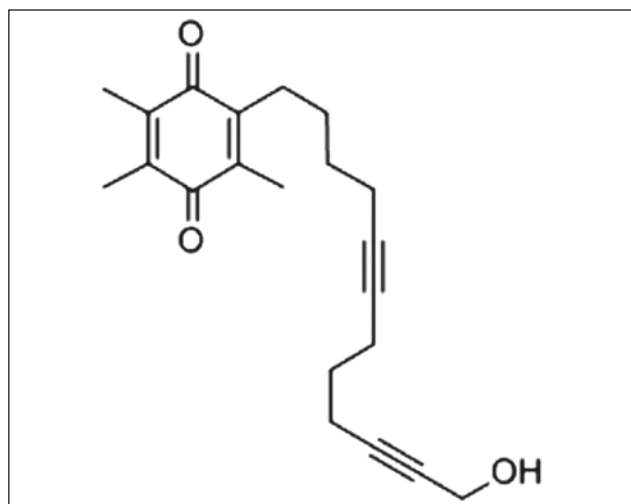


Рисунок 3. Химическая структура соединения AA-861 [33]

parthenium, обладающий антибиопленочным, противовоспалительным и противораковым действием [22, 35, 38].

Партенолид также обладает антибиопленочной активностью, уменьшая образование амилоидных волокон и разрушая предварительно сформированные биопленки. Партенолид проявляет активность против биопленок, сформированных бактериями *Escherichia coli* и *Bacillus cereus* [33].

Так как биопленки бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* не содержат TasA-амилоидных белков, они невосприимчивы к действию AA-861 и партенолида. Однако продемонстрировано, что партенолид подавляет продукцию аутоиндуцирующей синтазы (lasI, rhII) и ее рецепторов (lasR и rhIR) бактерий *Pseudomonas aeruginosa*. Manmohit Kalia и соавт. [13] полагают, что партенолид может быть использован при разработке новых ингибиторов QS, практически сочетаемых с антибиотиками.

Гибридные наноструктуры графен-квантовые точки

Гибридные наноструктуры графен-квантовые точки (graphene quantum dots — GQD) представляют собой однослойный комплекс графеновых структур диаметром несколько нанометров. Установлено, что GQD способствуют образованию активных кислородсодержащих метаболитов, которые приводят к гибели бактерий. Применительно к биопленкам GQD могут образовывать «приманочные» комплексы с ключевыми структурными компонентами EPS, тем самым ингибируя образование биопленки. Кроме того, GQD нарушают структуру и морфологию зрелых амилоидных волокон биопленки, что приводит к диспергированию зрелых биопленок, сформированных бактериями *Staphylococcus aureus*. Компьютерное моделирование показало, что GQD взаимодействуют с N-терминальным регионом молекул фенолрастворимых модулинов (phenol-soluble modulins — PSM) и изменяют их конформацию. Некоторые PSM являются ключевыми детерминантами вирулентности, особенно у высоковирулентных штаммов *Staphylococcus aureus*. Известно, что PSM являются компонентами, из которых формируются амилоидоподобные волокна. PSM, являясь небольшими α -спиральными амфипатическими пептидами, придают биопленкам устойчивость к диспергированию протеиназой K, дисперзином B, ДНКазой и додецилсульфатом натрия [29, 34, 39].

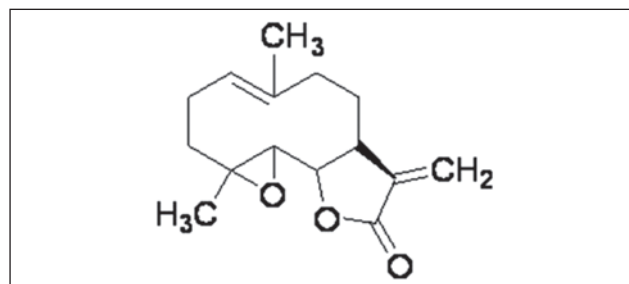


Рисунок 4. Химическая структура соединения партенолида [33]

Yichun Wang и соавт. [39] считают, что наноструктуры GQD, с учетом их специфичности для богатых амилоидами биопленок и отсутствия прямой бактериальной токсичности, могут рассматриваться как потенциальное антибиопленочное терапевтическое средство, которое может быть использовано в широкой практической врачебной деятельности.

Средства, связывающиеся с микродоменами бактериальной мембраны

Клеточная мембрана бактерий является центральным компонентом их клеточной оболочки. Как и клеточная стенка, мембрана бактерий участвует в формировании биопленки. Целостность мембранных микродоменов бактериальной мембраны играет ключевую роль в функционировании рафт-ассоциированных протеинов [28]. До определенного времени считалось, что наличие липидных плотиков характерно исключительно для мембран эукариотиче-

ских клеток. Однако относительно недавно было установлено, что мембраны микробов достаточно высоко компартментализированы и содержат функциональные мембранные микродомены (functional membrane microdomains — FMM), которые концентрируют протеины, ассоциированные с сигнальной трансдукцией (сенсорные киназы), транспортом протеинов (системы секреции протеинов) и др. (рис. 5) [19, 37].

С учетом того, что архитектура FMM стафилококковой мембраны преимущественно защищена агрегатами полиизопrenoидных липидов (каротиноидов), ингибирование синтеза каротиноидов при помощи сарагосовых кислот приводит к нарушению функционирования FMM мембран бактерий, в том числе *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*. Нарушение FMM приводит к делокализации сигнальных протеинов, которые необходимы для синтеза факторов вирулентности и сохранения целостности биопленки [20].

Сарагосовые кислоты A, B, C (рис. 6) впервые были получены из стерильной грибовой культуры *Sporormi-*

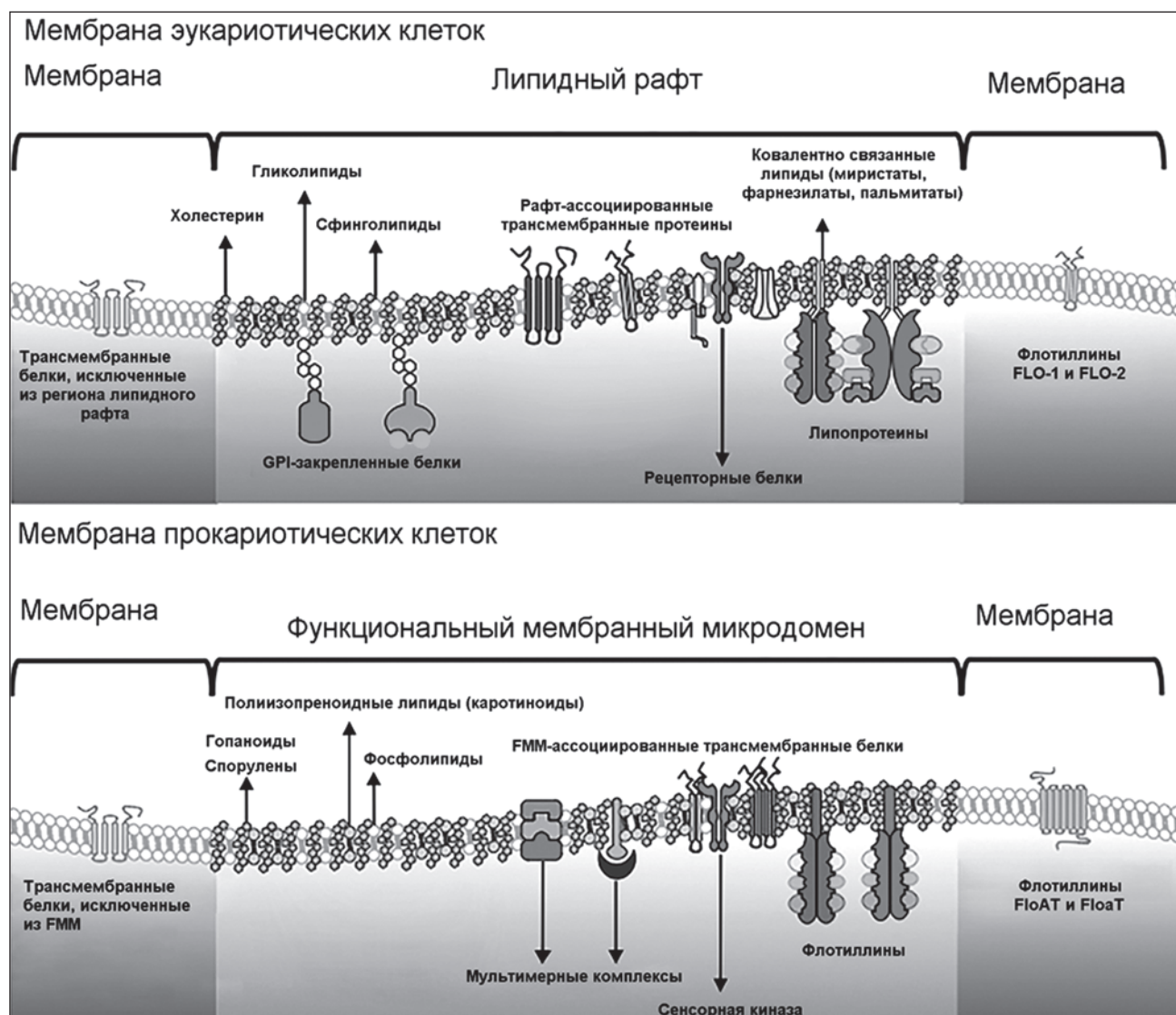


Рисунок 5. Структурные отличия липидных плотиков от функциональных мембранных микродоменов [37]

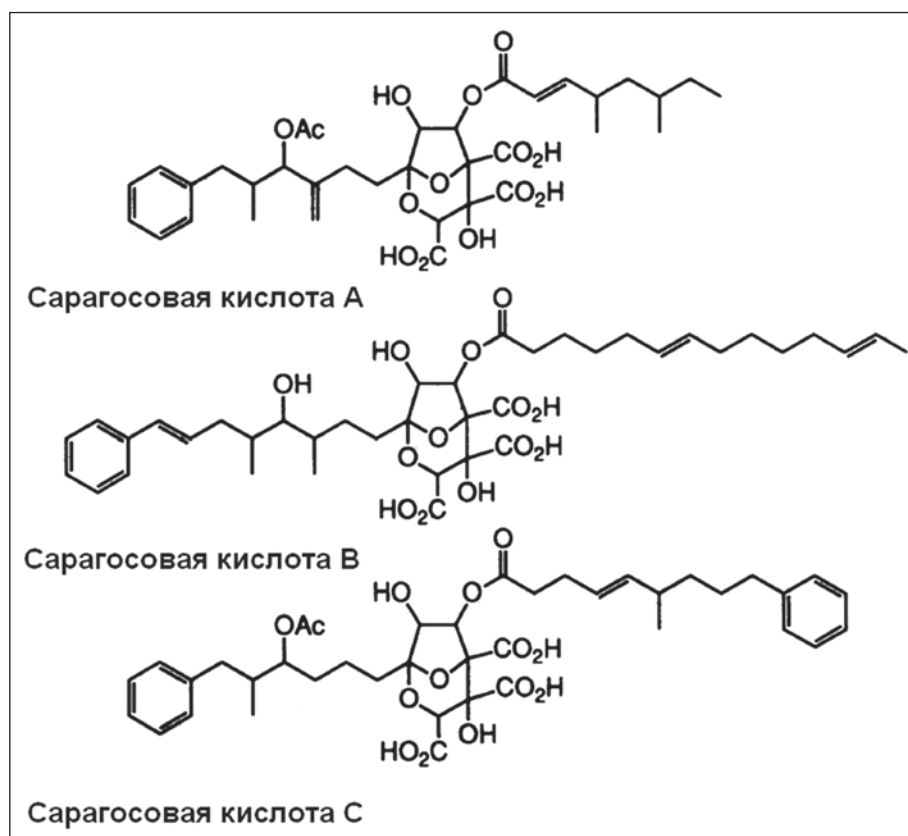


Рисунок 6. Химическая структура сарагосовых кислот А, В, С [1]

ella intermedia и *Leptodontium elatius*. Данные три близкородственных метаболита грибов являются активными ингибиторами сквален-синтазы [1] и вызывают диспергирование биопленки, нарушая архитектуру микродомов, расположенных внутри бактериальной мембраны, в частности, бактерий *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*.

Сарагосовые кислоты также ингибируют дегидроскваленсинтазу *Staphylococcus aureus*, функционирование которой ведет к образованию дегидросквалена, предшественника стафилоксантина. Снижение уровня продукции стафилоксантина уменьшает активность детоксикации активных кислородсодержащих метаболитов [18].

Таким образом, соединения, которые способны модифицировать стенки и мембраны бактериальных клеток, могут обладать терапевтическим потенциалом в качестве антибиопленочных агентов.

Необходимо отметить, что ингибирование сквален-синтазы человека сарагосовыми кислотами сопровождается накоплением фарнезилдифосфата, фарнезола и органических кислот. Считают, что сарагосовые кислоты представляют собой класс терапевтических агентов, обладающих потенциалом для лечения гиперхолестеринемии [16].

Заключение

Малые молекулы могут участвовать в диспергировании бактериальных биопленок за счет взаимодействия с экзополисахаридами, амилоидоподобными волокнами, микродоменами бактериальной мембраны. Антиматриксные молекулы взаимодействуют и деградируют экзополисахариды и амилоидоподобные

волокна. Полиаминное соединение норспермидин взаимодействует с экзополисахаридами, а производные бензохинона АА-861 и сесквитерпеновый лактон партенолид — с TasA-амилоидоподобными волокнами. Сарагосовые кислоты, взаимодействуя с микродоменами бактериальной мембраны, нарушают функционирование рафт-ассоциированных протеинов бактерий. Малые антиматриксные молекулы и нацеленные на микродомены мембраны бактерий, инициирующие диспергирование биопленки, безусловно, станут основой для разработки эффективных антибиопленочных терапевтических лекарственных средств.

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

Список литературы

1. Bergstrom J.D., Kurtz M.M., Rew D.J., Amend A.M., Karkas J.D., Bostedor R.G., Bansal V.S., Dufresne C., VanMiddlesworth F.L., Hensens O.D. et al. Zaragozic acids: a family of fungal metabolites that are picomolar competitive inhibitors of squalene synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1993 Jan. 1. 90 (1). 80-4. DOI: 10.1073/pnas.90.1.80.
2. Besingi R.N., Wenderska I.B., Senadheera D.B., Cvitkovitch D.G., Long J.R., Wen Z.T., Brady L.J. Functional amyloids in *Streptococcus mutans*, their use as targets of biofilm inhibition and initial characterization of SMU_63 c. *Microbiology*. 2017 Apr. 163 (4). 488-501. doi: 10.1099/mic.0.000443.
3. Blanco L.P., Evans M.L., Smith D.R., Badtke M.P., Chapman M.R. Diversity, biogenesis and function of microbial amyloids. *Trends Microbiol*. 2012 Feb. 20 (2). 66-73. doi: 10.1016/j.tim.2011.11.005.
4. Boncher T., Bi X., Varghese S., Casero R.A. Jr, Woster P.M. Polyamine-based analogues as biochemical probes and potential therapeutics. *Biochem. Soc. Trans.* 2007 Apr. 35 (Pt 2). 356-63. DOI: 10.1042/BST0350356.
5. Böttcher T., Kolodkin-Gal I., Kolter R., Losick R., Clardy J. Synthesis and activity of biomimetic biofilm disruptors. *J. Am. Chem. Soc.* 2013 Feb 27. 135 (8). 2927-30. doi: 10.1021/ja3120955
6. Cardile A.P., Woodbury R.L., Sanchez C.J. Jr, Becerra S.C., Garcia R.A., Mende K., Wenke J.C., Akers K.S. Activity of Norspermidine on Bacterial Biofilms of Multidrug-Resistant Clinical Isolates Associated with Persistent Extremity Wound Infections. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016 Nov. 19. doi: 10.1007/5584_2016_93.
7. Duanis-Assaf D., Duanis-Assaf T., Zeng G., Meyer R.L., Reches M., Steinberg D., Shemesh M. Cell wall associated protein TasA provides an initial binding component to extracellular polysaccharides in dual-species biofilm. *Sci Rep*. 2018 Jun. 19. 8 (1). 9350. doi: 10.1038/s41598-018-27548-1.

8. Erskine E., MacPhee C.E., Stanley-Wall N.R. Functional Amyloid and Other Protein Fibers in the Biofilm Matrix. *J. Mol. Biol.* 2018 Oct. 12. 430 (20). 3642-3656. doi: 10.1016/j.jmb.2018.07.026.
9. Evans M.L., Gichana E., Zhou Y., Chapman M.R. Bacterial Amyloids. *Methods Mol. Biol.* 2018. 1779. 267-288. doi: 10.1007/978-1-4939-7816-8_17.
10. Flemming H.C., Wingender J. The biofilm matrix. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010 Sep. 8 (9). 623-33. doi: 10.1038/nrmicro2415.
11. Hobbey L., Kim S.H., Maezato Y., Wyllie S., Fairlamb A.H., Stanley-Wall N.R., Michael A.J. Norspermidine is not a self-produced trigger for biofilm disassembly. *Cell.* 2014 Feb. 13. 156 (4). 844-54. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.012.
12. Jamal M., Ahmad W., Andleeb S., Jalil F., Imran M., Nawaz M.A., Hussain T., Ali M., Rafiq M., Kamil M.A. Bacterial biofilm and associated infections. *Chin. Med. Assoc.* 2018 Jan. 81 (1). 7-11. doi: 10.1016/j.jcma.2017.07.012.
13. Kalia M., Yadav V.K., Singh P.K., Sharma D., Narvi S.S., Agarwal V. Exploring the impact of parthenolide as anti-quorum sensing and anti-biofilm agent against *Pseudomonas aeruginosa*. *Life Sci.* 2018 Apr. 15. 199. 96-103. doi: 10.1016/j.lfs.2018.03.013.
14. Kolodkin-Gal I., Cao S., Chai L., Böttcher T., Kolter R., Clardy J., Losick R. A self-produced trigger for biofilm disassembly that targets exopolysaccharide. *Cell.* 2012 Apr. 27. 149 (3). 684-92. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.055.
15. Konai M.M., Adhikary U., Samaddar S., Ghosh C., Haldar J. Structure-Activity Relationship of Amino Acid Tunable Lipidated Norspermidine Conjugates: Disrupting Biofilms with Potent Activity against Bacterial Persisters. *Bioconjug Chem.* 2015 Dec. 16. 26 (12). 2442-53. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00494.
16. Li H.Y., Appelbaum F.R., Willman C.L., Zager R.A., Banker D.E. Cholesterol-modulating agents kill acute myeloid leukemia cells and sensitize them to therapeutics by blocking adaptive cholesterol responses. *Blood.* 2003 May 1. 101 (9). 3628-34. Epub. 2002 Dec. 27. PMID: 12506040.
17. Li L., Liu Y.R., Gao S., Li J.F., Li S.S., Zhang D.D., Liu S., Bai L., Zheng S.J., Duan Z.P., Qi M., Chen Y. Inhibition of 5-Lipoxygenase Pathway Attenuates Acute Liver Failure by Inhibiting Macrophage Activation. *J. Immunol. Res.* 2014. 697560. Published online 2014 Jun. 1. doi: 10.1155/2014/697560.
18. Liu C.I., Jeng W.Y., Chang W.J., Ko T.P., Wang A.H. Binding modes of zaragozic acid A to human squalene synthase and staphylococcal dehydroqualene synthase. *J. Biol. Chem.* 2012 May 25. 287 (22). 18750-7. doi: 10.1074/jbc.M112.351254.
19. Lopez D., Koch G. Exploring functional membrane microdomains in bacteria: an overview. *Curr. Opin. Microbiol.* 2017 Feb 23. 36. 76-84. doi: 10.1016/j.mib.2017.02.001.
20. López D., Kolter R. Functional microdomains in bacterial membranes. *Genes Dev.* 2010 Sep. 1. 24 (17). 1893-902. doi: 10.1101/gad.1945010.
21. Lyons S.M., Anderson P. RNA-Seeded Functional Amyloids Balance Growth and Survival. *Dev. Cell.* 2016 Oct. 24. 39 (2). 131-132. doi: 10.1016/j.devcel.2016.10.005.
22. Mathema V.B., Koh Y.S., Thakuri B.C., Sillanpää M. Parthenolide, a sesquiterpene lactone, expresses multiple anti-cancer and anti-inflammatory activities. *Inflammation.* 2012 Apr. 35 (2). 560-5. doi: 10.1007/s10753-011-9346-0.
23. Maunders E., Welch M. Matrix exopolysaccharides; the sticky side of biofilm formation. *FEMS Microbiol. Lett.* 2017 Jul. 6. 364 (13). doi: 10.1093/femsle/fnx120.
24. Michael A.J. Polyamine function in archaea and bacteria. *J. Biol. Chem.* 2018 Nov. 30. 293 (48). 18693-18701. doi: 10.1074/jbc.TM118.005670.
25. Michael A.J. Polyamines in Eukaryotes, Bacteria, and Archaea. *J. Biol. Chem.* 2016 Jul. 15. 291 (29). 14896-903. doi: 10.1074/jbc.R116.734780.
26. Nesse L.L., Berg K., Vestby L.K. Effects of norspermidine and spermidine on biofilm formation by potentially pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* wild-type strains. *Appl. Environ. Microbiol.* 2015 Mar. 81 (6). 2226-32. doi: 10.1128/AEM.03518-14.
27. Nishio T., Yoshikawa Y., Shew C.Y., Umezawa N., Higuchi T., Yoshikawa K. Specific effects of antitumor active norspermidine on the structure and function of DNA. *Sci Rep.* 2019 Oct. 18. 9 (1). 14971. doi: 10.1038/s41598-019-50943-1.
28. Oppenheimer-Shaanan Y., Steinberg N., Kolodkin-Gal I. Small molecules are natural triggers for the disassembly of biofilms. *Trends Microbiol.* 2013 Nov. 21 (11). 594-601. doi: 10.1016/j.tim.2013.08.005.
29. Otto M. Phenol-soluble modulins. *Int. J. Med. Microbiol.* 2014 Mar. 304 (2). 164-9. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.11.019.
30. Ou M., Ling J. Norspermidine changes the basic structure of *S. mutans* biofilm. *Mol. Med. Rep.* 2017 Jan. 15 (1). 210-220. doi: 10.3892/mmr.2016.5979.
31. Qu L., She P., Wang Y., Liu F., Zhang D., Chen L., Luo Z., Xu H., Qi Y., Wu Y. Effects of norspermidine on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and eradication. *Microbiologyopen.* 2016 Jun. 5 (3). 402-12. doi: 10.1002/mbo3.338.
32. Ramón-Peréz M.L., Díaz-Cedillo F., Contreras-Rodríguez A., Betanzos-Cabrera G., Peralta H., Rodríguez-Martínez S., Cancino-Díaz M.E., Jan-Roblero J., Cancino Díaz J.C. Different sensitivity levels to norspermidine on biofilm formation in clinical and commensal *Staphylococcus epidermidis* strains. *Microb. Pathog.* 2015 Feb. 79. 8-16. doi: 10.1016/j.micpath.2014.12.004.
33. Romero D., Sanabria-Valentin E., Vlamakis H., Kolter R. Biofilm inhibitors that target amyloid proteins. *Chem. Biol.* 2013 Jan. 24. 20 (1). 102-10. doi: 10.1016/j.chembiol.2012.10.021.
34. Schwartz K., Syed A.K., Stephenson R.E., Rickard A.H., Boles B.R. Functional amyloids composed of phenol soluble modulins stabilize *Staphylococcus aureus* biofilms. *PLoS Pathog.* 2012. 8 (6). e1002744. doi: 10.1371/journal.ppat.1002744.
35. Taleghani A., Nasser M.A., Iranshahi M. Synthesis of dual-action parthenolide prodrugs as potent anticancer agents. *Bioorg. Chem.* 2017 Apr. 71. 128-134. doi: 10.1016/j.bioorg.2017.01.020.
36. Van Gerven N., Klein R.D., Hultgren S.J., Remaut H. Bacterial amyloid formation: structural insights into curli biogenesis. *Trends Microbiol.* 2015 Nov. 23 (11). 693-706. doi: 10.1016/j.tim.2015.07.010.
37. Wagner R.M., Kricks L., Lopez D. Functional Membrane Microdomains Organize Signaling Networks in Bacteria. *J. Membr. Biol.* 2016 Aug. 26. doi: 10.1007/s00232-016-9923-0.
38. Wang M., Li Q. Parthenolide could become a promising and stable drug with anti-inflammatory effects. *Nat. Prod. Res.* 2015. 29 (12). 1092-101. doi: 10.1080/14786419.2014.981541.
39. Wang Y., Kadiyala U., Qu Z., Elvati P., Altheim C., Kotov N.A., Viola A., Van Epps J.S. Anti-Biofilm Activity of Graphene Quantum Dots via Self-Assembly with Bacterial Amyloid Proteins. *ACS Nano.* 2019 Apr. 23. 13 (4). 4278-4289. doi: 10.1021/acs.nano.8b09403.
40. Zhou Y., Blanco L.P., Smith D.R., Chapman M.R. Bacterial amyloids. *Methods Mol. Biol.* 2012. 849. 303-20. doi: 10.1007/978-1-61779-551-0_21.

Получено/Received 25.08.2020

Рецензировано/Revised 02.09.2020

Принято в печать/Accepted 09.09.2020 ■

Information about author

A.E. Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexabatur@i.ua; <http://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Абатур О.Є.

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

Антибіоплівкова активність антиматриксних молекул

Резюме. Позаклітинний матрикс біоплівки забезпечує фіксацію біоплівки на біологічній поверхні та захист її бактерій від зовнішніх несприятливих чинників. Основним структурним компонентом біоплівки є позаклітинна полісахаридна речовина. Ключовими молекулярними структурами, що підтримують тривимірну структуру біоплівки, вважають екзополісахариди й амілоїдоподібні волокна. До недавнього часу передбачалося, що більшість механізмів диспергування біоплівки асоційована з функціонуванням матриксних деградуючих ферментів, таких як глікозидгідролази, полісахаридні ліази та протеази. Однак продемонстровано, що в процесі руйнування матриксних екзополісахаридів та амілоїдоподібних волокон відіграють самостійну роль малі молекули. Серед сполук, що порушують матрикс біоплівки, розрізняють антиматриксні молекули, сполуки, що взаємодіють із мікродоменами бактеріальної мембрани, і бактеріальні поверхнево-активні речовини (біосурфаканти). Продemonстровано, що сполуки даних груп можуть пригнічувати утворення біоплівки і сприяти їх диспергуванню. Із групи антиматриксних

молекул поліамін норспермідин взаємодіє з екзополісахаридами, а похідний бензохінона AA-861 і сесквітерпеновий лактон партенолід — з TasA-амілоїдоподібними волокнами. Норспермідин запобігає утворенню та диспергує біоплівки різних бактерій, включаючи *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Сполука AA-861 проявляє активність проти біоплівки, що утворені бактеріями *Streptococcus mutans*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, а партенолід диспергує біоплівки, сформовані *Escherichia coli* і *Bacillus cereus*. Сарагосові кислоти, взаємодіючи з мікродоменами бактеріальної мембрани, порушують функціонування рафт-асоційованих протеїнів бактерій. Малі антиматриксні молекули і націлені на мікродомени мембрани бактерій сполуки, що ініціюють диспергування біоплівки, безумовно, стануть підставою для розробки ефективних антибіоплівкових терапевтичних лікарських засобів.

Ключові слова: бактеріальні біоплівки; диспергування; антиматриксні молекули

A.E. Abatur

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

Anti-biofilm activity of anti-matrix molecules

Abstract. The extracellular matrix of biofilms ensures the fixation of the biofilm on the biological surface and the protection of its bacteria from external adverse factors. The main structural component of biofilms is an extracellular polysaccharide substance. Exopolysaccharides and amyloid-like fibers are considered key molecular structures that support the three-dimensional structure of biofilms. Until recently, it was assumed that most biofilm dispersion mechanisms are associated with the functioning of matrix degrading enzymes, such as glycoside hydrolases, polysaccharide lyases, and proteases. However, it has been demonstrated that small molecules play an independent role in the process of destruction of matrix exopolysaccharides and amyloid-like fibers. Among the compounds that violate the biofilm matrix, anti-matrix molecules, compounds interacting with microdomains of the bacterial membrane and bacterial surfactants (biosurfactants) are distinguished. It has been demonstrated that compounds of these groups can inhibit the formation of biofilms and contribute to the dispersion of

biofilms. From the group of anti-matrix molecules, the polyamine compound norspermidine interacts with exopolysaccharides, and the derivatives of benzoquinone AA-861 and sesquiterpene lactone parthenolide interact with TasA-amyloid-like fibers. Norspermidine prevents the formation and dispersion of biofilms of various bacteria, including *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Compound AA-861 is active against biofilms, which are formed by the bacteria *Streptococcus mutans*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*. Parthenolide disperses biofilms formed by *Escherichia coli* and *Bacillus cereus*. Zaragozic acid, interacting with microdomains of the bacterial membrane, disrupts the functioning of raft-associated bacterial proteins. Small anti-matrix molecules and bacterial membranes aimed at microdomains that initiate biofilm dispersion will certainly become the basis for the development of effective antibiofilm therapeutic drugs.

Keywords: bacterial biofilms; dispersion; anti-matrix molecules

Здоров'я дитини в дзеркалі нумізматики. Повідомлення 2. Історія дитячої хірургії

Резюме. У повідомленні 1 були наведені дефініція нумізматики як історичної науки, аспекти вивчення її складових (монети, медалі, плакети), монети та медалі, на яких зображені міжнародні загальноприйняті символи педіатрії (Гор-на-херд, або Гарпократ, пелікан, що годує своїх пташенят, і флорентійське немовля), підкреслена роль видатних учених та лікарів, які зробили неоцінений внесок у розвиток педіатрії, і вони були подані на нумізматичних матеріалах, коротко висвітлено їх біографії. Підкреслювалося недостатнє сучасне використання засобів нумізматики в справі увічнення пам'яті знаменитих педіатрів. У повідомленні 2 розглядаються питання історії дитячої хірургії за нумізматичними матеріалами, наведені спеціалізовані лікувальні установи Аргентини, Німеччини, Латвії, Литви, Польщі, Португалії, Росії, США, Угорщини, Уругваю, Франції, де проводяться оперативні втручання хворим дітям, висвітлені наукові форуми дитячих хірургів (конгреси, з'їзди, конференції, симпозіуми).

Ключові слова: медицина; дитяча хірургія; історія; нумізматика

Вступ

У попередньому повідомленні 1 йшлося про те, що поява лікарів, які спеціально займалися медичними проблемами лікування дітей, стала повсюдно спостерігатися в цивілізованих країнах на початку XIX століття [1]. Дитяча хірургія має відносно недовгу історію [2–4]. Існують відомості, що в окрему дисципліну дитячої хірургії була вперше виділена із загальної хірургії у Великобританії [5]. Необхідно підкреслити, що розвиток дитячої хірургії став можливим лише після появи дитячої анестезіології [6–8]. Із загальної дитячої хірургії згодом були виділені вузькі спеціальності, які вже мають свої власні історії, — педіатричні кардіохірургія [9], отоларингологія [10], урологія [11], ортопедія [12], торакальна хірургія [13].

Як було сказано в повідомленні 1, однією з форм вивчення історії медицини є нумізматика. Слово «нумізматика» походить від латинського *numisma* («монета»), що означає «звичай, який встановився, громадський порядок, традиція, правова норма». У

зв'язку з цим слово «монета» (одиниця вартості, металевий грошовий знак) стала похідним поняття «повна міра, законна норма». Нумізматика, що зародилася в XIX столітті, є галуззю історичної науки, пов'язаною з економікою, політикою, культурою і правом [14]. До нумізматичних матеріалів належать монети, медалі й плакети (від французького *plakette* — «пластинка», «плак» — «тонкий шматочок металу»). Якнайкраще ілюструють історію педіатрії різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія, або паранумізматики) [15]. Медаль є прообразом пам'ятної (меморіальної) монети [16].

Окремою складовою наукової нумізматики став її медичний розділ [17, 18], в якому монети, медалі й плакети поділяються за тематикою медичних професій, у тому числі педіатрії [19]. Нумізматичні матеріали вважаються одним із найбільш стійких «архівів» історії медицини, які, крім того, зображують сторінки життя і професійну діяльність видатних медиків минулого [20].

Мета роботи: оцінити розвиток світової дитячої хірургії, відображеної на нумізматичних матеріалах. Уперше проаналізовано 84 медалі та плакети, які за багато років становили певний каталог із коротким описом історичних подій. Умовними позначками в даній роботі стали: [●] — медаль, [●*] — медаль з підвіскою, [■] — плакета.

Результати. До засновників дитячої хірургії в Радянському Союзі належить *Терновський Сергій Дмитрович* (1896–1960) (рис. 1, 2), який народився в селі Зюздіно на Вятківщині (Російська імперія), закінчив медичний факультет Московського університету, розробляв проблеми комбустіології, абдомінальної та щелепно-лицевої хірургії в дітей. Фундатором французької дитячої хірургії є *Омбредан Луї* (1871–1956) (рис. 3, 4), який народився, навчався і працював у Парижі (Hôpital Necker). Уродженцем кримської Алушти, випускником Саратовського медичного інституту був знаменитий дитячий хірург *Баїров Гірей Алієвич* (1922–1999) (рис. 5), відомий своїми пріоритетними дослідженнями з вивчення атрезій стравоходу й трахеостравохідних норниць. Французький вчений *Фелізе Жорж-Марі* (1844–1908) (рис. 6) в XIX столітті прославився розробками методів хірургічного лікування кіст у дитячому віці.

Видатним дитячим кардіохірургом був уродженець грузинського Тбілісі, де потім закінчив місцевий медичний інститут, *Бураковський Володимир Іванович* (1922–1994) (рис. 7, 8), який сформувався як всесвітньо відомий фахівець із хірургічного лікування вроджених пороків серця в дітей, при цьому впровадивши в практику метод гіпербаричної оксигенації. Американський хірург, уродженець Каллодена (штат Джорджія), випускник Університету Джона Хопкінса *Блейлок Альфред* (1899–1964) (рис. 9, 10) став розробником операції підключично-легеневого анастомозу для лікування дітей із пульмональною гіпертензією внаслідок вад серця. Фундатором дитячої офтальмології був уродженець Атлантичної Луари *Сурділь Жильбер* (1867–1962) (рис. 11), а піонером дитячої отоларингології — представник Великої Британії *Девід Альберт* (рис. 12).

На нумізматичних матеріалах відображено чималу плеяду дитячих ортопедів. До засновників такої наукової школи спеціалістів, безперечно, належить відомий чеський хірург, уродженець Зенфтенберга (Богемія), випускник Віденського університету *Альберт Едуард* (1841–1900) (рис. 13, 14), який у клініці австрійського Інсбруку першим вивчив механіку дитячих суглобів у нормі та при патології з подальшим оперативним



втручанням для корекції рухів. Народився, навчався і працював у Страсбурзі французький вчений *Беккель Жюль* (1848–1927) (рис. 15, 16), відомий як розробник лікування дітей із рахітом методом остеотомії; австрійський хірург, уродженець швейцарського Цюриха *Бюдінгер Конрад* (1867–1944) (рис. 17) описав у підлітків остеопатію (хондромаліцію) надколінка у вигляді асептичного некрозу суглобового хряща з утворенням крайових остеофітів (вважав це захворювання рецидивуючим спадково обумовленим синовітом із кістозною дегенерацією й фрагментацією надколінка), а ще один австрійський лікар-педіатр *Якш-Вартенхорст Рудольф* (1855–1947) (рис. 18), який вивчав медицину в Празі та Страсбурзі, працював у Празі, Відні й Граці, у 1923 році описав у дітей поліхондропатію, що в 1960 році отримала назву «рецидивуючий поліхондрит».

Видатний німецький ортопед, уродженець Шенбронна (Ротенбург-на-Таубері) *Гессінг Фрідріх Рітер* (1838–1918) (рис. 19–23) був фундатором ортопедичних технологій серед дітей, у своїй практиці широко використовував оперативні (артродез, артропластика) і консервативні (редресация, витягування кінцівок, гіпсові фіксуєчі пов'язки) лікувальні заходи при хворобах

суглобів, запропонував способи лікування соха vara, створив шарнірно-гільзовий ортопедичний апарат для профілактики деформацій суглобів та розвантаження й фіксації нижньої кінцівки. Відомий російський дитячий хірург, уродженець Смоленська, випускник медичного факультету Московського університету *Краснобаєв Тимофій Петрович* (1865–1952) (рис. 24) став основоположником дитячої фтизіоортопедії, автором популярної книги «Кістково-суглобовий туберкульоз у дітей» (1950 р.).

Слід згадати трьох французьких вчених, які зробили суттєвий внесок у розвиток дитячої ортопедії: 1) *Роше Гастон Анрі-Луї* (1876–1957) (рис. 25, 26), який народився в Жиронді (Бордо), де потім навчався і працював у місцевій дитячій лікарні Аргонського двору, обіймав посаду керівника кафедри дитячої та ортопедичної хірургії клініки університету Бордо, розробляв хірургічні методи лікування ювенільного хронічного артрити, кістково-суглобового туберкульозу та артеріїтів кінцівок у дітей; 2) *Інгельранс П'єр* (1898–1980) (рис. 27, 28), дитячий фтизіоортопед, уродженець Лілля, де закінчив медичний факультет місцевого університету, який обіймав посаду завідувача кафедри ортопедії в Сен-



Совері, був обраний головою національного товариства дитячих хірургів, запропонував методи серологічної діагностики захворювань ортопедичного профілю; 3) *Ріфпат Жорж* (1923–2016) (рис. 29), який працював у Ліоні, а від 1959 року — у ревматологічному центрі Сент-Етьєна (університет Ж. Монне), досліджував взаємозв'язок уражень суглобового хряща з мінеральною компактністю кістки, вирішував питання діагностики екзостозів та тендинітів у дітей, розробляв методи лікування ювенільних деформацій хребта.

Фундатор дитячої ортопедії *Турнер Генріх Іванович* (1858–1941) (рис. 30–32) народився в Петербурзі, де закінчив Медико-хірургічну академію, підняв питання покаліченої дитини внаслідок захворювань опорно-рухового апарата, закликав про допомогу їм шляхом ортопедичної реабілітації, а до того існуючий притулок дітей-калік перетворив у «Лікувально-виховний будинок для фізично дефективних дітей» (у 1932 році на його базі засновано інститут). З ініціативи Г.І. Турнера створено Ленінградське товариство дитячих ортопедів. Батько британської педіатрії, уродженець Хайбері (Лондон), випускник медичної школи Кембріджського університету *Стілл Джордж Фредерік* (1868–1941)

(рис. 33, 34) описав дитячий фебрильний артрит (ювенільний ідіопатичний), а відомий чеський дитячий ортопед *Фрейка Бедржих* (1890–1972) (рис. 35, 36), який народився в Утіховіці, закінчив медичний факультет Карлового університету, працював у Братиславі та Брно, а з 1928 року — на медичному факультеті Масариківського університету, де розробляв нехірургічні методи лікування дисплазії кульшових зчленувань у дітей.

Різноманітні оперативні втручання хворим дітям здійснювались і виконуються зараз у спеціалізованих лікувальних закладах Аргентини (рис. 37, 38), Ізраїлю (рис. 39), Латвії (рис. 40), Литви (рис. 41), Німеччини (рис. 42–45), США (рис. 46, 47), Угорщини (рис. 48), Уругваю (рис. 49), Франції (рис. 50–54).

Ще в 1888 році на I медичному конгресі в Брешії виникла необхідність в організації педіатричної асоціації в Італії, яку створено в 1898 році під час III італійського конгресу педіатрів, що відбувся в Турині [21]. Слід зазначити, що за два роки (1900 р.) організовано в Стокгольмі Педіатричне товариство при Шведському товаристві медицини (із 1936 року — Шведська педіатрична асоціація) [22]. Незабаром стали з'являтися науково-





72 [●]



73 [●*]



74 [●]



75 [●*]



76 [●]



77 [●]



78 [●]



79 [●]



80 [●]



81 [●]



82 [●]



83 [●]



84 [●]

практичні організації педіатрів і дитячих хірургів (асоціації, товариства) в Австрії [23], Канаді [24].

Питання хірургічного лікування дітей обговорено на форумах педіатрів (конгреси, з'їзди, конференції, симпозиуми), що відображено на нумізматичних матеріалах, в Австрії (рис. 55), Великій Британії (рис. 56), Греції (рис. 57), Італії (рис. 58, 59), Мексиці (рис. 60), Молдові (рис. 61), Португалії (рис. 62–69), Росії (рис. 70–74), США (рис. 75–77), Угорщині (рис. 78), Франції (рис. 79–83), Чехії (рис. 84).

Висновки

Вивчення сучасної дитячої хірургії неминує призводити до необхідності поглибленої оцінки її історичного розвитку. Як і будь-яка інша медична спеціальність, вона не є з'єднанням готових встановлених істин, а становить собою результат тривалого і складного процесу, коли в кожному відрізку часу вона становить певний етап розвитку знань про хірургічні хвороби дітей. На превеликий жаль, поки що пам'ять про знаменитих дитячих хірургів минулого недостатньо відзначена випуском нумізматичної продукції. Ми сподіваємось на появу нових матеріалів таких малих форм образотворчого мистецтва.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, при цьому автори не отримували від окремих осіб й організацій фінансової підтримки дослідження, гонорарів та інших форм винагород.

Інформація про внесок кожного співавтора: Суняченко О.В. — збір нумізматичного матеріалу і напи-

сання 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. Mahnke C.B. The growth and development of a specialty: the history of pediatrics. *Clin. Pediatr.* 2000. 39(12). 705-714. DOI: 10.1177/00092280003901204.
2. Tosovsky V., Tosovská M.L. History of pediatric surgery in Bohemia. *Rozhl. Chir.* 1974. 53(10). 718-719. PMID: 4605699.
3. Chang J.H. Timelines in the history of pediatric surgery. *J. Pediatr. Surg.* 1986. 21(12). 1068-1072. DOI: 10.1016/0022-3468(86)90010-2.
4. Kuroda T. On the occasion of the 50th anniversary of Japanese society of pediatric surgeons. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 2014. 115(6). 305-309. PMID: 25702508.
5. Spitz L. The history of paediatric surgery in the United Kingdom and the influence of the national health service on its development. *J. Pediatr. Surg.* 2012. 47(1). 29-35. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.014.
6. Ribbink-Goslinga A.M., Molenaar J.C. History of pediatric surgery. *Tijdschr Kindergeneesk.* 1987. 55(4). 117-124. PMID: 3313804.
7. Mai C.L., Firth P.G., Yaster M. History of pediatric anesthesia timeline. *Paediatr. Anaesth.* 2013. 23(1). 1-2. DOI: 10.1111/pan.12094.
8. Cladis F., Yanofsky S. Education in pediatric anesthesiology: The evolution of a specialty. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2019. 57(4). 3-14. DOI: 10.1097/AIA.0000000000000248.
9. 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). 2029-2062. DOI: 10.1017/S1047951117002256.

10. Stool S.E. Evolution of pediatric otolaryngology. *Pediatr. Clin. North Am.* 1989. 36(6). 1363-1369. DOI: 10.1016/s0031-3955(16)36793-1.
11. Ritchey M.L. Pediatric urology: a "grown-up" subspecialty. *J. Urol.* 2012. 187(1). 7-8. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.050.
12. Shulman S.T. A pediatrician's view. On joints and stuff. *Pediatr. Ann.* 2002. 31(6). 339-340. DOI: 10.3928/0090-4481-20020601-03.
13. Chang J.H. Progress in pediatric surgery. Historical aspects. *Prog. Pediatr. Surg.* 1991. 27(1). 5-29. PMID: 1907388.
14. Kunzmann R. The Saint Eligius, his life and work and his traces in numismatics. *Schweiz Arch. Tierheilkd.* 2014. 156(1). 13-16. DOI: 10.1024/0036-7281/a000541.
15. 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).
16. Syniachenko O.V., Smitan S.I., Iermolaieva M.V., Dumansky Yu.V. *Medytsyna. Ukrayina. Numizmatyka [Medicine. Ukraine. Numismatics]. Ternopil': Pidruchnyky i posibnyky*, 2019. 192 p. (In Ukrainian).
17. Allen C.R. A survey of medical numismatics. *Medicina in nummis. JAMA.* 1981. 246(20). 2347-2349. PMID: 7029013.
18. Kay M. Medical numismatics. *Adler Mus. Bull.* 1996. 22(2). 3-6. PMID: 11613550.
19. Tiser H. Themes in our profession on coins and medals. *Ceska Gynekol.* 1986. 51(3). 195-199. PMID: 3521905.
20. Pearn J. Enduring biographic heritage — medical numismatics. *J. Med. Biogr.* 2019. 27(2). 108-115. doi: 10.1177/0967772016676784.
21. Mussa G.C., Pilotti G. Pediatrics in Turin at the end of the 19th century. *Minerva Pediatr.* 1997. 49(9). 433-450. PMID: 9471549.
22. Rabo E. The Swedish Pediatric Associations 1900–1970. *Sven. Med. Tidskr.* 1999. 3(1). 197-212. PMID: 11625673.
23. Lischka A. 160 years of pediatrics in Austria. *Kinderkrankenschwester.* 1997. 16(9). 376-380. PMID: 9397780.
24. Shandling B. History of the Canadian Association of paediatric surgeons. *J. Pediatr. Surg.* 1979. 14(5). 509-510. DOI: 10.1016/s0022-3468(79)80126-8.

Отримано/Received 03.09.2020

Рецензовано/Revised 10.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 14.09.2020 ■

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 2. История детской хирургии

Резюме. В сообщении 1 были представлены дефиниция нумизматики как исторической науки, аспекты изучения ее составляющих (монеты, медали, плакетты), монеты и медали, на которых изображены международные общепринятые символы педиатрии (Гор-па-херд, или Гарпократ, пеликан, кормящий своих птенцов, и флорентийский младенец), подчеркнута роль видных ученых и врачей, которые внесли неоценимый вклад в развитие педиатрии, и они были представлены на нумизматических материалах, кратко освещены их биографии. Подчеркивалось недостаточное современное использование средств

нумизматики в деле увековечивания памяти знаменитых педиатров. В сообщении 2 рассматриваются вопросы истории детской хирургии по нумизматическим материалам, приведены специализированные лечебные учреждения Аргентины, Венгрии, Германии, Латвии, Литвы, Польши, Португалии, России, США, Уругвая, Франции, где проводятся оперативные вмешательства больным детям, освещены научные форумы детских хирургов (конгрессы, съезды, конференции, симпозиумы).

Ключевые слова: медицина; детская хирургия; история; нумизматика

O.V. Syniachenko, M.V. Iermolaieva, 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 2. The history of pediatric surgery

Abstract. Report 1 presented the definition of numismatics as a historical science, aspects of the study of its components (coins, medals, plaques), the images of common international symbols of pediatrics (Har-pa-Khered, or Harpocrates, a pelican feeding its chicks, and Florentine Infant), it was emphasized the role of prominent scientists and doctors who made an invaluable contribution to the development of pediatrics and they were provided on numismatic materials, their biographies were briefly highlighted. The insufficient modern usage of numismatics facilities in perpetu-

ating the memory of famous pediatricians was emphasized. Report 2 considers the questions of the history of pediatric surgery based on numismatic materials, lists the specialized medical institutions in Argentina, Hungary, Germany, Latvia, Lithuania, Poland, Portugal, Russia, the USA, Uruguay, France, where surgical interventions for sick children are carried out, and scientific forums for children surgeons (congresses, congresses, conferences, symposia) are clarified.

Keywords: medicine; pediatric surgery; history; numismatics



УДК 616.9:929]Хавкін

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.8.2020.220354>

Іванько О.Г.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Людина, яка перемогла дві епідемії (до 160-річчя з дня народження епідеміолога В.А. Хавкіна)

Резюме. Метою публікації є запрошення згадати і вшанувати видатного епідеміолога Володимира Ароновича Хавкіна (1860–1930), який народився і навчався в Україні, а працював у Франції, Індії та Великобританії. Згадано видатних учених, які оточували В.А. Хавкіна: Ілля Мечникова, Луї Пастера, Джозефа Лістера. Розроблені та впроваджені в медичну практику В.А. Хавкіним вакцини проти холери та чуми, що врятували багато мільйонів людських життів, з невеликими модифікаціями використовують й понині. Названий на честь В.А. Хавкіна Науково-дослідний інститут мікробіології та епідеміології в м. Мумбаї (Індія) й зараз активно працює у галузі медицини, зокрема над проблемою подолання пандемії COVID-19.

Ключові слова: Хавкін; епідеміолог; вакцина проти холери; вакцина проти чуми

На півдні України, на березі Азовського моря, розташувалось курортне місто Бердянськ. Може бути, що саме завдяки дивовижному морському повітрю, змішаному зі степовими ароматами, або завдяки впливу унікальної етнічної суміші генотипів його жителів (українців, росіян, євреїв, нагайців, греків і багатьох інших) невелике за розмірами місто подарувало та продовжує дарувати світу видатних людей: художників І. Бродського і А. Хорста, музиканта М. Воскресенського, революціонера-альтруїста П. Шмідта, палеонтолога та письменника-фантаста І. Єфремова, голлівудську зірку актрису О. Куриленко. Але найбільшою гордістю міста є Володимир Аронович Хавкін, безстрашний учений-бактеріолог, який уперше у світі розробив і випробував на собі вакцини проти холери і бубонної чуми наприкінці XIX століття, якими у модифікаціях користуються й до нашого часу. Його особиста участь у розробці вакцин і безпосередня робота з вакцинації населення зупинили епідемії «китайської холери» і пандемію чуми на початку XX сторіччя [1].

Метою цієї публікації є запрошення згадати і вшанувати чудову людину — Володимира Ароновича Хавкіна (1860–1930), ім'я якого в Україні, на жаль, незаслужено занурюється в тінь безвісності та стає невпізнаним навіть у середовищі лікарів-професіоналів, а також запастись квантами оптимізму в умовах очікування появи ефективної вакцини проти вірусу COVID-19, пандемія за участю якого ось уже рік вирує на теренах України й усього світу.

Народився Володимир Аронович Хавкін 3 березня 1860 року в бідній єврейській родині, яка все ж дала можливість хлопчикові з видатними здібностями до навчання отримати класичну освіту в Бердянській чоловічій гімназії. Подальшу освіту Володимир продовжив у Новоросійському імператорському університеті в м. Одесі, де познайомився і на багато років отримав протекцію та дружбу професора, в подальшому нобелівського лауреата І.І. Мечникова. Саме Ілля Мечников прищепив учневі любов до мікробіології, яка стане сенсом усього життя молодого дослідника.

© «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: Іванько Олег Григорович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського 29, м. Запоріжжя, 690035, Україна, факс: (061) 224-63-37; e-mail: iog@ukr.net; контактний тел.: +38 (067) 997 12 56.

For correspondence: Oleg Ivanko, MD, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Mayakovsky avenue, 26, Zaporizhzhia, 690035, Ukraine; e-mail: iog@ukr.net; phon: +38 (067) 997 12 56.

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



Володимир Аронович Хавкін



В.А. Хавкін (перший зліва у другому ряду) серед співробітників лабораторії І.І. Мечникова в інституті Л. Пастера, Париж, 1889–1890 роки (з матеріалів музею П. Шмідта, філіалу краєзнавчого музею м. Бердянська)



Будинок колишньої Бердянської чоловічої гімназії (зараз — Бердянський державний педагогічний університет) з погруддям В.А. Хавкіна (фото автора)



В.А. Хавкін власноручно вакцинує індійців



Фото Арона Хавкіна (1814–1887) — батька видатного вченого та дивовижно вціліла надгробна плита з його могили, місце якої втрачене під час промислової перебудови міста (музей П. Шмідта, філіал краєзнавчого музею м. Бердянська)





Науково-дослідний інститут епідеміології та імунології ім. В.А. Хавкіна (Haffkine institute) в м. Мумбаї, Індія, сучасне фото (з матеріалів музею історії м. Бердянська)

У роки навчання в університеті широта натури й відчуття соціальної несправедливості молодого Володимира не вміщуються в рамки академічного студентства, що й приводить його в гуртки підпілля «Народ і воля». Згодом на молодого максималіста чекало закономірне розчарування. Страти народо-вольцями самодержців Росії і їх вищих чиновників породжують у відповідь терор. Бомба з рук Хавкіна так і не полетіла в ціль, але відносини з владою зіпсувала назавжди.

Перебуваючи під наглядом поліції в Бердянську та Одесі, В.А. Хавкін приймає рішення емігрувати з Росії. Врешті-решт він з'являється в Парижі в інституті Л. Пастера на посаді учня бібліотекаря. Але головне — за допомогою І. Мечникова він отримує можливість вечорами працювати в мікробіологічній лабораторії, проводячи експерименти з культурами вібріонів холери. Ці експерименти згодом отримали визнання в науковому світі як метод «хавкінізації». Відкриття полягало в багаторазових посівах культури, що призводило до її старіння і втрати певних властивостей вірулентності, проте не знижувало її імуногенність. Таким чином, у 1892 році вперше у світі з'являється жива вакцина проти холери, яку В.А. Хавкін випробовує на собі, використавши експеримент із самозараженням.

А тим часом у світі лютує холера, яка почалася в 1882 році в Китаї, а згодом поширилася в Індії, Середній Азії і загрожувала всьому світу. Визнання науковою громадськістю Парижа ефективності методу запобігання холері В.А. Хавкіна, однак, не сприяло негайному його практичному впровадженню. Так само, як і пропозиція запровадити вакцинацію в Росії. А ось практична Великобританія, зацікавлена у стабільності своїх південних колоній, запрошує в Індію вченого В.А. Хавкіна із пропозицією одразу ж зайняти посаду головного епідеміолога з широкими повноваженнями в Калькутті,

з якою він погоджується. Далі йдуть дні, місяці та роки напруженої роботи щодо практичної вакцинації населення, результатом якої стали близько 35 млн врятованих життів. Особиста боротьба за ці життя коштувала В.А. Хавкіну захворювання на тяжку тропічну малярію з тяжкими серцевими ускладненнями, замахів на його вбивство, втрати близьких людей.

Наступний виклик стався через 4 роки з моменту початку роботи в Індії, де, до речі, вдячні індійці починають називати В.А. Хавкіна Махатмою (найчоловічнішою людиною) на кшталт Махатми Ганді [2]. У Бомбеї (нині — місто Мумбаї) спалахує епідемія бубонної чуми, яка щодня забирає більше ніж 2000 життів. Махатма В.А. Хавкін віддає всього себе роботі тепер уже протичумної вакцини. І вже через 3 місяці неймовірно складної роботи, яку навіть не витримували його помічники, одержує протичумну вакцину, або «лімфу Хавкіна». Знову робота в польових експедиціях, десятки тисяч власноручно проведених вакцинацій і врешті-решт перемога — епідемія зупинена.

Великобританія та Індія високо оцінили подвиг ученого-українця, як було підкреслено у промові відомого англійського хірурга й засновника антисептики лорда Дж. Лістера на урочистостях на честь В.А. Хавкіна у Лондоні. Пізніше його ім'я було увічнено в назві Науково-дослідного інституту епідеміології та імунології (Haffkine institute, Мумбаї), який інтенсивно працює й понині, зокрема з проблеми подолання пандемії COVID-19 [3].

Помер В.А. Хавкін 26.10.1930 р. у самотності в готельному номері Лозанни (Швейцарія), бо свого житла та власної родини він ніколи не мав. Відомо, що всі зароблені гроші він витрачав на підтримку наукових досліджень і благодійність. У Лозанні він залишився назавжди — далеко від поховань рідних йому людей, але, як Людина світу, Махатма — наш видатний український співвітчизник.

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

Список літератури

1. Jhala H.I., Haffkine W.M.W. *Bacteriologist — a great saviour of mankind*. Haffkine Institute, Bombay. 1967. Vol. 2(7). P. 106-120.
2. Маркиш Д. Махатма. М.: Буки Вебу, 2019. 224 с.
3. Haffkine Institute gets approval for BCG trial. Update May 4, 2020 (<https://www.hindustantimes.com/india-news/haffkine-institute-gets-approval-for-bcg-trial/story>)

Отримано/Received 15.10.2020

Рецензовано/Revised 17.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 19.10.2020 ■

Information about author

Oleg Ivanko, MD, Professor, Head of Department Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: iog@ukr.net; phon: +38 (067) 997 12 56; <https://orcid.org/0000-0001-7655-5529>

Іванько О.Г.

Запорозький державний медичний університет, г. Запоріжжя, Україна

Человек, победивший две эпидемии (к 160-летию эпидемиолога В.А. Хавкина)

Резюме. Целью публикации является приглашением вспомнить и почтить выдающегося эпидемиолога Владимира Ароновича Хавкина (1860–1930), который родился и учился в Украине, а работал во Франции, Индии и Великобритании. Упомянуты выдающиеся ученые, окружавшие В.А. Хавкина: Илья Мечников, Луи Пастер, Джозеф Листер. Разработанные и внедренные в медицинскую практику В.А. Хавкиным вакцины против холеры и чумы, спасшие многие миллионы

человеческих жизней, с небольшими модификациями используют до сих пор. Названный в честь В.А. Хавкина Научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии в г. Мумбаи (Индия) и сейчас активно работает в области медицины, в том числе над проблемой преодоления пандемии COVID-19.

Ключевые слова: Хавкин; эпидемиолог; вакцина против холеры; вакцина против чумы

O.H. Ivanko

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The man who overcame two epidemics (to the 160th anniversary of the birth of V.A. Haffkine)

Abstract. The purpose of the publication is an invitation to honor the name of the brilliant epidemiologist Volodymyr (Waldemar) Haffkine (1860–1930), who was born and studied in Ukraine and worked in France, India and Great Britain. The world known scientists who surrounded V. Haffkine in his practices were Ilia Mechnikov, Louis Pasteur, Joseph Lister. Vaccines against cholera and plague developed and introduced into medical practice by V. Haff-

kine, which saved millions and millions people, are still used today with small modifications. Nowadays, the Haffkine Institute for Training, Research and Testing in Mumbai (India) is actively working in the field of medicine, including the problems of overcoming the COVID-19 pandemic.

Keywords: V. Haffkine; epidemiologist; cholera vaccine; plague vaccine

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 / Берснев В. — 152 с.	200,00
ПО2279	Особенности переходного возраста. Книга для родителей в двух томах. Т. 2 / Берснев 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
ПО2094	Уроки домашнего логопеда: мама учит говорить / Л. Протопович. — 224 с.	51,00
ПО2101	Педиатрия: доклиническая практика / Н.В. Ежова.	61,00

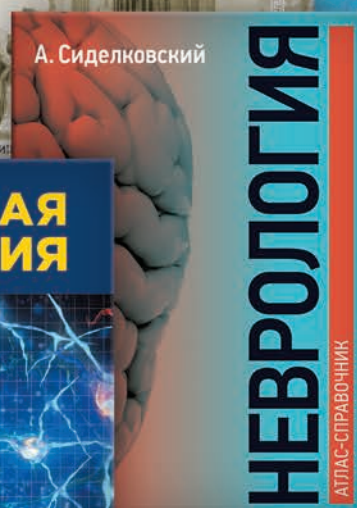
**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
на сайті: www.bookvamed.com.ua**



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

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



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:



Комітету ВР України з питань
здоров'я нації, медичної допомоги
та медичного страхування



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

Організатори:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»,
Київська область, с. Березівка,
вул. Амстердамська, 1

**ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

КРАЇН

« 25 50 »

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

« 250 500 »

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

« 10 000 100 »

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

☎ +38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

☎ +38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA